



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LE MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI  
SIMRI

# Pneumologia Pediatrica

Volume 11, n. 43

Spazio Editoriale  
Spazio in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
Legge 633/78 Fin.  
Dep. 108/99 n. 12  
del 3 giugno 2002

Novità dal Congresso SIMRI 2011

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

*Official Journal  
of the Italian Pediatric  
Respiratory Society*

[www.simri.it](http://www.simri.it)

La casa del bambino allergico <

Le difese dell'apparato respiratorio <

Origine nell'infanzia delle <  
pneumopatie croniche ostruttive:  
il viaggio dei nostri polmoni

Le imbalance dell'epitelio respiratorio nell'asma <

Abstract dal Congresso SIMRI 2011 <

Apparent Life-Threatening Events <  
Linee Guida diagnostico-assistenziali

16 - 18 GIUGNO 2011

**XV** CONGRESSO  
NAZIONALE  
della Società Italiana per le  
Malattie Respiratorie Infantili  
S I M R I

 Primula





**INDICE****SUMMARY**

Editoriale	3
<i>View point</i>	
La casa del bambino allergico	5
<i>The house of the allergic child</i>	
<i>G. Tezza, E. Cattazzo, A.L. Boner</i>	
Le difese dell'apparato respiratorio	15
<i>The defence mechanisms of respiratory system</i>	
<i>G.L. Marseglia, A. Licari</i>	
Origine nell'infanzia delle pneumopatie croniche ostruttive: il viaggio dei nostri polmoni	21
<i>Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease: the journey of our lungs</i>	
<i>M. Berardi, F. Cattelan, A. Barlotta, S. Carraro, E. Baraldi</i>	
Le imbalance dell'epitelio respiratorio nell'asma	27
<i>Respiratory epithelium imbalance in asthma</i>	
<i>F. Cardinale, D. Posa, I. Chinellato, M.F. Mastrototaro, A. Cappiello, F. Carella, N. Longo, P. Piccarreta</i>	
Abstract dal Congresso SIMRI 2011	35
<i>Abstracts from SIMRI 2011</i>	
Apparent Life-Threatening Events Linee Guida diagnostico-assistenziali	51
<i>Apparent Life-Threatening Events Diagnostic care Guidelines</i>	
<i>R. Piumelli, R. Longhi</i>	
Congressi	68
<i>Congresses</i>	
Articoli del prossimo numero	72
<i>Forthcoming articles</i>	

# Pneumologia Pediatria

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

**Volume 11, n. 43 - Settembre 2011**

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

*Direttore scientifico*  
Renato Cutrera (Roma)

*Codirettori scientifici*  
Franca Rusconi (Firenze)  
Francesca Santamaria (Napoli)

*Segreteria scientifica*  
Francesco Paolo Rossi (Roma)

*Comitato editoriale*  
Mauro Baldini (Ravenna)  
Eugenio Baraldi (Padova)  
Angelo Barbato (Padova)  
Filippo Bernardi (Bologna)  
Angelo Capristo (Napoli)  
Fernando Maria de Benedictis (Ancona)  
Ahmad Kantar (Misurina, Belluno)  
Diego Peroni (Verona)  
Lydia Pescolliderung (Bolzano)  
Massimo Pifferi (Pisa)  
Giovanni A. Rossi (Genova)  
Luigi Terracciano (Milano)

*Gruppo Allergologia*  
coord. Gianluigi Marseglia (Pavia)

*Gruppo Disturbi respiratori nel sonno*  
coord. Luigia Brunetti (Bari)

*Gruppo Educazione*  
coord. Stefania La Grutta (Palermo)

*Gruppo Endoscopia bronchiale e  
delle Urgenze respiratorie*  
coord. Fabio Midulla (Roma)

*Gruppo Fisiopatologia respiratoria*  
coord. Marcello Verini (Chieti)

*Gruppo Riabilitazione respiratoria*  
coord. Giancarlo Tancredi (Roma)

*Gruppo Infettivologia*  
coord. Mario Canciani (Udine)

*Direttore responsabile*  
Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2011 by Primula Multimedia

*Editore*  
Primula Multimedia S.r.L.  
Via G. Ravizza, 22/b  
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto  
Tel. 050 9656242; fax 050 3163810  
e-mail: info@primulaedizioni.it  
www.primulaedizioni.it

*Redazione*  
Massimo Piccione

*Realizzazione Editoriale*  
Primula Multimedia S.r.L.

*Stampa*  
Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



## Domanda di ammissione per nuovi Soci

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

### DATI PERSONALI

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

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea \_\_\_\_\_

Specializzazioni \_\_\_\_\_

Altri titoli \_\_\_\_\_

### CATEGORIA

Universitario  Ospedaliero  Pediatra di libera scelta

### QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario  Professore Associato  Ricercatore  Altro \_\_\_\_\_

### QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello  Dirigente di 1° Livello  Altro \_\_\_\_\_

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

Data \_\_\_\_\_ Firma del Richiedente \_\_\_\_\_

Soci presentatori (cognome e nome) \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

1) \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

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

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

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

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

Cari colleghi,

questo è un numero veramente speciale, dove spero ognuno di voi possa trovare qualcosa di interessante.

Non è un numero monografico, ma contiene alcune "perle" provenienti dal nostro 15° Congresso Nazionale che si è svolto a Catania dal 16 al 18 giugno, sotto la guida ospitale, attenta e sempre presente dal professor Mario La Rosa e con la regia dei Presidenti (in carica ed eletto), rispettivamente professor Giovanni Rossi e professor Eugenio Baraldi.

Gli interventi dei vari relatori sono stati di pregio e di alto valore culturale e scientifico. È stato difficile quindi effettuare una selezione, dal momento che la quasi totalità meritava la pubblicazione e una grande visibilità, ma la scelta è stata fatta anche in base agli argomenti trattati, cercando di interessare sia i ricercatori, sia i clinici di "corsia" sia i clinici del territorio.

Eccomi allora a proporvi la lettura di un articolo sulle alterazioni dell'epitelio bronchiale nell'asma, trattato in modo magistrale dall'amico Fabio Cardinale. L'articolo è apparentemente interessante solo per i ricercatori, ma permette di capire la fisiopatologia della malattia ed è quindi di grande interesse anche per i clinici.

Il secondo articolo viene da una lettura del professor Attilio Boner dal titolo "La casa del bambino allergico". Le migliori evidenze disponibili a livello di Letteratura scientifica per fornire consigli a chi cura i bambini allergici e ai loro familiari.

Articolo da segnalare è quello del professor Gian Luigi Marseglia sulle difese del sistema respiratorio. Una corretta e approfondita informazione sui meccanismi di difesa permetterà di comprendere meglio i meccanismi fisiopatologici che si verificano in corso di malattie dell'apparato respiratorio.

Il professor Eugenio Baraldi, con il suo gruppo, ha presentato una relazione sull'origine in età pediatrica delle malattie croniche dell'adulto. Questa lettura ci apre al problema della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), patologia fumo-correlata certamente, ma che presenta decorso e fenotipo a volte molto diversi tra i vari pazienti. Forse da pediatri potremmo fare di più nella prevenzione della BPCO.

In questo numero sono presenti inoltre alcune brevi sintesi delle migliori presentazioni di abstract/poster al Congresso SIMRI 2011.

Il fascicolo è completato da una Linea Guida sul bambino con ALTE, coordinata da Raffaele Piumelli e alla quale hanno partecipato numerosi specialisti di differenti discipline. Tra questi sono ovviamente presenti soci della SIMRI, che si occupano particolarmente di tale patologia. Un episodio di ALTE genera grande preoccupazione nei genitori e nei pediatri che si prendono carico dei piccoli pazienti. Avere la disponibilità di Linee Guida in lingua italiana, chiare e aggiornate, permette di fornire un trattamento adeguato a ogni bambino in ogni regione italiana. La Linea Guida è stata approvata dalla Società Italiana di Pediatria e della Commissione Linee Guida del Ministero della Salute.

Spero che il numero risulti interessante e di facile lettura a tutti voi.

Un cordiale saluto

*Renato Cutrera*



## Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

### NORME GENERALI

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

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 1.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

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

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

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

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

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

**Figure** vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif, jpg* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario,

non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

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

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

*articoli e riviste:*

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

*libri:*

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

*capitoli di libri o atti di Congressi:*

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

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

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

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

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

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

### RICHIESTA ESTRATTI

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

### ABBONAMENTI

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

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

**Primula Multimedia S.r.L.**  
**Via G. Ravizza, 22/b**  
**56121 Pisa - Loc. Ospedaletto**

Giovanna Tezza, Elena Cattazzo, Attilio L. Boner

Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona, Policlinico "GB Rossi"

# La casa del bambino allergico

## *The house of the allergic child*

**Parole chiave:** profilassi ambientale, allergeni, acaro della polvere domestica, agenti inquinanti, stress

**Keywords:** *environmental prophylaxis, allergens, house dust mite, pollutants, stress factors*

**Riassunto.** Il bambino trascorre la maggior parte del suo tempo in casa, pertanto questa deve essere oggetto di particolare attenzione, soprattutto quella dei bambini allergici. In casa si trovano allergeni di acari, cane, gatto e muffe, ma anche agenti inquinanti dell'ambiente interno ed esterno, tutti in grado di incidere negativamente sulla sintomatologia allergica. A tal proposito l'American College of Asthma Allergy and Immunology suggerisce una serie di accorgimenti specifici per ogni stanza della casa che si sono dimostrati efficaci nel controllo della sintomatologia allergica al pari della terapia farmacologica. La casa non deve essere intesa solamente come una semplice struttura in cui abitare, la "house" degli inglesi, ma anche il luogo in cui si instaurano i rapporti affettivi del bambino. Incapacità di rilassarsi, divorzi e separazioni, stress o situazioni in cui la madre subisce delle violenze o traumi, sono tutti in grado di influire negativamente sulla sintomatologia asmatica. È necessario quindi trasformare la "house" del bambino allergico in una "home" in cui oltre alla semplice profilassi ambientale si crei un ambiente il più sereno ed accogliente possibile.

*Accettato per la pubblicazione il 4 agosto 2011.*

Corrispondenza: Attilio L. Boner, Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", Piazzale A. Scuro 10 - 37100 Verona  
e-mail: attilio.boner@univr.it

La casa è l'ambiente nel quale il bambino trascorre la maggior parte del proprio tempo. Secondo alcune stime il bambino tra i 2 e i 6 anni vi trascorre dodici ore al giorno, di cui sette in camera da letto [1]. Altri studi stimano che il bambino trascorra il 90% del suo tempo in ambienti chiusi [2] e più il bambino è piccolo più trascorre il proprio tempo in casa. Pertanto, la casa di tutti i bambini e in particolare dei bambini allergici deve essere oggetto di particolare attenzione.

### Allergeni ed inquinanti dell'ambiente domestico

Gli allergeni tipici dell'ambiente domestico sono l'acaro della polvere, allergeni di animali domestici come cane e gatto, muffe e scarafaggi [3]. Insieme a questi sono presenti anche agenti inquinanti non meno pericolosi di quelli atmosferici come polveri sottili, monossido di carbonio, biossido d'azoto, ozono e fumo di sigaretta di seconda e terza

mano, prodotti da vecchie cucine a gas, forni a legna, caminetti e attività domestiche di pulizia che risospingono la polvere nell'aria. Nella *Tabella 1* sono riportati gli agenti principali che possono essere trovati tra le mura domestiche.

### Insidie che si possono nascondere nell'ambiente domestico

#### Stress e conflitti familiari

Anche nelle relazioni interpersonali vi possono essere vari fattori stressanti che predispongono ad un rischio maggiore di sviluppare asma. Su una popolazione adulta è stato dimostrato che per ogni deviazione standard di aumento di stress al lavoro o incapacità di rilassarsi al rientro in casa il rischio di sviluppare asma aumenta del 40% con un rischio relativo (RR) rispettivamente di 1,46 e 1,39 [4]. In Italia il 40% delle coppie si separa prima del compimento del primo anno di vita del bambino esponendolo a stress e aumentando il rischio che

Tabella 1 Principali allergeni e inquinanti domestici.

Agenti inquinanti	Allergeni
Polveri sottili	Forfora di animali: cani, gatti
Biossido d'azoto	Acari della polvere
Fumo di sigaretta	Scarafaggi
Ozono	Roditori: topi, ratti
	Muffe

sviluppi dermatite atopica: fino all'età di 4 anni i bambini hanno una probabilità di sviluppare dermatite atopica attorno al 20% ma in caso di divorzio o separazione dei genitori il rischio aumenta oltre il 30% (RR=1,86) [5]. Infatti in caso di separazione il bambino può ricevere meno attenzioni da parte dei genitori ed essere posto nel cosiddetto "conflitto di lealtà", in cui uno o entrambi i genitori chiedono al figlio di scegliere da che parte stare in un contesto in cui non esiste una reale possibilità di scelta né di non scelta [6]. Al contrario, in caso di morte di uno dei genitori la probabilità di sviluppare dermatite atopica scende attorno al 15% con un rischio relativo che per i primi due anni d'età è di 0,67 e nella fascia d'età tra i due e i tre anni è pari a 0,44 [5] perché in situazioni come queste il bambino riceve più cure e attenzioni.

L'esposizione ad eventi stressanti provoca l'attivazione sia del sistema colinergico sia del sistema adrenergico con immissione in circolo di grandi quantità di catecolamine, e la loro deplezione pone le basi per un effetto *rebound* del sistema colinergico su quello adrenergico in grado di generare broncocostrizione [7]. Inoltre i glucocorticoidi rilasciati dal surrene in condizioni di stress cronico influenzano l'attività dei linfociti T helper inibendo la produzione di IL-1, IL-2 e IFN- $\gamma$  con uno sbilanciamento della risposta immunitaria in favore dell'atopia [8]. Infine, anche il sistema immunitario gioca un ruolo fondamentale poiché lo stress provoca una diminuzione dei livelli di attività delle cellule natural killer e un aumento del rilascio di superossido dismutasi dai neutrofili [9].

Anche elevati livelli di stress nei genitori influenzano la risposta immunitaria che s'innescano fin dalle prime epoche di sviluppo prenatale e nei primi anni di vita del bambino [10]. Infatti i bambini che nei primi due anni di vita sono esposti ad un elevato livello di stress dei genitori hanno un rischio raddoppiato (RR=2,03) di avere IgE elevate e una risposta proliferativa dei linfociti dopo stimolo con

gli allergeni dell'acaro più elevata del 50% rispetto ai controlli (RR=1,51) [11].

Particolare attenzione meritano le condizioni di violenza. Le donne che subiscono traumi interpersonali durante tutto il corso della loro vita [12], che sono circa il 12%, così come le donne che subiscono violenza da parte del partner [13], hanno un rischio raddoppiato di partorire un bambino con un livello elevato di IgE, predittivo dello sviluppo d'asma. Infatti bambini con precoci episodi di respiro sibilante presentano IgE più elevate durante il primo mese di vita e all'età di sei anni presentano già sintomi di asma [14-15].

Infine anche lo sviluppo di sintomi da disturbo d'ansia generalizzata, di comportamento ossessivo e compulsivo o di sintomi depressivi durante la gravidanza raddoppia il rischio (RR 1,68) che il bambino sviluppi asma a sette anni [16].

Al contrario delle situazioni stressanti, le coccole e i baci esercitano un effetto protettivo nei confronti della liberazione di mediatori dalle mast cellule [17]. L'effetto delle cure materne è stato studiato molto attentamente nei topi. Infatti alcune femmine assumono spontaneamente dopo il parto un atteggiamento definito "licking, grooming and arching back nursing", altre invece semplicemente allattano. Nei topolini in cui le madri erano solite leccare, pulire il piccolo e inarcarsi questo atteggiamento induceva nel piccolo un'attenuazione della paura di fronte a situazioni nuove influenzando sia lo sviluppo del sistema GABAergico [18] sia l'espressione dei geni che regolano la risposta allo stress [19].

### Detergenti chimici e materiale sintetico

Durante la vita fetale e nel primo anno di vita il bambino è particolarmente vulnerabile, infatti i bambini che nascono in case sono state sottoposte ad attività di ritinteggiatura, rifacimento di pavimenti o acquisto di mobili, hanno una probabilità di sviluppare sintomatologia allergica attorno al 17% e di dermatite atopica intorno al 20% con un rischio relativo quasi raddoppiato in entrambi i casi. Tali attività infatti provocano una maggiore esposizione a particelle organiche volatili (VOCs) [20]. Anche l'utilizzo di detergenti spray in gravidanza è stato associato con un rischio relativo da due a quattro volte più elevato per lo sviluppo di respiro sibilante persistente [21-22] e sette volte più alto per l'eczema atopico [23]. Tali sostanze esercitano il loro effetto negativo sia nel periodo pre-natale interferendo con lo sviluppo dell'apparato respiratorio,



sia dopo la nascita per l'esposizione diretta [25]. Un'altra insidia è rappresentata dai tessuti sintetici. Infatti se un bambino fin dalla nascita dorme in un sacco nanna (utilizzato per la prevenzione della morte in culla) in tessuto sintetico ha un rischio di quattro volte (RR=4,33) più elevato di avere respiro sibilante all'età di sette anni e di tre volte maggiore di sviluppare asma grave con respiro sibilante notturno (RR=3,35) [24-25]. Inoltre se il bambino dorme su un cuscino sintetico ha un rischio più che raddoppiato (RR=2,5) di sviluppare respiro sibilante all'età di sette anni ma tale rischio sale a cinque volte (RR=5,2) se oltre al cuscino ha avuto anche la coperta sintetica [26-28]. La differenza tra i vari tessuti risiede innanzitutto nella trama di cui sono costituiti: il tessuto sintetico ha una trama più larga che permette il passaggio di una maggiore quantità di acari ed allergeni di cane e gatto. Inoltre il tessuto sintetico rilascia sostanze organiche che portano ad una maggiore permeabilità della mucosa delle vie respiratorie [26].

### Che cosa fare nelle stanze delle case?

La pulizia e la cura delle stanze di casa sono elementi fondamentali quanto la terapia farmacologica. L'American College of Asthma, Allergy and Immunology ha pubblicato sul suo sito ufficiale ([www.acaai.org](http://www.acaai.org)) delle semplici regole per la gestione delle stanze della casa di un bambino allergico.

#### La cameretta

Le misure di profilassi ambientale portano ad un miglioramento della sintomatologia asmatica. Questo è stato dimostrato attraverso una correlazione positiva tra corretta profilassi e riduzione del numero di giorni in cui il bambino presenta respiro sibilante o affaticamento durante il gioco, diminuzione del numero di risvegli notturni, un numero minore di giorni persi di scuola e una riduzione del numero dei giorni in cui i genitori devono cambiare programmi. In particolare, si ha una riduzione di oltre il 13% di visite non programmate, di oltre il 19% di giorni in cui il bambino sta male e di oltre il 20% di giorni persi di scuola [29]. Tali effetti sono del tutto paragonabili a quelli che si ottengono con l'utilizzo di corticosteroidi per via inalatoria [30]. Nonostante questo solo il 60% dei genitori le mette in atto [31].

La *Tabella 2* riassume le principali regole comportamentali da seguire per la profilassi ambientale [32]. Cuscini, materassi, trapunte e coperte devono essere rivestite di un tessuto antiacaro e traspirante e tali procedure vanno messe in atto per tutti i letti presenti nella cameretta così come nel letto dei genitori se il bambino è solito dormire con loro. Lenzuola e federa vanno lavati ogni settimana a 60° perché gli acari non muoiono a temperature più basse, mentre copricuscino, coprimaterasso, copritrapunta e coperta vanno lavati ogni due mesi sempre a 60° per impedire la crescita degli acari su tessuto barriera. L'utilizzo del coprimaterasso e della federa antiacaro ha un effetto positivo non solo sull'asma ma anche sulla dermatite atopica, forse anche indipendentemente dalla sensibilizzazione agli acari. Infatti si riduce di ben quattro volte la probabilità di trovare acari all'interno del materasso [33] e sia la sintomatologia asmatica sia la dermatite atopica migliorano. Nella dermatite atopica esiste infatti una ridotta attività dell'effetto barriera dello strato corneo della cute. Tale effetto barriera viene ulteriormente ridotto dal contatto con gli allergeni degli acari che essendo proteasi contribuiscono alla digestione delle proteine cutanee coinvolte nei legami tra i corneociti [34].

**Tabella 2** Principali regole di profilassi ambientale domestica. HEPA, High efficiency particulate air.

- Rivestire materasso, cuscino e coperte
- Lavare lenzuola e federa ogni settimana con acqua calda
- Rimuovere i tappeti
- Trattare i tappeti con vapore
- Ridurre al minimo il mobilio rivestito
- Tenere gli oggetti su cui si può accumulare la polvere in armadi chiusi
- Usare aspirapolveri ad alta efficienza HEPA
- Sostituire le tende con veneziane o tende lavabili
- Rimuovere i pupazzi di peluche o lavarli dopo aver ucciso gli acari tramite congelamento

I tappeti devono essere rimossi mentre la moquette deve essere pulita una volta al mese con il vapore perché impedisce la crescita degli acari. In uno studio infatti è stato dimostrato che nelle moquette non trattate in quattro mesi gli acari crescono passando da undici acari, nel primo mese, a ben 185 [35].

Infine il bambino non deve dormire con gli animali di peluche che sono un'altra fonte di esposizione agli allergeni perché tale abitudine aumenta del 45% le probabilità di sviluppo di allergia agli acari (RR= 1,45) [36].

### La cucina

Pulire la cucina è importante perché la sensibilizzazione agli allergeni può avvenire non solo attraverso l'esposizione orale ma anche attraverso la cute. Infatti è stato dimostrato che bambini che non hanno mai assunto arachidi prima dei dodici mesi, ma che vivono in case in cui tale alimento è abitualmente consumato, hanno un rischio più elevato di sviluppare allergia grazie ad un meccanismo di sensibilizzazione per il passaggio dell'allergene attraverso la cute [37].

In cucina devono essere presenti cappe ben funzionanti per ridurre le concentrazioni di biossido d'azoto (NO<sub>2</sub>), prodotto dalle cucine a gas, e quelle del fumo di sigaretta; infatti l'esposizione ad elevate concentrazioni di NO<sub>2</sub> raddoppia il rischio (RR= 1,75) di sviluppare sintomatologia asmatica [38].

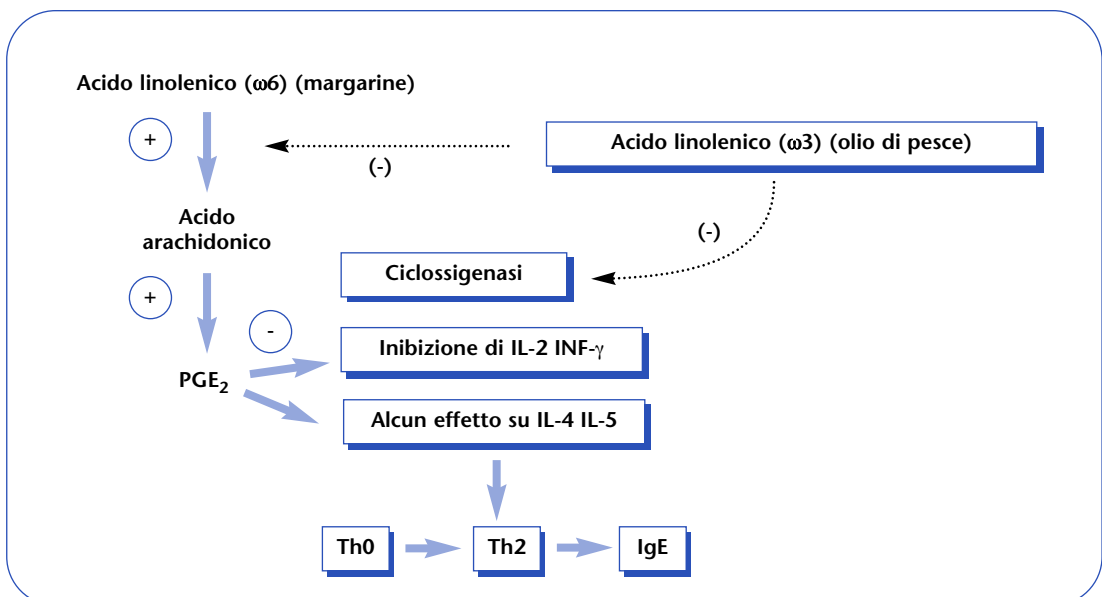
Anche le pietanze preparate in cucina hanno un ruolo importante. La mamma deve consumare pesce durante la gravidanza perché questa abitudine riduce del 27% la probabilità che il bambino sviluppi dermatite atopica, del 32% la probabilità di allergia agli acari e del 45% di sviluppare asma [39];

ed è importante che anche il bambino lo consumi perché si riduce del 75% la probabilità che sviluppi iperattività delle vie aeree e respiro sibilante [40], del 55% la probabilità di rinite allergica [41] e del 24% di avere eczema atopico [42]. Il pesce contiene acidi grassi ω3 polinsaturi, come l'acido linolenico, che inibiscono la formazione di acido arachidonico e l'attivazione della ciclossigenasi bloccando quindi la formazione di prostaglandine, di IL-4 e IL-5 e di conseguenza di un pattern immunologico sbilanciato verso un fenotipo Th2 (Figura 1).

Anche scegliere cibi appartenenti alla dieta mediterranea già durante la gravidanza riduce dal 46 [43] al 78% le probabilità che il bambino sviluppi respiro sibilante persistente, del 70% le probabilità di sviluppare respiro sibilante su base atopica e complessivamente la probabilità di atopia si riduce del 45% [44]. Infatti i cibi della dieta mediterranea hanno un elevato contenuto di sostanze a marcata attività antiossidante come la vitamina E, vitamina C, fitati, fenoli, carotenoidi, flavonoidi e selenio [45]. In particolare il consumo di uva rossa, grazie all'elevato contenuto di resveratrolo, ad azione antiossidante, riduce dell'81% le probabilità di sviluppare respiro sibilante [46].

### Il salotto

Le piante ornamentali che si possono trovare in salotto, come il *Ficus benjamina*, la yucca, l'edera e



**Figura 1** Acidi grassi polinsaturi e citochine. IFN, Interferone; IL, Interleuchina; PGE, Prostaglandina; IgE, Immunoglobina E; Th, Linfocita T Helper.

la palma rappresentano una fonte di allergeni. È stato dimostrato che soggetti con rinite allergica non sensibilizzati sviluppavano allergia dopo un periodo di esposizione a tali piante che migliorava in seguito alla rimozione delle stesse [47]. L'allergene è rappresentato dalla linfa lattea delle foglie: tramite l'acqua la linfa si diffonde in tutta la foglia, per osmosi l'allergene viene a trovarsi in superficie e si mescola con la polvere della casa diventando così respirabile [48].

Il salotto inoltre può essere il luogo in cui il bambino è esposto al fumo passivo con una probabilità che varia in base alla composizione del nucleo familiare: si passa dal 33% di probabilità se il bambino vive con i genitori a oltre il 50% se vive con i nonni [49]. L'effetto dannoso del fumo di sigaretta è sottolineato dal fatto che se un bambino affetto da dermatite atopica ha anche una madre fumatrice la probabilità di sviluppare asma aumenta di circa l'80% mentre se la madre non fuma il rischio si abbassa intorno al 50% [50]. Inoltre l'esposizione combinata di acari e fumo passivo incrementa il rischio di respiro sibilante da oltre cinque volte (RR=5,8) per concentrazioni di acari inferiori a 2.000 ng/mg di polvere, fino a trenta volte (RR=30,8) per concentrazioni maggiori [51]. Pulire il salotto con un'aspirapolvere ad alta efficienza riduce del 25% le probabilità di avere dermatite atopica (RR=0,75) [52].

Infine non va dimenticato il fumo di terza mano ovvero quelle tossine del fumo di sigaretta che si depositano su ogni superficie all'interno delle case, nella polvere libera ma anche come composti volatili che permangono nelle abitazioni per giorni, settimane e mesi [53].

Anche la presenza del televisore in salotto può essere un fattore di rischio per lo sviluppo d'asma. Infatti bambini che all'età di tre anni non hanno sintomi d'asma ma trascorrono più di due ore al giorno a guardare la televisione hanno una probabilità aumentata dell'80% (RR=1,80) di sviluppare asma all'età di undici anni [54].

### Il bagno

Il bagno va tenuto pulito e ventilato, soprattutto dopo la doccia. Gli ambienti umidi, infatti, predispongono alla crescita di muffe in grado di esacerbare la sintomatologia asmatica: un bambino che vive in una casa in cui sono presenti muffe ha un rischio aumentato di quattro volte (RR=3,95) di sviluppare ipereattività bronchiale [55], sette volte

maggiore (RR=7,1) di sviluppare asma, [56] di due volte aumentato (RR=2,3) per lo sviluppo di dispnea e infine un aumento di probabilità del 60% di avere tosse produttiva (RR=1,60) [57]. Infatti i componenti principali della parete batterica, i glucani, hanno proprietà irritanti e immunosoppressive in grado di provocare ipereattività bronchiale [58]. Infine fare il bagnetto almeno una volta al giorno al bambino riduce del 63% (RR=0,37) la probabilità di comparsa di eczema atopico [58].

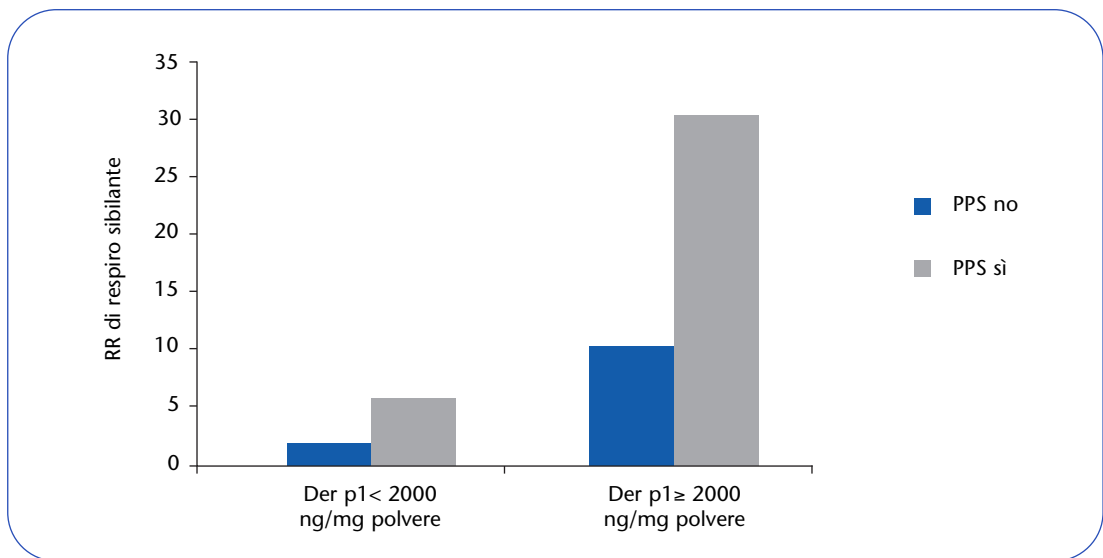
### Garage e seminterrati

Pulire spesso e conservare legna e vegetali in luoghi differenti dalla casa aiuta a ridurre l'esposizione a muffe, in particolare all'*Alternaria alternata*, saprofito che si trova tipicamente in terreni e piante, che raggiunge la concentrazione di picco massimo nei mesi autunnali. L'esposizione all'*Alternaria* all'interno delle abitazioni è molto comune ed è stata associata allo sviluppo di asma sia nei soggetti atopici [59] sia nei soggetti non atopici perché le muffe contengono altre sostanze biologicamente attive in grado di indurre una risposta infiammatoria ed immunologica non IgE mediata [60].

Le automobili rappresentano un'altra possibile fonte di allergeni di cane, gatto e acari della polvere, trasportati dalle case all'interno delle auto attraverso gli abiti. Infatti nel 72% di campioni di polvere prelevati da abitazioni si riscontra una concentrazione di allergene dell'acaro (Der p1) maggiore di 2 µg/grammo di polvere e la stessa concentrazione è presente nel 23% dei campioni di polvere prelevati dalle automobili. Lo stesso accade per l'allergene del gatto (Fel d1): l'88% dei campioni di polvere ha una concentrazione di allergene maggiore di 8 µg/grammo di polvere, e il 31% delle automobili ha la stessa quantità media di allergene [61]. Pertanto i bambini allergici ad acari della polvere e sensibilizzati agli allergeni di animali domestici possono subire riacacerbazioni asmatiche anche solo salendo nelle auto di amici o compagni di scuola che a casa posseggono cani o gatti (Figura 2).

### Nelle immediate vicinanze della casa

È importante che il bambino pratichi molta attività fisica perché è stato dimostrato che l'insorgenza di asma in adolescenza è più frequente in coloro che praticano meno sport [62]. Infatti lo scarso esercizio fisico porta ad un incremento del peso corporeo che predispone allo sviluppo di asma: per ogni



**Figura 2** Rischio relativo (RR) per lo sviluppo di respiro sibilante in seguito ad esposizione a fumo passivo (Postnatal Parental Smoking, PPS) e acari della polvere (*Dermatophagoides pteronissinus*, Der p1). Modificata da [51].

punto di incremento dell'indice di massa corporea (BMI) la probabilità di sviluppare asma sale del 6% [63] e per ogni unità di incremento del rapporto peso su lunghezza il rischio di sviluppare respiro sibilante ricorrente aumenta del 45% (RR = 1,45) [64]. Inoltre la percezione della sintomatologia asmatica è soggettiva e influenzata dal grado di allenamento del paziente in quanto l'esercizio fisico è in grado di innalzare la soglia di percezione della sintomatologia coinvolgendo modificazioni di chemocettori cerebrali [65] ed è in grado di indurre escursioni della gabbia toracica più ampie e quindi maggiori capacità ventilatorie [66]. I benefici dell'attività fisica si ripercuotono anche sulla funzionalità polmonare ritardandone il declino tipico dell'età avanzata: soggetti che praticano meno attività fisica riportano una riduzione del FEV<sub>0,75</sub> maggiore rispetto a chi ne pratica di più [67].

Anche la presenza di strade trafficate con semafori vicine a casa porta ad un rischio più che raddoppiato (RR = 2,5) di sviluppare respiro sibilante. I livelli di polveri sottili e monossido di carbonio sono infatti più elevati nelle zone in prossimità di semafori, perché fermare e far ripartire il veicolo implica operazioni di accelerazione e decelerazione che portano a una più alta emissione dei gas di scarico. Per quanto riguarda la distanza della casa dalla strada è stato dimostrato che i bambini che vivono a meno di 50 metri da una strada trafficata e con semafori hanno un rischio tre volte più elevato di presentare respiro sibilante

rispetto a coloro che vivono a più di 400 metri da una strada [68].

Infine secondo il modello biopsicosociale dell'asma, fattori stressanti come liti tra vicini influiscono negativamente sulla patologia asmatica, aumentando il numero di giorni in cui il bambino riferisce sintomi d'asma agendo attraverso un meccanismo comportamentale tale per cui i bambini tendono a fare proprie le abitudini comportamentali degli adulti che li circondano [69].

### Che ruolo hanno l'esperto e l'educatore?

Dal 1991 in Francia è nata una nuova figura professionale conosciuta come "Consulente Medico dell'Ambiente Interno" il cui compito è quello di far visita nelle case di pazienti allergici e aiutare ad aderire in maniera adeguata alle misure di profilassi ambientale. In uno studio è stato dimostrato che quando i consigli del medico sono associati a quelli del consulente l'adesione è migliore, i livelli di acaro all'interno dei materassi e nei tappeti diminuiscono molto [70] e infine si registrano 24 giorni in più all'anno liberi da malattia [71-72]. In un lavoro sull'asma grave redatto da Bush e da numerosi esperti allergologi su diciassette voci bibliografiche tredici riguardano tutte l'ambiente [73]. Pertanto, soprattutto nei pazienti con asma grave e difficile da trattare, prima di incrementare la dose dei farmaci, in particolare dei corticosteroidi, è preferibile mettere in atto tutte le misure di profilassi [73].

L'introduzione di nuove figure di riferimento per famiglie con bambini asmatici ha aiutato a ridurre anche il tasso di ospedalizzazione dei bambini. Per di più i protocolli più accreditati per la valutazione del bambino con asma grave prevedono come primo passo l'ispezione della casa da parte di un'infermiera. Con tale approccio si è visto che solo il 25% dei bambini ha effettivamente bisogno di un ricovero per eseguire una broncoscopia, mentre negli altri casi è possibile mettere in atto altre misure come il colloquio con uno psicologo (56% dei casi), allontanare animali domestici cui il bambino è allergico (46%), mettere in atto in modo corretto le misure ambientali (33%) ed eliminare l'esposizione al fumo di sigaretta (30%) [74-75].

L'utilità e l'applicazione delle misure ambientali che impediscono la crescita delle muffe nelle case è già citata nell'Antico Testamento in cui si suggerivano delle misure più drastiche per il controllo ambientale che arrivavano addirittura alla demolizione della casa se questo fosse stato un modo per risolvere definitivamente il problema [76].

In conclusione parlare di casa dei bambini, in particolare modo quella degli allergici, significa trasformare l'ambiente in cui vivono e passano la maggior parte del tempo da una semplice costruzione a un ambiente accogliente, sereno e attento alla salute del più piccolo; in altri termini si potrebbe dire che è necessario trasformare la "house" in "home". Lo stesso Edgar Guest, poeta inglese, afferma "it takes a heap of living in a house to make it a home" [77].

## Bibliografia

1. McCormack MC, Breyse P, Matsui E, et al. *Indoor particulate matter increases asthma morbidity in children with non-atopic and atopic asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 106: 308-315.
2. Dörre WH. *Time – activity – patterns of some selected small groups as a basis for exposure estimation: a methodological study*. J Expo Anal Environ Epidemiol 1997; 7: 471-491.
3. Diette GB, McCormack MC, Hansel NN, et al. *Environmental issues in managing asthma*. Resp Care 2008; 53: 602-617.
4. Loerbroks A, Gadinger MC, Bosch JA, et al. *Work-related stress, inability to relax after work and risk of adult asthma: a population-based cohort study*. Allergy 2010; 65: 1298-1305.
5. Bockelbrink A, Heinrich J, Schäfer I, et al. *Atopic Eczema In Children: Another Harmful Sequel Of Divorce*. Allergy 2006; 61: 1397-1402.
6. Giordano G, Patrocchi R, Dimitri G. *La sindrome di alienazione genitoriale*. Psychomedia Telematic Review. E-pub <http://www.psychomedia.it/pm/grpind/separ/giordano2.htm> (ultimo accesso 15/9/2011).
7. Marshall PS. *Allergy and depression: a neurochemical threshold model of the relation between the illnesses*. Psychol Bull 1993; 113: 23-43.
8. Calabrese JR, Kling MA, Gold PW. *Alterations in immunocompetence during stress, bereavement, and depression: focus on neuroendocrine regulation*. Am J Psychiatry 1987; 144: 1123-1234.
9. Kang DH, Coe CL, McCarthy DO. *Academic examinations significantly impact immune responses, but not lung function, in healthy and well-managed asthmatics*. Brain Behav Immun 1996; 10: 164-181.
10. Vallée M, Mayo W, Dellu F, et al. *Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induce slow anxiety in adult offspring: correlation with*

- stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 1997; 17: 626-636.
11. Wright RJ, Finn P, Contreras JP, et al. *Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy.* *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1051-1057.
  12. Sternthal MJ, Enlow MB, Cohen S, et al. *Maternal interpersonal trauma and cord blood IgE levels in an inner-city cohort: a life-course perspective.* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 954-960.
  13. Suglia SF, Enlow MB, Kullowatz A, et al. *Maternal intimate partner violence and increased asthma incidence in children: buffering effects of supportive caregiving.* *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 244-250.
  14. Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates.* *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
  15. Sherril DL, Stein R, Halonen M, et al. *Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children.* *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 28-36.
  16. Cookson H, Granell R, Joinson C, et al. *Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children.* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 847.e11-853.e11.
  17. Kimata H. *Kissing reduces allergic skin Wheal responses and plasma neurotrophin levels.* *Physiol Behav* 2003; 80: 395-398.
  18. Caldij C, Tannenbaum B, Sharma S, et al. *Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5335-5340.
  19. Zhang TY, Hellstrom IC, Bagot RC, et al. *Maternal care and DNA methylation of a glutamic acid Decarboxilase 1 promoter in rat hippocampus.* *J Neurosci* 2010; 30: 13130-13137.
  20. Herbarth O, Fritz GJ, Rehwagen M, et al. *Association Between Indoor Renovation Activities And Eczema In Early Childhood.* *Int J Hyg Environ Health* 2006; 209: 241-247.
  21. Sherriff A, Farrow A, Golding J, et al. *Frequent Use Of Chemical Household Products Is Associated With Persistent Wheezing In Pre-School Age Children.* *Thorax* 2005; 60: 45-49.
  22. Henderson J, Sherriff A, Farrow A, et al. *Household Chemicals, Persistent Wheezing And Lung Function: Effect Modification By Atopy?* *Eur Respir J* 2008; 31: 547-554.
  23. Krauss-Etschmann S, Niedermaier S, Beyer J, et al. *Current use of room disinfectants and allergic symptoms at the age of 4 years.* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1176-1178.
  24. Trevillian LF, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. *A prospective association between synthetic cocoon use in infancy and childhood asthma.* *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 281-289.
  25. Miyake Y, Ohya Y, Tanaka K, et al. *Home Environment And Suspected Atopic Eczema In Japanese Infants: The Osaka Maternal And Child Health Study.* *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 425-432.
  26. Ponsonby AL, Dwyer T, Kemp A, et al. *Synthetic Bedding And Wheeze In Childhood.* *Epidemiology* 2003; 14: 37-44.
  27. Strachan DP, Carey IM. *Home environment and severe asthma in adolescence: a population based case-control study.* *BMJ* 1995; 311: 1053-1056.
  28. Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. *The home environment and asthma symptoms in childhood: two population based case-control studies 13 years apart.* *Thorax* 1997; 52: 618-624.
  29. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. *Results of a Home-Based Environmental Intervention among Urban Children with Asthma Morgan.* *N Engl J Med* 2004; 351: 1068-1080.
  30. Sheffer AL. *Allergen avoidance to reduce asthma-related morbidity.* *N Engl J Med* 2004; 351: 1134-1136.
  31. Callahan KA, Eggleston PA, Rand CS, et al. *Knowledge And Practice Of Dust Mite Control By Specialty Care.* *Ann All Asth Immunol* 2003; 90: 302-307.
  32. Bush RK. *Indoor allergens, environmental avoidance, and allergic respiratory disease.* *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 575-579.

- 33.** Schei MA, Hessen JO, Lund E. *House-Dust Mites And Mattresses*. Allergy 2002; 57: 538-542.
- 34.** Holm L, Bengtsson A, van Hage-Hamsten M, et al. *Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis a placebo-controlled trial of 12 months' duration*. Allergy 2001; 56: 152-158.
- 35.** Colloff MJ, Taylor C, Merrett TG. *The Use Of Domestic Steam Cleaning For The Control Of House Dust Mites*. Clin Exp Allergy 1995; 25: 1061-1066.
- 36.** De Bilderling G, Mathot M, Agustsson S, et al. *Early Skin Sensitization To Aeroallergens*. Clin Exp Allergy 2008; 38: 643-648.
- 37.** Fox AT, Sasieni P, du Toit G, et al. *Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 417-423.
- 38.** Kattan M, Gergen PJ, Eggleston P, et al. *Health Effects Of Indoor Nitrogen Dioxide And Passive Smoking On Urban Asthmatic Children*. Journal Allergy Clin Immunol 2007; 120: 618-624.
- 39.** Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, et al. *Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy*. Clin Exp Allergy 2007; 37: 518-525.
- 40.** Hodge L, Salome CM, Peat JK, et al. *Consumption of oily fish and childhood asthma risk*. Med J Aust 1996; 164: 137-140.
- 41.** Nafstad P, Nystad W, Magnus P, et al. *Asthma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy*. J Asthma 2003; 40: 343-348.
- 42.** Alm B, Aberg N, Erdes L, et al. *Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants*. Arch Dis Child 2009; 94: 11-15.
- 43.** Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Alfonseda Rojas JD, et al. *Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children*. J Pediatr 2008; 152: 823-828.
- 44.** Chatzi L, Torrent M, Romieu I, et al. *Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood*. Thorax 2008; 63: 507-513.
- 45.** Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, et al. *Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete*. Thorax 2007; 62: 677-683.
- 46.** Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, et al. *Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 287: L774.
- 47.** Mahillon V, Saussez S, Michel O. *High incidence of sensitization to ornamental plants in allergic rhinitis*. Allergy 2006; 61: 1138-1140.
- 48.** Bircher AJ, Langauer S, Levy F, et al. *The allergen of Ficus benjamina in house dust*. Clin Exp Allergy 1995; 25: 228-233.
- 49.** King K, Martynenko M, Bergman MH, et al. *Family composition and children's exposure to adult smokers in their homes*. Pediatrics 2009; 123: e559-e564.
- 50.** Murray AB, Morrison BJ. *It is children with atopic dermatitis who develop asthma more frequently if the mother smokes?* J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 732-739.
- 51.** Kuiper S, Muris JW, Dompeling E, et al. *Interactive effect of family history and environmental factors on respiratory tract-related morbidity in infancy*. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 388-395.
- 52.** Miyake Y, Ohya Y, Tanaka K, et al. *Home environment and suspected atopic eczema in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study*. Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 425-432.
- 53.** Winickoff JP, Friebely J, Tanski SE, et al. *Beliefs about the health effects of "thirdhand" smoke and home smoking bans*. Pediatrics 2009; 123: e74-e79.
- 54.** Sherriff A, Maitra A, Ness AR. *Association of duration of television viewing in early childhood with the subsequent development of asthma*. Thorax 2009; 64: 321-325.
- 55.** Hagemolen of Ten Have W, van der Berg NJ, van der Palen J, et al. *Residential exposure to mould and dampness is associated with adverse respiratory health*. Clin Exp Allergy 2007; 37: 1827-1832.
- 56.** Iossifova YY, Reponen T, Ryan PH, et al. *Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development*. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 102: 131-137.

- 57.** Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, et al. *Indoor exposure and respiratory symptoms in a norwegian community sample.* Thorax 2005; 60: 937-942.
- 58.** Lehmann I, Müller A, Diez U, et al. *Indoor mould exposure reduces Th1 reactivity in early childhood.* Indoor Built Environ 2003; 12: 231-233.
- 59.** Salo PM, Arbes SJ Jr, Server M, et al. *Exposure to alternaria alternata in US homes is associated with asthma symptoms.* J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 892-898.
- 60.** Portnoy JM, Kwak K, Dowling P, et al. *Health effects of indoor fungi.* Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 313-319.
- 61.** Neal JS, Arlian LG, Morgan MS. *Relationship among house-dust mites, Der 1, Fel d1 and Can f 1 on clothing and automobiles seats with respect to densities in houses.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 88: 410-415.
- 62.** Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, et al. *Low Physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study.* Eur Respi J 2000; 16: 866-870.
- 63.** Sithole F, Douwes J, Burstyn I, et al. *Body mass index and childhood asthma: a linear association?* J Asthma 2008; 45: 473-477.
- 64.** Traveras EM, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, et al. *Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children.* J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1161.e3-1163.e3.
- 65.** Mahler DA, Cunningham LN, Skrinar GS, et al. *Beta-endorphin activity and hypercapnic ventilatory responsiveness after marathon running.* J Appl Physiol 1989; 66: 2431-2436.
- 66.** Brody JS, Lahiri S, Simpser M, et al. *Lung elasticity and airway dynamics in Peruvian natives to high altitude.* J Appl Physiol 1977; 42: 245-251.
- 67.** Pelkonen M, Notkola IL, Lakka T, et al. *Delaying decline in pulmonary function with physical activity.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 494-499.
- 68.** Ryan PH, LeMasters G, Biagini J, et al. *Is it traffic type, volume, or distance? Wheezing in infants living near truck and bus traffic.* J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 279-284.
- 69.** Chen E, Chim LS, Strunk RC, et al. *The role of the social environment in children and adolescents with asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 644-649.
- 70.** De Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, et al. *Medical indoor environment counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure.* Allergy 2003; 58: 27-33.
- 71.** Krieger J, Takaro TK, Song L, et al. *A randomized controlled trial of asthma self-management support comparing clinic-based nurses and in-home community health workers: the Seattle-King County Healthy Homes II Project.* Arch Pediatr Adolesc Med 2009; 163: 141-149.
- 72.** Joseph KE, Adams CD, Cottrell L, et al. *Providing dust mite-proof covers improves adherence to dust mite control measures in children with mite allergy and asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 550-553.
- 73.** Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, et al. *Severe childhood asthma: a common international approach?* Lancet 2008; 372: 1019-1021.
- 74.** Bracken M. *Results of nurse-led home visits for children with difficult asthma.* Thorax 2007; 62 (Suppl 111):A21.
- 75.** Bracken M, Fleming L, Hall P, et al. *The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma.* Arch Dis Child 2009; 94: 780-784.
- 76.** Antico Testamento, Levitico 14: 33-45.
- 77.** Guest EA. *A heap of living.* Ed. or. Reilly and Lee: Chicago, Illinois. 1916.



Gian Luigi Marseglia, Amelia Licari

Dipartimento di Scienze Pediatriche e Patologia Umana ed Ereditaria, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

# Le difese dell'apparato respiratorio

## *The defence mechanisms of respiratory system*

**Parole chiave:** sistema immune mucosale, clearance muco-ciliare, tessuto linfoide associato alla mucosa bronchiale (BALT)

**Keywords:** mucosal immune system, muco-ciliary clearance, bronchial-associated lymphoid tissue (BALT)

**Riassunto.** Il tessuto respiratorio e altri tessuti mucosi hanno sviluppato caratteristiche immunologiche e strutturali speciali per la protezione dall'esposizione costante alle sostanze estranee. Le due principali componenti della difesa polmonare contro l'inalazione di particelle e di altro materiale estraneo sono il sistema di trasporto muco-ciliare, presente nelle grosse vie aeree, e un sistema immunitario specializzato della mucosa, composto da numerose popolazioni cellulari come cellule dendritiche, macrofagi, linfociti T e B, cellule NK e cellule epiteliali.

*Accettato per la pubblicazione il 4 agosto 2011.*

Corrispondenza: Gian Luigi Marseglia. Dipartimento di Scienze Pediatriche e Patologia Umana ed Ereditaria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, viale Golgi, 2 - 27100 Pavia  
e-mail: gl.marseglia@smatteo.pv.it

### Premessa

La principale funzione dei polmoni è lo scambio gassoso; tuttavia essi rappresentano anche un importante organo di difesa nei confronti di patogeni provenienti dall'ambiente esterno. Il tratto respiratorio è infatti continuamente esposto a sostanze naturali, ubiquitarie ed estranee, che vanno dalle particelle inerti non dannose ai virus e batteri patogeni. Le sedi di deposito delle particelle inalate variano lungo il tratto respiratorio, soprattutto in base alle dimensioni delle particelle. Anche la distanza alla quale giungono, la loro densità e il grado di umidità influenzano la deposizione delle particelle. Poiché la deposizione delle particelle varia da una regione all'altra dell'apparato respiratorio, questo sistema ha sviluppato meccanismi particolari per elaborare e disfarsi delle particelle estranee.

Questi meccanismi includono:

- il sistema della clearance muco-ciliare della regione tracheobronchiale e il riflesso della tosse;
- il sistema immune specializzato della mucosa, rappresentato dalle risposte immuni innata e adattativa.

### La clearance muco-ciliare

L'epitelio ciliato riveste la mucosa in tutte le varie porzioni delle vie respiratorie compresi i seni paranasali, la tuba uditiva e l'orecchio medio. Attività ciliare e muco bronchiale costituiscono un'unità funzionale detta "clearance muco-ciliare" che contribuisce alle difese dell'apparato respiratorio in quanto meccanismo responsabile del normale trasporto del muco e della conseguente eliminazione dalle vie respiratorie di particelle di polvere, cellule morte, batteri e virus inalati ed in esso inglobati e quant'altro possa danneggiare l'apparato respiratorio. Condizioni essenziali per un'efficace clearance muco-ciliare sono la composizione ottimale del muco (glicoproteine, proteoglicani e lipidi) ed una valida attività ciliare. In condizioni normali il muco si organizza sulla superficie delle vie aeree in due strati a diversa viscosità (strato di sol e strato di gel), che vengono spostati verso l'orofaringe dal movimento delle ciglia presenti all'apice delle cellule dell'epitelio respiratorio. Circa l'80% delle cellule presenti nell'epitelio respiratorio è rappresentato da cellule ciliate, mentre circa

il 20% da cellule secernenti muco. Ciascuna cellula ciliata presenta sulla sua superficie apicale circa 200-250 ciglia, il cui diametro è di circa 250 nm. La lunghezza delle ciglia varia da 5 a 8  $\mu\text{m}$  riducendosi man mano che si procede verso la periferia dell'albero bronchiale [1].

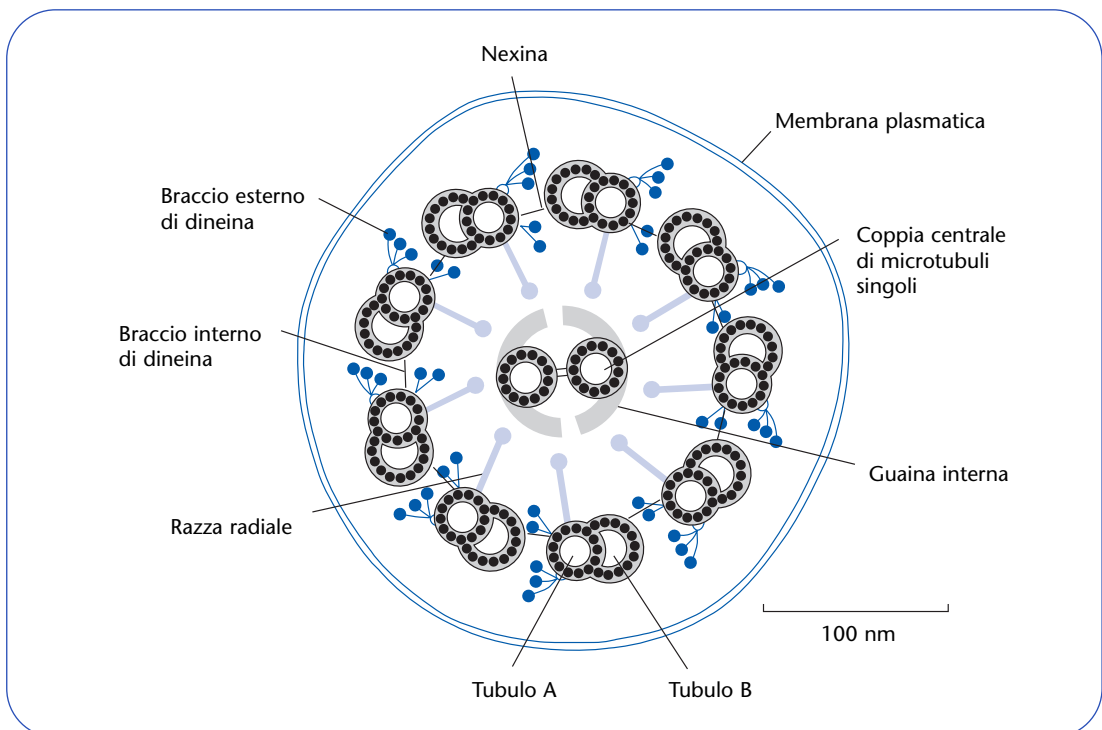
Le ciglia dell'epitelio respiratorio sono dotate di movimento, attraverso il quale avviene il drenaggio verso l'esterno del muco presente nelle vie aeree; di norma battono ad una frequenza di circa 12 Hz, almeno a livello nasale. Fino a pochi anni fa si è ritenuto che il battito ciliare di norma fosse asimmetrico e caratterizzato da un movimento in avanti su un piano verticale, relativamente rigido, capace di produrre uno spostamento di muco, seguito da un movimento di ritorno con una flessione su un piano verticale e orizzontale che non riporta il muco all'indietro. In realtà, con l'aiuto di nuove tecniche di videoregistrazione ad alta velocità con elaborazione di immagini digitali ad elevata risoluzione, è stato recentemente messo in evidenza che le ciglia battono semplicemente in avanti e indietro sullo stesso piano senza il rapido movimento di recupero sul piano obliquo [1].

Le ciglia della stessa fila, inoltre, battono in modo sincrono, mentre quelle della fila contigua battono nella stessa direzione (allineamento ciliare) e nella medesima fase (coordinazione ciliare), ma con un piccolo ritardo che fa assumere al movimento la tipica forma ad onda metacronale, paragonata ad un campo di grano battuto dal vento.

In sezione trasversale il ciglio appare costituito da una complessa struttura centrale detta assonema, formata da nove coppie periferiche di microtubuli più due microtubuli centrali singoli, tenuti insieme da bracci di dineina, legami di nexina e raggi: questa struttura è costruita in modo ideale per la sua funzione (Figura 1) [2].

Le più importanti cause di riduzione del numero di cellule epiteliali ciliate sono i traumi (chirurgia), le infezioni virali, la radioterapia; movimenti ridotti o non coordinati delle ciglia possono essere la conseguenza dell'azione di tossine batteriche o fungine, dell'inquinamento ambientale e del fumo di sigaretta, di farmaci come atropina, antibiotici, additivi spesso presenti negli spray nasali.

La discinesia ciliare primaria comprende invece un gruppo di condizioni patologiche congenite,



**Figura 1** Ultrastruttura delle ciglia dell'apparato respiratorio.

eterogenee dal punto di vista clinico e genetico, alla cui base sono alterazioni della struttura e/o della funzione delle ciglia della mucosa respiratoria che determinano a seguito del conseguente deficit del trasporto mucociliare la comparsa di diversi quadri patologici a carico delle vie aeree e del parenchima polmonare. In circa il 50% dei casi si associa anche alla presenza di *situs viscerum inversus*, per cui la cosiddetta sindrome di Kartagener (caratterizzata appunto dalla presenza di *situs viscerum inversus*, sinusite cronica e bronchiectasie) viene oggi ritenuta un sottogruppo della discinesia ciliare primaria [3].

L'altra componente della clearance muco-ciliare è costituita dal *muco bronchiale*. Il materiale inalato è intrappolato dal muco viscoelastico (strato di gel), mentre il liquido acquoso periciliare (strato di sol) consente alle ciglia di muoversi liberamente (Figura 2). Lo strato di liquido periciliare è prodotto per trasporto ionico attivo dalle cellule dell'epitelio colonnare pluristratificato che tappezzano il sistema respiratorio e che sono unite tra di loro da *tight junction*. L'ambiente liquido viene mantenuto dal trasporto attivo di sodio e cloro attraverso l'epitelio, processo regolato dall'adenosina-5'-fosfato ciclico (AMPc), dagli ioni calcio e da canali ionici specifici per il sodio e il cloro. La secrezione attiva di  $\text{Cl}^-$  nel lume delle vie aeree produce secrezione di liquido, mentre l'assorbimento attivo di  $\text{Na}^+$  rende conto della capacità di assorbire liquido. L'equilibrio tra la secrezione di  $\text{Cl}^-$  e il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  regola lo spessore del liquido periciliare, mantenendolo a 5-6 mm: questo spessore

è importante per il normale funzionamento delle ciglia [3-4].

Il muco, o strato di gel, che giace sopra lo strato liquido periciliare e che viene mosso dalle ciglia, è una miscela complessa di macromolecole, come proteine, glicoproteine ed elettroliti. Lo strato di muco ha uno spessore compreso tra 5 e 10 mm e si trova come rivestimento discontinuo; esso viene prodotto da tre tipi di cellule: le cellule secretorie superficiali, le ghiandole sottomucose tracheobronchiali e le cellule di Clara. Queste cellule controllano sia la quantità che la composizione delle macromolecole del muco. La secrezione ghiandolare è sottoposta inoltre a controllo nervoso parasimpatico, adrenergico e peptidergico; i mediatori dell'infiammazione, come istamina e metaboliti dell'acido arachidonico, stimolano la produzione di muco [4].

Nei soggetti sani, il muco ha le caratteristiche di un gel a bassa viscosità ed elasticità che viene facilmente trasportato dall'azione ciliare; in particolari condizioni patologiche, il muco diviene più viscoso ed elastico e a ridotta *clearance* a causa di diversi meccanismi che ne modificano il grado di idratazione e i componenti biochimici come l'alterazione della secrezioni di ioni e acqua (come succede nel caso della fibrosi cistica), l'aumento della produzione di mucine, l'infiltrazione da parte di cellule infiammatorie e l'aumentata permeabilità bronchiale. L'accumulo del muco, risultato di aumentata produzione da un lato e di ridotta clearance dall'altro, può determinare l'insorgenza di infezioni e la persistenza di processi infiammatori (Tabella 1) [4-5].

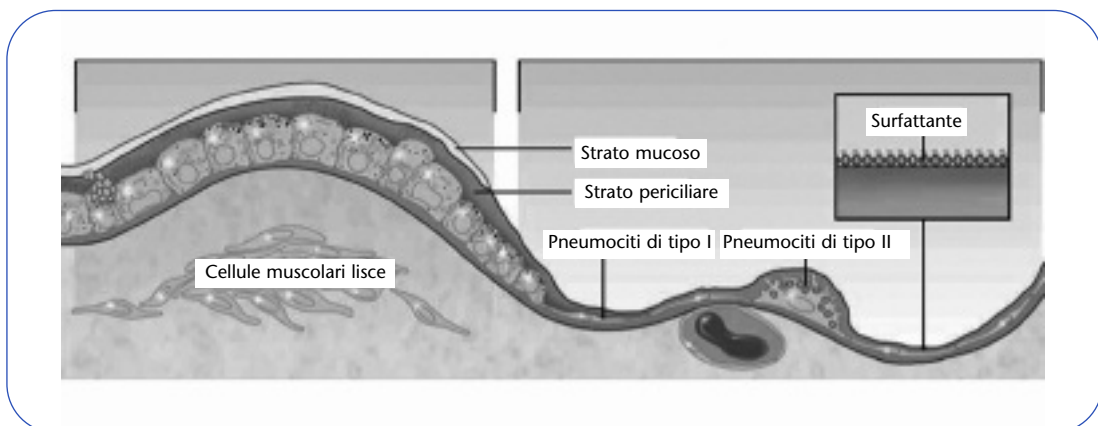


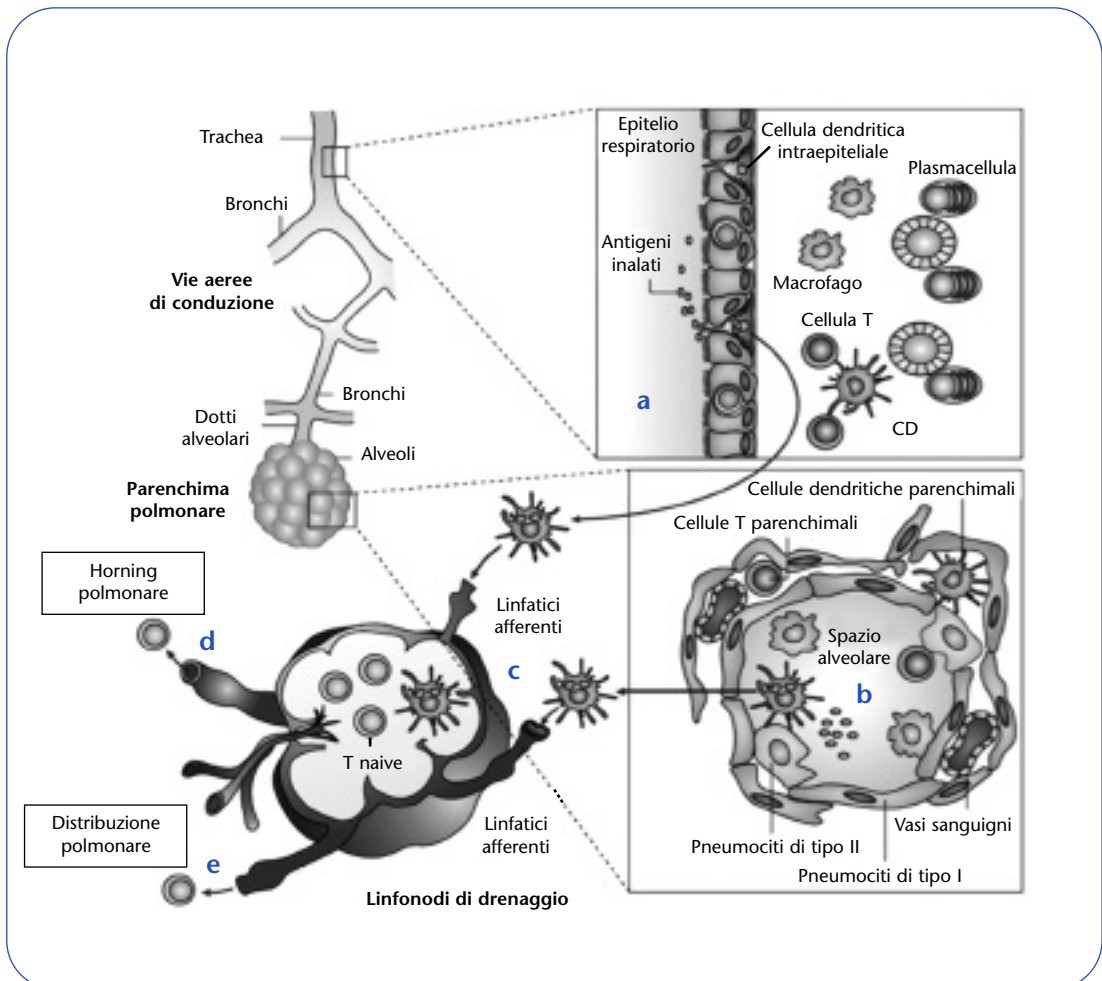
Figura 2 Architettura muco-ciliare a livello delle vie aeree terminali. Modificata da [4].

**Tabella 1** Composizione del muco in diverse patologie. Modificata da [4].

	Soggetti sani	Asma	BPCO	Fibrosi cistica
Muco	++	+++++	++++	++++
Proteine plasmatiche	+	++++	++	++
Cellule infiammatorie	+	+	++	+++++
DNA		+	++	+++++
Actina			++	+++++
Batteri			++	+++++

## Il sistema immune mucosale

Le vie aeree possono essere suddivise in due distinti comparti funzionali: le vie aeree di conduzione rivestite da mucosa, e il parenchima polmonare rappresentato da alveoli a pareti sottili che sono specializzati per lo scambio dei gas. Distinte popolazioni di cellule immuni risiedono in queste aree adiacenti, riflettendo sia la diversa funzione dei tessuti locali, sia i diversi livelli di esposizione agli antigeni inalati in tutto l'albero respiratorio (Figura 3). La mucosa dell'epitelio respiratorio è costituita non solo da cellule ciliate e cellule caliciformi secretorie ma anche da una fitta rete di *cellule dendritiche* (CD) e *macrofagi*, che rappresentano le



**Figura 3** Organizzazione del sistema immune mucosale. Gli antigeni luminali vengono captati dalle cellule dendritiche distribuite a livello epiteliale superficiale a livello dei bronchi (a) o degli alveoli (b). Dopo il legame con l'antigene, queste migrano attraverso i linfatici di drenaggio a livello linfonodale e presentano l'antigene ai linfociti T naive (c). Le cellule T attivate proliferano e migrano attraverso i linfatici efferenti e vanno poi in circolo. A seconda dei loro recettori di superficie, le cellule T effettrici si localizzeranno a livello della mucosa bronchiale o a livello del parenchima polmonare (d) o a livello di altri siti mucosali sistemici (e). Modificata da [6].

cellule residenti che per prime entrano in contatto con l'antigene inalato: se questo rimane nello spazio aereo delle vie aeree inferiori (dotti alveolari e alveoli) verrà fagocitato dai macrofagi alveolari; se, invece, penetra e raggiunge lo spazio interstiziale entrerà in contatto con le cellule dendritiche. In entrambi i casi, il ruolo di questi tipi cellulari dotati di attività fagocitica è critico nella difesa dell'ospite a livello respiratorio: in particolare, nell'ambito di questi densi *network* cellulari, il *pool* dendritico è composto sia da CD sia mieloidi (prevalenti in numero) che plasmocitoidi (pCD); le CD residenti nelle vie aeree, occupando una posizione strategica sia all'interno che appena al di sotto delle cellule epiteliali, sono specializzate nella funzione di captazione ed acquisizione dell'antigene, ma non hanno la capacità di presentare in modo efficiente l'antigene ai linfociti T, che si trovano in numero relativamente alto sia a livello intraepiteliale che a livello della lamina propria. Un'ulteriore indicazione delle potenziali importanti funzioni delle CD è il loro distinto *pattern* di espressione dei *Toll-like receptors* (TLRs), recettori dell'immunità innata, e la loro elevata capacità di produzione di interferone-alfa (IFN- $\alpha$ ) in risposta a stimoli microbici [6].

I *linfociti T* intraepiteliali sono prevalentemente CD8+, mentre quelli residenti nella lamina propria sono CD4+. La lamina propria ospita anche mastociti, plasmacellule (deputate principalmente alla produzione di immunoglobuline A (IgA) polimeriche) e *linfociti B* che, oltre alla produzione di anticorpi, sembrerebbero coinvolti anche nei processi di presentazione degli antigeni a livello locale [7]. Oltre alla popolazione di cellule effettrici, le vie

aeree ospitano anche dei potenziali siti di induzione immunologica conosciuti come "tessuto linfoide associato alla mucosa bronchiale" o BALT (*Bronchial-Associated Lymphoid Tissue*): esso risulta costituito da aggregati di cellule linfoidi sottoepiteliali, ad architettura analoga a quelle del tessuto tonsillare e delle placche di Peyer intestinali [8].

Recenti evidenze scientifiche hanno messo in evidenza il ruolo significativo di questo tessuto linfoide nel mantenimento dell'omeostasi immunologica delle vie aeree nella prima infanzia, quando le strutture linfonodi centrali sono ancora funzionalmente immature [9].

Le cellule immunitarie del parenchima polmonare sono invece costituite in massima parte da macrofagi alveolari (più del 90% della popolazione cellulare totale), da cellule dendritiche, da linfociti T e B, ma non da plasmacellule. Inoltre, è stata dimostrata la presenza di un gran numero di cellule T sequestrate nel letto vascolare polmonare; il contributo di questa popolazione cellulare nel mantenimento dell'omeostasi immunologica locale non è chiaro, anche se alcuni autori ipotizzano per esse uno stato di "anergia" come da ultimo stadio di attivazione proprio delle cellule-memoria [10].

Anche se non numerosa, nell'interstizio polmonare è presente anche una popolazione residente di *cellule NK* funzionalmente attive; questa popolazione cellulare sembrerebbe svolgere un ruolo importante nella patogenesi delle malattie allergiche, attraverso l'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie, come IL-4 e, soprattutto, IL-5. Infine, recenti evidenze hanno messo in luce il ruolo chiave delle *cellule epiteliali* delle vie aeree

**Tabella 2** Prodotti secreti dalle cellule epiteliali respiratorie. Modificata da [6].

Prodotti secreti dalle cellule epiteliali	Azione
Mucine	Azione di difesa, legame con agenti infettivi
Proteina surfattante C	Mantenimento delle proteine del surfattante, legame con agenti infettivi
Proteina surfattante A e D (collectine)	Opsonine, inibizione diretta, attivazione di altre funzioni dell'immunità cellulare
Complemento e suoi prodotti di clivaggio	Fagocitosi, legame tra immunità innata e adattativa
Peptidi antimicrobici (defensine, catelecidine, lisozima, lattoferrina, inibitore delle leucoproteasi secretorie, etc.)	Azione antimicrobica diretta, molecole effettrici, attivazione dell'immunità adattativa

come prima linea di difesa immunologica. Oltre alla funzione fondamentale di barriera, queste cellule sono in grado di produrre numerose molecole effettrici coinvolte nella prima linea di difesa contro gli agenti patogeni (Tabella 2) e nella regolazione delle altre popolazioni cellulari residenti: modulazione della risposta della muscolatura liscia delle vie aeree, produzione di ossido nitrico, amplificazione della risposta ai microrganismi attraverso la secrezione di chemochine e citochine, produzione di mediatori quali G-CSF, GM-CSF e di molecole di adesione come ICAM-1; inoltre, attraverso una gamma di recettori espressi sulla loro superficie esse sono

in grado di rispondere dinamicamente ai vari stimoli (allergeni, microrganismi, materiale particolato), diversificando le risposte immuni [11].

## Conclusioni

Nonostante i progressi compiuti in ambito sperimentale per far luce sui meccanismi alla base del controllo delle risposte immunitarie a diverse classi di antigeni inalati e alla base della comunicazione del complesso network immunitario cellulare, la traduzione di questi risultati nell'ambito della patologia umana rimane ancora un obiettivo in parte sfuggente e comunque da definire in modo completo.

## Bibliografia

1. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. *Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults.* Thorax 2003; 58: 333-338.
2. Fisch C, Dupuis-Williams P. *Ultrastructure of cilia and flagella. Back to the future!* Biology of the cell 2011; 103: 249-270.
3. Fokkens JW, Scheeren RA. *Upper airway defence mechanisms.* Paediatric respiratory reviews 2000; 1: 336-341.
4. Fahy JV, Dickey BF. *Airway Mucus Function and Dysfunction.* N Engl J Med 2010; 363: 2233-2247.
5. Knowles MR, Boucher RC. *Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways.* J Clin Invest 2002; 109: 571-577.
6. Holt PG, Strickland DH, Wilström ME, et al. *Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract.* Nat Rev Immunol 2008; 8 (2): 142-152.
7. Lund FE, Hollifield M, Schuer K, et al. *B cells are required for generation of protective effector and memory CD4 cells in response to pneumocystis lung infection.* J Immunol 2006; 176: 6147-6154.
8. Heier I, Malmström K, Sajantila A, et al. *Characterisation of bronchus-associated lymphoid tissue and antigen-presenting cells in central airway mucosa of children.* Thorax 2011; 66: 151-156.
9. Moyron-Quiroz JE, Rangel-Moreno J, Kusser K, et al. *Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in respiratory immunity.* Nat Med 2004; 10 (9): 927-934.
10. MacLean JA, Xia W, Pinto CE, et al. *Sequestration of inhaled particulate antigens by lung phagocytes. A mechanism for the effective inhibition of pulmonary cell-mediated immunity.* Am J Pathol 1996; 148: 657-666.
11. Diamond G, Legarda D, Ryan LK. *The innate immune response of the respiratory epithelium.* Immunological Reviews 2000; 173: 27-38.

Mariangela Berardi, Francesca Cattelan, Alessia Barlotta, Silvia Carraro, Eugenio Baraldi

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

# Origine nell'infanzia delle pneumopatie croniche ostruttive: il viaggio dei nostri polmoni

## *Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease: the journey of our lungs*

**Parole chiave:** broncopneumopatia cronica ostruttiva, asma, infezioni virali delle vie respiratorie, allergia

**Keywords:** *chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory viral infections, allergy*

**Riassunto.** Le radici di numerose malattie respiratorie croniche dell'adulto possono avere le loro origini nella vita intrauterina o nella prima infanzia. Una ridotta funzionalità respiratoria alla nascita o nei primi mesi di vita viene mantenuta negli anni con scarsa possibilità di recupero. Pertanto la conoscenza della storia naturale di queste malattie respiratorie può rivelarsi molto utile sia per un eventuale intervento preventivo, efficace solo se effettuato precocemente in età pediatrica, che nella diagnosi precoce e nel trattamento sia del bambino che dell'adulto. Le più frequenti malattie respiratorie del bambino che possono avere effetti a lungo termine in età adulta sono il respiro sibilante ricorrente e l'asma, le infezioni respiratorie virali come la bronchiolite e le malattie polmonari legate alla prematurità. È stato recentemente ipotizzato che le malattie respiratorie ostruttive croniche abbiano un unico comune precoce genotipo che si estrinseca poi nei diversi fenotipi (asma atopico, asma non atopico, broncopneumopatia cronica ostruttiva) a seconda dell'influenza dei fattori ambientali e dei tempi in cui questi intervengono. Tale ipotesi è molto attuale perché considera le malattie ostruttive croniche in una visione olistica.

*Accettato per la pubblicazione il 7 ottobre 2011.*

Corrispondenza: Eugenio Baraldi, Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia, Università degli Studi, Padova  
e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

### Introduzione

Alcune patologie respiratorie esordiscono durante l'infanzia e persistono fino all'età adulta. È stato descritto che bambini che hanno una funzionalità polmonare ridotta nei primi anni di vita la mantengono tale anche nell'adolescenza e in età adulta (fenomeno del "tracking respiratorio") [1].

Numerosi studi di coorte caratterizzati da un follow-up a lungo termine dalla prima infanzia all'età adulta hanno fornito sostanziale supporto all'ipotesi che le radici di numerose malattie respiratorie dell'adulto possono avere le loro origini nella vita intrauterina o nella prima infanzia e che chi nasce con una funzionalità respiratoria ridotta

difficilmente, con la crescita, potrà avere un recupero della funzionalità respiratoria. Pertanto la conoscenza della storia naturale di queste malattie respiratorie può rivelarsi molto utile sia per un eventuale intervento preventivo, efficace solo se effettuato precocemente in età pediatrica, che nella diagnosi e nel trattamento sia del bambino che dell'adulto.

Le più frequenti malattie respiratorie del bambino che possono avere effetti a lungo termine in età adulta sono il respiro sibilante ricorrente e l'asma, le infezioni respiratorie virali come la bronchiolite e le malattie polmonari legate alla prematurità.

## Respiro sibilante ricorrente e asma

Il respiro sibilante o "bronchite asmatiforme del bambino" in corso di infezioni respiratorie è un fenomeno molto frequente in età prescolare e si calcola che fino al 50% dei bambini abbia almeno un episodio di respiro sibilante prima dell'età di 3 anni. Studi prospettici di coorte hanno dimostrato che solo una parte (circa il 40%) dei bambini che presentano respiro sibilante svilupperanno poi asma in età scolare. Studi longitudinali che hanno seguito questi bambini fino all'età adulta hanno permesso di definire un indice di predizione dell'asma. Sono a rischio di diventare asmatici i bambini che hanno episodi ricorrenti di respiro sibilante e almeno una delle seguenti caratteristiche: genitori con storia di asma; storia personale di dermatite atopica, sensibilizzazione ad almeno un aeroallergene (ad esempio per gli acari, il gatto, etc.).

Nella coorte di Tucson sia i bambini con asma persistente sia quelli con respiro sibilante transitorio presentavano una riduzione della funzionalità respiratoria prima dei sei anni di età che si manteneva ridotta fino all'adolescenza [2-3]. Morgan e collaboratori hanno dimostrato che bambini con respiro sibilante transitorio avevano, all'età di 16 anni, una funzionalità respiratoria ridotta praticamente sovrapponibile a quella dei bambini con asma persistente [3].

Nei primi anni Settanta furono arruolati, nel *Melburne Epidemiological Study of Childhood Asthma*, 396 bambini dell'età di 7 anni, tra cui 113 asmatici, ai quali successivamente venne aggiunto un ulteriore gruppo di 83 bambini dell'età di 10 anni con asma grave. Tali pazienti furono sottoposti a controlli spirometrici seriati nel corso degli anni. Questo studio ha dimostrato che al controllo spirometrico effettuato all'età di 43 anni, decenni più tardi, la funzionalità respiratoria era sostanzialmente invariata rispetto a quelle osservata all'età di 7 e 10 anni in tutti i gruppi, asmatici e non [4].

Risultati simili sono stati riportati nello studio di coorte neozelandese, in cui sono stati arruolati 613 neonati non selezionati e monitorati fino all'età di 26 anni con valutazioni spirometriche eseguite ogni 2-5 anni, a partire dall'età di 9 anni. Soggetti che avevano asma persistente durante il follow-up o che avevano avuto una recidiva dopo una remissione durante l'adolescenza avevano deficit della funzione polmonare che erano già presenti a 9 anni e avevano mostrato un ulteriore deterioramento poco dopo [5].

Se pure i sintomi di asma si riducono in una parte degli adolescenti, essi sono destinati a ripresentarsi successivamente in età più avanzata in una percentuale di casi compresa tra il 30 e l'80%. Vi è poi un certo numero di pazienti asmatici che ha sintomi presenti fin dall'infanzia e persistenti per tutta la vita adulta senza significative fasi di remissione. Fattori di rischio che si associano a questo ultimo tipo di evoluzione sono il sesso femminile, la presenza di una funzionalità polmonare ridotta già in età scolare, la comparsa di sensibilizzazione ad allergeni ambientali (ad esempio all'acaro della polvere o al pelo di gatto) e l'esposizione attiva e passiva al fumo di sigaretta. In questo gruppo di pazienti con sintomi asmatici persistenti fin dall'infanzia la compromissione della funzionalità polmonare e la gravità dei sintomi sono tanto maggiori in età adulta quanto più precoce è l'esordio della malattia e quanto più gravi i sintomi in età pediatrica. Si può pertanto affermare che le caratteristiche di gravità dell'asma nel bambino sono predittive di eventuali alterazioni respiratorie in età adulta.

Alcuni bambini con respiro sibilante nei primi anni di vita non raggiungono una normale funzionalità respiratoria in età adolescenziale e questo può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) in età adulta [1]. Inoltre, uno studio longitudinale dimostra che i soggetti con asma hanno un rischio dieci volte maggiore di sviluppare BPCO rispetto ai soggetti non asmatici [6].

Gli studi finora effettuati dimostrano che i farmaci attualmente disponibili per la cura dell'asma, anche se usati molto precocemente, non sono in grado di cambiare la storia naturale della malattia asmatica, cioè di evitare che questi bambini con respiro sibilante da piccoli diventino poi asmatici quando crescono.

## Infezioni virali respiratorie

La bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è una malattia infettiva del primo anno di vita che si presenta con respiro sibilante. Circa il 40% di questi lattanti sviluppa poi episodi ricorrenti di broncospasmo e si va ad unire al gruppo dei bambini con bronchite asmatiforme. Studi recenti hanno dimostrato che i bambini che contraggono questa infezione respiratoria nei primi mesi di vita sono predisposti allo sviluppo di asma che si protrae poi fino all'età adolescenziale [7]. Inoltre, in questi ultimi anni studi clinici dimostrano



che i bambini che contraggono un'infezione respiratoria da Rinovirus (RV) hanno un rischio dieci volte più alto di sviluppare asma a 6 anni a fronte di un rischio di circa tre volte più alto dei bambini affetti da bronchiolite da VRS [8].

Pertanto i bambini con *wheezing* post-infettivo sono un altro esempio di *tracking* respiratorio e dimostrano come un insulto in età precoce comporti una compromissione della funzionalità polmonare che, anche a distanza di tempo e in assenza di sintomatologia clinica, rimane a valori inferiori rispetto ai bambini sani e potrebbe predisporre ad un fenotipo di BPCO.

### Malattie polmonari legate alla prematurità

Altre condizioni che possono condizionare la salute respiratoria quando si diventa adolescenti e adulti sono le malattie del periodo neonatale legate alla prematurità. La nascita di bambini prematuri in Italia, come nel resto del mondo, è sempre più frequente, tanto che su 550.000 nati nel nostro paese, circa 40.000 sono prematuri.

Le patologie respiratorie ad esordio in età neonatale vengono raccolte sotto il nome di "malattia respiratoria cronica dell'infanzia" e tra di esse la più frequente è la Displasia BroncoPolmonare (BronchoPulmonary Dysplasia, BPD). La BPD è una patologia che colpisce i bambini prematuri più gravi e viene diagnosticata quando un neonato presenta necessità di ossigeno nelle prime settimane di vita. I polmoni di questi bambini prematuri non hanno completato lo sviluppo e non sono adeguati a svolgere lo scambio dei gas respiratori. Oggi le tecniche avanzate di rianimazione neonatale permettono la sopravvivenza di bambini sempre più piccoli e la displasia broncopolmonare interessa neonati con età gestazionale alla nascita di 23-26 settimane e peso inferiore a 1.000-1.500 grammi. Dopo la dimissione dal reparto di terapia intensiva neonatale, i bambini affetti da displasia broncopolmonare hanno elevata morbilità respiratoria. Dal punto di vista della funzionalità respiratoria i bambini con BPD nei primi mesi di vita presentano una riduzione del flusso espiratorio massimo in corrispondenza della capacità funzionale residua ( $V_{max}$  FCR). Stern e collaboratori hanno confermato che tale parametro misurato subito dopo la nascita, all'età di 2 mesi, rappresenta un marker di limitazione del flusso aereo nell'e-

tà adulta [9]. Pertanto un deficit della funzione delle vie aeree a 2 mesi di vita può predisporre allo sviluppo di BPCO nell'età adulta. Infatti, a fronte della scarsità di sintomi respiratori in età scolare e adolescenziale, gli ex-broncodisplasici hanno nella maggior parte dei casi parametri di funzionalità respiratoria persistentemente ridotti.

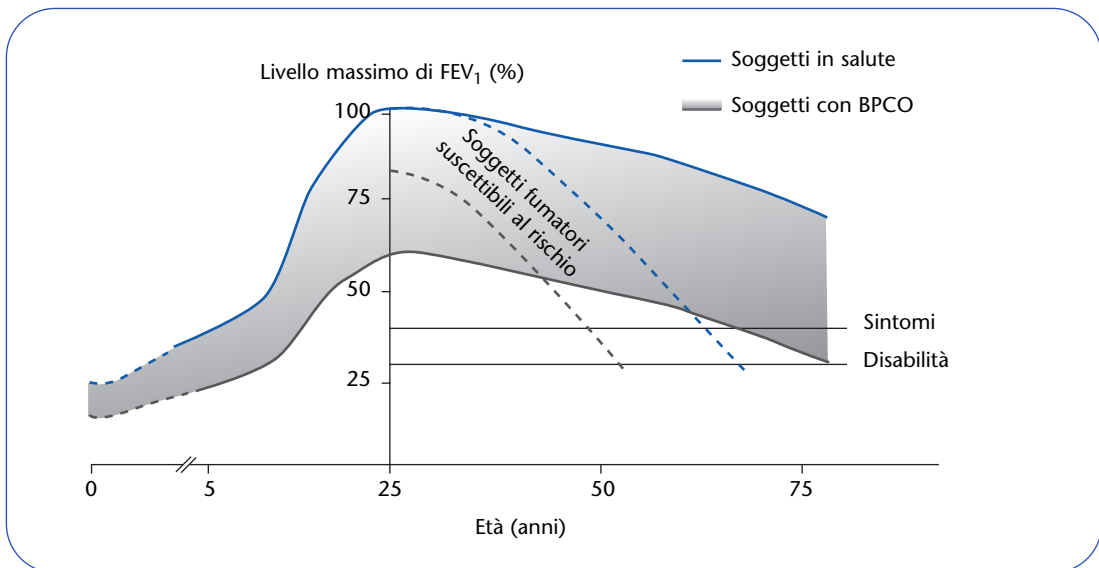
Il Dipartimento di Pediatria di Padova è impegnato in uno studio iniziato venti anni fa in un gruppo di bambini con displasia broncopolmonare che è stato seguito con monitoraggio della funzionalità respiratoria fino all'età adulta. I risultati dimostrano che alcuni di questi bambini arrivano alla tarda adolescenza con una ridotta funzionalità respiratoria. Tali bambini possono essere individuati precocemente con misure di funzionalità respiratoria come il  $V_{max}$  FRC effettuate nei primi anni di vita aprendo quindi la possibilità di valutare interventi precoci per ridurre l'impatto della malattia a lungo termine [10].

### Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Le Linee Guida GOLD definiscono la BPCO come una malattia respiratoria cronica caratterizzata da ostruzione al flusso persistente ed evolutiva legata a rimodellamento delle vie aeree periferiche ed enfisema. L'ostruzione, il rimodellamento delle vie aeree periferiche e l'enfisema sono associati ad un'abnorme risposta infiammatoria delle vie aeree e del parenchima polmonare all'inalazione di fumo di sigaretta o di altri inquinanti [11].

La spirometria rappresenta il *gold standard* per la diagnosi della BPCO, pertanto la presenza di ostruzione delle vie aeree non reversibile viene definita dalla presenza di un rapporto  $FEV_1/FVC$  minore di 0,7 (FVC, *Forced Vital Capacity* - Capacità vitale forzata).

La BPCO è attualmente riconosciuta come una delle più importanti cause di morbilità e mortalità nel mondo con una prevalenza in aumento. È stato dimostrato che la massima funzionalità polmonare raggiunta dopo la pubertà è un fattore di rischio cruciale per il successivo sviluppo di BPCO. Nell'arco della vita la funzionalità polmonare, infatti, dopo aver raggiunto un valore massimo a circa 25 anni (*Figura 1*), inizia poi a ridursi progressivamente (riduzione del  $FEV_1$  di circa 30 ml all'anno), ed è evidente che tanto minore è il massimo valore raggiunto e tanto più velocemente il rapporto  $FEV_1/FVC$  raggiungerà il valore di 70%, soglia critica per la diagnosi di BPCO.



**Figura 1** Rappresentazione grafica dell'andamento della funzionalità polmonare (FEV<sub>1</sub>) nell'arco della vita (livello massimo %). Modificata da [10].

Soggetti fumatori suscettibili al danno provocato dal fumo, vanno incontro ad una riduzione accelerata del FEV<sub>1</sub> (circa 60 ml all'anno). Questo declino, in un soggetto sano non fumatore, che arriva durante la giovinezza ad avere un FEV<sub>1</sub> tra l'80 e il 100% del FEV<sub>1</sub> massimo potenziale, non comporta alcuna sintomatologia respiratoria. Infatti anche in età senile, il valore di FEV<sub>1</sub>, pur essendo significativamente ridotto rispetto al massimo raggiunto a 25 anni, sarà comunque ben al di sopra della soglia dei sintomi. Svanes e collaboratori in un recente studio epidemiologico hanno dimostrato che soggetti con "fattori di svantaggio" in età pediatrica (l'asma e le infezioni respiratorie sono risultati i fattori di rischio più importanti, ma a questi si aggiunge anche il fumo materno) presentano un aumentato rischio di sviluppare BPCO in età adulta con un impatto simile a quello rappresentato dal fumo di sigaretta [12]. Quindi anche se il fumo di sigaretta rimane un indiscusso fattore di rischio è noto che un sostanziale numero di pazienti che sviluppano la BPCO non hanno mai fumato e che non tutti i fumatori hanno lo stesso rischio di sviluppare BPCO.

I fattori di rischio della BPCO si possono suddividere in fattori ambientali e fattori individuali. I fattori ambientali comprendono: fumo di sigaretta, fumo passivo, fumo materno, inquinamento out- e indoor, esposizione professionale, crescita del polmone, nutrizione ed infezioni respiratorie. I fattori

individuali prevedono deficit di alfa-1-antitripsina, stress ossidativo, basso peso alla nascita, funzione respiratoria nei primi mesi di vita [11]. Emerge chiaramente come molti di questi fattori siano correlati all'età pediatrica a supporto dell'origine precoce di questa malattia.

Numerosi dati emergenti dalla Letteratura suggeriscono che lo sviluppo di patologie respiratorie complesse, quali l'asma e la BPCO, sia il risultato dell'interazione di fattori genetici, fattori ambientali e fattori legati allo sviluppo e all'accrescimento dell'individuo. La conoscenza di come tali fattori interagiscono tra loro può avere un ruolo fondamentale nella prevenzione primaria di tali patologie respiratorie croniche.

Inoltre asma e BPCO hanno in comune alcuni fattori di rischio sia genetici che ambientali e alcuni Autori ipotizzano che la manifestazione fenotipica di asma o BPCO possa emergere proprio dalle diverse combinazioni di queste variabili che probabilmente avvengono in età pediatrica.

A integrazione di tale ipotesi Holt e Sly hanno posto l'accento sul fatto che i fattori ambientali (per es. infezioni respiratorie, fumo, allergie) agiscono su un substrato genetico a rischio, nel corso dello sviluppo e della crescita dell'individuo. È evidente pertanto che i fattori di rischio delle malattie respiratorie croniche agiscono anni prima della manifestazione fenotipica di tali malattie. Infatti questi autori hanno ipotizzato un albero delle

malattie respiratorie croniche (Figura 2) che parte da un unico comune precoce genotipo che si estrinseca poi nei diversi fenotipi (asma atopico, asma non atopico, BPCO) a seconda dell'influenza dei fattori ambientali e dei tempi in cui questi intervengono, più brevi per lo sviluppo dell'asma atopico e più lunghi per quello della BPCO [13].

Tale ipotesi è attuale perché considera la visione di insieme delle malattie ostruttive croniche, contrariamente all'approccio riduzionista della Medicina reattiva degli ultimi Cinquanta anni che, incentrata a studiare le singole malattie, aveva in qualche modo perso la visione di insieme [14].

L'asma e la BPCO sono malattie complesse a livello clinico, cellulare e molecolare e hanno fenotipi multipli. Nel caso della BPCO tuttavia diagnosi, valutazione e gestione terapeutica sono basate quasi esclusivamente sulla severità della limitazione

al flusso delle vie aeree, quindi sulla spirometria, anche se è ampiamente riconosciuto che la semplice misura di un parametro spirometrico come il FEV<sub>1</sub>, non possa essere in grado di cogliere precocemente la malattia e di esprimere in maniera adeguata la complessità di questa condizione. Ciò è particolarmente evidente nei soggetti che presentano uno stadio precoce di BPCO con sintomi respiratori compatibili ma non ancora una limitazione funzionale (riduzione dei parametri spirometrici) anche se le alterazioni patogenetiche della malattia sono già in atto. È possibile che alcuni bambini con storia di tosse cronica e broncospasmo che tende a persistere in età adolescenziale possano in realtà presentare una forma precoce di BPCO. Perciò vi è la necessità di individuare marker precoci di BPCO che permettano una migliore comprensione della complessità della malattia e lo sviluppo di nuovi farmaci.

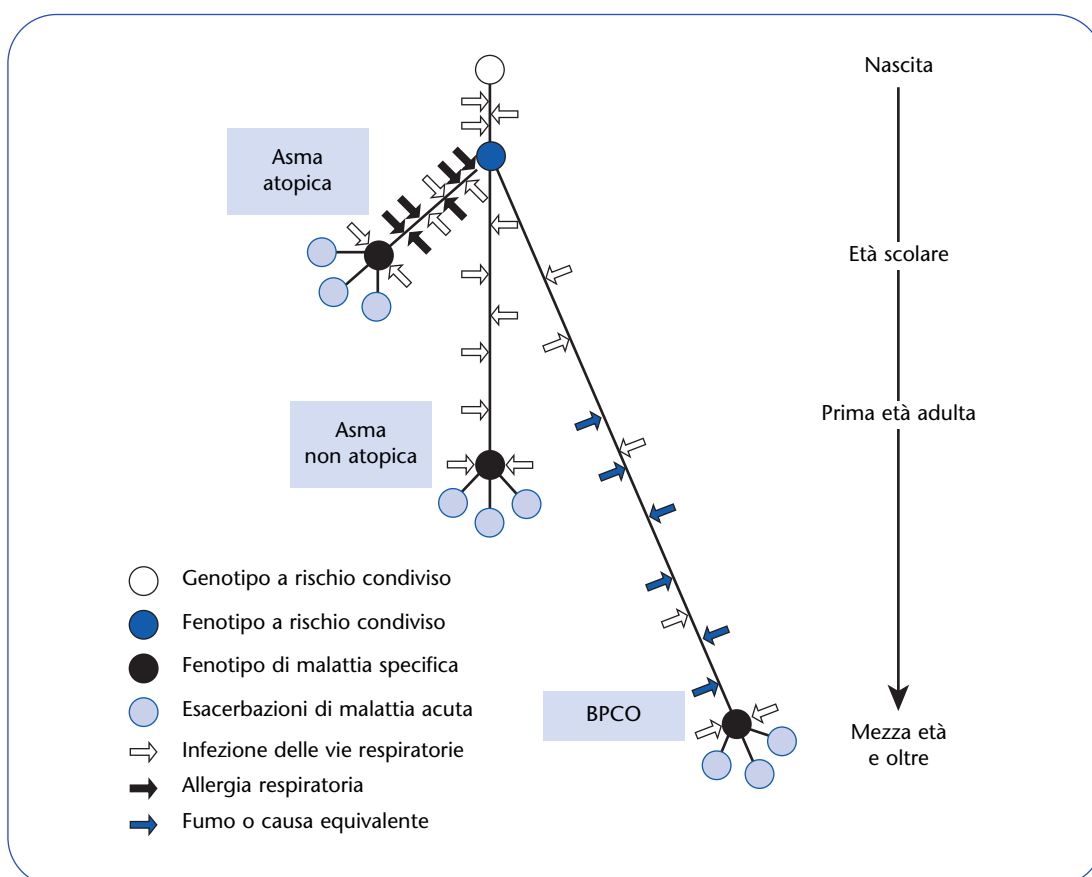


Figura 2 Albero delle malattie respiratorie croniche. BPCO, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Modificato da [13].

## Bibliografia

1. Martinez FD. *The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life*. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 272-277.
2. Taussig L, Wright A, Holberg C, et al. *Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 661-675.
3. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. *Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1253-1258.
4. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. *The Melbourne Asthma Study: 1964-1999*. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 189-194.
5. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood*. N Engl J Med 2003; 349: 1414-1422.
6. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. *Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study*. Chest 2004; 126: 59-65.
7. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. *Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life*. Thorax 2010; 65: 1045-1052.
8. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. *Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 667-672.
9. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, et al. *Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study*. Lancet 2007; 370: 758-764.
10. Baraldi E, Filippone M. *Chronic lung disease after premature birth*. N Engl J Med 2007; 357: 1946-1955.
11. *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. Revised 2011* (disponibile su [www.goldcopd.it](http://www.goldcopd.it); ultimo accesso 28 luglio 2011).
12. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. *Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2010; 65: 14-20.
13. Holt PG, Sly PD. *Non-atopic intrinsic asthma and the 'family tree' of chronic respiratory disease syndromes*. Clin Exp Allergy 2009; 39: 807-811.
14. Agusti A, Sobradillo P, Celli B. *Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1129-1137.

Fabio Cardinale\*, Daniela Posa\*\*, Iolanda Chinellato\*\*\*, Maria Felicia Mastrototaro\*\*, Annarita Cappiello\*\*, Francesca Carella\*\*, Nicola Longo\*, Paola Piccarreta\*\*

\* Unità Operativa Complessa di Pediatria, Servizio di Pneumologia e Allergo-Immunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Bari; \*\* Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari; \*\*\* Unità Operativa di Pediatria, Ospedale di Canosa, ASL BAT

# Le imbalance dell'epitelio respiratorio nell'asma

## *Respiratory epithelium imbalance in asthma*

**Parole chiave:** asma, epitelio, epithelial-mesenchymal trophic unit, immunità innata, microbiota, rhinovirus

**Keywords:** asthma, epithelium, epithelial-mesenchymal trophic unit, innate immunity, microbiota, rhinovirus

**Riassunto.** La fisiopatologia dell'asma è complessa e vede coinvolti numerosi fattori, tra cui l'atopia e l'iperreattività bronchiale. Diverse evidenze indicano che le alterazioni strutturali e funzionali dell'epitelio respiratorio occupano un ruolo di primo piano nello sviluppo e nella persistenza di quest'affezione. Sin dall'esordio dei sintomi, nel paziente asmatico l'epitelio delle vie aeree appare danneggiato e incapace di riparare. Interazioni tra l'epitelio e il mesenchima sottostante - un insieme denominato Epithelial-Mesenchymal Trophic Unit (EMTU) - condurrebbero a fenomeni di automantenimento del danno a carico delle vie aeree e, in ultima analisi, ad uno scenario infiammatorio cronico. È probabile che una migliore comprensione dei rapporti intercorrenti tra EMTU, noxae ambientali e fattori di suscettibilità al danno epiteliale apra la strada in futuro a nuove strategie di prevenzione e terapia per questa patologia.

Accettato per la pubblicazione il 4 agosto 2011.

Corrispondenza: Fabio Cardinale, Unità Operativa Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Via Amendola 207 - 70100 Bari  
e-mail: fabiocardinale@libero.it

### Introduzione

Storicamente la fisiopatologia dell'asma ha avuto una doppia chiave di lettura: quella dell'atopia e quella dell'iperreattività delle vie aeree. Esistono infatti diverse zone d'ombra nell'interpretazione dell'asma come una patologia puramente immunoglobulina E-mediata (IgE-mediata), che possono essere riassunte come segue:

- la maggior parte degli atopici non è affetta da asma [1-5];
- all'esordio della malattia le alterazioni anatomiche dell'asma possono manifestarsi in assenza di infiammazione [6];
- le differenze istopatologiche tra asma atopico e asma non atopico, nel bambino come nell'adulto, sono inconsistenti [1-2, 7];
- le misure di *allergen avoidance* e l'immunoterapia

offrono risultati assai deludenti nell'asma [1-2, 8];

- i trial clinici con alcuni farmaci biologici volti a contrastare la flogosi eosinofila (anti-IL-5, mepolizumab) nell'asma non hanno fatto registrare effetti significativi sulla maggior parte degli *outcome* [9]. Per converso, studi compiuti in età pediatrica hanno riportato che proprio le alterazioni dell'epitelio e della membrana basale, e non l'infiltrazione eosinofila, differenziano sotto il profilo istopatologico le vie aeree del paziente asmatico da quelle dell'individuo normale [6].

Il gruppo di ricercatori guidato da Stephen Holgate, agli inizi della scorsa decade, ha formulato un'ipotesi sulla fisiopatologia dell'asma in base alla quale disfunzioni dell'epitelio respiratorio condurrebbero, in individui predisposti, ad un danno

infiammatorio cronico delle vie aeree che si traduce in una sorta di “riparazione per seconda intenzione”, introducendo il concetto di *Epithelial-Mesenchymal Trophic Unit* (EMTU). Secondo questa ipotesi, un epitelio funzionalmente difettivo, incapace di riparare per cause ambientali o genetiche il danno indotto da *noxae* esogene, attraverso il *cross-talk* di citochine, chemochine e fattori di crescita tra epitelio e mesenchima sottostante, condurrebbe allo sviluppo di modificazioni strutturali e funzionali delle vie aeree che si automantengono anche dopo cessazione dell'esposizione alla *noxa* causale [1-2, 4-5].

I presupposti teorici in grado di supportare questa tesi sono molteplici:

- molti dei geni implicati nella patogenesi dell'asma sono espressi a livello dell'epitelio e delle cellule mesenchimali [3];
- la maggior parte dei *trigger* dell'asma (virus, fumo di sigaretta, allergeni, inquinanti) agisce sull'epitelio [1-3, 10];
- il danno epiteliale è una caratteristica dell'asma, ma non di altre malattie infiammatorie croniche delle vie aeree come la BPCO e la Fibrosi Cistica [1-3, 10];
- meccanismi di disfunzione epiteliale sembrano essere presenti anche in altre patologie da ipersensibilità caratterizzate da un substrato infiammatorio cronico, come la dermatite atopica e la rinosinusite cronica [1-3, 10-11].

Inoltre, studi pionieristici compiuti nell'animale hanno dimostrato che nei primati l'esposizione delle vie aeree ad ossidanti (O<sub>3</sub>) o allergeni (acaro della

polvere) nelle prime epoche di vita può portare allo sviluppo di alterazioni strutturali e funzionali (comprese modificazioni nel calibro e nella lunghezza dell'albero bronchiale) che permangono nel tempo anche dopo la rimozione dell'agente causale [12].

Di seguito riportiamo le principali disfunzioni epiteliali osservate nell'asma, riassunte anche in *Tabella 1*.

### Disfunzione delle “tight junction” e aumento della permeabilità

Biopsie bronchiali nell'asma fanno comunemente rilevare la presenza di un gran numero di cellule epiteliali di sfaldamento nel lume dell'albero respiratorio. Questo dato appare una caratteristica dell'asma, non rilevabile in egual misura in altre malattie infiammatorie delle vie aeree. Studi di microscopia elettronica hanno dimostrato che nell'asma l'epitelio è costitutivamente fragile e che la funzione delle *tight junction* è severamente compromessa [1]. A conferma di ciò, storici studi scintigrafici hanno riportato un'aumentata permeabilità delle vie aeree nel paziente asmatico [13]. Alcuni autori arrivano a ipotizzare che la maggiore permeabilità dell'epitelio rappresenti un fenomeno sistemico [2], essendo stato rilevato nell'asma del bambino un fenomeno analogo anche a livello gastro-intestinale [14]. Inoltre, alterazioni strutturali a carico dei desmosomi sono state registrate a livello delle vie aeree superiori in biopsie di polipi nasali di pazienti con asma e poliposi [15]. La sede di distacco è rappresentata probabilmente dalla giunzione baso-colonnare, poiché il rapporto tra cellule colonnari e cellule basali presenti nel BAL dei

**Tabella 1** Principali disfunzioni dell'epitelio respiratorio riportate nell'asma.

Bibliografia	
Alterazione delle strutture giunzionali e aumentata fragilità epiteliale	[13], [14], [15], [16], [17], [18], [19]
Incapacità di neutralizzare lo stress ossidativo	[21], [22]
Difetto di riparazione	[24], [25], [26], [27]
Aumentata produzione di mucina	[31]
Difettosa clearance muco-ciliare	[32]
Ridotta produzione di interferoni di classe I e III nei confronti di rhinovirus e lipopolisaccaride batterico	[34], [35]
Up-regulation nella produzione di citochine e fattori di crescita	[38], [39], [40], [41], [42]
Alterata simbiosi con il microbiota respiratorio	[44], [45], [46], [47]

pazienti asmatici è quaranta volte maggiore di quello dei soggetti normali [16].

D'altra parte, nell'ambito del *cluster* dei geni di suscettibilità all'asma mappanti sul braccio lungo del cromosoma 1 figurano molti geni implicati proprio nell'integrità degli epitelii, ed è noto come un ruolo di primo piano tra questi venga occupato dal gene della filaggrina [17].

Tra i fattori in grado di aumentare la permeabilità epiteliale figurano anche gli ossidanti e le proteasi di alcuni allergeni, di cui le più note sono le cys-proteasi dei dermatofagoidi, dotate della capacità di degradare le proteine giunzionali dell'epitelio respiratorio e favorire il passaggio trans-epiteliale dell'allergene stesso [18]. Per quanto riguarda l'effetto degli ossidanti sulle giunzioni epiteliali, alcuni autori hanno osservato che in coltura l'epitelio bronchiale degli asmatici, ma non dei soggetti normali, dimostra un'aumentata permeabilità dopo esposizione ad agenti come l'O<sub>3</sub> e l'NO<sub>2</sub> [19].

### Incapacità di antagonizzare lo stress ossidativo

Nel paziente asmatico è ben documentata l'esistenza di una *imbalance* tra ossidanti e antiossidanti, causa di un aumento dello stress ossidativo a livello delle vie aeree, tanto maggiore quanto maggiore è la severità dell'asma [20]. Il gruppo di Holgate ha dimostrato che l'epitelio dei pazienti affetti da asma è più suscettibile all'azione pro-apoptotica di agenti ossidanti come l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, un effetto non rilevabile con altri tossici cellulari [21]. Questo effetto sembra dipendere da un deficit di attività di enzimi con attività detossificante, come la SOD (SuperOssido-Dismutasi) o la glutatione-perossidasi, attività che in alcuni studi è stato osservato relazionare in modo inverso con i parametri di funzionalità respiratoria [22]. A conferma del peso di queste alterazioni funzionali nella patogenesi dell'asma, polimorfismi di alcuni enzimi come la glutatione-S-transferasi, implicati nel controllo dello stato *redox* a livello delle vie aeree, correlano con la prevalenza di asma in alcune popolazioni [23].

### Difettosa capacità di riparazione del danno

È stato suggerito che l'epitelio delle vie aeree nel paziente asmatico risulta cronicamente danneggiato e incapace di riparare [1-2]. Il processo di

riparazione che segue il danno cellulare dell'epitelio respiratorio è un fenomeno molto complesso in cui un ruolo fondamentale è svolto dall'*up-regulation* di alcune citochine e dei rispettivi recettori, in particolare il TGF- $\beta$  e il recettore dell'*Epidermal Growth Factor* (EGFR), in grado di guidare il processo di migrazione, proliferazione e differenziazione cellulare [1-2].

È stato dimostrato da parte del gruppo di Holgate che l'espressione dell'EGFR a livello dell'epitelio respiratorio, anche in zone di apparente integrità strutturale, è aumentata nell'asma, e che il grado di espressione correla con lo spessore della membrana basale [24]. Anche l'espressione a livello epiteliale del p21<sup>waf</sup>, un inibitore del ciclo cellulare con attività anti-apoptotica, sembra aumentata nel paziente asmatico [25]. A questa però non sembra corrispondere un aumento della espressione di marcatori di replicazione cellulare come il Ki67 o il *Proliferating Cell Nuclear Antigen* (PCNA), a dimostrazione che l'epitelio del paziente non è in grado di rispondere adeguatamente al danno cellulare [2, 26]. Queste evidenze sulla incapacità di riparare da parte dell'epitelio respiratorio, di tipo indiretto, sono state recentemente confermate da studi nel bambino nei quali, su colture di cellule bronchiali, è stato dimostrato che il tempo di riparazione epiteliale dopo danno meccanico è significativamente superiore rispetto a quello di soggetti sani [27]. Questo fenomeno sembra intrinseco alla cellula epiteliale, dal momento che persiste anche dopo ripetuti passaggi in coltura, e appare la conseguenza di un'incapacità di produrre fibronectina [27]. Il difetto nei processi di riparazione è plausibile che si traduca anche in fenomeni di transizione "epitelio-mesenchimale". Sebbene infatti mancano conferme nell'asma, di recente è stato osservato in modelli murini che, dopo esposizione all'acaro della polvere, le cellule dell'epitelio respiratorio possono oltrepassare la membrana basale, riducendo l'espressione dei *marker* giunzionali (caderine, occludine) e *up-regolando* altri marcatori di derivazione mesenchimale (vimentina), fenomeno questo che sarebbe guidato dal TGF- $\beta$  [28]. D'altra parte, proprio il TGF- $\beta$  sembra essere uno dei mediatori maggiormente responsabili dei fenomeni di ritardata riparazione epiteliale e nella promozione della differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti, cellule a loro volta provviste di un ruolo chiave nei processi di *remodelling* delle vie aeree [2, 29-30].

### Aumentata produzione di mucina

È noto da tempo che nell'asma sono presenti aspetti di metaplasia mucipara, un fenomeno che sembra interessare anche le vie aeree più periferiche, ove, in condizioni di normalità, le *goblet cell* non sono rappresentate [1-2]. È stato osservato che nell'asma la quantità di mucina conservata all'interno delle *goblet cell* è maggiore; ciò sembra andare in parallelo con un aumento della espressione dell'RNA messaggero (mRNA) per il gene MUC5AC della mucina [31]. Come epifenomeno di ciò, la quantità di mucina, soprattutto del tipo 5AC e 5B, sintetizzata dall'epitelio è aumentata e ciò contribuisce all'aumento della produzione di muco vischioso tipico dell'asma [1-2].

Un ruolo fondamentale in questi processi sembra svolto ancora una volta dall'attivazione dell'EGFR da parte del TGF- $\alpha$  e altre citochine di tipo Th2 come l'IL-4, l'IL-9 e l'IL-13 [1-2].

### Alterata "clearance" muco-ciliare

Studi recenti dimostrano che nell'asma è osservabile una riduzione della frequenza del battito ciliare e un aumento degli indici di dismotilità ciliare, tanto più marcata quanto maggiore è la severità dell'asma stesso [32]. Queste alterazioni funzionali trovano il loro corrispettivo strutturale in una diminuzione del numero di cellule ciliate e in un aumento dei fenomeni di disorientamento ciliare, più evidenti nell'asma grave [32].

### Deficit dell'immunità innata

È noto che i rhinovirus (RV) rappresentano i principali agenti virali in grado di favorire le esacerbazioni dell'asma [33]. Studi di rilevanza storica dei ricercatori di Southampton hanno dimostrato che nell'asmatico l'epitelio respiratorio e i macrofagi alveolari risultano incapaci di produrre adeguate quantità di interferoni (IFNs) di classe I e III (IFN- $\beta$  e IFN- $\lambda$ ) in risposta all'infezione da RV [34-35], un fenomeno questo che sembra correlare con la severità delle esacerbazioni e con la carica virale a livello polmonare. Un dato interessante è che lo stesso difetto sembra riguardare anche le risposte dei macrofagi nei confronti del lipopolisaccaride (LPS) batterico, il che può contribuire a spiegare la maggiore suscettibilità dell'asmatico anche nei confronti di alcune infezioni batteriche [36] (vedi anche oltre).

L'importanza di queste *imbalance* nelle difese immuni dell'epitelio respiratorio è testimoniata anche da studi che dimostrano come varianti polimorfiche di geni dell'immunità innata come la  $\beta$ -defensina 1 correlano con la prevalenza di asma nella popolazione [37].

### Aumentata produzione di citochine e fattori di crescita

Numerose sono le citochine, chemochine e i fattori di crescita prodotte dall'epitelio e coinvolte nella patogenesi dell'asma, tra cui l'IL-5, l'eotaxina (CCL11), il RANTES (CCL5), fattori chemiotattici per i monociti/macrofagi e la Linfopoietina Stromale Timica (TSLP). Tra tutte, un ruolo di particolare importanza avrebbe proprio la TSLP, la cui espressione nell'asma è aumentata a livello delle vie aeree e correla con la severità dell'asma stesso [38]. Infatti, è stato dimostrato che questa citochina riveste una posizione unica nell'induzione e nel mantenimento dell'immunoflogosi, avendo la capacità da un lato di promuovere la sopravvivenza e l'attivazione delle Cellule Dendritiche (DC), polarizzando le risposte immuni in senso Th2 (meccanismi DC-mediati), dall'altro di attivare il mastocito (MC), promuovendo quindi l'infiammazione in modo indipendente dalle risposte Th2 (meccanismi MC-mediati) [2-3]. Studi recenti indicano che l'epitelio delle vie aeree nell'asmatico presenta una sorta di bias nelle risposte immuni nei confronti del dsRNA virale, producendo meno IFN- $\beta$  e più TSLP rispetto a quanto osservabile in individui sani [39].

Altre molecole up-regolate a livello dell'epitelio respiratorio di primaria importanza nell'immunoflogosi delle vie aeree sono alcune chemochine. Tra queste merita particolare menzione TARC (*Thymus- and Activation-Regulated Chemokine*), uno dei principali ligandi del recettore CCR4, essendo responsabile quest'ultimo recettore, secondo alcuni autori, di gran parte dell'attività chemio-attrattante verso le cellule Th2 indotta dagli allergeni [1, 41].

Proprio alcune citochine prodotte dall'epitelio occupano un ruolo chiave nei processi di proliferazione dei miofibroblasti e di *remodelling* a livello delle vie aeree. È stato infatti dimostrato che cellule epiteliali bronchiali umane, dopo *challenge* con allergene, hanno la capacità di favorire, indipendentemente dalla risposta infiammatoria eosinofila, la produzione di collagene di tipo III da parte



dei miofibroblasti [41]. Tra queste citochine un ruolo di primaria importanza avrebbe il TGF- $\beta$ . Un lavoro recente dimostrerebbe che uno stimolo meccanico sulle vie aeree, quale l'inalazione di metacolina, indipendentemente dalla risposta infiammatoria, è in grado in sé di determinare fenomeni di ispessimento della membrana basale e iperplasia mucipara, in parallelo con un'*up-regulation* del TGF- $\beta$  e del Ki67 (vedi sopra) a livello dell'epitelio [42].

A conferma del ruolo di primo piano occupato dall'epitelio nel mantenimento della flogosi bronchiale alcuni esperimenti di bioingegneria dimostrano che le cellule "strutturali" delle vie aeree (epitelio, fibroblasti) nel paziente asmatico hanno la capacità di inibire l'apoptosi dei linfociti T bronchiali, un effetto questo ancora una volta mediato dal TGF- $\beta$  [43].

### Alterata manipolazione del microbiota respiratorio

Tra le *imbalance* dell'epitelio va annoverata un'alterata interazione con il microbiota delle vie aeree. È noto da tempo che, ad esempio, i pazienti con asma presentano un rischio aumentato di infezioni invasive da pneumococco rispetto al soggetto sano [36].

La Letteratura degli ultimi anni dimostra anche che l'ecosistema microbico delle vie aeree è profondamente alterato nel paziente asmatico. Infatti, studi di Bisgaard e collaboratori dimostrano che, in neonati a rischio, una colonizzazione precoce (a un mese di vita) delle vie aeree da parte di normali batteri extracellulari (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) si associa ad un rischio aumentato a cinque anni di asma ed elevazione delle IgE totali e degli eosinofili ematici [44]. Inoltre, lavori più recenti dello stesso gruppo dimostrano che bambini in età prescolare con *wheezing* riacutizzato presentano un rischio tre volte maggiore di infezione in atto delle vie aeree da parte degli stessi agenti batterici [45]. Ovviamente, l'associazione tra infezioni batteriche e *wheezing* può essere interpretata in un duplice ma opposto modo: alcune infezioni batteriche predi-

pongono all'asma, ovvero - più probabilmente - l'asma predispone ad alcune infezioni batteriche [35-36].

Altre osservazioni indicano che la flora batterica polmonare nel paziente con asma è considerevolmente diversa da quella del soggetto normale. Infatti, applicando tecniche molecolari (caratterizzazione del *16S-rRNA* batterico) a campioni di mucosa bronchiale ottenuti mediante *brushing*, è stato dimostrato che nell'asmatico prevale una flora composta dai *phyla* delle Proteobacteriacee (in particolare *Haemophilus spp.*), a differenza del soggetto normale, in cui sono maggiormente rappresentati i *phyla* delle Bacteroidetes (soprattutto *Prevotella spp.*) [46]. Lavori molto recenti indicano anche che la carica batterica e la "biodiversità" microbica delle vie aeree risultano entrambe aumentate nel paziente con asma poco controllato, e che la reattività bronchiale espressa dalla PC<sub>20</sub> alla metacolina correla con entrambi questi parametri [47].

### Conclusioni

La fisiopatologia dell'asma è molto complessa e ancora oggi permangono numerose aree di incertezza circa le origini e i meccanismi di persistenza della malattia. Recenti acquisizioni indicano che interazioni nelle prime epoche di vita tra l'unità epitelio-mesenchimale - la cosiddetta EMTU - e alcune *noxae*, soprattutto virali e batteriche, svolgono un ruolo cruciale nella patogenesi di questa affezione [44-45, 48]. Lo studio COAST ha ad esempio dimostrato che l'aver *wheezing* in rapporto a infezioni da RV nei primi tre anni di vita costituisce un importante elemento predittivo di asma in età scolare, di peso superiore rispetto alla stessa sensibilizzazione allergica [48]. È probabile che anche il sottotipo di RV coinvolto nelle *wheezing illness* della prima infanzia svolga un ruolo importante nel determinare quali bambini svilupperanno asma [49]. La comprensione dei rapporti intercorrenti tra EMTU, fattori genetici ed epigenetici legati all'individuo, e infezioni nei primi anni di vita, aprirà sicuramente in un prossimo futuro nuove prospettive di prevenzione e terapia

## Bibliografia

1. Holgate ST. *Epithelium dysfunction in asthma*. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1233-1244.
2. Holgate ST. *Pathogenesis of Asthma*. Clin Exp Allergy 2008; 38: 872-897.
3. Swindle EJ, Collins JE, Davies DE. *Breakdown in epithelial barrier function in patients with asthma: identification of novel therapeutic approaches*. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 23-34.
4. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, et al. *Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma*. Proc Am Thorac Soc 2004; 1: 93-98.
5. Holgate ST, Roberts G, Arshad HS, et al. *The role of the airway epithelium and its interaction with environmental factors in asthma pathogenesis*. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 655-659.
6. Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. *Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 975-981.
7. Turato G, Barbato A, Baraldo S, et al. *Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 476-482.
8. Barnes PJ. *Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? No*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1227-1228.
9. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. *A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1062-1071.
10. Holgate ST. *Has the time come to rethink the pathogenesis of asthma?* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 48-53.
11. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. *Tight junction defects in patients with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 773-786.
12. Plopper CG, Smiley-Jewell SM, Miller LA, et al. *Asthma/allergic airways disease: does postnatal exposure to environmental toxicants promote airway pathobiology?* Toxicol Pathol 2007; 35: 97-110.
13. Ilowite JS, Bennett WD, Sheetz MS, et al. *Permeability of the bronchial mucosa to 99mTc-DTPA in asthma*. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 1139-1143.
14. Hijazi Z, Molla AM, Al-Habashi H, et al. *Intestinal permeability is increased in bronchial asthma*. Arch Dis Child 2004; 89: 227-232.
15. Shahana S, Jaunmuktane Z, Stenkvist Asplund M, et al. *Ultrastructural investigation of epithelial damage in asthmatic and non-asthmatic nasal polyps*. Respir Med 2006; 100: 2018-2028.
16. Montefort S, Roberts JA, Beasley R, et al. *The site of disruption of the bronchial epithelium in asthmatic and non-asthmatic subjects*. Thorax 1992; 47: 499-503.
17. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. *Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children*. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1203-1209.
18. Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. *Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions*. J Clin Invest 1999; 104: 123-133.
19. Bayram H, Rusznak C, Khair OC, et al. *Effect of ozone and nitrogen dioxide on the permeability of bronchial epithelial cell cultures of non-asthmatic and asthmatic subjects*. Clin Exp Allergy 2002; 32: 1285-1292.
20. Fitzpatrick AM, Teague WG, Holguin F, et al. *Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma: evidence for oxidant stress*. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 146-152.
21. Bucchieri F, Puddicombe SM, Lordan JL, et al. *Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis*. Am J Respir Cell Mol Biol 2002; 27: 179-185.
22. Comhair SAA, Xu W, Ghosh S, et al. *Superoxide dismutase inactivation in pathophysiology of asthmatic airway remodeling and reactivity*. Am J Pathol 2005; 166: 663-674.
23. Mak JCW, Ho SP, Leung HCM, et al. *Relationship between glutathione S-transferase gene polymorphisms and enzyme activity in Hong Kong chinese asthmatics*. Clin Exp Allergy 2007; 37: 1150-1157.

24. Puddicombe SM, Polosa R, Richter A, et al. *Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma.* FASEB J 2000; 14: 1362-1374.
25. Puddicombe SM, Torres-Lozano, C, Richter A, et al. *Increased expression of p21<sup>(waf)</sup> cyclin dependent kinase inhibitor in asthmatic bronchial epithelium.* Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 28: 61-68.
26. Fedorov IA, Wilson SJ, Davies DE, et al. *Epithelial stress and structural remodelling in childhood asthma.* Thorax 2005; 60: 389-394.
27. Kicic A, Hallstrand TS, Sutanto EN, et al. *Decreased fibronectin production significantly contributes to dysregulated repair of asthmatic epithelium.* Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 889-898.
28. Johnson JR, Roos A, Berg T, et al. *Chronic respiratory aeroallergen exposure in mice induces epithelial-mesenchymal transition in the large airways.* PLoS One 2011; 6: e16175.
29. Wicks J, Haitchi HM, Holgate ST, et al. *Enhanced upregulation of smooth muscle related transcripts by TGF beta2 in asthmatic (myo) fibroblasts.* Thorax 2006; 61: 313-319.
30. Leung SY, Niimi A, Noble A, et al. *Effect of transforming growth factor beta receptor 1 kinase inhibitor 2,4-disubstituted pteridine (SD-208) in chronic allergic airway inflammation and remodeling.* J Pharmacol Exp Ther 2006; 319: 586-594.
31. Ordonez CL, Khashayar R, Wong HH, et al. *Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 517-523.
32. Thomas B, Rutman A, Hirst RA, et al. *Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma.* J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 722-729.
33. Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P, et al. *Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA<sub>2</sub>LEN and InterAirways document.* Allergy 2007; 62: 457-470.
34. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. *Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus.* J Exp Med 2005; 201: 937-947.
35. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. *Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations.* Nat Med 2006; 12: 1023-1026.
36. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, et al. *Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease.* N Engl J Med 2005; 352: 2082-2090.
37. Leung TF, Li CY, Liu EKH, et al. *Asthma and atopy are associated with DEFB1 polymorphisms in Chinese children.* Genes Immun 2006; 7: 59-64.
38. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. *Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity.* J Immunol 2005; 174: 8183-8190.
39. Uller L, Leino M, Bedke N, et al. *Double-stranded RNA induces disproportionate expression of thymic stromal lymphopoietin versus interferon-b in bronchial epithelial cells from donors with asthma.* Thorax 2010; 65: 626-632.
40. Sekiya T, Miyamasu M, Imanishi M, et al. *Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus- and activation-regulated chemokine by human bronchial epithelial cells.* J Immunol 2000; 165: 2205-2213.
41. Hastie AT, Kraft WK, Nyce KB, et al. *Asthmatic epithelial cell proliferation and stimulation of collagen production. Human asthmatic epithelial cells stimulate collagen type III production by human lung myofibroblasts after segmental allergen challenge.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 266-272.
42. Grainge CL, Lau LCK, Ward JA, et al. *Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma.* N Engl J Med 2011; 364: 2006-2015.
43. Darveau M-E, Jacques E, Rouabhia M, et al. *Increased T-cell survival by structural bronchial cells derived from asthmatic subjects cultured in an engineered human mucosa.* J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 692-699.
44. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. *Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates.* N Engl J Med 2007; 357: 1487-1495.

- 45.** Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K, et al. *Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study.* *BMJ* 2010; 341: c4978.
- 46.** Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. *Disordered microbial communities in asthmatic airways.* *PLoS One* 2010; 5: e8578.
- 47.** Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. *Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 372-381.
- 48.** Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. *Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children.* *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667-672.
- 49.** Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, et al. *A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations.* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 98-104.

# Abstract dal Congresso SIMRI 2011

## Abstracts from SIMRI 2011

Accettato per la pubblicazione il 4 agosto 2011.

### DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO

#### Disturbi neurocognitivi in bambini con Disturbi Respiratori nel Sonno (DRS)

Tabarrini A, Paolino MC, Castaldo R, Papini L, D Onofrio D, Biagiarelli F, Forlani M, MP Villa  
Ospedale Sant Andrea, Centro di medicina del sonno, Facoltà di medicina e psicologia, Università La Sapienza, Roma

**Scopo.** Valutare la presenza di disturbi neurocognitivi e comportamentali in bambini affetti da Sindrome delle Apnee Ostruttive in Sonno (OSAS) o Russamento Primario (RP) rispetto ad un gruppo di controllo ed evidenziare eventuali correlazioni esistenti con severità e durata del disturbo.  
**Materiali e metodi.** Lo studio è stato condotto su 137 bambini (51,1% maschi, et media 9,47 anni): 58 bambini (42,3%) con DRS (19% RP, 43,1% OSAS minima, 37,9% OSAS moderata-severa) e 79 bambini sani (57,7%) di controllo. I gruppi non differivano per et e sesso. Il gruppo dei pazienti con DRS è stato sottoposto a valutazione clinico-anamnestica, polisonnografia standard notturna, pulsossimetria notturna e Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R) per la valutazione delle funzioni neurocognitive. Il gruppo dei soggetti di controllo è stato sottoposto a valutazione clinico-anamnestica e WISC-R.  
**Risultati.** I pazienti con DRS hanno Quoziente Intellettivo Verbale (QIV) (94,55/13,74), Quoziente Intellettivo di Performance (QIP) (100,10/10,25) e Quoziente Intellettivo Totale (QIT) (96,65/11,66) più bassi rispetto ai bambini sani (rispettivamente QIV 115,84 - 10,63; QIP 118,24 - 11,79; QIT 110,08/11,17) ( $p < 0,001$ ). La popolazione con DRS è stata suddivisa in due gruppi in base alla presenza di deficit cognitivo (QIT medio popolazione sana -2DS): Gruppo A: 15 (25,9%) bambini con DRS e deficit neurocognitivo; Gruppo B: 43 (74,1%) bambini con DRS e senza deficit cognitivo. L'età di insorgenza della malattia è più precoce nel Gruppo A rispetto al Gruppo B (3,64 - 2,65 anni vs 5,29 - 3,64 anni;  $p < 0,05$ ), la durata della malattia è maggiore nel Gruppo A rispetto al Gruppo B (5,2 - 2,57 anni vs 3,44 - 2,43 anni;  $p < 0,02$ ). Non sono riscontrate correlazioni significative tra i parametri neurocognitivi e la severità del DRS.  
**Conclusioni.** I bambini affetti da DRS presentano una maggior incidenza di disturbi neurocognitivi rispetto alla popolazione sana. Vi è un nesso statisticamente significativo tra tali disturbi e la durata di malattia ed et di insorgenza, suggerendo che i maggiori fattori di rischio siano rappresentati da un'esordio precoce e una lunga durata di malattia.

Ritmi circadiani di cortisolo, citochine e melatonina nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in et pediatrica

Nosetti L, Milan V, Gaiazzi M, Luce A, Maio RC, Marino Cosentino M, Nespoli L  
Clinica Pediatrica, Ospedale Del Ponte, Università dell'Insubria di Varese

**Obiettivo.** Alcuni mediatori neuroimmunologici del sonno sono caratterizzati da un'organizzazione circadiana nella loro produzione. Lo scopo dello studio è indagare se la sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) in et pediatrica sia associata ad un'alterazione dei ritmi circadiani di cortisolo, melatonina, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleuchina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ).  
**Metodi.** 47 bambini (29 casi e 18 controlli) sono stati sottoposti a prelievi ematici seriati durante la notte (02:00 am, 08:00 am). Il cortisolo e la melatonina sono stati dosati dal plasma mediante una tecnica radioimmunologica. TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  sono stati dosati dal surnatante ottenuto da una cultura cellulare in presenza di lipopolisaccaride (LPS), sia in condizioni basali che in seguito a stimolazione con fitoemoagglutinina (PHA) mediante metodica ELISA.  
**Risultati.** L'organizzazione circadiana di cortisolo e melatonina non si è dimostrata alterata nei bambini con OSAS. In et pediatrica non è infatti caratterizzata da frammentazione del sonno tale da influenzare il ritmo circadiano di tali ormoni. Nei bambini con OSAS sono stati osservati aumentati valori di cortisolemia e di TNF- $\alpha$  rispetto ai sani. In seguito a stimolazione con-PHA, la concentrazione di TNF- $\alpha$  nei bambini con OSAS è risultata essere invece significativamente inferiore (0,01 alle 02:00 am e 0,05 alle 08:00 am). L'OSAS in et pediatrica si associa dunque ad infiammazione sistemica, al quale corrisponde, per , una diminuita responsività alla stimolazione in termini di produzione di citochine, che si riflette in un'alterata regolazione del sonno. I ritmi circadiani delle citochine sono invece risultati alterati: il picco notturno fisiologico è stato verificato e si è verificato un picco al mattino (TNF- $\alpha$  0,05).  
**Conclusioni.** Le interazioni tra infiammazione, rilascio di melatonina, cortisolo e regolazione del sonno, offrono interessanti prospettive per ricerche future.

Un disturbo respiratorio nel sonno complesso

Corsini I, Di Silverio Carullo C, Mazzotta A, Petrucci Colonna S, Cazzato S  
Dipartimento della salute della donna, del bambino e della famiglia

*Introduzione* Presentiamo il caso di un bimbo giunto al nostro Ambulatorio OSAS per disturbi nel sonno e melatonina sono stati dosati dal plasma mediante una tecnica radioimmunologica. TNF-alfa and IL-1beta sono stati dosati dal surnatante ottenuto da una cultura cellulare. *Caso clinico* Bimbo di 8 anni, giunge presso il nostro Ambulatorio per sospetta OSAS con riferito sonno disturbato da frequenti risvegli e dolore toracico ricorrente, con il tre seguito presso la Neuropsichiatria Infantile per il comportamento definiti come disturbo da iperattività e deficit dell'attenzione con sindrome affettiva bipolare in cui in terapia con Valproato. Ad un primo esame obiettivo si evidenzia uno stato di agitazione marcato con polipnea ed un obiettivo della cavità orale con un quadro maxillo-facciale caratterizzato da morso invertito, palato marcatamente ogivale ed una ipertrofia tonsillare III grado. Si effettua un ricovero programmato. Il pulsossimetrico risulta nella norma con una SaO<sub>2</sub> del 98% senza desaturazioni; anche la polisinnografia risulta negativa con assenza di apnee centrali ostruttive, ma mostra un sonno agitato con numerosi risvegli; la visita otorinolaringoiatrica conferma l'ipertrofia tonsillare senza carattere ostruttivo; la valutazione maxillo-facciale evidenzia ipoplasia mascellare, prognatismo e palatoschizia; il trattamento proposto è l'espansione ortopedica del maxillo superiore e avanzamento ortopedico con maschera Delaire; l'esame ecocardiografico risulta nella norma; la pulizia digerente evidenzia numerosi episodi di RGE senza pulizia esofagea; emocromo e funzionalità epato-renalari nella norma. Si dimette con diagnosi di disturbi respiratori nel sonno da reflusso gastroesofageo e alterazione maxillo-facciale in terapia con inibitore di pompa protonica, valproato e con il programma terapeutico odontoiatrico impostato. Al controllo dopo tre mesi la sintomatologia notturna migliorata (riferito sonno più tranquillo con ridotto numero di risvegli) e il paziente non riferisce dolore toracico, l'etero ed auto aggressività si sono notevolmente attenuate. Al momento prosegue la terapia anti-reflusso, il valproato e la correzione odontoiatrica.

*Conclusioni* La terapia antireflusso e la correzione odontoiatrica mirata senza modificazioni della terapia neurologica di fondo hanno determinato, gi dopo alcuni mesi, il miglioramento dello stato di salute del bambino sottoposto in termini di qualità di vita: sono meno disturbi, lo stato di agitazione diurno attenuato. Il sospetto di OSAS iniziale non è stato confermato, ma il paziente è inquadrato in un disturbo respiratorio nel sonno più complesso in cui la problematica anatomica facciale si associa a reflusso gastro-esofageo moderato e ad una problematica neuropsichiatria importante. L'approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare è stato fondamentale.

*Introduzione* La sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) è associata ad obesità e avere un impatto importante sulle funzioni metaboliche, con un aumentato rischio di sviluppare insulino-resistenza e intolleranza glucidica soprattutto ai pazienti esclusivamente obesi. Scopo del nostro studio è di descrivere la prevalenza di OSAS e di verificare l'eventuale esistenza di correlazioni con le patologie metaboliche. Abbiamo studiato 24 bambini obesi (età media: 10,2 anni) da marzo a settembre 2011 sottoposti a valutazione auxoendocrinologica, polisinnografia domiciliare (Somnogramma) e dosaggio di colesterolo totale, HDL, LDL, glicemia ed insulina. Per la definizione di OSAS è stata impiegata la definizione di De Ferranti. I dati sono stati analizzati statisticamente mediante test Chi-Quadro e Mann-Whitney. La significatività statistica è stata fissata al 5% (p < 0,05). Nel 66,6% dei casi (16/24) i dati polisinnografici non hanno evidenziato disturbi respiratori nel sonno, nel 24,9% (6/24) OSAS, in due pazienti la registrazione è stata interrotta per difficoltà a tollerare lo studio. Nel campione con OSAS sono emersi livelli medi di SaO<sub>2</sub> min: 87,83%; SaO<sub>2</sub> media: 94%; AHI: 4,35. Nel gruppo senza OSAS: SaO<sub>2</sub> min: 93,25%; SaO<sub>2</sub> media: 97,25%; AHI: 0,95. Nel 29,1% dei casi è stata formulata la diagnosi di Sindrome Metabolica. I dati analizzati non hanno documentato una correlazione significativa tra OSAS e Sindrome Metabolica, resistenza insulinica, pressione arteriosa e glicemia.

*Conclusioni* La sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) in età pediatrica sia associata ad alterazione dei ritmi circadiani di cortisolo, melatonina, tumor necrosis factor-alfa e valori della circonferenza vita (p=0,05) dei soggetti con OSAS. I dati polisinnografici non hanno evidenziato disturbi respiratori nel sonno, nel 24,9% (6/24) OSAS, in due pazienti la registrazione è stata interrotta per difficoltà a tollerare lo studio. Nel campione con OSAS sono emersi livelli medi di SaO<sub>2</sub> min: 87,83%; SaO<sub>2</sub> media: 94%; AHI: 4,35. Nel gruppo senza OSAS: SaO<sub>2</sub> min: 93,25%; SaO<sub>2</sub> media: 97,25%; AHI: 0,95. Nel 29,1% dei casi è stata formulata la diagnosi di Sindrome Metabolica. I dati analizzati non hanno documentato una correlazione significativa tra OSAS e Sindrome Metabolica, resistenza insulinica, pressione arteriosa e glicemia.

*Obiettivi* Alcuni mediatori neuroimmunologici del sonno sono caratterizzati da un'organizzazione circadiana e dalla loro produzione. Lo scopo dello studio è indagare la correlazione tra OSAS e Sindrome Metabolica, resistenza insulinica, pressione arteriosa e glicemia. *Metodi* 24 bambini obesi (età media: 10,2 anni) da marzo a settembre 2011 sottoposti a valutazione auxoendocrinologica, polisinnografia domiciliare (Somnogramma) e dosaggio di colesterolo totale, HDL, LDL, glicemia ed insulina. Per la definizione di OSAS è stata impiegata la definizione di De Ferranti. I dati sono stati analizzati statisticamente mediante test Chi-Quadro e Mann-Whitney. La significatività statistica è stata fissata al 5% (p < 0,05). Nel 66,6% dei casi (16/24) i dati polisinnografici non hanno evidenziato disturbi respiratori nel sonno, nel 24,9% (6/24) OSAS, in due pazienti la registrazione è stata interrotta per difficoltà a tollerare lo studio. Nel campione con OSAS sono emersi livelli medi di SaO<sub>2</sub> min: 87,83%; SaO<sub>2</sub> media: 94%; AHI: 4,35. Nel gruppo senza OSAS: SaO<sub>2</sub> min: 93,25%; SaO<sub>2</sub> media: 97,25%; AHI: 0,95. Nel 29,1% dei casi è stata formulata la diagnosi di Sindrome Metabolica. I dati analizzati non hanno documentato una correlazione significativa tra OSAS e Sindrome Metabolica, resistenza insulinica, pressione arteriosa e glicemia.

OSAS e senza OSAS (inferiore negli OSAS), mentre non russatori abituali (HS). Il gruppo HS è stato sottoposto a una polisonnografia. È stata trovata una correlazione tra i valori di BMI SDS e il numero di eventi di russamento. A tutti i bambini è stata calcolata l'indice di massa corporea (BMI) e la saturazione di ossigeno (SpO<sub>2</sub>) durante il sonno. Questi dati potrebbero indicare una diversa distribuzione dell'adipe: una distribuzione centrale e periferica. Un BMI superiore a 27 (17,5%) è stato associato a un maggior deposito di tessuto adiposo a livello cervicale con conseguente riduzione del diametro delle vie aeree. L'obesità sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di OSAS e per la comparsa di una sindrome da ipertensione polmonare pediatrica obesa. L'associazione tra OSAS e sindrome metabolica e resistenza insulinica, pressione arteriosa sistolica e diastolica potrebbe instaurarsi nel tempo. L'effetto del protrarsi della durata dei disturbi respiratori nel sonno.

Analisi dei markers di infiammazione delle vie aeree in bambini affetti da OSAS

Tedeschi G, Tranchino V, Natale MP, Brunetti L  
 Centro di Riferimento Interregionale per le Apnee Infantili  
 Università degli Studi di Bari

Introduzione Negli ultimi anni diversi autori hanno evidenziato un incremento di citochine proinfiammatorie (IL-6, TNF) in soggetti con diverse patologie come la narcolessia, l'obesità e l'OSAS; in particolare recentemente sono stati riscontrati elevati livelli di IL6 nel condensato esalato di pazienti adulti affetti da OSAS dimostrando anche una relazione tra severità dell'OSAS e grado di infiammazione a carico delle vie aeree. Obiettivo: valutare i livelli di IL6 e caratterizzazione del condensato esalato di bambini affetti da OSAS. Materiali e metodi: Sono stati arruolati venti bambini (età mediana 4,5 anni) con sospetta OSAS e sei bambini (gruppo controllo) omogenei per sesso ed età. Tutti i bambini sono stati sottoposti ad anamnesi, ad un questionario riguardante l'attività notturna ed alla raccolta di un campione di aria espirata. In tutti i bambini è stata posta diagnosi di OSAS. La concentrazione di IL6 nel condensato esalato dei bambini con OSAS è risultata significativamente maggiore rispetto ai controlli [1,69-21,95] vs [1,61-1,74] p<0,05. Conclusioni: Arruolato 25 pazienti, appaiati per sesso ed età, con OSAS si riscontra un incremento dei livelli di IL-6 nel condensato esalato, suggerendo un'infiammazione a carico delle vie aeree nell'OSAS.

Associazione tra i Disturbi Respiratori nel sonno e obesità in et pediatrica

Tedeschi G, Tranchino V, Natale MP, Brunetti L  
 Centro di Riferimento Interregionale per le Apnee Infantili  
 Università degli Studi di Bari

Introduzione In passato si riteneva che il rapporto tra Disturbi Respiratori nel sonno (DRS) ed obesità fosse esclusivamente un problema dell'età adulta; recentemente diversi studi hanno evidenziato come questa associazione possa avere le sue origini in et pediatrica, anche per il problema dell'obesità infantile in drammatico aumento in tutto il mondo. Obiettivo: Evidenziare un'eventuale correlazione tra SDB e sovrappeso e/o obesità in una coorte di bambini pugliesi in et scolare e pre-scolare. Materiali e metodi: Abbiamo esaminato 1.207 bambini (595 M, et media 7,3 anni), i quali dopo un questionario sono stati suddivisi in tre gruppi: non russatori (NS), russatori occasionali (OS),

## Morte improvvisa del lattante: indagine epidemiologica nella Regione Puglia

Tedeschi G, Tranchino V, Natale MP, Brunetti L  
 Centro di Riferimento Interregionale per le Apnee Infantili  
 Universit degli Studi di Bari

**Introduzione** La Sindrome della Morte Improvvisa del Lattante (SIDS) è la più frequente causa di morte durante il primo anno di vita, con un picco di incidenza compreso tra i 2 ed i 4 mesi di età. La patogenesi e l'eziologia precise di questa sindrome eterogenea restano sconosciute. Scopo del nostro studio è stato quello di determinare l'incidenza di mortalità infantile ed inoltre l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001.

**Materiali e metodi** Abbiamo utilizzato i dati dei registri di morte degli archivi dell'Istituto Nazionale di

Statistica.

Questi dati includevano tutti i pazienti morti durante il periodo in esame di età inferiore all'anno, la data di morte, la data di nascita, il sesso e le cause di morte, accertate

Toposcutop.

sia ed identificate con il codice ICD (International Classification of Disease). Abbiamo inoltre ricavato il numero di nati vivi in Puglia nel periodo 1998-2001.

Abbiamo raccolto dati su 442 bambini (215 di sesso femminile, 227 di sesso maschile) morti nel primo anno di vita (settimana di gestazione da parto spontaneo. Peso alla nascita 3.340 gr. Assenza di patologie perinatali. Giurisdizione di mortalità infantile era di 2,6 per 1.000 nati vivi).

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001. L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

peso alla nascita era inferiore al normale. In molti casi, noi abbiamo rilevato che le morti erano più frequenti nei bambini di sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 1,3/1. I decessi avvenivano prevalentemente tra il primo ed il quarto mese di vita con una marcata riduzione del numero di morti dopo il sesto mese di vita. Non

stava invece alcuna correlazione statistica tra SIDS ed altri fattori studiati quali periodo di gestazione, peso alla nascita, sesso, età dei genitori, etnia, ecc.

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001. L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

peso alla nascita era inferiore al normale. In molti casi, noi abbiamo rilevato che le morti erano più frequenti nei bambini di sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 1,3/1. I decessi avvenivano prevalentemente tra il primo ed il quarto mese di vita con una marcata riduzione del numero di morti dopo il sesto mese di vita. Non

stava invece alcuna correlazione statistica tra SIDS ed altri fattori studiati quali periodo di gestazione, peso alla nascita, sesso, età dei genitori, etnia, ecc.

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001.

L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

Tedeschi G, Tranchino V, Natale MP, Brunetti L  
 Centro di Riferimento Interregionale per le Apnee Infantili  
 Universit degli Studi di Bari

**Introduzione** Diverse evidenze scientifiche evidenziano una stretta correlazione tra le alte e le basse vie respiratorie, tanto da far coniare il termine di "united airway disease".

**Obiettivo** Abbiamo valutato, in bambini con Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS), l'effetto della terapia con corticosteroidi nasale sulla funzionalità polmonare attraverso la determinazione del FEV1 (Volume Espiratorio Massimo nel I Secondo).

**Metodi.** Abbiamo arruolato 26 bambini (15 maschi e 11 femmine) di età compresa tra i 6 e 9 anni con ipertrofia adenoidica e/o ipertrofia tonsillare, diagnosticata mediante rinoscopia a fibre ottiche, e sospetta OSAS. Ciascun bambino è stato sottoposto a polisonnografia notturna, spirometria di base. I pazienti cui è stata fatta diagnosi di OSAS sono stati poi trattati con corticosteroidi nasale per 15 giorni al mese per tre mesi e successivamente sono stati nuovamente sottoposti a spirometria basale. Ai genitori

dei bambini è stato somministrato un questionario sulla qualità del sonno dei bambini all'ingresso e dopo

la sospensione della terapia. Risultati. 15 bambini (58%) sono stati posti a diagnosi di OSAS. Da quanto emerso dai questionari compilati dai genitori, dopo il trattamento con

corticosteroidi intranasali, tutti i bambini hanno presentato miglioramento clinico dei sintomi (in particolare ostruzione nasale e russamento). Inoltre abbiamo rilevato un incremento significativo della mediana del FEV1

dopo la terapia nasale [129,5 (116,6-142,4) vs 102,1 (88,4-119,1), p < 0,05].

**Conclusioni** Il nostro studio conferma che i corticosteroidi nasali potrebbero rappresentare un valido sostegno al miglioramento clinico dell'OSAS pediatrico, determinando anche un miglioramento dei test di funzionalità polmonare dei bambini.

**Materiali e metodi** Abbiamo utilizzato i dati dei registri di morte degli archivi dell'Istituto Nazionale di

Statistica.

Questi dati includevano tutti i pazienti morti durante il periodo in esame di età inferiore all'anno, la data di morte, la data di nascita, il sesso e le cause di morte, accertate

Toposcutop.

sia ed identificate con il codice ICD (International Classification of Disease). Abbiamo inoltre ricavato il numero di nati vivi in Puglia nel periodo 1998-2001.

Abbiamo raccolto dati su 442 bambini (215 di sesso femminile, 227 di sesso maschile) morti nel primo anno di vita (settimana di gestazione da parto spontaneo. Peso alla nascita 3.340 gr. Assenza di patologie perinatali. Giurisdizione di mortalità infantile era di 2,6 per 1.000 nati vivi).

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001. L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

peso alla nascita era inferiore al normale. In molti casi, noi abbiamo rilevato che le morti erano più frequenti nei bambini di sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 1,3/1. I decessi avvenivano prevalentemente tra il primo ed il quarto mese di vita con una marcata riduzione del numero di morti dopo il sesto mese di vita. Non

stava invece alcuna correlazione statistica tra SIDS ed altri fattori studiati quali periodo di gestazione, peso alla nascita, sesso, età dei genitori, etnia, ecc.

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001. L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

peso alla nascita era inferiore al normale. In molti casi, noi abbiamo rilevato che le morti erano più frequenti nei bambini di sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 1,3/1. I decessi avvenivano prevalentemente tra il primo ed il quarto mese di vita con una marcata riduzione del numero di morti dopo il sesto mese di vita. Non

stava invece alcuna correlazione statistica tra SIDS ed altri fattori studiati quali periodo di gestazione, peso alla nascita, sesso, età dei genitori, etnia, ecc.

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001. L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

peso alla nascita era inferiore al normale. In molti casi, noi abbiamo rilevato che le morti erano più frequenti nei bambini di sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 1,3/1. I decessi avvenivano prevalentemente tra il primo ed il quarto mese di vita con una marcata riduzione del numero di morti dopo il sesto mese di vita. Non

stava invece alcuna correlazione statistica tra SIDS ed altri fattori studiati quali periodo di gestazione, peso alla nascita, sesso, età dei genitori, etnia, ecc.

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001. L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

peso alla nascita era inferiore al normale. In molti casi, noi abbiamo rilevato che le morti erano più frequenti nei bambini di sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 1,3/1. I decessi avvenivano prevalentemente tra il primo ed il quarto mese di vita con una marcata riduzione del numero di morti dopo il sesto mese di vita. Non

stava invece alcuna correlazione statistica tra SIDS ed altri fattori studiati quali periodo di gestazione, peso alla nascita, sesso, età dei genitori, etnia, ecc.

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001. L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

peso alla nascita era inferiore al normale. In molti casi, noi abbiamo rilevato che le morti erano più frequenti nei bambini di sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 1,3/1. I decessi avvenivano prevalentemente tra il primo ed il quarto mese di vita con una marcata riduzione del numero di morti dopo il sesto mese di vita. Non

stava invece alcuna correlazione statistica tra SIDS ed altri fattori studiati quali periodo di gestazione, peso alla nascita, sesso, età dei genitori, etnia, ecc.

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001. L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

peso alla nascita era inferiore al normale. In molti casi, noi abbiamo rilevato che le morti erano più frequenti nei bambini di sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 1,3/1. I decessi avvenivano prevalentemente tra il primo ed il quarto mese di vita con una marcata riduzione del numero di morti dopo il sesto mese di vita. Non

stava invece alcuna correlazione statistica tra SIDS ed altri fattori studiati quali periodo di gestazione, peso alla nascita, sesso, età dei genitori, etnia, ecc.

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001. L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

peso alla nascita era inferiore al normale. In molti casi, noi abbiamo rilevato che le morti erano più frequenti nei bambini di sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 1,3/1. I decessi avvenivano prevalentemente tra il primo ed il quarto mese di vita con una marcata riduzione del numero di morti dopo il sesto mese di vita. Non

stava invece alcuna correlazione statistica tra SIDS ed altri fattori studiati quali periodo di gestazione, peso alla nascita, sesso, età dei genitori, etnia, ecc.

Il nostro studio conferma l'incidenza della SIDS nella regione Puglia nel periodo di tempo compreso tra il 1998 ed il 2001. L'indice di mortalità per SIDS era di 0,23 per 1.000 nati vivi, molto vicino all'indice di mortalità per SIDS riscontrato a livello nazionale. Come già riportato in molti studi, il

peso alla nascita era inferiore al normale. In molti casi, noi abbiamo rilevato che le morti erano più frequenti nei bambini di sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 1,3/1. I decessi avvenivano prevalentemente tra il primo ed il quarto mese di vita con una marcata riduzione del numero di morti dopo il sesto mese di vita. Non



glottica

Natale MP, Tedeschi G, Tranchino V, Brunetti L

Centro di Riferimento Interregionale per le Apnee Infantili  
Universit degli Studi di Bari

P.R. 2 mesi, nata a termine da T.C. da gravidanza normale. Periodo neonatale nella norma. A un mese di vita, comparsa di stridore laringeo prevalentemente inspiratorio. Su consiglio del pediatra intraprende terapia con desametasone e azitromicina per os e aerosolterapia con salbutamolo. Per il persistere della sintomatologia viene ricoverata in un altro nosocomio. Durante la degenza esegue esami ematochimici di routine (risultati nella norma ad eccezione di un lieve rialzo delle transaminasi), Rx torace in cui viene segnalato un aumento di ampiezza degli spazi intercostali come da intrappolamento aereo. L ECG risulta nella norma. L'ecografia tiroide effettuata per sospetta cisti del dotto tiroideo non evidenzia formazioni cistiche mediane del collo. La laringoscopia a fibre ottiche non segnala segni di alterazione fino al piano glottico. Spazio sottoglottico conservato. Per il peggioramento della sintomatologia la paziente viene trasferita presso la nostra unit operativa. Presenta dispnea, ripetute apnee, stridore inspiratorio abbaillante, difficolt nell'alimentazione e all'esame obiettivo una fossetta pretracheale a livello del manubrio sternale, rientramenti intercostali, giugulari e sottodiaframmatici. All'auscultazione del torace rumori trasmessi su tutto il campo polmonare. Inizia terapia aerosolica con cortisone. Esami ematochimici di routine nella norma, test del sudore negativi, TC collo-torace (esame eseguito dopo mezzo di contrasto) Non si documentano processi espansivi del collo e linfonodi ingranditi di significato patologico. Pervio e centra le il nastro aereo oro-faringo-tracheale. Le ricostruzioni sul piano coronale e sagittale documentano una modesta dilatazione del piano glottico. Il polmone sinistro risulta a tutto spessore. Iperespanso del destro ed accenna ad ernia polmonare trans-mediastinica sinistro-destra. Non si osservano lesioni parenchimali focali ed infiltrativi. Ripete broncofibroscopia: Corde vocali mobili e stenosi circumferenziale del tratto sottoglottico da emangioma. Le corde vocali normali per calibro e morfologia. Il chirurgo toracico consiglia l'esecuzione di angiRMN del collo e pone il sospetto di Stridore laringeo da verosimile emangioma. Continua a presentarsi apnee di breve durata. Il cariotipo, eseguito considerando le molteplici anomalie in corso e la piccola statura, risulta normale. Eseguita fistolografia e angiRMN.

Case report: una causa rara di ALTE

Tranchino V, Tedeschi G, Natale MP, Sarcinella G, Miele VL, Brunetti L

Centro di Riferimento Interregionale per le Apnee Infantili  
Universit degli Studi di Bari

P.M. maschio, 3 mesi. Nato a termine da parto spontaneo a peso alla nascita 4,330 kg (LGA). Non problematiche nel periodo neonatale. All'et di 3 mesi il piccolo viene ricoverato presso il PS di un altro presidio per un episodio di apnea generalizzata, apnea di breve durata e in corso di risoluzione. Viene formulata diagnosi di crisi di apnea in corso con laringite e rinviato al domicilio con terapia aerosolica. Si verifica un ulteriore episodio a distanza di 5 giorni per cui in un secondo accesso in PS viene consigliata terapia con claritromicina per os. Per la comparsa di dispnea viene condotto presso il nostro PS dove si dispone il

ricovero. All'ingresso in clinica il piccolo presenta risonanze udibili su tutto l'ambito polmonare. Si riscontrano tramenti al giugulo, intercostali e sottocostali. Gli esami ematochimici ed infettivologici sono risultati nella norma come il test del sudore. La radiografia del torace evidenzia un addensamento al lobo superiore di sinistra e in sede basale. Per la scarsa risposta alla terapia, su consiglio del chirurgo toracico si esegue TAC torace: al passaggio laringeo si evidenzia una presente lesione a margini netti che si estende a destra sottoglottico dopo mezzo di contrasto in stretto rapporto di continuit con il polo inferiore della tiroide. L'angiografia determina compressione della trachea in tale sede lieve alterazione del calibro della trachea. L'ecografia tiroidea risultata non dirimente, pertanto sottopone il piccolo ad angi RMN collo torace che evidenzia corrispondenza della parete posterolaterale destra del dotto tiroideo con una formazione nodulare di dimensioni circa 97 mm che si estende caudalmente ad interessare il tratto mediano cricoide. La lesione aggetta nel lume aereo ed appare stenotico (lume residuo di circa 2 mm) e presenta caratteristiche morfologiche compatibili con neoformazione della serie vascolare (angioma capillare). Il piccolo viene dimesso con diagnosi di ALTE e dispnea in paziente con sindrome sottoglottica ed avviato al trattamento con prednisone.

AREA EDUCAZIONALE

La comunicazione alle famiglie durante il percorso Diagnostico-Terapeutico-Educazionale (PDTE) Io e l'Asma. Accesso web, chiarezza, utilit e gradimento valutati con un questionario

D'Arata E, Pluda A, Boldini G, Facchetti S, Gretter V, R. Guarnaccia S

Centro Io e l'Asma Ospedale dei Bambini, Laboratorio Clinico Pedagogico e Ricerca Biomedica, Spedali Civili, Brescia

Scopo del lavoro: Verificare fruibilit, chiarezza e utilit degli strumenti reperibili nel sito ([www.ioeasma.it](http://www.ioeasma.it)); Valutare adeguatezza degli argomenti, materiali-informazione, tecnologia degli operatori sanitari durante il corso individuale; Valutare la comunicazione del medico nel corso del PDTE. Strumenti: Questionario anonimo, a somministrazione unica, comprendente quattro sezioni: informazioni generali sui genitori, sito web, strumenti cartacei di comunicazione del medico nel PDTE. Il PDTE, condiviso con i medici di famiglia, operativo da settembre 2009 e comprende: tre visite intervallate di 8 settimane, 6 mesi e ad un anno. Il colloquio individuale con la famiglia effettuato dopo la prima visita nel corso del PDTE. di somministrazione febbraio e marzo 2009. Scala di punteggi da 0 a 100. Risultati: Il risultato minimo 1, massimo 5. Conclusioni: I risultati confermano il ruolo ormai indispensabile e determinante della comunicazione e degli strumenti che la sostengono. Essa diventa il motore per ottenere e mantenere l'adesione della famiglia al PDTE. La sperimentazione sul campo diventa strumento di valutazione continua e consente di aggiornare, riformulare e riproporre gli strumenti informativi. Le famiglie, i medici di famiglia, l'Associazione ALCPeRB, il team Io e l'Asma.

AREA ALLERGOLOGIA

Efficacia dell'Immunoterapia Specifica

### Sublinguale per *Dermatophagoides* in bambini poliallergici con asma bronchiale

Cingolani A, Di Pillo S, Verini M, Consilvio NP, Scapellato G, Rapino D, Chiarelli F  
 Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Ospedale Clinicizzato, Chieti

L immunoterapia specifica è l'unica terapia in grado di modificare la storia naturale delle allergopatie agendo sui confronti dei meccanismi immunopatologici. Abbiamo valutato le variazioni clinico-funzionali e allergologiche indotte dalla Immunoterapia Specifica Sublinguale (SLIT) per acari in 72 bambini (49 maschi e 23 femmine; et 4-15 anni) affetti da asma ed allergia respiratoria agli acari e ad almeno un altro allergene inalante stagionale o perenne. Tutti sono stati sottoposti (T0) a valutazione immunologica con dosaggio degli eosinofili circolanti, della teina cationica eosinofila sierica (ECP), delle IgE specifiche, con Prick Test. È stata analizzata la funzionalità respiratoria con curva flusso/volume e misura dei volumi polmonari statici. Dopo la prima valutazione sono stati divisi in: Gruppo SLIT+, 52 bambini trattati con SLIT farmacologica continua e SLIT per acari; Gruppo SLIT-, 20 bambini trattati con la sola terapia farmacologica. Due anni di trattamento (T1) sono stati rivalutati. La sintomatologia clinica e l'uso dei farmaci sono stati valutati con i seguenti score: per l'asma (in remissione intermittente=1; persistente lieve-moderato=2; persistente grave=3), e per la terapia di fondo (antistaminico o antileucotrieni=0; ICS=3; ICS LABA=5). La valutazione dello score clinico ha mostrato: un miglioramento significativo dello score asma nel gruppo SLIT+ (da 1,23-0,83 a 0,81-0,84;  $p=0,002$ ) rispetto ad peggioramento nel gruppo SLIT- (da 1,15-0,81 a 1,55-0,94;  $p=0,04$ ) con un miglioramento significativo dello score dei sintomi asma-associati nel gruppo SLIT+ (11,608 vs 1,14-0,67;  $p=0,01$ ) e non significativo nel gruppo SLIT- (2,2-0,95 vs 1,9-0,91;  $p=0,13$ ); una riduzione significativa dell'uso di farmaci nel SLIT+ (da 3,12,09 a 1,94-2,25;  $p=0,002$ ), mentre nel gruppo SLIT- il bisogno di farmaci aumentava (da 4,75-1,77 a 5,85-2,56;  $p=0,005$ ). Le IgE totali e specifiche non hanno evidenziato variazioni significative nei due gruppi. L'ECP ha mostrato una diminuzione statisticamente non significativa nel gruppo SLIT+, mentre un aumento significativo si è osservato nel gruppo SLIT- (da 45,26,22 a 70,37-54,4;  $p=0,04$ ). Gli eosinofili hanno evidenziato una riduzione significativa nel gruppo di pazienti trattati con SLIT (613-317 vs 492-246;  $p=0,004$ ) ed un aumento altrettanto significativo nel gruppo SLIT- (524-299 vs 644-432;  $p=0,05$ ). La valutazione funzionale ha mostrato un miglioramento significativo di alcuni parametri (FEV<sub>1</sub>, TLC, VR/TLC) nel gruppo SLIT+ rispetto al gruppo SLIT-. La SLIT per acaro è efficace nei bambini con allergici non solo all'acaro ma anche ad altri allergeni portando una riduzione dello score clinico, un decremento della terapia farmacologica e un miglioramento della funzionalità respiratoria.

### Allergia all *Alternaria*: united airways disease

Congiu D, Furno M\*, Porcu G, Copula M, Orani S, Minelli R  
 Clinica Pediatrica AOU Cagliari; \*Università degli Studi di

*Alternaria alternata* un micete presente nell'ambiente indoor ed outdoor prevalentemente in tarda estate ed in autunno. La sua presenza nell'ambiente è favorita dalla abbondanza di nutrienti, quali ad esempio foglie cadute, alberi e frutti non raccolti, e dalla presenza di temperature ed umidità elevate. La sensibilizzazione ad *Alternaria* è infatti allergiche, stagionali o perenni, e rappresenta un fattore favorente le riacutizzazioni dell'asma con la possibile insorgenza di crisi asmatiche gravi con rischio di arresto respiratorio. Le informazioni disponibili sull'epidemiologia dell'allergia all'*Alternaria* in età pediatrica sono limitate. Presso la Clinica Pediatrica dell'AOU di Cagliari abbiamo condotto uno studio prospettico di 12 mesi che ha individuato 73 pazienti sensibilizzati ad *Alternaria* su 880 bambini indagati (8,29%); 53 pazienti erano sensibilizzati ad *Alternaria* ed altri allergeni non fungini, 11 erano sensibilizzati ad *Alternaria*. I pazienti sensibilizzati ad *Alternaria* presentavano un'età media alla diagnosi di allergia di 3,87 vs 6,24-4,04,  $p=0,001$ . Non è stata rilevata una differenza tra sensibilizzati ad *Alternaria* e non sensibilizzati al micete nella prevalenza per asma isolato mentre risultate differenze per l'associazione asma e rinite allergica ( $p=0,001$ ), asma e congiuntivite ( $p=0,05$ ), asma e rinite allergica ( $p=0,01$ ). Le spore di *Alternaria* hanno dimensioni elevate, circa 100 micron, che non consentono di raggiungere le vie aeree al di sotto delle vie aeree inferiori. Poiché i pazienti da noi osservati presentavano una frequenza maggiore dei controlli flogosi allergici associate alle alte e basse vie aeree, riteniamo che la nostra osservazione possa rappresentare una conferma dell'ipotesi dell'*united airways disease* come dimostrato dalla differenza di et, la rinite allergica precederebbe l'asma, la sintomatologia asmatica sarebbe più evidente e grave. La rinite flogosa allergica a livello della mucosa nasale sarebbe responsabile del mantenimento di uno stato flogistico cronico di basso grado, con un punteggio minimo senza sintomi evidenti. L'infiammazione bronchiale a sua volta sarebbe causa della iperreattività bronchiale, tipica del paziente asmatico, con la possibilità di presentare crisi di elevata gravità anche per stimolo modesto. Poiché l'evitamento dell'allergene con successo, riteniamo che la terapia desensibilizzante per *Alternaria* possa rappresentare un corretto approccio terapeutico.

### Espressione di FcγRI (CD64) in bambini

iperplasia adeno-tonsillare

De Amici M\*, Ciprandi G\*\*, Mencherini S\*\*\*, Matti E, Angelini M, Giunta V\*, Torre C\*, Benazzo M, Pagella M, Marseglia A, Marseglia G

Struttura Complessa Pediatria Ospedaliera, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; \*\* Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Martino, Genova; \*\*\* Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Introduzione: Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare se l'espressione dei monociti FcγRI CD64, in bambini con iperplasia adeno-tonsillare, è correlata con la presenza di allergie respiratorie.

Il nostro studio è stato condotto su 100 bambini con iperplasia adeno-tonsillare, di cui 50 con allergie respiratorie e 50 senza. L'espressione di FcγRI CD64 è stata valutata con un test di immunofluorescenza indiretta su cellule di sangue periferico. I risultati sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo di 100 bambini con iperplasia adeno-tonsillare e senza allergie respiratorie. Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi di bambini con e senza allergie respiratorie.

espressa come valore percentuale e numero di siti, ~~giacché un~~ corrisponente rialzo dei livelli nel siero; ruolo rilevante in bambini che sono affetti da ostruzione ~~presumibile che,~~ anche nel caso di patologia-infiammatoria respiratoria da ipertrofia adenotonsillare e meto ~~toria del tessuto linfoide associato alle mucose, si ve~~ di 20 pazienti (13 maschi, et media 5,3 anni) con ostruzione ~~materiali e meto~~ (31) zione respiratoria da ipertrofia adenotonsillare ~~stati, et media 4,9 anni)~~ con ostruzione respiratoria inclusi nello studio. La valutazione clinica ~~comprende ipertrofia adeno-tonsi~~ e con una storia di episodi senza di episodi ricorrenti (>6 episodi/anno) di flogosi ~~nel 16 episodi/anno) di infezioni delle alte-vie res~~ alte vie respiratorie, febbre e otiti; endoscopia nasale ~~e febbre e otiti sono stati inclusi nello studio. I~~ valutazione del volume adenoideo (grado 1-4, classificazione ~~di Paricke), farinoscopia con valutazione del volume adenoideo~~ tonsillare (grado 1-4, classificazione di Mackenzie) ~~sempre~~ sensibilizzazione ad allergeni inalanti tramite-SPT. Il ~~za di allergia verso pneumo-allergeni tramite SPT. Nel~~ di ECP su siero e su secreto eseguito ~~tramite met~~ studio sono stati inclusi otto soggetti sani. L'analisi ~~idroloro-immunoenzimatica (Phadia, Sweden). Le-concen~~ monociti FcgammaRI CD64 stata eseguita in accordo ~~razioni sono espresse~~  $\mu\text{g/l}$ . I parametri sono espressi ~~una procedura standardizzata descritta da Bakke et~~ come mediana (md) e range interquartile (IQR). I test ~~(2002). I campioni sono stati analizzati con citofluorimetro~~ e di Student sono stati utilizzati per i confronti ~~FACS Calibur (Becton-Dickinson). I parametri sono espressi~~ di Spearman ( $\rho$ ) stato usato per le correlazioni ~~come mediana e range interquartile (IQR). Il test di Wilcoxon~~  $p < 0,05$  stato considerato significativo.

Il confronto ~~tra i pazienti ed i soggetti sani~~ su secreto sono significativamente ~~pi~~ ha mostrato un valore di  $p$  quasi significativo ~~per i bambini allergici (16%) (Allergia~~  $p < 0,05$ ; md 106,7,4%; IQR 6,1-9,7%. Pazienti: media ~~14,2~~; IQR 7,7-12,7%). Il confronto tra pazienti con infiammazione ~~tra i bambini i~~ livelli di ECP su siero sono significativamente ~~quelli senza ha evidenziato una differenza significativa~~ ( $p = 0,001$ ) ~~pi~~ elevati in pazienti che presentano episodi ~~( $p = 0,013$ ) della percentuale di FcgammaRI (Infiammazione~~ frequenti di flogosi, febbre e otiti (26%) (Non frequenti ~~media~~ 11,7%; IQR 9,3-13,1%. No infiammazione: media 14,2  $\mu\text{g/l}$ ; IQR 7,1-23. Frequenti: ~~media~~ 47,7; IQR 26,3-7,4%; IQR 5,6-9,6%). I pazienti con volume adenoideo ~~o alti~~ ~~Conclusioni~~ I presenti risultati supportano l'ipotesi ~~che~~ ~~3 (35%) mostrano un numero di siti pi basso dei bambini~~ i livelli di ECP aumentano nelle secrezioni durante ~~con volume pari a 4, ma la differenza non~~ ~~caratteristiche~~ di tipo allergico. Inoltre, i livelli di ~~( $p = 0,07$ ). Infine, il numero di siti significativamente~~ ~~se~~ siero sono pi elevati in presenza di episodi ricorrenti ~~( $p = 0,01$ ) pi basso nei pazienti non allergici (70%)~~ ~~tra i soggetti~~ flogosi, otiti e febbre. Sono per necessari ulteriori ~~ai bambini allergici (Non allergici~~  $p < 0,05$ ; md 227,1; IQR 229-2381. Allergici: media ~~239,2~~; IQR 2389-2535) ~~Conclusioni~~ Il ruolo dei livelli di ECP nei bambini affetti da ~~presenti risultati preliminari supportano l'ipotesi~~ ~~che~~ ~~respiratoria con ipertrofia adenotonsillare.~~ ~~pressione del FcgammaRI CD64 (%)~~ ~~pi~~ elevata nei ~~Valutazione della triptasi su siero e secreto~~ ~~bambini con infiammazione alle alte vie aeree. Tuttavia,~~ ~~o bambini~~ ~~affetti da ipertrofia adeno-tonsi~~ ~~li studi, condotti su un campione pi numeroso,~~ ~~potrebbe~~ ~~ro confermare il ruolo dell'infiammazione e dei volumi adenoideo e tonsillare nella modulazione dei livelli di~~ ~~FcgammaRI nei bambini con ostruzione respiratoria da~~ ~~ipertrofia adenotonsillare.~~

Proteina Cationica Eosinofila in pazienti con ipertrofia adenotonsillare

Marseglia G\*, De Amici M\*\*, Ciprandi G\*\*\*, Pagella F, Arachi G;;;, Figar T;;;, Matti E;, Caputo M;, Giunta E\*, Benazzo M;

\* Dipartimento di Scienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; \*\* Struttura Complessa Pediatria Ospedaliera, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; \*\*\* Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Martino, Genova; ; Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ; Rianimazione I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ; IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; \*\* Struttura Complessa Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; \*\*\* Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Martino, Genova; ; Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ; Rianimazione I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ; Neonatologia e Patologia Neonatale, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Introduzione Lo scopo dello studio è valutare i livelli di Proteina Cationica Eosinofila (ECP) nel siero e nel secreto nasale in bambini con ipertrofia adeno-tonsiillare e infezioni respiratorie ricidivanti. Questa proteina aumenta nelle secrezioni durante manifestazioni cliniche di tipo allergico.

Introduzione Lo scopo dello studio è valutare i livelli di Proteina Cationica Eosinofila (ECP) nel siero e nel secreto nasale in bambini con ipertrofia adeno-tonsiillare e infezioni respiratorie ricidivanti. Questa proteina aumenta nelle secrezioni durante manifestazioni cliniche di tipo allergico.

lanti tramite SPT. Il dosaggio di triptasi su siero degli asmatici risulta  $2,671$  (1DS) e scende a  $2,237$  (1DS) al T1 ( $p < 0,001$ ). I bambini asmatici che presentano una sintomatologia bronchiale grave sono il 36% al T0 e il 12% al T1. La percentuale di asmatici che migliorano il proprio score clinico dopo un anno è del 76%; analogamente per i rinitici il 81% presenta un significativo miglioramento clinico. I dati preliminari indicano che gli score di gravità per asma e rinite si sono ridotti significativamente sia nei bambini di età inferiore ai 8 anni che in quelli di età superiore ai 8 anni. La risposta clinica alla rinite e all'asma sembrano essere mediamente migliore rispetto all'asma. La SLIT pu essere dunque indicata con buona probabilità di successo anche e soprattutto nei bambini piccoli, in quanto le percentuali di miglioramento sono superiori nei bambini più piccoli. La SLIT pu essere dunque indicata con buona probabilità di successo anche e soprattutto nei bambini piccoli, in quanto le percentuali di miglioramento sono superiori nei bambini più piccoli.

1,18  $\mu\text{g/l}$ ; IQR 0,88-2,95. Febbre: md  $0,66$  IQR 0,57-1,05). Infine, i livelli di triptasi dosati su secreto sono significativamente ( $p < 0,05$ ) pi bassi nei pazienti che presentano SLIT pi efficace se iniziata precocemente. (Non Coste A, De Castro G, Occasi F, Indinnimeo L, Barra C, Caggiano S, Pansa P, Celani C, Duse M Servizio Speciale di Immunologia-Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Umberto I Policlinico, Sapienza Universit di Roma)

una differenza significativa dei livelli di triptasi. Tuttavia, ulteriori studi, condotti su un campione pi numeroso, sono necessari per confermare il ruolo della triptasi in caso di affetti da ostruzione respiratoria da ipertrofia adenoidale.

**Slit per acari e slit per graminacee: confronto di efficacia clinica**

Occasi F, De Castro G, Coste A, Zicari AM, Giancane G, Rugiano A, Carbone MP, Ragusa G, Duse M Servizio Speciale di Immunologia-Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Umberto I Policlinico, Sapienza Universit di Roma

**Background.** L immunoterapia specifica per via sublinguale considerata un valido trattamento delle malattie respiratorie allergiche. **Obiettivo dello studio.** Confrontare l'efficacia clinica della SLIT per acari e per graminacee in bambini con asma e/o rinite. **Materiali e metodi.** Sono stati reclutati 89 bambini tra 6 e 15 anni: 37 hanno eseguito SLIT per acari, mentre 52 per graminacee. Per ciascun paziente sono stati considerati sintomi nasali e bronchiali prima della somministrazione della SLIT (T0) e dopo un anno (T1). Per ogni item stato assegnato uno score pari a 1 se il sintomo era lieve, 2 se moderato e 3 se grave. **Risultati.** I bambini che hanno eseguito SLIT per acari: Al T0 per il sintomo rinite la media degli score risulta  $5,7118$  (1DS) e scende a  $2,25-2,47$  (1DS) al T1 ( $p < 0,001$ ). Al T0 il 22,6% dei bambini con rinite aveva sintomi gravi contro il 3,2% al T1. Per il sintomo di asma la media degli score risulta  $4,11-1,98$  (1DS) e scende a  $1,65-2,09$  (1DS) al T1 ( $p < 0,001$ ). Al T0 il 27% degli asmatici presenta un sintomo grave; questa percentuale scende all'8% al T1. I soggetti con asma che migliorano il proprio score dopo un anno sono l'88%; analogamente dei rinitici il 87% presenta un significativo miglioramento clinico. **Conclusioni.** I dati preliminari indicano che gli score di gravità per asma e rinite si sono ridotti significativamente sia nei bambini di età inferiore ai 8 anni che in quelli di età superiore ai 8 anni. La risposta clinica alla rinite e all'asma sembrano essere mediamente migliore rispetto all'asma. La SLIT pu essere dunque indicata con buona probabilità di successo anche e soprattutto nei bambini piccoli, in quanto le percentuali di miglioramento sono superiori nei bambini più piccoli.

ramento clinico sembrano maggiori quanto pi precocemente si inizia il vaccino.

Indagine su una popolazione pediatrica calabrese

Aloe M, Severini N, Anastasio E

Dipartimento di Pediatria, Universit degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

**Introduzione** La vitamina D riveste un ruolo fondamentale sulle cellule epiteliali respiratorie, sulla muscolatura bronchiale e sui mastociti. Evidenze sperimentali suggeriscono che bassi livelli di vitamina D sono associati ad un' aumentata iper-responsivita delle vie aeree, ad una pi bassa funzionalita polmonare e ad un peggiore controllo dell' asma. **Scopo.** Valutare l' associazione tra livelli di vitamina D e controllo dell' asma in una coorte di bambini asmatici calabresi.

**Materiali e metodi.** Sono stati reclutati 82 bambini giunti presso la nostra UO per asma bronchiale allergico. In tutti i bambini sono stati determinati i livelli sierici di 25(OH)D. Il controllo stato valutato tramite spirometria, RINT e marker infiammatori quali il FeNO e la conta eosinofila. Abbiamo inoltre dosato le IgE totali e somministrato il questionario ACT. In base ai livelli di 25(OH)D sono stati individuati tre gruppi di studio: un gruppo con livelli di vitamina D < 15 ng/mL, un gruppo con livelli di vitamina D tra 15 e 30 ng/mL, e un gruppo con livelli di vitamina D > 30 ng/mL. I valori medi delle variabili considerate erano cos distribuiti: FEV<sub>1</sub>% 89,8, RINT 2,071 kPa/(l/s), FeNO 36,79 ppm, eosinofili 7,55%, IgE 570,57 UI/ml, ACT score 19,7; 2° gruppo: FEV<sub>1</sub>% 95,6, RINT 1,143 kPa/(l/s), FeNO 17,5 ppm, eosinofili 6,4%, IgE 559,57 UI/ml, ACT score 23,9; 3° gruppo: FEV<sub>1</sub>% 102, RINT 0,939 kPa/(l/s), FeNO 2,7 ppm, eosinofili 5%, IgE 363,25 UI/ml, ACT score 27. L' analisi statistica ha mostrato un' associazione significativa (p < 0,05) tra livelli di vitamina D, parametri di funzionalita respiratoria, marker infiammatori e ACT. Dopo 8 settimane di supplementazione la sufficienza stata raggiunta solo in 2 bambini.

**Conclusioni** In accordo con i recenti dati della Letteratura, i risultati preliminari del nostro studio dimostrano che bambini con livelli di 25(OH)D pi alti hanno un migliore controllo dell' asma e una migliore performance polmonare. Di contro bambini con vitamina D pi bassa hanno IgE totali ed eosinofili pi alti a conferma degli effetti immunomodulatori della vitamina. Dal nostro studio, al contrario di quanto espresso da Heaney e Gordon, emerge come sia necessaria una supplementazione pi prolungata per il raggiungimento di livelli sufficienti di vitamina D.

L' utilizzo degli allergeni ricombinanti del Phleum Pratense nella valutazione dell' efficacia della immunoterapia specifica sublinguale

Attanasi M, Verini M, Di Pillo S, Scaparrotta A, Cingolani A, Rapino D, Consilvio N, Chiarelli F  
Servizio regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria infantile, Clinica Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata, Chieti

**Introduzione** Le nuove tecniche di biologia molecolare hanno permesso di ottenere un ampio pannello di allergeni ricombinanti attraverso la tecnica del DNA ricombinante. I test *in vitro* basati sugli allergeni ricombinanti sono in grado di identificare sia la sorgente allergenica scatenante sia le molecole allergeniche realmente responsabili dei sintomi allergici. **Scopo dello studio** Lo scopo dello studio quello di valutare la correlazione della sensibilizzazione verso gli allergeni maggiori specie-specifici (Phl p 1, 5, 7, 12) del Phleum Pratense con l' efficacia clinica della Immunoterapia Specifica Sublinguale (SLIT) in un gruppo di bambini affetti da Rinite ed Asma, allergici alle Graminacee.

**Materiali e metodi** Sono stati reclutati, da agosto 2008 a maggio 2010, 55 bambini (15 femmine, 40 maschi, et media 11 anni) affetti da allergia alle graminacee che erano in trattamento con SLIT per graminacee da almeno 12 mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione allergologica mediante *in prick test* e dosaggio delle IgE totali, IgE specifiche per le graminacee e per le principali molecole allergeniche del Phleum Pratense (Phlp1, Phlp5, Phlp7, Phlp12) e dosaggio ECP (proteina cationica degli eosinofili) sierici. **Risultati** L' efficacia clinica della SLIT stata valutata in base ad un questionario anamnestico effettuato dopo i 12 mesi di terapia che ha rilevato un' riduzione media della sintomatologia allergica (bronchite, rinite, congiuntivite ed oculare) del 62%, una riduzione dell' utilizzo di farmaci antiallergici del 55% e un miglioramento della qualita della vita del 64%, con effetti collaterali lievi riscontrati solo in 7/55 pazienti (12%). Valutando la correlazione verso gli allergeni ricombinanti del Phleum Pratense stato notato che il 100% dei bambini arruolati presentava una positivita per Phl p1, l' 85,45% dei bambini per il Phl p5 e il 7,27% per il Phl p7 e il 43,63% per il Phl p12. **Conclusioni** I bambini allergici alle graminacee che hanno effettuato SLIT per 12 mesi hanno avuto un miglioramento della sintomatologia clinica, farmacologica e della qualita di vita. La netta predominanza dell' allergene ricombinante Phl p1 e Phl p5. Nel campione una risposta maggiore all' SLIT si correla con un pi basso livello di IgE totali, di IgE specifiche per Phl p7 e con un pi alto livello di IgE per Phl p1. Le molecole allergeniche Phl p1, 5, 12), sia isolatamente che in combinazione, hanno correlato significativamente sia con le IgE totali che con le IgE specifiche per Graminacee. Tale risultato ha suggerito il possibile utilizzo delle IgE per Phl p1 e Phl p5 in immunoterapie allergiche in sostituzione alle IgE specifiche per Graminacee, dato che gli allergeni ricombinanti risultano essere pi specifici soprattutto quando si prospetta un' immunoterapia. L' utilizzo degli allergeni ricombinanti del Phleum Pratense potrebbe costituire un valido strumento per una migliore caratterizzazione allergologica dei bambini sensibilizzati alle graminacee.

## AREA ENDOSCOPIA

Emosiderosi polmonare: descrizione di un caso ad esordio precoce

Tumarello M, Collura M, Vitulo P, Corsello G  
Universit degli Studi di Palermo

Giunge alla nostra osservazione piccola di 9 anni portatore di trait beta-talassemico. Alla fine del febbraio 2009 comparsa di pallore, cianosi ed astenia marcata; viene verificata presso l' Azienda Ospedaliera Sant Antonio Abate Trapani dove, evidenziato un quadro di anemia (G.R. 6.900.000, Hb 4,7 gr/dL) viene sottoposta ad emotrasculsione. Esegue inoltre gastroscopia con riscontro di gastrosanguinazione emorragica del fondo. A fine marzo 2009 per la comparsa di

di un episodio di emoftoe si ricovera presso la IV Pediatrica sinistra area iperecogena rispetto al parenchima dell'Ospedale dei Bambini di Palermo. Gli esami ematici, relativamente disomogenea con alcune piccole micci evidenziano: GR 3.170.000/mm<sup>3</sup>, Hb 5,5 gr/dL, MCV 102,6 fl, Ht 17,9%, Reticolociti 2,78%. Trasferrina e ferritina in assenza di vascolarizzazione con almeno due strut nella norma. L'esame delle urine, il test del sudore e l'analisi delle arterie che sembrano dirigersi in basso e medialme ca di sangue occulto nelle feci, il dosaggio degli anticorpi sospetto di malformazione vascolare veniva praticato anti-*Helicobacter pylori* ed anti-endomysio sono risultate negative. L'angiografia TC che mostrava in corrispondenza del segmento negativo. Ha inoltre eseguito: radiografia del torace con opacità del lobo polmonare inferiore sinistro un'area senza di piccoli addensamenti parenchimali in paracardiaci, ecografia addome (negativa), TC del torace corrispondente ad un sequestro polmonare con base alla (immagini di riempimento alveolare diffusi omogenei pleura diaframmatica. Al parenchima polmonare afferiscono bilaterali), aspirato midollare (cellularità normale) e biopsie periferiche arteriose di cui una superiore che corrisponde a plasia selettiva della serie eritroide con note di displasia in leucociti e di un'arteria mammaria interna ed una inferiore in assenza di cellule atipiche). La piccola per il sequestro polmonare, che origina da un ramo intercostale. È sottoposta ad emotrasfusione e per il sospetto di un sequestro polmonare viene inviata presso l'ISMETT dove con shunt artero-venoso. Il sequestro polmonare viene eseguito broncoscopia e lavaggio bronco-alveolare che presenta una rara malformazione congenita caratterizzata da pattern citologico positivo per endocervicite, formazione di un'isola di tessuto polmonare anomalo con emorragia endoalveolare con numerosi macrofagi pigmentati non ventilato, che non stabilisce una comunicazione normale (Pearls-positivi) in assenza di flogosi alveolare, ed un multiplo sistema bronchiale, presentando una vascolarizzazione biopsie transbronchiali con riscontro nel parenchima iperplasia arteriosa fornita dal circolo sistemico invece di monare di depositi di emosiderina prevalentemente intralobulare. Si distinguono due tipi principali di emorragia (emosiderosi alveolare), emorragia intralobulare ed extralobulare. Nel sequestro intralobulare, minimo addensamento interstiziale dei setti alveolari il tessuto polmonare anomalo contenuto nell'anari e depositi focali di fibrina. Tale reperto istologico del tessuto polmonare normale che lo circonda come ha indirizzato verso un quadro di emosiderosi polmonare; invece nell'extralobulare posto all'esterno idiopatica ed stata praticata terapia steroidea rivestimenti pleurici del polmone. L'incidenza nei due (Deltacortene 0,75 mg/kg). Dopo sei mesi dalla dimissione identica per il sequestro intralobulare, mentre la formazione torna alla nostra osservazione per un episodio extralobulare si verifica con frequenza quattro volte maggiore emoftoe. La routine ematologica mostra anemia (Hb 9,8 gr/dL), iposideremia, con normalità degli indici di flogosi e dei parametri di funzionalità epatica e renale. Le prove di funzionalità respiratorie mostrano una lieve sindrome grave distress respiratorio da linfangioma restrittiva. All'auscultazione del torace ronzii subglottici: descrizione di un caso clinico ti alla base sx nelle profonde inspirazioni. All'Rx del torace: polmoni diffusamente alterati per ispessimento del parenchima, Tinaldi F\*\*, Tramontano A\*\*, Esposito F\* ti. Visto il recidivarsi degli episodi di emoftoe la paziente è stata ricoverata in UO Pneumologia Pediatrica, Ospedale Santobono, Napoli. Inizio terapia con aziatropina in aggiunta alla terapia steroidea. In atto la piccola seguita presso il nostro DH. Continua trattamento con aziatropina (50mcg) che ha portato a una riduzione degli episodi di recidiva e stabilizzazione del quadro respiratorio.

### Una strana polmonite

Antonelli F\*, Cavaliere P\*, Laurito E\*, Naclerio A\*, Esposito F\*\*, Esposito Fu\*.

\* Dipartimento di Pediatria Sistemica, UC Pneumologia Pediatrica, Ospedale Santobono, Napoli; \*\* UC Radiologia Pediatrica, Ospedale Santobono, Napoli

Descriviamo il caso di un paziente di sei anni, venuto nella nostra osservazione per polmoniti ricorrenti. All'età di 2 anni al paziente per un episodio di febbre e tosse durante la durata di pochi giorni era stata diagnosticata, radiologicamente, polmonite in regione basale sinistra. Dopo terapia antibiotica vi era stata scomparsa della sintomatologia clinica. All'età di cinque anni in corso di esami preoperatori per adenotonsillectomia veniva praticata Rx torace che mostrava un quadro pressoché sovrapponibile al precedente. Gli esami bio-umorali praticati erano completamente nella norma. Viene, per tale motivo, ricoverato nella nostra divisione. Il quadro radiografico mostra una formazione triangolare in sede basale sinistra. Viene praticata una eco-polmonare che evidenzia in sede paracardiacara trasverso di 87 cm e longitudinale di 8 cm. Veniva

Descriviamo il caso di un paziente di 7 mesi. Da circa 2 mesi la paziente presentava episodi di dispnea, attribuita a un'infiammazione ricorrente. Per il peggioramento della sintomatologia praticava Rx torace che evidenziava opacamento massivo del emitorace destro. Per tale motivo veniva trasferita presso il nostro ospedale. All'ingresso il paziente presentava tachipnea (FR > 70 atti/minuto) e dispnea con retrazione sottocostali, al giugulo ed alitamento delle pinne nasali. All'auscultazione del torace il murmure vescicolare assente a destra. Il paziente veniva posto in ossigenoterapia con maschera di Venturi, ma la grave insufficienza respiratoria rendeva necessario l'intubazione tracheale e ventilazione meccanica. Un'ecografia praticata al letto evidenzia una grande cavità cistica a contenuto liquido in sede mediastinica. Si procedeva a drenaggio percutaneo con fuoriuscita di circa 500 ml di liquido nel torace. All'esame microscopico il liquido mostrava un aspetto proteinaceo, piccoli linfociti (CD45+) e istiociti. Si assisteva a rapido miglioramento clinico e radiologico. La paziente veniva trasferita nel nostro reparto di Pneumologia Pediatrica. Dopo alcuni giorni veniva praticata angiografia del torace in cui si evidenziava voluminosa formazione a contenuto liquido di aspetto cistico che conteneva anteriormente la ghiandola timica, i vasi mediastinici e il bronco principale destro e posteriormente tra le coste globalmente la formazione cistica aveva diametro trasverso di 87 cm e longitudinale di 8 cm. Veniva

Antonelli A\*, Antonelli F\*, Cavaliere P\*, Retolatto A\*, Tinaldi F\*\*, Tramontano A\*\*, Esposito F\*

\* UC Pneumologia Pediatrica, Ospedale Santobono, Napoli; \*\* UC Radiologia Pediatrica, Ospedale Santobono, Napoli

Descriviamo il caso di un paziente di 7 mesi. Da circa 2 mesi la paziente presentava episodi di dispnea, attribuita a un'infiammazione ricorrente. Per il peggioramento della sintomatologia praticava Rx torace che evidenzia opacamento massivo del emitorace destro. Per tale motivo veniva trasferita presso il nostro ospedale. All'ingresso il paziente presentava tachipnea (FR > 70 atti/minuto) e dispnea con retrazione sottocostali, al giugulo ed alitamento delle pinne nasali. All'auscultazione del torace il murmure vescicolare assente a destra. Il paziente veniva posto in ossigenoterapia con maschera di Venturi, ma la grave insufficienza respiratoria rendeva necessario l'intubazione tracheale e ventilazione meccanica. Un'ecografia praticata al letto evidenzia una grande cavità cistica a contenuto liquido in sede mediastinica. Si procedeva a drenaggio percutaneo con fuoriuscita di circa 500 ml di liquido nel torace. All'esame microscopico il liquido mostrava un aspetto proteinaceo, piccoli linfociti (CD45+) e istiociti. Si assisteva a rapido miglioramento clinico e radiologico. La paziente veniva trasferita nel nostro reparto di Pneumologia Pediatrica. Dopo alcuni giorni veniva praticata angiografia del torace in cui si evidenziava voluminosa formazione a contenuto liquido di aspetto cistico che conteneva anteriormente la ghiandola timica, i vasi mediastinici e il bronco principale destro e posteriormente tra le coste globalmente la formazione cistica aveva diametro trasverso di 87 cm e longitudinale di 8 cm. Veniva

sottoposta ad intervento chirurgico che asportava grossi noduli autonomi. In questo caso il processo infettivo a formazione cistica occupante ? dell' emitorace a controllo all' iperproduzione di secrezioni e broncospasmo liquido aderente medialmente alla cava superiore e idrovalto alla patologia di base non controllata ha determinato ai vasi mediastinici del collo. All' esame istologico d' un frammento di muco denso e quindi atelettasia della base cistica mostrava aspetti compatibili con una lesione vascolare tipo linfangioma. Il linfangioma viene definito per il rischio di complicanze respiratorie fatali come una isolata regione di tessuto linfatico che si forma dopo la sesta settimana di gestazione. Sedi preferenziali del linfangioma sono la regione cervicale (75%) e la regione ascellare (20%). Il 2-3% dei linfangiomi cervicali hanno estensione nel mediastino. Il linfangioma tende ad assorbire il fluido interstiziale, espandendosi nel corso della vita extrauterina. La sintomatologia dipende dalla grandezza e dalla sede. Nel caso descritto la notevole espansione della formazione nel mediastino ha portato il grave distress respiratorio descritto.

Un asma poco controllato

Corsini I, Mazzotta A, Di Silverio Carullo C, Di Palmo E, Bertelli L, Petrucci R, Gallucci M, Bernardi F

Dipartimento della Salute della donna, del bambino e dell' adolescente, Ospedale Sant' Orsola-Malpighi, Bologna

**Introduzione** La terapia di controllo dell' asma cronico ha lo scopo di consentire al paziente una buona qualità di vita e di ridurre le riacutizzazioni asmatiche. Tuttavia anche quando il paziente non è limitato nelle sue quotidiane attività può incorrere in complicanze dovute all' infiammazione se non controllata delle basse vie aeree, come nel caso che presentiamo.

**Caso clinico** M. 10 aa giunge nel nostro Pronto Soccorso pediatrico per difficoltà respiratorie. All' anamnesi patologica remota asma persistente in trattamento con steroidi per via inalatoria, complicata da cedimento del paziente alla terapia. All' anamnesi patologica recente sospetto focoloia di broncopneumite 15 giorni prima trattato con claritromicina per 10 gg con persistenza di tosse. Da tre giorni comparsa di difficoltà respiratoria e dolore emitorace sinistro, per cui eseguita terapia con salbutamolo per via inalatoria. All' ingresso buone condizioni generali, apirettico, eupnoico con SatO<sub>2</sub> 95% in aa.

Obiettività cardiaca regolare, al torace Murmure Vesicolariale ridotto alla base sinistra. Rx torace evidenzia un' area atelettasica comprendente tutto il lobo inferiore sinistro. Nel dubbio di corpo estraneo o tappo di muco si pone il paziente in osservazione con monitoraggio cardiorespiratorio. Si esegue prelievo ematico e si inizia terapia per accesso asmatico acuto moderato-severo con infusione endovenosa di metilprednisolone e terapia aerosolica con salbutamolo: tre aerosol in un' ora poi alternato a pratriptolo bromuro ogni tre ore. L' emocromo e gli indici di flogosi sono nella norma. Dopo 12 ore di terapia il paziente riferisce più dolore toracico, n' dispnea: saturazione ambiente 97%, obiettività toracica con MV presente in entrambi gli emitoraci, restante obiettività negativa. Rx torace confrontato con quello del giorno precedente evidenzia risoluzione dell' area atelettasica lobare inferiore sinistra; lievemente ipoespansi da tale lato i seni inferiori. Si dimette quindi il paziente in terapia broncodilatatori per via aerosolica, steroidi.

**Conclusione** Dopo una settimana la clinica e l' obiettività toracica sono completamente rientrati nella norma. Al paziente ed ai genitori viene sottolineata l' importanza di una terapia antiastmatica di fondo con steroidi inalatorio associato a beta2 long acting in quanto la discontinuità del trattamento può condurre a complicanze respiratorie anche gravi. Ogni volta ci si trova davanti a un paziente asmatico cronico con una riacutizzazione in atto occorre assicurarsi che la terapia antiastmatica di base sia eseguita correttamente, soprattutto in caso di

**Caso report: discinesia ciliare secondaria in un paziente con sindrome epatopolmonare da shunt porto-sistemico congenito**

grosso noduli autonomi. In questo caso il processo infettivo a formazione cistica occupante ? dell' emitorace a controllo all' iperproduzione di secrezioni e broncospasmo liquido aderente medialmente alla cava superiore e idrovalto alla patologia di base non controllata ha determinato ai vasi mediastinici del collo. All' esame istologico d' un frammento di muco denso e quindi atelettasia della base cistica mostrava aspetti compatibili con una lesione vascolare tipo linfangioma. Il linfangioma viene definito per il rischio di complicanze respiratorie fatali come una isolata regione di tessuto linfatico che si forma dopo la sesta settimana di gestazione. Sedi preferenziali del linfangioma sono la regione cervicale (75%) e la regione ascellare (20%). Il 2-3% dei linfangiomi cervicali hanno estensione nel mediastino. Il linfangioma tende ad assorbire il fluido interstiziale, espandendosi nel corso della vita extrauterina. La sintomatologia dipende dalla grandezza e dalla sede. Nel caso descritto la notevole espansione della formazione nel mediastino ha portato il grave distress respiratorio descritto.

Pace M, Dinnella G, Guerzoni C, Petrone A, Russo MT, Polloni C, Lauriola A, Bertamini P, Benuzzi T, Baldo E  
Ospedale Santa Maria del Carmine Rovereto, Trento, Reparto Pediatria

**Caso** 1. Bambina di 4 anni con asma difficile ed episodico broncorrea, test del sudore nella norma e cutipositività

l' uovo nel primo anno di vita. In trattamento con salbutamolo e fluticasone spray e utilizzo al bisogno di salbutamolo spray e prednisone. Ricovero per dispnea non responsiva al trattamento standard. All' ingresso SaO<sub>2</sub> 95%, Fk 55/min, ingresso aereo ridotto su tutto l' ambito polmonare. All' indagine radiologica: all' emitorace sinistro area di ridotta ventilazione polmonare. IgM anti-Mycoplasma: positivi. Effettuata ossigenoterapia, salbutamolo spray 8-4 volte al d, FKT respiratoria preceduta da nebulizzazione 4-3 volte al d, terapia con claritromicina Svezziamento dall' ossigeno in 36 ore. Rx torace in quarta giornata. Non più apprezzabile l' area di addensamento parenchimale su base atelettasica.

**Caso 2.** Bambina di sei anni con bronchiti asmatiche ad alta frequenza in autunno-inverno. Allergotest con lieve positività per pollinifera. Test del sudore nella norma. In trattamento con fluticasone spray, salbutamolo spray e beta metasone. Ricovero per dispnea ingravescente da 24 ore.

Rx-torace: Completo opacamento dell' emitorace sinistro. Indici di flogosi nella norma, IgM anti-Mycoplasma: positivi. Effettuata terapia con salbutamolo spray 6-4 volte al d, claritromicina, FKT 3-4 volte al giorno. Miglioramento rapido e progressivo dell' ingresso aereo della ventilazione polmonare sinistra dopo terapia con broncodilatatore e FKT. Rx-torace in terza giornata: pieno e completamente riespanso il polmone sinistro.

**Discussione** L' atelettasia polmonare per ostruzione bronchiale da tappi di muco una complicanza frequente in corso di asma. Il lobo medio è più spesso interessato per conformazione del bronco, più raramente un intero polmone è descritto. L' associazione con infezione da *Mycoplasma* che favorisce il broncospasmo e la formazione dei tappi di muco. I due casi da noi riferiti suggeriscono la rilevanza dell' appropriato uso della fisioterapia respiratoria, che si rivela un prezioso ausilio, poco invasivo, capace di associata alla terapia medica, la disostruzione bronchiale e il drenaggio delle secrezioni con riespansione dell' area atelettasica, con indicazione alla broncoscopia in caso di pronta e convincente risposta.

**Caso report: discinesia ciliare secondaria in un paziente con sindrome epatopolmonare da shunt porto-sistemico congenito**

Natale MP, Manca A, Leonetti G, Tedeschi G, Tranchino V, Brunetti L, de Ville de Goyet J.  
 Clinica Pediatrica Trambusti, Azienda Ospedaliero  
 Universitaria Consorziale Policlinico Bari

B.P. di 6 anni, nato a termine da gravidanza normodecorsa (NGA). Familiare per ipertensione arteriosa. A 3 mesi comparsa di rinosinusite cronica ricorrente. Durante un ricovero di sindrome di Kartagener. Alla luce di tale diagnosi il pediatra curante, riscontro di displasia ossea ad indagini anche M., 3 anni, il fratello si e dita a bacchetta di tamburo. Il piccolo si ricovera c/o A., anch egli affetto da IRR. Nato a termine da altro nosocomio per grave insufficienza respiratoria (SpO<sub>2</sub> 88%). Esegue Rx torace (opacità interstiziali alveolari diffuse soprattutto al polmone sinistro), ecocardiogramma (nella norma), test del sudore (borderline) e pannello di miglioramento della sintomatologia respiratoria viene tentato per via endotracheale, assistito con cPAP per 14 ore c/o il reparto di rianimazione. L esame clinico evidenzia dispnea con obiettività cardio-respiratoria nella norma. Eseguiti esami ematochimici di routine ed emogasanalisi evidenziano ipossiemia con acidosi mista. Tracheografia (15L/min) e pertanto Rx torace che conferma il sospetto di distrofia terapia antibiotica. Esegue: test del sudore, analisi genetica CFTR, esame citologico e batteriologico del ciliare e filari di stelectasico con bronchiectasie, TC dei seni paranasali, autoimmunità risultati nella norma, TAC torace (alterazioni ciliari e filari di stelectasico con bronchiectasie), TC del lobo medio-linguale. Si esegue studio della motilità ciliare e filari di stelectasico con bronchiectasie, TC dei seni paranasali; viene eseguito l esame a fresco (immobilizzati (sinusite etmoidale). Anche per M. si formula diagnosi di sindrome di Kartagener. L importanza di una diagnosi precoce per complicare il quadro, il ripetuto riscontro di iperuricemia, ipertransaminasemia ed ipertensione. Il sospetto di malattia metabolica è escluso grazie al dosaggio alterato in maniera aspecifica di tutti gli amminocidi sierici. L RMN addome ha evidenziato nel VI segmento epatico la presenza di voluminosa lesione espansiva a spina con margini netti e regolari. I marker tumorali risultano nella norma. Si trasferisce c/o il Dipartimento di Chirurgia e Centro Trapianti dell Ospedale Bambino Gesù per completamento diagnostico. Ivi esegue un eco-doppler epatico porto-cava congenito tra il ramo portale destro e l'arteria sovraepatica mediana). Posta diagnosi di sindrome epatopulmonare secondaria a shunt porto-sistemico congenito in paziente con discinesia ciliare secondaria a flogosi acuta/ricorrente: analisi dei markers infiammatori

Sindrome di Kartagener in due fratelli: una malattia rara?

Tranchino V, Tedeschi G, Natale MP, Brunetti L  
 Centro di riferimento interregionale (Regione Puglia) per le apnee infantili e per la diagnosi e terapia della sindrome di Kartagener e Discinesie Ciliari Primitive, PCD

A. maschio 18 mesi. Nato a termine da PS. Gravidanza normodecorsa (NGA). A 20 settimane di EG diagnosi ecografica di distrocardia con DIV e aorta a cavaliere (coronarizzazione chirurgicamente a 3 mesi). Alla nascita diagnosi di sindrome di Kartagener. Nei primi mesi di vita ha presentato infezioni ricorrenti delle basse vie aeree. All ingresso in clinica eseguiti esami ematochimici che evidenziano un modesto incremento degli indici di flogosi, esami infettivologici e ginecologici nella norma, test del sudore negativo e diagnosi di fibrosi cistica (nessuna mutazione

La TC mostra la quasi totalità dei campi analizzati caratterizzata da ciglia immobili. Si esegue l esame ultrastrutturale che rileva la completa assenza dei bracci di dineina interni, la TC torace evidenzia un circolo di bronchiectasie come da broncopatia organizzata. La TC dei seni paranasali mette in evidenza ipertrofia della mucosa dei seni mascellari: Si procede ad indagini anche M., 3 anni, il fratello di SpO<sub>2</sub> 88%). Dopo poche ore dalla nascita ha presentato dispnea con obiettività cardio-respiratoria nella norma. Eseguiti esami ematochimici di routine ed emogasanalisi evidenziano ipossiemia con acidosi mista. Tracheografia (15L/min) e pertanto Rx torace che conferma il sospetto di distrofia terapia antibiotica. Esegue: test del sudore, analisi genetica CFTR, esame citologico e batteriologico del ciliare e filari di stelectasico con bronchiectasie, TC dei seni paranasali, autoimmunità risultati nella norma, TAC torace (alterazioni ciliari e filari di stelectasico con bronchiectasie), TC del lobo medio-linguale. Si esegue studio della motilità ciliare e filari di stelectasico con bronchiectasie, TC dei seni paranasali; viene eseguito l esame a fresco (immobilizzati (sinusite etmoidale). Anche per M. si formula diagnosi di sindrome di Kartagener. L importanza di una diagnosi precoce per complicare il quadro, il ripetuto riscontro di iperuricemia, ipertransaminasemia ed ipertensione. Il sospetto di malattia metabolica è escluso grazie al dosaggio alterato in maniera aspecifica di tutti gli amminocidi sierici. L RMN addome ha evidenziato nel VI segmento epatico la presenza di voluminosa lesione espansiva a spina con margini netti e regolari. I marker tumorali risultano nella norma. Si trasferisce c/o il Dipartimento di Chirurgia e Centro Trapianti dell Ospedale Bambino Gesù per completamento diagnostico. Ivi esegue un eco-doppler epatico porto-cava congenito tra il ramo portale destro e l'arteria sovraepatica mediana). Posta diagnosi di sindrome epatopulmonare secondaria a shunt porto-sistemico congenito in paziente con discinesia ciliare secondaria a flogosi acuta/ricorrente: analisi dei markers infiammatori

Condensato di aria espirata di lattanti con wheezing acuto/ricorrente: analisi dei markers infiammatori

Tranchino V, Tedeschi G, Natale MP, Brunetti L  
 Clinica Pediatrica Trambusti, Azienda Ospedaliero  
 Universitaria Consorziale Policlinico Bari

Analisi del condensato dell aria espirata (EBC) un metodo non invasivo utilizzato nei bambini per studiare l infiammazione a livello delle vie aeree; il suo utilizzo nei lattanti è limitato. L obiettivo dello studio determinare i livelli di IFN-IL-4, IL-10, e pH nell EBC di lattanti con wheezing acuto o ricorrente valutando possibili variazioni dopo breve trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Sono stati reclutati 46 lattanti non sedati (26 con wheezing acuto/bronchiolite virus indotta, 20 con wheezing ricorrente) ed hanno eseguito la raccolta dell EBC dopo una settimana di trattamento con flunisolide (20 microg/kg, due volte al giorno per una settimana). Tutti i bambini hanno completato con successo la procedura senza presentare episodi di tosse o dispnea. I lattanti con wheezing sia acuto sia ricorrente hanno un valore di pH significativamente pi basso rispetto al gruppo sano. Inoltre, i lattanti con wheezing acuto o ricorrente hanno un valore di pH significativamente pi alto nei gruppi in studio rispetto al gruppo sano. Inoltre dopo la terapia tutti i pazienti dimostrano un significativo aumento dei valori dell IL10 nell EBC (p<0,05) Conclusioni Abbiamo dimostrato come la raccol



ta di EBC in lattanti non sedati un metodo utile e sicuro secondo le Linee Guida GINA con un'anamnesi positiva. Attraverso tale pratica è possibile ottenere numerosi significativi bronchi asmatici ricorrenti trattati usualmente con inalazioni di corticosteroidi. Le manifestazioni cliniche e i mediatori infiammatori delle basse vie respiratorie sono stati studiati in alcuni casi a terapia sistemica. Il suo utilizzo in studi futuri potrebbe essere utile per definire meglio i fenotipi e i meccanismi patogenetici nei primi mesi di vita.

### Metabolomica del condensato per la caratterizzazione fenotipica dell'asma pediatrico

Carraro S, Giordano G, Reniero F, Stocchero M, Baraldi E  
Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

**Background.** L'asma è una patologia eterogenea i cui diversi fenotipi necessitano di essere caratterizzati. In particolare, oggetto di interesse è la fenotipizzazione dell'asma severo. **Obiettivo.** Obiettivo del presente studio è applicare un approccio innovativo, l'analisi metabolomica del condensato dell'aria espirata (EBC), per caratterizzare dal punto di vista biochimico-metabolico i diversi fenotipi di asma, con particolare riferimento all'asma severo. **Metodi.** Abbiamo reclutato 42 bambini asmatici (età 8-17 anni) con diagnosi di asma non-severo o asma severo trattati con terapia steroidea di fondo, 14 non trattati con steroidi e 11 con asma severo. Abbiamo inoltre reclutato 15 bambini sani come gruppo di controllo. Tutti i bambini reclutati hanno eseguito la misurazione dell'ossido azotoso esalato (FENO), la spirometria e la raccolta del condensato dell'aria espirata. Dopo la raccolta, i campioni di condensato sono stati congelati a -70 °C e successivamente analizzati mediante un approccio metabolomico basato sulla spettrometria di massa. **Risultati.** L'analisi statistica ha permesso di costruire un robusto modello LDA sia per discriminare i bambini con asma severo dai bambini con asma non-severo ( $R^2 = 0,84$ ;  $Q^2 = 0,47$ ), sia per discriminare i bambini con asma severo dai controlli sani ( $R^2 = 0,93$ ;  $Q^2 = 0,75$ ). Un modello robusto è stato costruito anche analizzando i dati metabolomici dei tre gruppi considerati assieme ( $R^2 = 0,78$ ;  $Q^2 = 0,59$ ), mentre il modello costruito analizzando i soli dati metabolomici (FENO e parametri spirometrici) ha dato un risultato molto peggiore. **Conclusioni.** L'analisi metabolomica dell'EBC ha permesso di discriminare nettamente i bambini con diverso grado di severità della malattia asmatica. I bambini con asma severo, in particolare, sono risultati caratterizzati da uno specifico pattern metabolico che li distingue completamente dagli altri gruppi. L'analisi metabolomica dell'EBC si presenta pertanto come una metodica promettente per la caratterizzazione fenotipica dell'asma.

**Infezioni respiratorie ricorrenti e sindrome ostruttiva persistente: sufficiente il test del sudore per escludere la fibrosi cistica?**

Rapino D, Scaparrotta A, Verini M, Cingolani A, Consilvio NP, Di Pillo S, Chiarelli F  
Clinica Pediatrica, Ospedale SS Annunziata, Chieti

La Fibrosi Cistica (FC) è una patologia presente nelle malattie rare dell'Office of Rare Disease presso il National Institute of Health, legata all'alterazione di un singolo gene che codifica per una proteina canale per il trasporto del cloro; il fenotipo di presentazione è eterogeneo in dipendenza della tipologia di mutazione alla base della malattia. Descriviamo il caso di un bambino di 14 anni affetto da asma persistente grave diagnosticato

con un'anamnesi positiva per ricorrenti bronchioliti asmatiche ricorrenti trattate usualmente con inalazioni di corticosteroidi. Il ragazzo presentava un quadro respiratorio ostruttivo scarsamente responsivo alla terapia con LABA e CSI. La funzionalità respiratoria misurata nei periodi intercorrenti evidenziava un quadro prevalentemente ostruttivo ( $FEV_1 = 76\%$ ;  $FVC = 96\%$ ;  $FEV_1/FVC = 79\%$ ;  $sRaw = 169\%$ ). Il test del sudore era risultato negativo ( $NaCl = 38 \text{ mmol/L}$ ). La risposta di stimolazione linfocitaria era negativa. La valutazione allergologica era normale anche per le determinazioni di amilasi, lipasi ed elastasi pancreatica fecale. Negli ultimi due anni ha presentato due episodi di broncopneumonia acuta successivamente dato il quadro clinico e alla funzionalità respiratoria costantemente ridotta e peggiorata nonostante la terapia con broncodilatatori e corticosteroidi inalatori. È stata eseguita una HRCT del torace in cui è stato evidenziato un ispessimento della parete bronchiale e bronchiectasie basali diffuse. Il test del sudore era risultato negativo dato il quadro radiografico riscontrato e considerato che durante la storia clinica ha presentato valori ematici bassi di sodio e cloro. È stato effettuato il test per la ricerca di mutazioni genetiche della FC che ha dato esito positivo con doppia mutazione per la mutazione  $3849+10Kb C>5T$ . Questa mutazione si associa ad un fenotipo che può presentare un quadro funzionale respiratorio costantemente ostruttivo. Secondo le Linee Guida il test del sudore è ancora oggi il gold standard da eseguire nel sospetto di FC in quanto il unico esame in grado di misurare in maniera riproducibile gli effetti disfunzionali delle mutazioni della proteina del trasporto del  $Cl^-$ . La mutazione presente nel nostro caso per il grado di determinazione della patologia ma si associa a normalità del test del sudore. Un quadro funzionale respiratorio persistentemente ostruttivo deve sempre indurre ad eseguire ulteriori indagini di approfondimento oltre al test del sudore (che nel nostro caso è sempre risultato negativo) tra cui anche il test genetico per FC.

**Studio della funzionalità polmonare nel bambino con fibrosi cistica in età prescolare**

Scaparrotta A, Di Pillo S, Consilvio NP, Rapino D, Cingolani A, Verini M, Chiarelli F  
Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Università

dei bambini con Fibrosi Cistica (FC) le alterazioni del pattern respiratorio possono comparire già nella prima infanzia. Riportiamo tre casi di FC in età prescolare, con i sintomi respiratori all'esordio, in cui è stata effettuata la funzionalità respiratoria mediante analisi spirometrica e test del sudore. Il test del sudore è risultato sempre negativo a volume corrente. Federico giunse presso il Centro Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria della Clinica Pediatrica di Chieti all'età di 18 mesi per tosse catarrale e rinite ipersecretiva purulenta persistente da circa 2 mesi. Il test del sudore risultò sempre negativo (NaCl 68 mmol/L, 70 mmol/L, 97 mmol/L). La funzionalità respiratoria ha documentato un quadro ostruttivo ed un lieve aumento dei flussi inspiratori a lungo termine. Il test di broncodilatazione. La TAC ha rilevato un'alterazione di natura flogistica ed alcune strutture bronchiali ectasiche nella lingua. Il test genetico per la FC è risultato tuttavia negativo. Il piccolo dunque presenta

una patologia polmonare conclamata con pattern respiratorio di tipo ostruttivo. Giovanni, 4 anni, stato positivo per infezioni respiratorie ricorrenti di medie e basse vie in aeree. Il test del sudore risultato alterato (NaCl 56,7 mmol/L) ed il test genetico ha riscontrato una doppia eterozigosi G85E/T338I. In questo paziente, pur essendo esordita con sintomi respiratori, la funzionalità respiratoria risultata normale. Ennio, 11 mesi, giunto al ricovero presso la Clinica Pediatrica di Chieti per disidratazione grave iponatriemica ed ipocloremica. Da circa un mese paziente lamentava astenia ed inappetenza con perdita di peso. È stata formulata diagnosi di FC con presentazione clinica extrapolmonare: il test del sudore estremamente alterato (NaCl 122 mmol/L) ed il test pratico ha documentato una doppia eterozigosi DELTA F508/R553X. Pur in assenza di patologia polmonare clamata, il piccolo presentava precoci alterazioni funzionali respiratoria: una sindrome ostruttiva delle vie aeree intratoraciche, con test di broncodilatazione semplice e pi rapida, senza effetti collaterali. Lo studio della funzionalità respiratoria nel bambino nella prima infanzia ha un valore prognostico importante, poich possono esser presenti alterazioni precoci della funzionalità polmonare sia in assenza di sintomi respiratori, indicando un ostruzione subclinica, sia in presenza di sintomi respiratori persistenti, come indice predittivo di patologia polmonare cronica.

Valutazione della Responsività Bronchiale nell'Asma: esercizio fisico, metacolina o mannitolo?

Consilvio NP, Verini M, Palazzo A, Di Pillo S, Scaparrotta A, Cingolani A, Rapino D, Chiarelli F.  
 Clinica Pediatrica Ospedale Clinicizzato SS Annunziata Università degli Studi G. D Annunzio di Chieti

L'iperresponsività bronchiale (IRB), una delle manifestazioni cliniche dell'asma, caratterizzata da una serie di interazioni tra la flogosi delle vie aeree, la funzione della muscolatura liscia bronchiale e la meccanica respiratoria. Il grado di IRB correlato al grado di severità dell'asma, sembra predire la risposta alla terapia corticosteroidica inalatoria; assume un significato clinico molto importante nella diagnosi che nel monitoraggio dell'asma, soprattutto nei soggetti con normale funzionalità respiratoria, con scarsa percezione dei sintomi ed in quelli con asma moderatamente ben controllato. Scopo dello studio è confrontare l'efficienza di tre test di provocazione bronchiale (TPB): il test alla Metacolina (MchTest), il Mannitolo (ManTest) ed il Test con esercizio fisico (ExTest) nella valutazione della IRB in ragazzi con asma allergico (Dermatophagoides). Sono stati reclutati, presso il Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile della Clinica Pediatrica di Chieti, 20 ragazzi (18 M e 2 F), di et compresa tra 6 e 14 anni con asma allergico. Il grado di severità dell'asma stato assegnato secondo linee guida GINA (8 pazienti (pz) con asma intermittente e 11 con asma persistente lieve, ed 1 con asma persistente moderato). Sulla base della caduta del FEV<sub>1</sub> in risposta ai diversi test sono stati identificati tre diversi gradi di IRB: MchTest: PC20 < 0,25 mg/ml; IRB severa, PC20 0,25-1 mg/ml; IRB moderata, PC20 1-4 mg/dL; IRB lieve; ManTest: PD15 < 35 mg; IRB grave, PD15 > 155 mg; IRB moderata, PD15 > 155 mg; IRB lieve; ExTest: caduta del FEV<sub>1</sub> > 50%; IRB grave, caduta del FEV<sub>1</sub> 10-20%; IRB moderata, caduta del FEV<sub>1</sub> > 20%; IRB lieve. Tutti i ragazzi esaminati presentato una risposta positiva all'MchTest; in particolare 1 pz ha presentato IRB severa, 5 pz IRB moderata e 14 pz IRB lieve. Anche la risposta al ManTest risultata positiva in tutti i pz, in particolare: 4 pz hanno presentato IRB moderata e 5 pz IRB lieve. La risposta al ExTest risultata positiva solo in 12/20 pz. In questo paziente, pur essendo esordita con sintomi respiratori, la funzionalità respiratoria risultata normale. Ennio, 11 mesi, giunto al ricovero presso la Clinica Pediatrica di Chieti per disidratazione grave iponatriemica ed ipocloremica. Da circa un mese paziente lamentava astenia ed inappetenza con perdita di peso. È stata formulata diagnosi di FC con presentazione clinica extrapolmonare: il test del sudore estremamente alterato (NaCl 122 mmol/L) ed il test pratico ha documentato una doppia eterozigosi DELTA F508/R553X. Pur in assenza di patologia polmonare clamata, il piccolo presentava precoci alterazioni funzionali respiratoria: una sindrome ostruttiva delle vie aeree intratoraciche, con test di broncodilatazione semplice e pi rapida, senza effetti collaterali. Lo studio della funzionalità respiratoria nel bambino nella prima infanzia ha un valore prognostico importante, poich possono esser presenti alterazioni precoci della funzionalità polmonare sia in assenza di sintomi respiratori, indicando un ostruzione subclinica, sia in presenza di sintomi respiratori persistenti, come indice predittivo di patologia polmonare cronica.

Consilvio NP, Di Pillo S, Verini M, Cingolani A, de Girolamo A, Scaparrotta A, Rapino D, Mohn A, Chiarelli F  
 Clinica Pediatrica Ospedale Clinicizzato SS Annunziata Università degli Studi G. D Annunzio di Chieti

L'asma e l'obesità rappresentano le patologie croniche pi frequenti in et pediatrica, tuttavia la loro interazione reciproca o indipendente sulla funzionalità respiratoria e sulla flogosi delle vie aeree in bambini prepuberali non stata ancora del tutto chiarita. Scopo dello studio è valutare il ruolo dell'obesità nell'asma sulla funzionalità polmonare, l'iperreattività bronchiale e la flogosi delle vie aeree, in un gruppo di bambini prepubere. Sono stati valutati i parametri clinici antropometrici e funzionali (Curva Flusso/Volume basale con esercizio fisico) e gli indici di flogosi bronchiale (Fractional exhaled Nitric Oxide (FeNO) in un gruppo di 118 bambini prepubere, reclutati presso il Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile ed il Servizio Regionale di Aurologia della Clinica Pediatrica di Chieti. La popolazione dello studio stata suddivisa in quattro gruppi sulla base del Body Mass Index (BMI) ed in base alla presenza od assenza di asma: Asmatici Obesi (AOB) [30 pazienti (pz)], Asmatici Normopeso (ANp) [30 pz], Obesi non asmatici (Ob) [30 pz], Normopeso non asmatici (Np) [28 pz]. I valori basali di PEF e MEF75 (%-predetto) sono risultati significativamente differenti tra i diversi gruppi. In particolare il gruppo AOB ed il gruppo Ob presentavano valori significativamente pi bassi di MEF75 rispetto al gruppo di controllo (p = 0,004 e p = 0,0001, rispettivamente). Inoltre, attraverso una analisi multipla di covarianza (MANCOVA) stato confermato il ruolo indipendente dell'obesità sui flussi a carico delle vie aeree inferiori. Dopo challenge con esercizio fisico stata riscontrata una riduzione significativa a carico dei parametri

della funzionalità polmonare solo nei gruppi AOB e AOB. In assenza di ipossiemia severa ed esegue Rx e TC del torace di questi, 12 bambini sono risultati positivi. In un caso che mostra peggioramento del quadro radiologico. Si mostrando una caduta significativa del FEV1. Al contrario sostituisce, quindi l'ampicillina/sulbactam con meropenem non sono emerse differenze significative prima e dopo il ciclo di antibiotici. La sierologia e il tampone nasofaringeo per challenge nel gruppo di controllo e nel gruppo Ob, ma si riconfermano positivi. Dopo dieci giorni le condizioni di questi ultimi solo due bambini hanno presentato una clinica rimangono invariate e permane la positività alla caduta significativa del FEV1. Per quanto riguarda la flonone nasofaringeo di MP. Si sospetta quindi la possibilità di un focolo bronchiale, l'analisi del FeNO ha documentato una rinfeszione causata da un ceppo resistente a macrolidi significativamente più elevati negli AOB e negli ANPSi sostituisce la claritromicina con ciprofloxacina (40 mg/Kg/die) rispetto agli Ob (p=0,008 e p=0,0002, rispettivamente). Nei giorni seguenti le condizioni cliniche e rispetto al gruppo di controllo (p=0,0001 e p=0,0003, rispettivamente) piccola paziente migliorano, nonostante l'aspirato faringeo rispettivamente); anche in questo caso l'analisi multiplex è ancora positivo a 15 e 25 giorni dal ricovero. di covarianza ha confermato il ruolo indipendente della distanza di tempo, gli swabs buccali sono stati tipizzati. In conclusione i risultati dello studio di Hono 2063, nei campioni prelevati a T10, T15 e T25 ma dimostrato che l'asma chiaramente ed in maniera inibita in quelli a T0 e T4. Pertanto, il decorso severo dipendente correlata alla flogosi delle vie aeree ed al ricovero da MP nella nostra paziente sembrerebbe essere reattività bronchiale, mentre l'obesità sembrerebbe dipese dalla acquisizione di una resistenza alla claritromicina. Indurre una riduzione dei flussi a carico delle vie aeree insorta durante il trattamento. associato ad un certo grado di flogosi bronchiale.

## AREA INFETTIVOLOGIA

Polmonite severa con distress respiratorio da Mycoplasma Pneumoniae: segnalazione di un caso di resistenza ai macrolidi, acquisita di terapia con claritromicina

Cappiello AR, Mastrototaro MF, Chironna M, Chinellato P, Posa D, Piccarreta P, Tronci T, Cardinale F  
Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari

Myoplasma Pneumoniae (MP) rappresenta uno dei più comuni agenti di polmonite batterica in età pediatrica, scolare e nei giovani adulti. Esacerbazioni epidemiche risultando talvolta responsabile di quadri severi e prolungato. I macrolidi rappresentano in età pediatrica il trattamento di prima scelta. Tuttavia, in alcune aree geografiche del Sud-Est asiatico, è stata osservata una resistenza a questi farmaci. Il meccanismo della resistenza sembra legato alla presenza di una mutazione sul domain V del gene che codifica per la subunit 23S dell'rRNA (A con G/C in posizione 2063/2064: resistenza di grado elevato; C con G o C con G/C in posizione 2063/2064 sul domain V del gene che codifica per la subunit 23S dell'rRNA. Di seguito riportiamo un caso di polmonite severa a focolai multipli causata da un ceppo di MP resistente ai macrolidi, la cui resistenza sembrerebbe essere stata indotta dal trattamento con claritromicina. I.A., una bambina di 6 anni, si ricovera presso la U.O. di Pneumologia Pediatrica dell'Ospedale Giovanni XXIII di Bari, per la comparsa da tre giorni di tosse secca, febbre e dispnea ingravescente. All'ingresso in ospedale la piccola presenta letargia, febbre, tachipnea, tachicardia. L'emogasanalisi dimostra la presenza di un quadro di ipossiemia e ipocapnia con pH normale. All'esame obiettivo si apprezzano crepitii e riduzione del murmure vesicolare su tutto l'ambito polmonare, mentre l'Rx del torace mostra la presenza di infiltrati multipli a vetro smerigliato con pattern di tipo interstiziale. Si esegue sierologia e tampone nasofaringeo per la ricerca in RT-PCR di patogeni respiratori. Si intraprende terapia antibiotica con ampicillina/sulbactam e claritromicina. L'RT-PCR eseguita su tampone nasofaringeo e la sierologia dimostrano la presenza di una infezione acuta da MP. Quattro giorni I.A. viene trasferita presso l'UTI per

Emergenza di ceppi resistenti ai macrolidi durante un'epidemia di polmonite da Mycoplasma Pneumoniae

in corso di un'epidemia di polmonite da Mycoplasma Pneumoniae (MP) rappresenta uno dei principali agenti eziologici di polmonite in bambini, scolari e nei giovani adulti. Esacerbazioni epidemiche possono verificarsi ogni 3-7 anni. Le infezioni da MP sono trattate efficacemente con i macrolidi, ancora oggi ritenuti antibiotici di prima scelta. Tuttavia, in alcune aree geografiche del Sud-Est asiatico, è stata osservata una resistenza a questi farmaci. Il meccanismo della resistenza sembra legato alla presenza di una mutazione sul domain V del gene che codifica per la subunit 23S dell'rRNA (A con G/C in posizione 2063/2064: resistenza di grado elevato; C con G o C con G/C in posizione 2063/2064 sul domain V del gene che codifica per la subunit 23S dell'rRNA. Di seguito riportiamo un caso di polmonite severa a focolai multipli causata da un ceppo di MP resistente ai macrolidi, la cui resistenza sembrerebbe essere stata indotta dal trattamento con claritromicina. I.A., una bambina di 6 anni, si ricovera presso la U.O. di Pneumologia Pediatrica dell'Ospedale Giovanni XXIII di Bari, per la comparsa da tre giorni di tosse secca, febbre e dispnea ingravescente. All'ingresso in ospedale la piccola presenta letargia, febbre, tachipnea, tachicardia. L'emogasanalisi dimostra la presenza di un quadro di ipossiemia e ipocapnia con pH normale. All'esame obiettivo si apprezzano crepitii e riduzione del murmure vesicolare su tutto l'ambito polmonare, mentre l'Rx del torace mostra la presenza di infiltrati multipli a vetro smerigliato con pattern di tipo interstiziale. Si esegue sierologia e tampone nasofaringeo per la ricerca in RT-PCR di patogeni respiratori. Si intraprende terapia antibiotica con ampicillina/sulbactam e claritromicina. L'RT-PCR eseguita su tampone nasofaringeo e la sierologia dimostrano la presenza di una infezione acuta da MP. Quattro giorni I.A. viene trasferita presso l'UTI per

Introduzione di Mycoplasma Pneumoniae (MP) rappresenta uno dei principali agenti eziologici di polmonite in bambini, scolari e nei giovani adulti. Esacerbazioni epidemiche possono verificarsi ogni 3-7 anni. Le infezioni da MP sono trattate efficacemente con i macrolidi, ancora oggi ritenuti antibiotici di prima scelta. Tuttavia, in alcune aree geografiche del Sud-Est asiatico, è stata osservata una resistenza a questi farmaci. Il meccanismo della resistenza sembra legato alla presenza di una mutazione sul domain V del gene che codifica per la subunit 23S dell'rRNA (A con G/C in posizione 2063/2064: resistenza di grado elevato; C con G o C con G/C in posizione 2063/2064 sul domain V del gene che codifica per la subunit 23S dell'rRNA. Di seguito riportiamo un caso di polmonite severa a focolai multipli causata da un ceppo di MP resistente ai macrolidi, la cui resistenza sembrerebbe essere stata indotta dal trattamento con claritromicina. I.A., una bambina di 6 anni, si ricovera presso la U.O. di Pneumologia Pediatrica dell'Ospedale Giovanni XXIII di Bari, per la comparsa da tre giorni di tosse secca, febbre e dispnea ingravescente. All'ingresso in ospedale la piccola presenta letargia, febbre, tachipnea, tachicardia. L'emogasanalisi dimostra la presenza di un quadro di ipossiemia e ipocapnia con pH normale. All'esame obiettivo si apprezzano crepitii e riduzione del murmure vesicolare su tutto l'ambito polmonare, mentre l'Rx del torace mostra la presenza di infiltrati multipli a vetro smerigliato con pattern di tipo interstiziale. Si esegue sierologia e tampone nasofaringeo per la ricerca in RT-PCR di patogeni respiratori. Si intraprende terapia antibiotica con ampicillina/sulbactam e claritromicina. L'RT-PCR eseguita su tampone nasofaringeo e la sierologia dimostrano la presenza di una infezione acuta da MP. Quattro giorni I.A. viene trasferita presso l'UTI per

Nell'82,5% dei casi (33/40) era legata al sottotipo 1 e nel 17,5% (7/40) al sottotipo 2. Dei nove campioni che mostravano resistenza ai macrolidi, otto appartenevano al sottotipo 1 e uno al sottotipo 2 di MP. Non è emersa alcuna correlazione tra resistenza ai macrolidi e sottotipo di MP. **Conclusioni** Il nostro primo lavoro a documentare un'alta prevalenza (circa un caso su quattro) di infezioni da ceppi di MP resistenti ai macrolidi in Italia. Il dato è comunque più interessante rappresentato dalla acquisizione della mutazione A2063G durante l'infezione, e solo dopo il trattamento con claritromicina, in tre pazienti con una forma di polmonite a decorso severo e protratto: è possibile che l'emergenza di ceppi resistenti vada ascritta all'uso empirico di questi antibiotici in età pediatrica. La necessità comunque di un attento monitoraggio della resistenza a questi farmaci sembra essere diventata mandatoria nel nostro Paese e, probabilmente, anche in altre aree geografiche dell'Occidente.

**Aspergillosi broncopulmonare allergica-e eterogenea: il fenotipo della Fibrosi Cistica (FC) è eterogeneo in termini di esordio, entità dei sintomi e decorso clinico. Ci dipende dalla variabilità delle mutazioni del gene CFTR, ma anche dalla presenza di altri geni modificatori, dalla regolazione epigenetica e dall'ambiente. Riportiamo il caso di A., sensibilizzato ad acari, Aspergillo (As) e Alternaria, che fin dai 3 aa di vita accusa tosse cronica, rare riacutizzazioni infettive respiratorie. Il trattamento con corticosteroidi inalatori determina un discreto miglioramento clinico ma il quadro funzionale è caratterizzato nel tempo da un deficit ostruttivo lieve-moderato. A 13 anni, all'occasione di una visita sportiva e in apparente benessere, il quadro funzionale si rivela peggiorato con un deficit ostruttivo grave, che migliora solo in parte con una terapia con steroidi e beta2-agonisti inalatori, steroidi e anti-**

**genetico fenotipico del gene CFTR: Fibrosi Cistica**

Gardella C, Sacco O, Panigada S, Girosi D, Olcese R, Uboldi M, Rossi GA  
 U.O. Pediatria ad indirizzo Pneumologico ed Allergologico  
 Istituto Giannina Gaslini, Genova

Raffaele Piumelli\*, Riccardo Longhi\*\*

\* Azienda Ospedaliera-Universitaria "Meyer", Firenze; \*\* Azienda Ospedaliera "Ospedale Sant'Anna", Como

# Apparent Life-Threatening Events Linee Guida diagnostico-assistenziali

## *Apparent Life-Threatening Events Diagnostic care Guidelines*

*Coordinatore:* Raffaele Piumelli (AOU "Meyer", Firenze). *Supervisore:* Riccardo Longhi (AO Ospedale "Sant'Anna", Como). *Writing Committee:* Niccolò Nassi (Ospedale del Mugello ASL 10, Firenze), Luana Nosetti (Ospedale di Circolo, Università degli Studi dell'Insubria, Varese), Maria Giovanna Paglietti (Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma), Antonella Palmieri (Istituto "Giannina Gaslini", Genova), Raffaele Piumelli (AOU "Meyer", Firenze), Raffaele Pomo (Ospedale "Buccheri la Ferla", Palermo), Alessandro Rimini (Istituto "Giannina Gaslini", Genova). *Gruppo di Lavoro multidisciplinare:* Paolo Becherucci, pediatra di Famiglia FIMP (Firenze), Elena Chiappini, pediatra, consulente metodologico (AOU "Meyer", Università degli Studi, Firenze), Renato Cutrera, coordinatore di Sottocommissione (Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma), Giampaolo Donzelli, coordinatore di Sottocommissione (AOU "Meyer", Università degli Studi, Firenze), Ada Macchiarini, presidente Associazione Genitori "Semi per la SIDS" Onlus (Firenze), Cinzia Magnani, coordinatrice di Sottocommissione (AOU Parma), Claudia Mannini, Centro Regionale SIDS (AOU "Meyer", Firenze), Luigi Nespoli, coordinatore di Sottocommissione (Ospedale di Circolo, Università degli Studi dell'Insubria, Varese), Silvia Salvatore, pediatra gastroenterologa (Ospedale di Circolo, Università degli Studi dell'Insubria, Varese), Marinella Sgariboldi, infermiera (AOU "Meyer", Firenze), Alfredo Vannacci, farmacologo (AOU "Careggi", Università degli Studi, Firenze). *Referee:* Rino Agostiniani (UO Pediatria e Neonatologia ASL3, Pistoia), Pasquale Di Pietro (Istituto "Giannina Gaslini", Genova), Tommaso Langiano (AOU "Meyer", Firenze), Maria Osti (Commissione Linee Guida SIP). *Conflitto di interessi:* Gli autori dichiarano di non essere nella condizione in cui i giudizi professionali relativi alla validità degli studi esaminati e alla formulazione delle raccomandazioni possano essere influenzati da interessi secondari come guadagni economici o interessi personali.

*Accettato per la pubblicazione il 4 agosto 2011.*

Corrispondenza: Raffaele Piumelli, Azienda Ospedaliera Universitaria "Meyer", Viale Pieraccini 24 - 50139 Firenze  
e-mail: rpiumelli@meyer.it

### Introduzione

Nel 1923, in un editoriale pubblicato sul "Lancet", venivano descritti particolari episodi, talvolta mortali, caratterizzati da apnea e cianosi recidivanti, con fasi intercritiche asintomatiche. L'autore dell'articolo, Still, raccomandava che i lattanti con questa sintomatologia, fossero "strettamente sorvegliati sia di giorno che di notte".

Questi episodi spaventano l'osservatore a tal punto da indurlo a compiere manovre rianimatorie più o meno energiche e per tale motivo sono stati definiti, nel 1986, dal National Institutes of Health Consensus Development Conference on Infantile Apnea: "Apparent Life-Threatening Events" (ALTE). Tale acronimo ha opportunamente sostituito il

termine usato in precedenza "near miss for SIDS" che stabiliva, erroneamente, una correlazione certa tra queste manifestazioni e una possibile Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), fortunatamente mancata.

I bambini con storia clinica di ALTE costituiscono un gruppo estremamente eterogeneo in cui, pur seguendo un meticoloso iter diagnostico, si riesce a porre diagnosi eziologica solo in circa la metà dei casi. I restanti, sono idiopatici (Idiopathic Apparent Life-Threatening Events, IALTE) e talvolta così gravi, da indurre i soccorritori a compiere manovre rianimatorie fino alla rianimazione cardiopolmonare. L'impatto emotivo degli ALTE sul nucleo familiare

è considerevole e spesso si traduce in una profonda ansia, nel timore che queste manifestazioni possano recidivare mentre il bambino non è sotto sorveglianza. La gestione clinica di questi pazienti è quindi resa problematica, oltre che dalle oggettive difficoltà diagnostiche, anche dal contesto emotivo in cui si svolge la relazione medico/genitori. Un approccio disorganico al problema, limita inoltre le possibilità diagnostiche il che, oltre ad essere rischioso per il paziente, può determinare uno squilibrio nella utilizzazione delle risorse comportando un elevato numero di ricoveri impropri e riammissioni. Partendo da queste premesse, è scaturita la necessità di delineare percorsi condivisi, relativi agli aspetti clinico-assistenziali, all'impiego delle risorse ed alle modalità di codifica degli ALTE.

Per la stesura delle nostre Linee Guida (LG) sono stati programmati un piano di lavoro ed una metodologia ispirati a quanto previsto dal Piano Sanitario per le Linee Guida. Un gruppo interdisciplinare di esperti ha individuato e formulato i quesiti scientifici più rilevanti. La ricerca bibliografica è stata effettuata tramite l'utilizzo di parole chiave (Near miss for SIDS, Apparent Life-Threatening Event, ALTE, Apnea, Apnea of Infancy, Sudden Infant Death Syndrome, SIDS) relative ai quesiti formulati e variamente combinate sulle banche dati Medline tramite i motori di ricerca Pubmed, Embase, CINAHL e Cochrane Library, dal mese di novembre del 1981 al mese di ottobre del 2009. Il documento finale elaborato, tratta gli aspetti più rilevanti della problematica ALTE e traccia le linee di indirizzo per una corretta gestione di questi eventi. Nelle LG sono descritte le molteplici condizioni patologiche che possono manifestarsi come ALTE, con particolare attenzione all'approccio clinico-anamnestico ed agli esami di primo e secondo livello raccomandati per la diagnosi. Per quanto riguarda gli IALTE sono discussi i meccanismi eziopatogenetici più frequentemente chiamati in causa. È enfatizzata inoltre l'importanza del *follow-up* e degli aspetti comunicativi, in particolare per quanto riguarda il controverso rapporto SIDS/ALTE.

I destinatari di queste LG sono: neonatologi, pediatri ospedalieri e pediatri di famiglia, medici dei servizi di emergenza e dei pronto soccorso.

La popolazione oggetto delle LG sono i bambini di età compresa tra zero ed un anno con storia di ALTE.

## Definizione e incidenza

Per ALTE si intende, in un bambino al di sotto di un anno di età, "un episodio che spaventa l'osservatore ed è caratterizzato dalla variabile associazione di: apnea (centrale od occasionalmente ostruttiva), variazione del colorito cutaneo (cianosi, pallore o eritrosi), marcata alterazione del tono muscolare (ipo- o ipertono), apparente soffocamento. In alcuni casi l'osservatore teme che il bambino sia in pericolo imminente di vita o sia morto". "I vecchi termini di 'near miss for SIDS' o 'aborted Crib Death' dovrebbero essere abbandonati perché non può essere stabilita una correlazione certa tra questi episodi e la Sindrome della Morte Improvvisa del Lattante (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS)" (*National Institutes of Health Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring Consensus Statement. Pediatrics 1987; 79 (2): 292-299*).

Non esistono in Letteratura pubblicazioni da cui possa essere desunta con esattezza la reale incidenza del fenomeno.

Ciò dipende principalmente dalla differente interpretazione clinica data a questi episodi, dalla sostanziale disuguaglianza nell'approccio clinico/strumentale fra le diverse strutture in cui il bambino viene condotto, dalla variabile codifica dell'evento e dal fatto che gli studi si riferiscono principalmente ai casi giunti all'osservazione ospedaliera.

I più recenti studi prospettici [1-2] indicano un'incidenza compresa tra 0,58 e 2,46 su 1.000 nati vivi.

Non dimentichiamo comunque che gli ALTE costituiscono un'evenienza alquanto frequente nei dipartimenti di emergenza-accettazione potendo rappresentare lo 0,6-0,8% di tutte le accettazioni nei bambini sotto l'anno di età [3].

## Possibili condizioni che si presentano come ALTE

Un approccio diagnostico, per quanto rigoroso, consente di porre diagnosi eziologica in una percentuale variabile dal 50 al 70% dei casi [4]. La rimanente casistica è rappresentata da IALTE che talvolta possono essere gravi (15% circa).

In questi ultimi casi per stabilizzare il bambino, i soccorritori riferiscono di aver dovuto compiere manovre rianimatorie energiche, talvolta fino ad una vera e propria rianimazione cardiopolmonare.

### ALTE da cause note

Le malattie dell'apparato digerente continuano a rappresentare la più frequente causa di ALTE [4-6]. La Letteratura è pressoché concorde nel considerare le malattie neurologiche e le infezioni delle vie aeree come le altre patologie che più frequentemente possono provocare un ALTE.

Le malattie endocrino-metaboliche (deficit di Acil Co-A deidrogenasi, difetti del ciclo dell'urea, galattosemia, sindrome di Reye, sindrome di Menkes) e cardiache (sindrome di Wolf-Parkinson-White, sindrome del QT lungo, cardiopatie congenite, miocarditi), incidono in misura minore, mentre gli abusi sembrano rappresentare il 2-3% [2, 4-5, 7]. Riportiamo in *Tabella 1* le principali cause di ALTE con le relative incidenze.

**Tabella 1** Principali cause ALTE.

Malattie dell'Apparato Digerente	40-50%
Malattie del Sistema Nervoso	9-30%
Malattie Respiratorie non infettive	4-10%
Malattie Infettive	8-15%
Malattie del Sistema Cardiovascolare	0,8-3%
Malattie Metaboliche ed Endocrine	2-5%
Varie	2-3%

#### *Reflusso gastroesofageo*

Le malattie dell'apparato digerente e tra queste, il Reflusso Gastro-Esofageo (RGE), sono sempre state considerate la principale causa di ALTE.

Wenzl et alii [8], utilizzando registrazioni polisonnografiche che includevano anche un canale di rilevazione dell'impedenza transesofagea, hanno dimostrato una stretta correlazione tra RGE ed episodi di apnea.

Recentemente le Linee Guida sulla Gestione Clinica dell'RGE [9] hanno al contrario rimesso in discussione il ruolo di quest'ultimo nella patogenesi di questi eventi.

Allo stato attuale riteniamo che sia opportuno continuare a considerare l'RGE come una delle principali condizioni morbose legate all'insorgenza di ALTE, anche se il suo ruolo causale è oggetto di discussione potendo la sua prevalenza oscillare in maniera considerevole nelle varie casistiche.

Tale discrepanza potrebbe dipendere sia dalla mancanza di un gold standard diagnostico che dal differente rilievo che viene attribuito dai vari autori all'RGE, come possibile causa di crisi di

apnea, come fenomeno semplicemente associato o addirittura come conseguenza dell'apnea stessa [10-13].

Di fronte ad un bambino con storia clinica di ALTE, qualora i dati anamnestici ed i reperti obiettivi non suggeriscano una precisa patologia, è sempre opportuno porre il RGE in diagnosi differenziale.

Classicamente la diagnosi di RGE si effettua avvalendosi, oltre che dell'anamnesi e dell'obiettività clinica, dei seguenti esami strumentali: ecografia esofago-gastrica, pH-metria esofagea, pH-impedenziometria esofagea.

Nonostante l'ecografia esofago-gastrica rappresenti uno strumento diagnostico di facile impiego e di costo relativamente basso, a causa della breve durata dell'esame e della sua bassa specificità (11%) non può essere raccomandato come esame per la diagnosi di RGE [9].

Le possibilità diagnostiche attuali sono affidate quindi alla pH-metria, esame che non deve avere una durata inferiore alle 24 ore. Il principale limite della metodica è rappresentato dalla incapacità di rilevare reflussi non acidi, quali quelli postprandiali, che potrebbero avere rilevanza nella etiopatogenesi degli episodi di ALTE che si verificano in questa fase. Per ovviare a tale limite è stato proposto di ricorrere all'impedenziometria transesofagea che viene eseguita in combinazione alla pH-metria, utilizzando lo stesso sondino. Il ruolo di questa metodica è tuttavia controverso dovendo ancora essere definiti con esattezza i valori di normalità ed il significato clinico dei reflussi non acidi che essa consente di rilevare [9].

L'impedenziometria è inoltre indaginosa poiché richiede tempi piuttosto lunghi per la lettura dei tracciati e non è sufficientemente riproducibile, essendo gravata da una notevole variabilità di interpretazione tra gli operatori [14].

Nella succitata LG internazionale si suggerisce che l'eventuale correlazione tra episodi di apnea, dispnea, pause respiratorie non patologiche ed RGE dovrebbe essere dimostrata con una registrazione polisonnografica che includa la simultanea rilevazione pH-metrica.

Nell'esecuzione di tale esame è tuttavia opportuno considerare che la presenza del sondino naso-esofageo può influenzare il *pattern* cardio-respiratorio e le caratteristiche del sonno, interferendo sulla validità dell'esame stesso [15] (*Raccomandazioni 1-3*).

<b>Raccomandazione 1</b>	La pH-metria esofagea nelle 24 ore rappresenta la metodica raccomandata per misurare il grado di acidità presente nell'esofago, tuttavia non tutti i reflussi sono acidi e quindi possono non essere rilevati con questa metodica.
<b>Livello di prova</b>	I
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

<b>Raccomandazione 2</b>	La pH-metria associata ad impedenziometria transesofagea rappresenta il gold standard per la rilevazione di qualsiasi tipo di reflusso (acido e non acido); tuttavia non è ancora pienamente utilizzabile in Pediatria per la mancanza dei valori di riferimento per ogni singola fascia di età.
<b>Livello di prova</b>	I
<b>Forza della raccomandazione</b>	B

<b>Raccomandazione 3</b>	L'ecografia esofago-gastrica rappresenta un'indagine molto sensibile (95%) ma scarsamente specifica (11%). Non può essere pertanto raccomandata nella diagnosi di RGE.
<b>Livello di prova</b>	I
<b>Forza della raccomandazione</b>	D

### Patologie neurologiche

Gli ALTE provocati da patologie del Sistema Nervoso possono variare vistosamente da una percentuale compresa tra il 9 e l'1% [5, 16] fino ad un 30% dei casi secondo altri Autori [4].

Le convulsioni, sia isolate che secondarie ad emorragie intracraniche, ad idrocefalo o a danno ipossico, sono universalmente riconosciute come la manifestazione neurologica più comune nei casi di ALTE.

In un recente studio retrospettivo [17] viene riportato che l'epilessia è causa di ALTE in misura maggiore rispetto alle convulsioni febbrili e ad altri episodi aspecifici ed isolati. In particolare, in questo studio, le convulsioni complessivamente si erano manifestate nel 5% circa dei casi di ALTE e nel 3,6% erano state il sintomo di esordio di una epilessia. Gli Autori inoltre sottolineano che, in caso di epilessia, il tempo che intercorre tra il primo episodio

convulsivo che ha causato l'ALTE ed un'eventuale recidiva è breve, essendo di una settimana in circa il 50% dei casi e di un mese in oltre il 70% dei casi [18].

Le considerazioni che si possono trarre, inducono alla cautela nell'iniziare una terapia antiepilettica e alla necessità di un attento *follow-up* nei casi di ALTE.

Una convulsione può inoltre essere secondaria ad episodi ipossiemici verificatisi in corso di ALTE [19-20].

Tra le altre cause neurologiche di ALTE vanno citate le infezioni del Sistema Nervoso Centrale (SNC), l'ipertensione endocranica (secondaria ad esempio a tumori, ematomi subdurali, malattie metaboliche), le malformazioni del SNC e le patologie neuromuscolari.

L'esame obiettivo è di fondamentale importanza per individuare una patologia neurologica;



l'elettroencefalogramma (EEG), l'ecografia transfontanellare e l'esame del *fundus oculi* rappresentano gli esami di base, nel caso di sospetta patologia neurologica o in caso di ALTE recidivanti.

Nel sospetto di una patologia neurologica è raccomandabile proseguire l'iter diagnostico tramite l'attivazione di una consulenza neurologica e l'eventuale

esecuzione di esami di secondo livello (potenziali evocati, RMN, video EEG).

La valutazione neurologica clinico-strumentale è raccomandata nell'inquadramento di primo livello del bambino con ALTE solo se presenta una storia clinica e/o un'obiettività suggestive [21] (*Raccomandazioni 4-5*).

<b>Raccomandazione 4</b>	L'esecuzione di un EEG è fortemente raccomandata in caso di sospetta patologia neurologica o nel caso di ALTE recidivante.
<b>Livello di prova</b>	IV
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

<b>Raccomandazione 5</b>	La consulenza neurologica e l'esecuzione di un EEG non sono raccomandate in un bambino al primo episodio di ALTE in assenza di storia clinica e/o obiettività neurologica.
<b>Livello di prova</b>	IV
<b>Forza della raccomandazione</b>	D

#### Patologie infettive

Le malattie infettive, e tra queste le infezioni delle vie aeree, rappresentano una causa piuttosto frequente di ALTE (8-15%) [4, 22-23].

I microorganismi più comunemente coinvolti sono il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV), il *Mycoplasma pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, la *Bordetella pertussis* e i virus influenzali e parainfluenzali.

L'RSV rappresenta una delle principali cause di apnea nei lattanti [24].

Analogamente, la *Bordetella pertussis* può essere causa di ALTE nei lattanti non ancora sottoposti

alla prima dose vaccinale [25].

Le infezioni delle vie urinarie rappresentano circa l'1% delle patologie infettive causa di ALTE.

Gli esami ematochimici e strumentali da richiedere come approccio di primo livello al lattante con ALTE e sospetta patologia infettiva sono rappresentati da: emocromo con formula, indici di flogosi ed esame chimico-fisico delle urine.

In caso di obiettività clinica positiva per infezione delle vie respiratorie è consigliabile effettuare un RX torace ed eventualmente un test rapido per RSV [5, 22-23] (*Raccomandazioni 6-8*).

<b>Raccomandazione 6</b>	L'esecuzione di una serie di esami ematochimici di base ed un esame chimico-fisico delle urine sono raccomandati nei casi di ALTE da sospetta patologia infettiva.
<b>Livello di prova</b>	V
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

<b>Raccomandazione 7</b>	In caso di infezione delle vie aeree è consigliata l'esecuzione di una RX torace.
<b>Livello di prova</b>	I
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

<b>Raccomandazione 8</b>	In caso di infezione delle vie aeree è consigliata l'esecuzione di test diagnostici per RSV e Bordetella pertussis.
<b>Livello di prova</b>	III
<b>Forza della raccomandazione</b>	B

#### Patologie respiratorie non infettive

##### Sindrome della apnee ostruttive nel sonno

In una percentuale variabile dal 4 al 10% dei casi, gli ALTE sono invece riconducibili ad ostruzioni respiratorie durante il sonno che possono esitare nel tempo in una vera e propria Sindrome della apnee ostruttive nel sonno (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS*) [4].

Alcuni bambini che muoiono per SIDS presentano un maggior numero di apnee ostruttive nel sonno [26] ed in alcuni ceppi familiari con storia di OSAS è stata riportata una maggior incidenza sia di ALTE che di SIDS [27-30]. Ne consegue l'importanza della PoliSonnoGrafia (PSG) che, per quanto non sia indicata in tutti i casi di ALTE, rappresenta l'esame imprescindibile per la diagnosi delle patologie respiratorie nel sonno.

Nei primi mesi di vita le apnee ostruttive si possono manifestare come forme secondarie ad infezioni respiratorie oppure essere idiopatiche, specie negli ex-pretermine. In questi casi l'iter diagnostico, oltre che dalla PSG, dovrà essere completato da un esame otorinolaringoiatrico comprendente una scopia a fibre ottiche delle vie aeree [4].

##### Spasmi affettivi

In una percentuale variabile tra il 7 e l'8% gli ALTE sono imputabili agli spasmi affettivi (*Breath Holding Spells, BHS*) [31] che classicamente vengono distinti in forme cianotiche, pallide e miste. Dal punto di vista sintomatologico, sono caratterizzati da una prolungata apnea espiratoria cui fa seguito, nelle forme cianotiche, una rapida cianosi centrale espressione della marcata ipossiemia.

La patogenesi dei BHS è stata ricondotta ad ipertono vagale, ma nelle forme cianotiche, secondo alcuni Autori [32], sarebbe attribuibile ad uno *shunt* intrapolmonare destro-sinistro che spiegherebbe più della stessa apnea la rapida comparsa dell'ipossiemia.

I BHS possono essere scatenati dal pianto prolungato o da uno stimolo improvviso e/o doloroso; il 25% circa di questi episodi si verifica prima dei sei mesi e il 66% prima di un anno [33]. La diagnosi di BHS è essenzialmente clinica ma è importante sottolineare ai fini terapeutici l'associazione tra anemia sideropenica e BHS, per cui l'esecuzione di un emocromo e la valutazione dell'assetto marziale sono raccomandabili [34].

Generalmente i BHS si risolvono spontaneamente dopo i primi due anni di vita ed in base ai dati presenti in Letteratura si possono escludere sequele neurologiche [32].

##### Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita

In rarissimi casi l'ALTE può rappresentare l'esordio di una Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (*Congenital Central Hypoventilation Syndrome, CCHS*).

La CCHS, conosciuta anche come sindrome di Ondine, è una rara e grave condizione morbosa caratterizzata dalla compromissione del Sistema Nervoso Autonomo e in particolare dei meccanismi di controllo automatico del respiro nel sonno. L'incidenza si aggira intorno ad un caso ogni 200.000 nati. È una malattia su base genetica ed il difetto, nel 90% dei casi, è rappresentato dalla mutazione eterozigote del gene *PHOX-2B* [35].

L'alterazione genica determina un quadro patologico complesso dominato da una grave compromissione respiratoria durante il sonno che è contrassegnata dal classico fenomeno del *forgotten breathing* (respiro dimenticato), espressione della mancata risposta dei centri respiratori bulbari all'ipossiemia ed all'ipercapnia. Generalmente la diagnosi viene posta alla nascita poiché questi bambini

presentano una grave insufficienza respiratoria. Possono tuttavia sussistere forme *later-onset* caratterizzate da una sintomatologia più sfumata che può estrinsecarsi come ALTE.

La diagnosi, oltre che sul test genetico, si basa sull'esecuzione di una PSG completa che dimostra le gravi e progressive ipercapnia ed ipossiemia che si verificano durante il sonno (*Raccomandazioni 9-10*).

<b>Raccomandazione 9</b>	La polisinnografia è raccomandata in tutti i casi di ALTE in cui si sospetti una patologia respiratoria nel sonno.
<b>Livello di prova</b>	I
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

<b>Raccomandazione 10</b>	L'esecuzione di un emocromo e la valutazione dell'assetto marziale sono raccomandabili nel sospetto di spasmi affettivi.
<b>Livello di prova</b>	IV
<b>Forza della raccomandazione</b>	B

#### Patologie metaboliche

Gli episodi di ALTE riferibili ad errori congeniti del metabolismo possono variare tra il 2 ed il 5% [4]. Le patologie metaboliche implicate negli ALTE sono molteplici e comprendono principalmente i difetti della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi (deficit di acil-CoA deidrogenasi), i difetti del ciclo dell'urea, la galattosemia, la Sindrome di Reye, la nesidioblastosi. La possibile presenza di una malattia metabolica in un bambino con storia clinica di ALTE deve essere sospettata in caso di eventi idiopatici ricorrenti

e/o in caso di positività familiare per morti improvvise ed inattese.

Bisogna tenere presente che un ALTE può rappresentare sia il sintomo d'esordio di una patologia metabolica che un segno di scompenso della malattia. In tali casi è raccomandata l'esecuzione di: emogasanalisi, glicemia, ammoniemia, acido lattico. Nel caso in cui la sintomatologia e/o i primi esami eseguiti richiedano un approfondimento diagnostico sarà opportuna una valutazione specialistica (*Raccomandazione 11*).

<b>Raccomandazione 11</b>	Nel sospetto di malattia metabolica è raccomandata l'esecuzione di: glicemia, emogasanalisi, ammoniemia, acido lattico. Una valutazione specialistica è indicata nel caso in cui la sintomatologia e/o i primi esami eseguiti richiedano un approfondimento diagnostico.
<b>Livello di prova</b>	I
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

### Patologie cardiache

Possono rappresentare dallo 0,8% [5] al 3% delle cause di ALTE [4].

Tra i disturbi cardiologici che possono provocare un ALTE, troviamo in primo luogo le anomalie del ritmo cardiaco come la sindrome di Wolf-Parkinson-White e la sindrome del QT-lungo.

Le cardiopatie congenite, le miocarditi e le cardiomiopatie rappresentano invece cause relativamente meno frequenti.

Il prolungamento dell'intervallo Q-T dell'elettrocardiogramma è correlato ad un maggior rischio di SIDS [36], poiché espone, in particolari condizioni (emozione violenta, sonno), al rischio di aritmie potenzialmente fatali e/o a manifestazioni di tipo

sincopale o pre-sincopale [37-38]. La prevalenza della Sindrome del Q-T lungo, desumibile da un recente studio multicentrico italiano, si aggira intorno ad uno su 2.500 nati vivi [39].

In uno studio [22] risulta che l'esecuzione di un ElettroCardioGramma (ECG) non sarebbe consigliabile come test di base in tutti i bambini con storia clinica di ALTE, in quanto il contributo diagnostico di tale esame sembra essere estremamente basso. Tuttavia, in considerazione del rischio di non identificare tempestivamente patologie potenzialmente letali, spesso a trasmissione genetica, tramite un esame di semplice esecuzione, è raccomandabile l'effettuazione di un ECG in tutti i casi di ALTE (*Raccomandazione 12*).

<b>Raccomandazione 12</b>	È raccomandabile l'esecuzione di un ECG a tutti i bambini con storia di ALTE.
<b>Livello di prova</b>	VI
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

### ALTE Idiopatici

Le forme idiopatiche erano state classicamente considerate sinonimo di Apnea Infantile cioè di episodi di apnea che si verificano nei neonati dopo la trentasettesima settimana di Età Post-Concezionale (EPC), epoca della teorica maturazione dei centri respiratori bulbari. Questa impostazione è fuorviante poiché numerose evidenze dimostrano come la natura degli ALTE Idiopatici (IALTE) è molto complessa ed è ancora sostanzialmente non chiarita: un deficit del controllo del respiro è verosimilmente alla base della particolare "instabilità" di questi bambini, peraltro transitoria, perché limitata ad una particolare fase della loro vita [40].

Le principali alterazioni fisiopatologiche chiamate in causa nell'eziopatogenesi degli IALTE possono essere così riassunte:

- alterazioni del *drive* respiratorio, sotto forma di ridotta responsività alle prove di stimolazione ipossica ed ipercapnica [41], maggior numero di pause apnoiche [42] incremento del periodismo respiratorio [43], malfunzionamento dei sistemi neuronali troncoencefalici coinvolti nel controllo del respiro durante il sonno [44];

- alterazioni della funzionalità respiratoria quali la riduzione del flusso massimale medio alla capacità funzionale residua ( $V_{max}$  FRC) [45], aumento dell'angolo di fase e maggior numero di episodi iposiemici durante il sonno [46];

- alterazioni dell'architettura del sonno [47];

- alterazioni delle vie aeree superiori contrassegnate da malformazioni cranio facciali in grado di compromettere la respirazione notturna [29], elevata incidenza di OSAS in nuclei familiari con SIDS/ALTE plurimi [48], ostruzione a livello laringeo nei neonati pretermine [49] e ridotto sviluppo della mandibola [50];

- alterazioni a carico del SNA evidenziate da riduzione della risposta cardiaca al tilt-test e ipotensione posturale, alterazione della regolazione della pressione sanguigna con incremento della soglia di *arousal* nei bambini con ALTE imputabili ad OSAS [51] e ipertono vagale [31].

### Gestione dei casi di ALTE

#### Anamnesi

L'anamnesi costituisce il primo momento per l'inquadramento diagnostico. Il bambino di solito

giunge al pediatra o al pronto soccorso dopo aver superato l'evento e si presenta in buone condizioni generali. Le informazioni devono essere fornite anzitutto dalle persone presenti all'evento e da chi ha prestato i primi soccorsi e successivamente dai genitori, se questi non fossero stati presenti al momento della crisi.

Alla prima raccolta anamnestica che avviene in un momento di stress per coloro che sono stati testimoni dell'evento, deve seguire un approfondimento nelle ore successive [4, 52].

L'*anamnesi familiare* dovrà fare particolare riferimento alla eventuale presenza di ALTE o di morti improvvise nei collaterali, poiché una familiarità è rilevabile in patologie di natura respiratoria, cardiaca o metabolica.

Nell'*anamnesi fisiologica* si dovrà rilevare l'età gestazionale ed il peso alla nascita, in quanto, sia la prematurità che il basso peso per l'età gestazionale rappresentano fattori di rischio.

Con l'*anamnesi patologica remota* si indagherà su eventuali patologie già diagnosticate che possono essere associate al rischio di morte improvvisa o all'eventuale ricorrenza dell'episodio.

Con l'*anamnesi patologica prossima* bisognerà soffermarsi sullo stato di salute del bambino nelle 24 ore precedenti l'episodio (presenza o meno di febbre, vomito, diarrea o difficoltà alimentari), su eventuali vaccinazioni eseguite (possibili reazioni sistemiche di tipo sincopale), sull'eventuale introduzione di cibi nuovi (eventuali reazioni anafilattiche), sul tipo di allattamento e su eventuali farmaci assunti dalla madre se nutrice o sul cambiamento dell'orario dei pasti (possibile fattore scatenante di ipoglicemia nel caso di malattie metaboliche latenti). Anche lo stress causato da bruschi cambiamenti delle abitudini del bambino, come la deprivazione del sonno

in occasione di viaggi aerei, spostamenti per vacanze, week-end etc. è considerato un possibile fattore scatenante [4]. L'eventuale somministrazione di farmaci, accidentale o intenzionale, dovrà sempre essere accuratamente ricercata ed eventualmente confermata dalle relative indagini tossicologiche su campioni di urine e sangue.

L'*anamnesi specifica* dell'evento rappresenta un momento cruciale dell'iter diagnostico, poiché è indirizzata al rilievo delle caratteristiche dell'episodio.

Il colloquio con l'osservatore dovrà quindi essere rivolto alla minuziosa raccolta delle informazioni sulle condizioni cliniche del bambino in relazione a:

- stato comportamentale (sonno o veglia);
- colorito cutaneo (pallore, cianosi o eritrosi);
- tono muscolare (ipo- o ipertono);
- attività respiratoria (apnea centrale caratterizzata da assenza di movimenti della gabbia toracica, segni di distress, *gasping*, respiro rumoroso);
- posizione (supina, prona, di fianco o in braccio);
- sintomatologia associata (rigurgito, vomito, pianto atipico);
- condizioni ambientali (fumo di sigaretta, temperatura ambientale, indumenti, coperte);
- abitudini del sonno (specificare dove dorme il bambino, se nella stessa camera o nello stesso letto dei genitori).

Il momento conclusivo dell'anamnesi specifica si riferisce agli interventi rianimatori compiuti, potendo questi variare da una leggera stimolazione tattile alla rianimazione cardiopolmonare effettuata dall'osservatore e/o dagli operatori dei servizi di emergenza. Gli ALTE più gravi si verificano durante il sonno, si manifestano con pallore estremo, marcata ipotonia ed apnea e richiedono manovre rianimatorie talvolta estreme (intubazione, rianimazione farmacologica) per la loro risoluzione [53] (*Raccomandazione 13*).

<b>Raccomandazione 13</b>	Un'anamnesi mirata è fondamentale per un corretto inquadramento clinico del lattante con ALTE.
<b>Livello di prova</b>	V
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

### Esame obiettivo

Un esame obiettivo approfondito rappresenta un momento fondamentale nell'inquadramento clinico del bambino con ALTE.

Come abbiamo già sottolineato per la raccolta anamnestica, anche l'esame obiettivo andrebbe ripetuto in un secondo momento, ad alcune ore di distanza dall'evento acuto, qualora il paziente venga ricoverato.

In linea generale si raccomanda di ottenere un quadro il più circostanziato possibile delle condizioni cliniche del paziente attraverso la valutazione delle

funzioni vitali, dello stato neurocomportamentale, di eventuali segni e sintomi di infezione, traumi, abusi ed eventuali dismorfismi (*Raccomandazione 14*).

<b>Raccomandazione 14</b>	L'esame clinico approfondito può dare un contributo importante per identificare le cause cliniche sottostanti. In caso di ricovero, l'esame obiettivo deve essere ripetuto anche in un secondo momento prestando particolare attenzione all'obiettività neurologica.
<b>Livello di prova</b>	V
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

### Esami di primo livello

Data la grande varietà di eziologie in grado di provocare un ALTE è difficile raccomandare una serie di "esami di base" da eseguire in tutti i casi [4]. I primi accertamenti devono mirare anzitutto, come in qualsiasi lattante che giunga in pronto soccorso per un evento acuto, ad escludere possibili patologie che mettano a rischio la vita del lattante o che possano causare esiti a distanza, qualora non fossero trattate immediatamente. La maggior parte degli Autori ritiene, in considerazione della giovane età dei pazienti, delle numerosissime patologie che possono manifestarsi come ALTE (728 in uno studio sistematico) [5] e dell'ansia dei genitori, che si debba attentamente prendere in considerazione l'esecuzione degli esami riportati nella *Tabella 2* in ogni caso di ALTE.

**Tabella 2** Esami consigliati in ogni caso di ALTE.

- Emocromo Formula leucocitaria
- Elettroliti
- Glicemia
- Emogasanalisi (EGA)
- Reazione a catena della polimerasi (PCR)
- Esami delle urine
- Monitoraggio cardio-respiratorio con saturimetria per almeno 24 ore
- Elettrocardiogramma (ECG)

Questi esami sono irrinunciabili quando le condizioni cliniche del bambino sono instabili e/o nei casi in cui l'episodio si è risolto solo dopo manovre rianimatorie (*Raccomandazione 15*).

<b>Raccomandazione 15</b>	Gli esami ematochimici e strumentali riportati in Tabella 5 devono essere eseguiti in tutti i bambini ricoverati per ALTE.
<b>Livello di prova</b>	V
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

### Esami di secondo livello

In questa fase è fondamentale un approccio multidisciplinare che permetta di valutare a fondo i dati anamnestici, i risultati dei primi accertamenti oltre che le condizioni cliniche del lattante, per

definire gli ulteriori approfondimenti da eseguire (*Raccomandazione 16*).

Gli esami riportati in *Tabella 3* risultano quelli più frequentemente raccomandati in Letteratura [4-5, 22].

<b>Raccomandazione 16</b>	Nella programmazione degli esami di secondo livello è fortemente raccomandato un approccio multidisciplinare.
<b>Livello di prova</b>	V
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

Quando deve essere ricoverato un bambino con storia clinica di ALTE?

Sebbene non esistano evidenze che chiariscano in maniera netta i criteri di scelta per il ricovero, possiamo definire in base all'esperienza clinica, alla valutazione dei fattori di rischio e dell'eziologia, i seguenti parametri di scelta:

1. Età del paziente (primi trenta giorni di vita);
2. Ex-pretermine (EPC minore di 43 settimane);
3. Condizioni cliniche instabili al momento della visita;
4. Evento non collegato al pasto;
5. Evento nel sonno;
6. Evento acuto;
7. Recidiva di ALTE;
8. Necessità di rianimazione;
9. Scarsa *compliance* familiare.

Tra questi parametri, l'età del piccolo e la *compliance* familiare sembrano, secondo alcuni Autori, rivestire particolare importanza [52].

In linea generale, sono da considerarsi di minore entità gli episodi temporalmente correlati con il pasto (entro trenta minuti dalla poppata), che si siano manifestati per la prima volta, che siano accaduti in fase di veglia, che siano caratterizzati da eritrosi piuttosto che da cianosi o pallore e che si siano risolti spontaneamente o dopo leggera stimolazione. Sottolineiamo comunque l'importanza di non sottovalutare questi episodi soprattutto quando i bambini giungono all'osservazione tramite l'attivazione dei servizi di emergenza, in quanto potrebbero sottendere patologie gravi [54]. In questi casi si raccomanda di trattenere i

**Tabella 3** Esami maggiormente consigliati in Letteratura in caso di ALTE. TAC, Tomografia assiale computerizzata; RMN, Risonanza magnetica nucleare.

- Ricerche virologiche o batteriologiche (aspirato nasofaringeo, emocoltura, urinocoltura, coprocoltura)
- Rachicentesi
- RX del torace
- Visita neurologica
- Ecografia transfontanellare, TAC o RMN encefalo
- RX del cranio
- Elettroencefalogramma (EEG), video EEG
- Studio polisonnografico
- Esame del fondo oculare
- pH-metria (o se disponibile pH-impedenzometria)
- RX del tubo digerente
- Visita otorinolaringoiatrica con fibroscopia
- Broncoscopia
- Ecocardiogramma
- Esame ECG Holter
- Screening metabolico
- Esami tossicologici
- Videosorveglianza nascosta in caso di sospetto abuso

pazienti in osservazione per almeno 24 ore [23]. In un ampio studio retrospettivo [7] il rischio di ricorrenza, con necessità di riammissione entro trenta giorni dal primo episodio, si aggira intorno al 2,5% dei casi (*Raccomandazione 17*).

<b>Raccomandazione 17</b>	Si raccomanda di ricoverare per un periodo non inferiore a 48-72 ore: <ul style="list-style-type: none"> <li>• I bambini in condizioni cliniche instabili o che siano stati sottoposti a manovre rianimatorie</li> <li>• I bambini in condizioni cliniche stabili che presentino una o più delle seguenti caratteristiche: nascita pretermine (EPC &lt;43 settimane), età inferiore a 30 giorni, ALTE recidivanti, scarsa <i>compliance</i> familiare.</li> </ul>
<b>Livello di prova</b>	IV
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

### Indicazioni al monitoraggio domiciliare

Un dispositivo di monitoraggio cardiorespiratorio dovrebbe essere applicato a tutti i bambini ricoverati con ALTE per la durata di almeno 24 ore. Ciò consente in primo luogo di rassicurare i genitori, ma soprattutto di identificare eventuali recidive, che possono raggiungere, a seconda delle varie casistiche, il 30-60% nei casi di ALTE grave, e di valutarne la frequenza [55-57]. È peraltro estremamente importante oggettivare il *pattern* cardiorespiratorio del piccolo paziente al fine di poter indirizzare al meglio il percorso assistenziale.

Il monitoraggio strumentale deve comprendere non solo i parametri impedenziometrici cardiorespiratori, ma anche quelli pulsossimetrici, in quanto è stato evidenziato che gravi ipossiemie sono rilevabili anche in assenza di apnee centrali prolungate [58]. Inoltre è stato dimostrato in diversi studi [53, 59-61] come la componente

ostruttiva e le ipossiemie rappresentino la maggioranza degli eventi significativi e che tali eventi non sarebbero rilevabili da monitor dotati della sola impedenzometria transtoracica e dell'ECG. Gli apnea monitor dovrebbero essere dotati di data recorder, cioè di capacità di memoria e relativo software, per registrare l'attività cardiorespiratoria prima, durante e dopo un allarme silenzioso o un allarme acustico del monitor. In conclusione, i monitor di ultima generazione ci danno l'opportunità di ottenere informazioni molto importanti sul bambino con ALTE, pur non consentendo di effettuare la diagnosi dei disturbi respiratori nel sonno per i quali è necessario lo studio polisonnografico [59]. La lettura dei dati del monitoraggio deve essere effettuata da personale esperto ed eventualmente può avvenire in telemedicina, tramite l'invio dei dati dalle strutture periferiche ai centri di terzo livello [62] (*Raccomandazione 18-20*).

<b>Raccomandazione 18</b>	In caso di ricovero, si raccomanda di effettuare sempre il monitoraggio cardiorespiratorio e pulsossimetrico, per almeno 24 ore.
<b>Livello di prova</b>	III
<b>Forza della raccomandazione</b>	A
<b>Raccomandazione 19</b>	Si raccomanda la prescrizione del monitoraggio domiciliare in lattanti con ALTE grave o IALTE e nei bambini pretermine sintomatici, specie se di età post-concezionale < 43 settimane.
<b>Livello di prova</b>	III
<b>Forza della raccomandazione</b>	A
<b>Raccomandazione 20</b>	La durata del monitoraggio domiciliare deve essere di almeno 6 settimane, ma, nel caso di bambini pretermine con ALTE, deve essere protratta almeno fino alla 43 <sup>a</sup> settimana di EPC.
<b>Livello di prova</b>	III
<b>Forza della raccomandazione</b>	A



## Prognosi

La Letteratura al riguardo risulta alquanto incompleta, in quanto non sono molti i lavori in cui, in un numero sufficientemente ampio di pazienti con

ALTE, venga descritta dettagliatamente la storia naturale della manifestazione e la sua evoluzione nel tempo. L'*outcome* dipende, comunque, dalla causa e dall'entità dell'evento [66] (Raccomandazione 21).

<b>Raccomandazione 21</b>	La prognosi dipende dalla causa e dall'entità dell'evento. Le complicanze più frequentemente descritte, pur incidendo in bassa percentuale, sono quelle neurologiche. È fondamentale che i genitori dei bambini con ALTE vengano istruiti sulle manovre rianimatorie da compiere in caso di recidiva.
<b>Livello di prova</b>	V
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

## Follow-up in caso di ALTE

La Letteratura afferma chiaramente l'importanza del follow-up dei bambini con ALTE in quanto consente di evidenziare possibili complicanze neurologiche, di smascherare casi di abuso misconosciuti e di valutare nel tempo l'andamento clinico dei bambini con ALTE [5, 17, 21, 63].

Ne consegue l'importanza di gestire questi pazienti in strutture che siano in grado di attivare e coordinare le molteplici competenze pediatriche necessarie alla valutazione completa del lattante attraverso la stretta collaborazione fra pediatra/neonatalogo, cardiologo, gastroenterologo, neurologo,

broncopneumologo, otorinolaringoiatra ed altri specialisti di ambito pediatrico [64].

Un ruolo importante rivestono, infine, la trasmissione delle necessarie abilità relative al nursing, la comunicazione, il *counseling* ed il sostegno ai genitori dei bambini con ALTE [52]. Qualora il bambino venga dimesso con un monitor domiciliare, va programmato lo scarico e la lettura dei dati del monitor che permette anche di valutare il grado di compliance familiare.

È inoltre opportuno effettuare il *retraining* delle pratiche rianimatorie per la corretta gestione dell'evento acuto [65] (Raccomandazione 22).

<b>Raccomandazione 22</b>	È sempre necessario il follow-up del paziente con ALTE, che deve essere seguito in ambiente a specifica multidisciplinarietà e provata competenza pediatrica.
<b>Livello di prova</b>	VI
<b>Forza della raccomandazione</b>	A

## Conclusioni

L'identificazione di eventuali fasi prodromiche della SIDS è sempre stato uno dei principali obiettivi in questo specifico settore clinico e di ricerca. Allo stato attuale delle conoscenze, non è possibile stabilire una correlazione netta tra ALTE e SIDS, né

tantomeno i due fenomeni possono essere considerati con certezza espressione di una stessa patologia a diversa gravità. Facendo propria l'indicazione, segnalata in Letteratura internazionale, a delineare percorsi condivisi relativi agli aspetti clinico-assistenziali degli ALTE, abbiamo ritenuto utile allestire delle

Linee Guida su questa particolare problematica. A quanto ci risulta, esistono attualmente solo pochi documenti che affrontano il problema in maniera sistematica: le Raccomandazioni della European Society for the Study and Prevention of Infant Death (ESPID) [67], le Linee Guida della Società Olandese di Pediatria, pubblicate esclusivamente in lingua originale [68] e un documento inglese, che fa parte di un testo più ampio relativo alla patologia nel sonno in età pediatrica [69]. La complessità dell'argomento e la relativa esiguità, in Letteratura, di studi sufficientemente ampi, hanno reso piuttosto laborioso l'impegno del nostro gruppo di lavoro; speriamo, tuttavia, di aver

identificato i quesiti principali e di avere fornito le corrette raccomandazioni. L'obiettivo è quello di realizzare un percorso diagnostico-assistenziale organico che si possa tradurre in un utile strumento di governo clinico. Tutto ciò si rende necessario per la sicurezza del paziente, per un corretto impiego delle risorse, per una adeguata comunicazione alle famiglie e per indirizzare nuove prospettive di ricerca. Una valutazione della ricaduta pratica di queste Linee Guida sarà condotta analizzando indicatori di processo ed esito, individuati *ad hoc* ed applicati alle casistiche dei Centri italiani di maggior esperienza nella gestione di questi pazienti.

## Bibliografia

1. Kiechl-Kohlendorfer U, Hof U, Pupp Peglow U, et al. *Epidemiology of apparent life threatening events*. Arch Dis Child 2005; 90: 297-300.
2. Semmekrot BA, van Sleuwen BE, Engelberts AC, et al. *Surveillance study of apparent life-threatening events (ALTE) in the Netherlands*. Eur J Ped 2009; 169: 229-236.
3. Fu LY, Moon RY. *Apparent Life-Threatening Events (ALTEs) and the Role of Home Monitors*. Pediatr in Rev 2007; 28: 203-208.
4. Kahn A. *Recommended clinical evaluation of infants with an apparent life-threatening event. Consensus document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003*. Eur J Ped 2004; 163: 108-115.
5. McGovern MC, Smith MB. *Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review*. Arch Dis Child 2007; 89: 1043-1048.
6. Wijers MM, Semmekrot BA, de Beer HJ, et al. *[Multidisciplinary guidelines for 'Apparent life threatening event' (ALTE)]*. Ned Tijdschr Geneesk 2009; 153: A590.
7. Tieder JS, Cowan CA, Garrison MM, et al. *Variation in inpatient resource utilization and management of apparent life-threatening events*. J Ped 2008; 152: 629-635.
8. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, et al. *Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: Investigations with the intraluminal impedance technique*. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 144-149.
9. Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, et al. *Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring*. Acta Paediatr 2007; 96: 956-962.
10. Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. *The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants*. J Pediatr 2000; 137: 321-326.
11. Alvin J, Meng C, Antony BX. *Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux*. Am J Med 2000; 108: 120-125.
12. Amin RS. *Gastroesophageal reflux and infant apnea*. J Pediatr 2000; 137: 298-300.

- 13.** Mousa H, Woodley FW, Metheney M, et al. *Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants.* JPGN 2005; 41 (2): 169-177.
- 14.** Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, et al. *Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring.* Acta Paediatr 2007; 96: 956-962.
- 15.** Grosswasser J, Scaillon M, Rebuffat E, et al. *Naso-oesophageal probes decrease the frequency of sleep apnoeas in infants.* J Sleep Res 2000; 9: 193-196.
- 16.** Davies F, Gupta R. *Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department.* Emerg Med J 2002; 19: 11-16.
- 17.** Bonkowsky, Guenther E, Srivastava R, et al. *Seizures in Children Following an Apparent Life-Threatening Event.* J Child Neurol 2009; 24: 709-713.
- 18.** Leone MA, Solari A, Beghi E, et al. *Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect the long-term remission of epilepsy.* Neurology 2006; 67 (12): 2227-2229.
- 19.** Emery ES. *Status epilepticus secondary to breath-holding and pallid syncopal spells* Neurology. 1990; 40: 859.
- 20.** Aubourg, Dulac O, Plouin P, et al. *Infantile status epilepticus as a complication of 'near-miss' sudden infant death.* Developmental Medicine & Child Neurology 1985; 27: 40-48.
- 21.** Bonkowsky JL, Guenther E, Filloux FM, et al. *Death, child abuse, and adverse neurological outcome of infants after an apparent life-threatening event.* Pediatrics 2008; 122: 125-131.
- 22.** Brand DA, Altman R, Purtil K, et al. *Yield of diagnostic testing in infants who have had an apparent life-threatening event.* Pediatrics 2005; 115: 885-893.
- 23.** De Piero AD, Teach SJ, Chamberlain JM. *ED evaluation of infants after an apparent life-threatening event.* Am J Emerg Med 2004; 22: 83-86.
- 24.** Baker KA, Ryan ME. *RSV infection in infants and young children. What's new in diagnosis, treatment, and prevention?* Postgrad Med 1999; 106: 97-99.
- 25.** Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. *Severe and unrecognised pertussis in UK infants.* Arch Dis Child 2003; 88: 802-806.
- 26.** Kahn A, Groswasser J, Rebuffat E, et al. *Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant victims of sudden death: a prospective case-control study.* Sleep 1992; 15: 287-292.
- 27.** Engelberts AC. *The role of obstructive apnea in sudden infant death syndrome and apparent life threatening event.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1995; 32 (Suppl): S59-S62.
- 28.** Tishler PV, Redline S, Ferrette V, et al. *The association of sudden unexpected infant death with obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 153 (6 pt 1): 1857-1863.
- 29.** Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, et al. *Sleep-disordered breathing and upper-airway anomalies in first-degree relatives of ALTE children.* Pediatr Res 2001; 50: 14-22.
- 30.** Mc Namara F, Smith MBH. *Obstructive sleep apnea in infants: Relation to family history of sudden infant death syndrome apparent life-threatening events, and obstructive sleep apnea.* J Pediatr 2000; 136: 318-323.
- 31.** Lucet V, de Bethmann O, Denjoy I. *Paroxysmal vagal overactivity, apparent life-threatening event and sudden infant death.* Biol Neonate 2000; 78 (1): 1-7.
- 32.** Poets CF, Samuels MP, Southall DP. *Potential role of intrapulmonary shunting in the genesis of hypoxemic episodes in infants and young children.* Pediatrics 1992; 30 (3): 385-391.
- 33.** Lombroso CT, Lerman P. *Breathholding spells-cyanotic and pallid infantile syncope.* Pediatrics 1967; 39: 563-581.
- 34.** Daoud AS, Batiha A, al-Sheyyab M, et al. *Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells.* J Pediatr 1997; 130: 547-550.
- 35.** Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, et al. *Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome.* Nat Genet 2003; 33: 459-461.

- 36.** Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. *Prolongation of the QT interval and the Sudden Infant Death Syndrome.* *New Engl J Med* 1998; 338: 1709-1714.
- 37.** Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. *A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome.* *New Engl J Med* 2000; 343: 262-267.
- 38.** Skinner JR. *Is there a relation between SIDS and long QT syndrome?* *Arch Dis Child* 2005; 90: 445-449.
- 39.** Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. *Prevalence of the congenital long-QT syndrome.* *Circulation* 2009; 120: 1761-1767.
- 40.** *Apnea infantile and home monitoring: Report of a consensus development conference.* US Department of Health and Human Services publication NIH 87-2905, Bethesda 1986.
- 41.** Hunt CE. *Abnormal hypercarbic and hypoxic sleep arousal responses in Near-Miss SIDS infants.* *Pediatr Res* 1981; 15 (11): 1462-1464.
- 42.** Hunt CE, Brouillette RT, Hanson D. *Theophylline improves pneumogram abnormalities in infants at risk for sudden infant death syndrome.* *J Pediatr* 1983; 103: 969-974.
- 43.** Oren J, Kelly DH, Shannon DC. *Pneumogram recordings in infants resuscitated for apnea of infancy.* *Pediatrics* 1989; 83: 364-368.
- 44.** Gozal D. *New concepts in abnormalities of respiratory control in children.* *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 305-308.
- 45.** Hartmann H, Seidenberg J, Noyes JP, et al. *Small airway patency in infants with apparent life-threatening events.* *Eur J Pediatr* 1998; 123: 693-701.
- 46.** Horemuzowa E, Katz-Salomon M, Milerad J. *Increased inspiratory effort in infants with a history of apparent life-threatening event.* *Acta Paediatr* 2002; 91: 280-286.
- 47.** Cornwell AC, Laxminarayan S. *A sleep disturbance in high risk for SIDS infant.* *J Sleep Res* 1993; 2: 110-114.
- 48.** Mc Namara F, Sullivan CE. *Obstructive sleep apnea in infants: Relation to family history of sudden infant death syndrome apparent life-threatening events, and obstructive sleep apnea.* *J Pediatr* 2000; 136: 318-323.
- 49.** Ruggins NR, Milner AD. *Site of upper airway obstruction in infants following an acute life-threatening event.* *Pediatrics* 1993; 91: 595-601.
- 50.** Tonkin SL, Vogel SA, Gunn AJ. *Upper airway size while sucking on a pacifier in an infant with micrognathia.* *J Pediatr Child Health* 2008; 44: 78-79.
- 51.** Harrington C, Kirjavainen T, Teng A, et al. *Altered autonomic function and reduced arousability in apparent life-threatening event infants with obstructive sleep apnea.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1048-1054.
- 52.** Hall KA, Zalman B. *Evaluation and Management of Apparent Life-Threatening Events in Children.* *Am Fam Physician* 2005; 71: 2301-2308.
- 53.** Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE. *Cardiorespiratory Events Recorded on Home Monitors: Comparison of Healthy Infants With Those at Increased Risk for SIDS.* *Royal College of Paediatrics and Child Health.* *JAMA* 2001; 285: 2199-2207.
- 54.** Stratton SJ, Taves A, Lewis RJ. *Apparent Life-Threatening Events in Infants: High Risk in the Out-of-Hospital Environment.* *Ann Emerg Med* 2004; 43: 711-717.
- 55.** Coté A, Hum C, Brouillette RT, et al. *Frequency and timing of recurrent events in infants using home cardiorespiratory monitors.* *J Pediatr* 1998; 132: 783-789.
- 56.** Coté A. *Home and hospital monitoring for ALTE.* *Respir Rev* 2006; 75: 199-201.
- 57.** DeWolfe CC. *Apparent Life-Threatening Event: A Review.* *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 1127-1146.
- 58.** Poets CF, Samuels MP, Noyes JP, et al. *Home event recordings of oxygenation, breathing movements, and heart rate and rhythm in infants with recurrent lifethreatening events.* *J Pediatr* 1993; 123: 693-701.
- 59.** Poets CF. *Apparent life-threatening events and sudden infant death on a monitor.* *Paediatric Respir Rev* 2004; 5 (Suppl A): S383-S386.

- 60.** Nassi N, Piumelli R, Lombardi E, et al. *Comparison between pulse oximetry and transthoracic impedance alarm traces during home monitoring.* Arch Dis Child 2008; 93: 126-132.
- 61.** Al-Kindy HA, Gélinas JF, Hatzakis G, et al. *Risk factors for extreme events in infants hospitalized for apparent life-threatening events.* J Pediatr 2008; 154: 332-337.
- 62.** Halbower AC. *Pediatric home apnea monitors: coding, billing, and updated prescribing information for practice management.* Chest 2008; 134: 425-429.
- 63.** Kahn A, Sottiaux M, Appelboom-Fondu J, et al. *Long-term development of children monitored as infants for an apparent life-threatening event during sleep: a 10-year follow-up study.* Pediatrics 1989; 83: 668-673.
- 64.** Piumelli R, et al. *Il Centro per lo Studio e la Prevenzione della SIDS. In SIDS: Conoscerla per ridurre il rischio.* Editeam: Cento (FE), 2007: 92-115.
- 65.** Biarent D, Bingham R, Richmond S. *European Resuscitation Council Guidelines for Paediatric life support, Section 6.* Resuscitation 2005; 67 (Suppl 1): S97-S133.
- 66.** Silvestri JM, Hufford DR Jr, Durham J, et al. *Assessment of compliance with home cardiorespiratory monitoring in infants at risk of sudden infant death syndrome.* J Pediatr 1995; 127: 384-388.
- 67.** Kahn A. *Recommended clinical evaluation of infants with an apparent life-threatening event. Consensus document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003.* Eur J Ped 2004; 163: 108-115.
- 68.** Wijers MM, Semmekrot BA, de Beer HJ, et al. *[Multidisciplinary guidelines for 'Apparent life threatening event' (ALTE)].* Ned Tijdschr Geneesk 2009; 153: A590.
- 69.** Royal College of Paediatrics and Child Health. *Working Party on Sleep Physiology and Respiratory Control Disorders in Childhood. Unexplained events in Infancy-ALTE.* Report September 2009: 50-57.

# Congressi

## Congresses

### OTTOBRE 2011

#### **XXI Congresso Nazionale AIMS - Associazione Italiana Medicina del Sonno**

Pavia, 2-5 ottobre 2011  
 Segreteria organizzativa:  
 Avenue Media - Bologna  
 Tel. 051.6564300  
 Fax 051.6564334  
 E-mail: congressi@avenuemedia.eu

#### **Novità in tema di Allergologia e Pneumologia pediatrica**

Genova, 28-29 ottobre 2011  
 Segreteria organizzativa:  
 Formazione PEPEROSSO SRL - Milano  
 Tel. 02.74281173  
 Fax 02.29510473  
 E-mail: info@ccformazione.it

#### **I° Congresso regionale della SIAIP "Pediatria & innovazione"**

Sorrento (NA), 28-29 ottobre 2011  
 Segreteria organizzativa:  
 e meeting & consulting - Roma  
 Tel. 06.80693320  
 Fax 06.3231136  
 E-mail: pediatriainnovazione@emec-roma.com

### NOVEMBRE 2011

#### **IV Convegno Internazionale "Interazioni Cuore e Polmone. La Dispnea"**

Torino, 4-6 novembre 2011  
 Segreteria organizzativa:  
 Symposium - Torino  
 Tel. 011.9211467  
 Fax 011.922 49 92  
 E-mail: info@symposium.it

#### **WWW.PNEUMOLOGIAPARMA.IT**

Parma, 25-26 novembre 2011  
 Segreteria organizzativa:  
 iDea congress S.r.l. Roma  
 Tel. 06.36381573  
 Fax 06.36307682

### NOVEMBRE-DICEMBRE 2011

#### **XII Congresso nazionale UIP XLI Congresso nazionale AIPO "Il Sistema delle Cure Respiratorie: la rete pneumologica ed i percorsi assistenziali"**

Bologna, 30 novembre-3 dicembre 2011  
 Segreteria scientifica:  
 Aipo Ricerche - Milano  
 Tel. 02.36590364  
 Fax 02.36590368  
 E-mail: uip2011@aiporicerche.it

#### **XVI Congresso nazionale SIMRI**

Genova, 21-23 giugno 2012  
 Segreteria organizzativa:  
 iDea congress S.r.l. Roma  
 Tel. 06.36381573  
 Fax 06.36307682



SIMRI

21 • 23 Giugno 2012

## XVI Congresso Nazionale

della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Centro Congressi Porto Antico Di Genova



**CODICE ROSSO**  
**SONO I CASI PIU' GRAVI**  
**L'ACCESSO E' IMMEDIATO**

**EMERGENZA**

**CODICE GIALLO**

**URGENZA NON DEF**

**AVVENTO**

## Master di Secondo Livello in Emergenze Pediatriche

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

Con l'attivazione del Master di II Livello in Emergenze Pediatriche, l'Università Sapienza di Roma intende coprire un vuoto presente nella formazione specialistica del Pediatra, formando esperti con competenze specifiche nella gestione delle emergenze pediatriche.

Il corso degli studi è annuale e, al suo completamento, l'Università Sapienza conferisce il diploma di Master Universitario di II Livello in emergenze pediatriche.

Per lo svolgimento del corso, il Master si avvale delle risorse logico-organizzative e delle competenze didattico-scientifiche presenti nel Dipartimento di Pediatria "Sapienza" Università di Roma, nonché di esperti provenienti dal mondo accademico nazionale e internazionale oppure selezionati in base a comprovata esperienza culturale scientifica.

### FINALITÀ DEL CORSO

Sviluppare conoscenze ed esperienza nei seguenti campi della pediatria:

- *Emergenze Cardio-Circolatorie e Rianimazione Cardio-Polmonare*
- *Emergenze Respiratorie*
- *Emergenze Neurologiche ed Endocrinologiche*
- *Emergenze Infettivologiche e Immunologiche*
- *Emergenze Gastroenterologiche e Metaboliche*
- *Emergenze Chirurgiche e Traumatologiche*
- *Emergenze Onco-Ematologiche e Nefrologiche*

### MODALITÀ DI ISCRIZIONE

Il numero massimo di posti disponibili è 20. La selezione per l'ammissione al Master avviene per titoli. Sono ammessi a partecipare i Laureati in Medicina e Chirurgia o in possesso di equipollente titolo di studio conseguito all'estero e riconosciuto idoneo.

Per l'anno accademico 2010-2011 la quota di iscrizione è fissata in € 3.000,00.

Il bando di concorso e la domanda si possono scaricare dal sito del Master: [www.emergenzepediatriche.it](http://www.emergenzepediatriche.it)

oppure da quello della Sapienza [www.uniroma1.it/studenti/laureati/master](http://www.uniroma1.it/studenti/laureati/master)

### CALENDARIO

10 dicembre 2010: termine delle domande  
23 dicembre 2010: comunicazione ammessi al corso  
Gennaio 2011: inizio corso

Direttore del Master: Prof. Fabio Midulla

## SEGRETERIA ORGANIZZATIVA MASTER

Silvana Brenna, Fabrizio Scalercio, Federica Mileto, Lelia Lo Russo

Telefono: 06 49977422 - 06 49979363

email: [midulla@uniroma1.it](mailto:midulla@uniroma1.it) - [s.brenna@mclink.it](mailto:s.brenna@mclink.it)





**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Dipartimento di Pediatria e  
Neuropsichiatria Infantile**

# MASTER UNIVERSITARIO DI II LIVELLO IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

## Finalità del Master

Realizzare un percorso formativo finalizzato all'apprendimento teorico-pratico delle più recenti acquisizioni scientifiche della Pneumologia Pediatrica.

Il corso prevede 9 moduli inerenti a:

- Anatomia e fisiologia dell'apparato respiratorio
- Valutazione di sintomi e segni respiratori
- Malformazioni congenite e acquisite
- Patologie respiratorie infettive e di interesse pneumologico
- Asma bronchiale e altre patologie con wheezing
- Prove di funzionalità respiratoria
- Endoscopia delle vie aeree
- Diagnostica per immagini
- Allergologia e Immunologia
- Insufficienza respiratoria acuta e cronica
- Medicina del sonno
- Riabilitazione respiratoria e terapia

Il corso avrà una durata complessiva di 12 mesi, al termine dei quali saranno riconosciuti 60 crediti formativi universitari (CFU)

## Sedi del Master

- Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile della "Sapienza" Università di Roma, Viale Regina Elena 324, Roma.
- Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù, p.le S. Onofrio 4, Roma
- Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Andrea, Facoltà di Medicina e Psicologia - Sapienza Università di Roma

## Direttore del Master:

Prof. Giancarlo Tancredi

## Segreteria organizzativa

Dott.ssa Iliaria Ernesti: [ilariaernesti@libero.it](mailto:ilariaernesti@libero.it)

Dott.ssa Vanessa Martucci: [vany.mart@gmail.com](mailto:vany.mart@gmail.com)

## Iscrizione

Il numero massimo di posti disponibili è fissato a 20. L'ammissione avviene mediante selezione per titoli.

Sono ammessi a partecipare i Laureati in Medicina e Chirurgia o in possesso di equivalente titolo di studio.

La quota di iscrizione è fissata fino a € 3.000,00.



Il bando di concorso, i moduli ed il programma con il calendario sono disponibili su:

[www.uniroma1.it/studenti/laureati/master](http://www.uniroma1.it/studenti/laureati/master)  
[www.pneumologiapediatrica.it](http://www.pneumologiapediatrica.it)

**Scadenza di presentazione delle domande  
15 dicembre 2011**

# Articoli del prossimo numero

## *Forthcoming articles*

### Strategie terapeutiche nell'asma

- 1** Linee Guida sul trattamento dell'asma: tra GINA e BTS  
*Guidelines on asthma treatment: between GINA and BTS*  
L. Terraciano, et al.
- 2** Utilizzo del Montelukast in maniera intermittente  
*Montelukast intermittent treatment*  
A. Capristo, et al.
- 3** Associazione Long acting/steroidi versus steroidi  
*Association of Long Acting/steroids versus steroids*  
F.M. de Benedictis, et al.
- 4** Associazione salbutamolo/BPD al bisogno versus BDP continuativo  
*Association salbutamol/BPD as needed versus BDP continuous*  
R. Cutrera, F.P. Rossi, et al.
- 5** Vitamina D e non solo. Nuovi "vecchi" farmaci nella terapia dell'asma  
*Vitamin D and beyond. New "old" drugs in the treatment of asthma*  
A. Boner, G. Tezza
- 6** Possibilità terapeutiche dell'omalizumab  
*Therapeutic possibilities of omalizumab*  
G.L. Marseglia, et al.