



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LE MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI  
SIMRI

# Pneumologia Pediatrica

**Volume 14, n. 56**

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

**Novità del Congresso SIMRI**

## XVIII Congresso Nazionale SIMRI

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)

Cosa cambia nella gestione del bambino <  
con wheezing e asma in età prescolare?

Lettera ai soci della SIMRI <

Sapore di sale (dalle soluzioni saline <  
alle grotte del sale)

Origini precoci delle malattie <  
respiratorie ostruttive

Le sindromi respiratorie disfunzionali <

Premi SIMRI 2014 <



**INDICE**

## SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Cosa cambia nella gestione del bambino con wheezing e asma in età prescolare?	5
<i>What's new in the management of preschoolers with wheezing and asthma?</i>	
<i>G.L. Piacentini, E. Baraldi</i>	
Lettera ai soci della SIMRI	11
<i>Letter to the members of SIMRI</i>	
<i>R. Cutrera</i>	
Sapore di sale (dalle soluzioni saline alle grotte del sale)	13
<i>Taste of salt (from saline solutions to caves of salt)</i>	
<i>C. Calogero, E. Novembre, M. de Martino, E. Lombardi</i>	
Origini precoci delle malattie respiratorie ostruttive	17
<i>Early onset of obstructive respiratory diseases</i>	
<i>S. Carraro, L. Moschino, S. Bozzetto, M. Berardi, S. Zanconato, E. Baraldi</i>	
Le sindromi respiratorie disfunzionali	22
<i>Dysfunctional respiratory syndromes</i>	
<i>A.R. Cappiello, V. Mastroianni, M.F. Mastrototaro, I. Chinellato, P. Bratta, M. Pignatelli, F. Cardinale</i>	
Premi SIMRI 2014	29
<i>SIMRI awards 2014</i>	
Conferenze e meeting	39
<i>Conferences and meetings</i>	
Sommario del volume 14	40
<i>Volume n. 14 summary</i>	
Indice degli Autori	42
<i>Author's index</i>	
Indice delle parole chiave	44
<i>Keywords index</i>	
Articoli del prossimo numero	46
<i>Forthcoming articles</i>	

# Pneumologia Pediatria

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

**Volume 14, n. 56 - Dicembre 2014**

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*

Francesca Santamaria (Napoli)

*Codirettori scientifici*

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

*Segreteria scientifica*

Silvia Montella (Napoli)

*Comitato editoriale*

Eugenio Baraldi (Padova)

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

*Direttore responsabile*

Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2014 by Primula Multimedia  
Finito di stampare nel mese di novembre 2014

*Editore*

Primula Multimedia S.r.l.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

*Redazione*

Massimo Piccione

*Realizzazione Editoriale*

Primula Multimedia S.r.l.

*Stampa*

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



## Domanda di ammissione per nuovi Soci

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

### DATI PERSONALI

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

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

Specializzazioni \_\_\_\_\_

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

### CATEGORIA

- Universitario       Ospedaliero       Pediatra di libera scelta

### QUALIFICA UNIVERSITARIA

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

### QUALIFICA OSPEDALIERA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cari colleghi,

il numero di "Pneumologia Pediatrica" dedicato al nostro Congresso SIMRI è una tradizione e puntualmente siamo qui a proporvi una selezione degli argomenti trattati insieme alla consueta sezione dedicata ai lavori premiati dei nostri colleghi più giovani.

Naturalmente la selezione, limitata a tre lavori principali, non può rendere la ricchezza e qualità del programma completo che chi era a Firenze ha potuto apprezzare a pieno, unitamente all'efficace organizzazione dei presidenti Enrico Lombardi, Elio Novembre ed Eugenio Baraldi. La scelta degli argomenti per la pubblicazione sulla rivista è stata guidata soprattutto dal criterio di selezionare contributi che non fossero stati trattati nei numeri recenti, senza far torto alla qualità delle tante relazioni meritevoli.

Il primo articolo è dedicato alle origini precoci delle due principali malattie respiratorie croniche, l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva e passa in rassegna i fattori pre- e postnatali che possono indirizzare precocissimamente il polmone verso un percorso di sviluppo ed adattamento sfavorevoli e che portano alla malattia cronica. Inoltre viene esplorata la possibilità che la metabolomica, settore di ricerca in cui si distingue il gruppo di Eugenio Baraldi, Stefania Zanconato e Silvia Carraro, che è il primo autore, può offrire per l'identificazione di marcatori precoci del rischio di sviluppare queste malattie.

Segue un articolo che fa il punto su un argomento di attualità come la terapia con il sale, sia in soluzioni che con l'intrigante metodica dell'haloterapia. Claudia Calogero ci guida attraverso le poche evidenze e le poche certezze che al momento abbiamo su questo promettente presidio terapeutico.

Da ultimo l'articolo di Fabio Cardinale, Anna Rita Cappiello ed altri validi autori ci conduce nel mondo delle sindromi respiratorie funzionali, dalla *vocal cord dysfunction* alle tossi e dispnee psicogene alle sindromi da iperventilazione, che sono di grande impatto sulla qualità di vita dei pazienti e spesso di difficile inquadramento.

Completa il numero la sezione dedicata ai vincitori dei Premi Ricerca SIMRI Giovani Ricercatori, premiati nel congresso di Firenze 2014. Si tratta di brevi articoli, come di consueto, dai quali traspare appieno la qualità dei lavori svolti da questo colleghi che rappresentano pienamente il presente ed il futuro della nostra Società.

I lavori premiati spaziano dalla metabolomica al rapporto tra obesità ed asma, al ruolo della vitamina D e dell'autoimmunità nell'asma, all'uso dell'*imaging* e rendono testimonianza della ricchezza tematica della globalità dei lavori presentati al Congresso.

Conclude questo numero un prezioso contributo sul *wheezing* in età prescolare nel quale gli autori, Giorgio Piacentini ed Eugenio Baraldi, hanno sapientemente filtrato le evidenze della Letteratura alla luce del discernimento clinico fornendo una guida ragionata all'individuazione dei percorsi terapeutici più adeguati ai diversi quadri clinici del bambino piccolo "che fischia".

Buona lettura e a rivederci con il prossimo numero di cui potete trovare l'anteprima nelle ultime pagine di questo fascicolo.

Luigi Terracciano  
terrycom1957@gmail.com



## Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione degli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, 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 EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana o inglese, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successive (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- 1) nome, cognome e affiliazione di ciascun Autore;
- 2) titolo del lavoro in italiano e in inglese;
- 3) parole chiave in italiano e in inglese;
- 4) riassunto in italiano (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 1.500);
- 5) nome, cognome, indirizzo ed e-mail dell'Autore referente della corrispondenza;
- 6) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo;
- 7) didascalie e legende delle tabelle e delle figure.

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

Le **quantità** editoriali devono essere le seguenti:

Articolo	Caso clinico
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi (compreso il riassunto, esclusa la bibliografia e le tabelle)	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi (compreso il riassunto, esclusa la bibliografia e le tabelle)
Al massimo 4 figure o tabelle da 1/4 di pagina	Al massimo 4 figure o tabelle da 1/4 di pagina
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

L'**editoriale** a firma del curatore del fascicolo avrà uno sviluppo massimo di 3.000 caratteri spazi inclusi.

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

Le **figure** vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif*, *jpg* e *eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®. Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®. La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La **bibliografia** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti, se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al".

Ecco alcuni esempi di corrette citazioni bibliografiche distinte per tipologia:

#### 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 *grant* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

Per la corrispondenza scientifica

**Dott.ssa Francesca Santamaria**

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,

Sezione di Pediatria,

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Via Sergio Pansini, 5 - 80131 Napoli

santamar@unina.it

#### RICHIESTA ESTRATTI

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

#### ABBONAMENTI

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

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

Giorgio L. Piacentini\*, Eugenio Baraldi\*\*

\* Sezione di Pediatria, Dipartimento Scienze della Vita e della Riproduzione, Università di Verona;

\*\* Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino (SDB), Università di Padova

# Cosa cambia nella gestione del bambino con wheezing e asma in età prescolare?

## *What's new in the management of preschoolers with wheezing and asthma?*

**Parole chiave:** asma, respiro sibilante, età prescolare, steroidi inalatori

**Keywords:** asthma, wheezing, preschool, inhaled steroids

**Riassunto.** Il bambino con *wheezing* e asma in età prescolare continua a rappresentare un argomento di primaria rilevanza per il pediatra. Circa un terzo dei bambini presenta almeno un episodio di respiro sibilante nei primi tre anni di vita mentre addirittura il 50% ne sarebbe affetto entro i sei anni. Tuttavia, in questa fascia di età è difficile individuare chi è veramente affetto da asma. Sono stati proposti diversi fenotipi al fine di una più precisa caratterizzazione clinica e di una terapia personalizzata ma, recentemente, l'approccio fenotipico è stato oggetto di critiche a causa della sua scarsa applicabilità nella pratica clinica. Le indicazioni più recenti suggeriscono di inquadrare e trattare il bambino con *wheezing* e asma in età prescolare facendo soprattutto riferimento a frequenza e gravità dei sintomi. La terapia regolare con steroidi inalatori (ICS) a basso dosaggio sembra essere la più efficace per i bambini con *wheezing* ricorrente che presentano sintomi fra gli episodi acuti mentre la strategia intermittente con ICS ad alte dosi associata al salbutamolo può essere una valida alternativa nei bambini con riacutizzazioni di *wheezing* indotto da infezioni virali che sono asintomatici fra gli episodi.

*Accettato per la pubblicazione il 22 settembre 2014.*

Corrispondenza: Giorgio L. Piacentini, Clinica Pediatrica, Università di Verona, piazzale L.A. Scuro 10, 37126 Verona; e-mail [giorgio.piacentini@univr.it](mailto:giorgio.piacentini@univr.it)

## Introduzione

Il respiro sibilante, o *wheezing*, e l'asma in età prescolare continuano a rappresentare un argomento di primaria rilevanza per il pediatra. Circa un terzo dei bambini presenta almeno un episodio di respiro sibilante nei primi tre anni di vita mentre addirittura il 50% del totale ne sarebbe affetto entro i sei anni [1-2]. Nonostante la sintomatologia in questa fascia di età sia soprattutto in relazione ad infezioni delle vie aeree, tra questi bambini si ritrovano anche coloro che, negli anni a venire, svilupperanno asma persistente. Infatti, in oltre la metà dei pazienti asmatici, l'inizio dei sintomi si colloca durante l'infanzia [3] e i bambini con asma severa nei primi anni di vita presentano un'alta prevalenza di asma in età adulta [4]. È tuttavia difficile identificare in questa fascia di età i bambini affetti da asma e rispondere adeguatamente agli interrogativi dei genitori.

A rendere, talvolta, complesso l'inquadramento diagnostico del bambino con broncospasmo ricorrente sta il fatto che il respiro sibilante può anche essere espressione di patologie congenite o acquisite a carico delle vie aeree, quali prematurità e tracheo-broncomalacia. Queste condizioni ed altre (*Tabella 1*) dovrebbero essere considerate nei casi con scarsa risposta alla terapia o nei casi atipici.

## Come identificare il bambino a rischio di sviluppare asma

Da molti anni si sta tentando di identificare precocemente quali bambini tenderanno a superare spontaneamente le manifestazioni cliniche di *wheezing* con l'avvento dell'età scolare e quelli che, invece, sono affetti da un'asma che tenderà a persistere negli anni successivi. Sono stati proposti diversi fenotipi per una più precisa caratterizzazione e nel

**Tabella 1** Asma in età pediatrica. Diagnosi differenziale.

- Tracheobroncomalacia
- Infezioni persistenti (micoplasma, clamidia)
- Malattia da reflusso gastro-esofageo
- Corpo estraneo inalato
- Compressione tracheo-bronchiale, anelli vascolari
- Malformazioni congenite delle vie aeree (stenosi sub-glottica o tracheo-bronchiale)
- Deficit immunologici
- Prematurità e broncodisplasia
- Tubercolosi
- Fibrosi cistica
- Inalazione cronica
- Disfunzione delle ciglia

tentativo di proporre uno schema di trattamento personalizzato.

Nel 1995 Martinez e collaboratori proposero per primi una categorizzazione nei tre fenotipi principali di “fischiatore transitorio”, “fischiatore persistente” e “fischiatore ad esordio tardivo”, privilegiando l’aspetto temporale della comparsa e persistenza delle manifestazioni dei sintomi [1].

Nel 2008 una Task Force dell’European Respiratory Society (ERS) ha affrontato il medesimo argomento partendo dalla prospettiva dei sintomi, della loro frequenza e durata e dei fattori scatenanti [5]. In particolare i bambini venivano classificati come affetti da “*wheezing* episodico (virale)” o da “*wheezing* da fattori multipli”, abbandonando di fatto il termine “asma” in questa fascia d’età.

Nonostante questi, e diversi altri tentativi di razionalizzazione della problematica del respiro sibilante in età prescolare, già nel 2009 emergevano le prime critiche sull’utilità clinica dei fenotipi [6-7].

### Oltre l’idea dei fenotipi

Recentemente la riflessione relativa al bambino con *wheezing* è stata rivitalizzata dalla pubblicazione di documenti internazionali [8-10] che mettono in discussione l’approccio fenotipico, anche in considerazione del fatto che questo non si è dimostrato particolarmente utile nella pratica clinica quotidiana [11].

La critica principale alle classificazioni finora riportate è che “non sono in grado di identificare fenotipi stabili” e quindi l’utilità clinica di questi fenotipi al fine di caratterizzare il paziente con respiro sibilante è incerta e si accompagna al rischio di sovra- o sottotrattamento di questi bambini.

In particolare, alcuni degli Autori del documento proposto dall’ERS del 2008, hanno rielaborato i

contenuti originali alla luce delle evidenze scientifiche e delle ricadute pratiche osservate nel corso di questo intervallo di tempo, giungendo alla conclusione che le definizioni di “respiro sibilante episodico” e “respiro sibilante da fattori multipli” originariamente proposte non sono risultate nei fatti così chiaramente applicabili nella pratica clinica. Tale difficoltà avviene soprattutto perché le manifestazioni cliniche possono essere molto variabili nel tempo per il singolo bambino e, in molti casi, si possono presentare sovrapposizioni di caratteristiche comuni ai due gruppi [8].

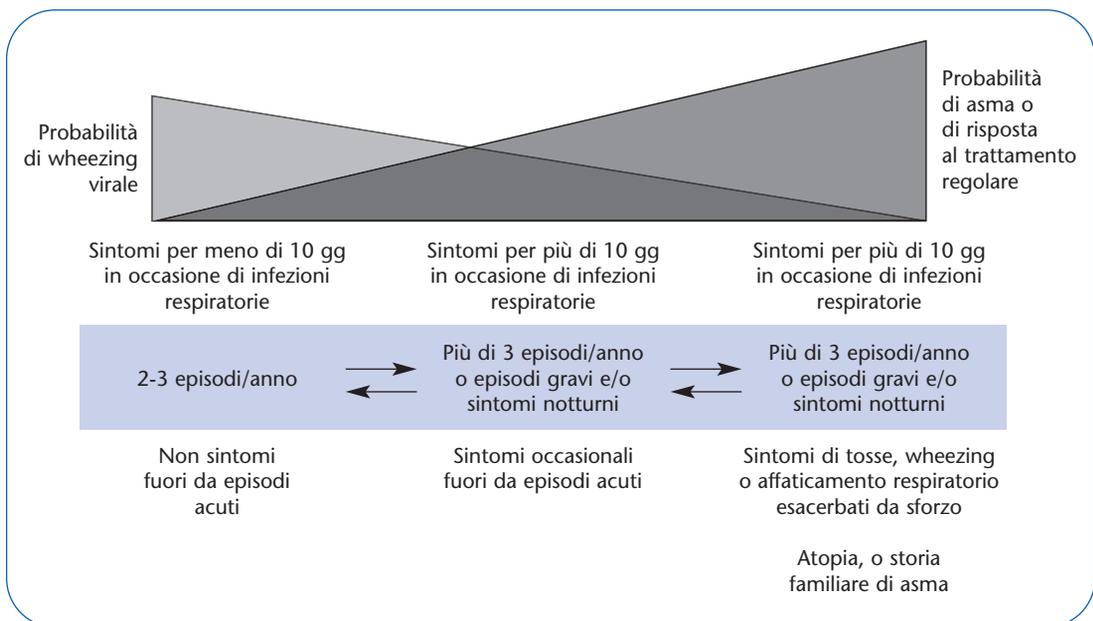
Ma, ancora più interessante, è il rilievo che è stato dato all’argomento “Asma nei bambini al di sotto dei cinque anni di età” da parte della Global Initiative on Asthma (GINA) 2014, che rappresenta il documento più autorevole per quanto riguarda le Linee Guida di diagnosi e trattamento dell’asma [9]. In questo documento si torna, infatti, a considerare il termine “asma” anche nel bambino in età prescolare, ricordando come questa patologia, in effetti, inizi in circa la metà dei casi nella prima infanzia [3].

Nel documento GINA si sottolinea la difficoltà di una specifica diagnosi di asma nei più piccoli a causa della frequenza della sintomatologia a carico delle vie aeree e dei limiti oggettivi nella possibilità di effettuare di *routine* indagini strumentali, come la spirometria, in grado di valutare l’eventuale livello di ostruzione bronchiale. Le caratteristiche cliniche che indirizzano verso la diagnosi di asma già in età prescolare sono riportate in *Tabella 2*.

Ai fini della gestione clinica e terapeutica, viene proposto dal documento GINA 2014 un approccio su base probabilistica basato su durata, frequenza e gravità dei sintomi, caratteristiche delle eventuali manifestazioni nei periodi intercritici e storia familiare di atopia (*Figura 1*). Considerando, quindi, un bambino che presenti due-tre episodi di *wheezing* all’anno della durata inferiore ai dieci giorni con pieno benessere tra gli episodi, viene proposto un profilo con elevata possibilità di trovarsi di fronte ad una situazione di broncospasmo virale, con bassa probabilità di evolvere verso l’asma. All’estremo opposto dello scenario si ritrova, invece, un bambino con ricadute più frequenti, di maggior durata, soprattutto con il riscontro di sintomi anche al di fuori degli episodi acuti, in particolare sotto sforzo fisico o ridendo, e con familiarità positiva per asma (*Figura 1*), per il quale sono molto più consistenti le probabilità di avere asma. Nel documento GINA viene, pertanto, proposto di considerare frequenza, gravità ed

**Tabella 2** Caratteristiche che suggeriscono una diagnosi di asma in età prescolare. Modificata da [9].

Caratteristica	Caratteristiche che suggeriscono asma
Tosse	Ricorrente o persistente non produttiva che può peggiorare di notte ed essere associata a respiro sibilante e/o difficoltoso. Tosse associata ad attività fisica, al ridere o piangere o all'esposizione al fumo di sigaretta in assenza di infezioni respiratorie
Wheezing	Respiro sibilante ricorrente in seguito a fattori scatenanti come infezioni respiratorie, esercizio fisico, ridere, piangere o esposizione a fumo di sigaretta o ad inquinamento
Respirazione difficoltosa o respiro corto	Durante l'attività fisica o quando il bambino ride o piange
Ridotta attività motoria	Non essere in grado di correre o giocare con la stessa intensità degli altri bambini, stancarsi quasi subito quando si cammina
Anamnesi	Altre malattie allergiche (dermatite atopica, rinite allergica). Madre o padre affetti da asma
Trial terapeutico con basse dosi di ICS e salbutamolo al bisogno	Miglioramento clinico nei due-tre mesi di terapia con ICS e peggioramento quando la terapia viene sospesa

**Figura 1** Probabilità di diagnosi di asma o di risposta al trattamento regolare nel bambino al di sotto di cinque anni. Modificata da [9].

andamento temporale dei sintomi per affrontare la decisione terapeutica relativa all'opportunità di un trattamento su base regolare.

### Approccio terapeutico al bambino con wheezing o asma in età prescolare

La scelta della strategia terapeutica rappresenta il motivo più importante per cercare di stabilire con un buon grado di probabilità le possibilità che quel bambino sia effettivamente un asmatico.

Anche in età prescolare, come nelle successive, lo scopo del trattamento consiste essenzialmente nel raggiungere un soddisfacente controllo dei sintomi e nel ridurre, per quanto possibile, il rischio futuro [9].

A tale riguardo, in questa fascia d'età, le principali variabili sul piano terapeutico sono rappresentate da:

- farmaco da preferire in relazione alle caratteristiche individuali del paziente;
- trattamento su base regolare o al bisogno (intermittente);
- tecnica di somministrazione.

Il salbutamolo rappresenta il farmaco da preferire in tutti i bambini con un episodio acuto per il controllo della broncostruzione (ogni quattro-sei ore per qualche giorno). Per quanto riguarda la terapia di fondo, i documenti più recenti [8-9] hanno rivisto le indicazioni riportate negli ultimi anni, secondo le quali il trattamento con uno steroide inalatorio (ICS) era da preferirsi in chi dimostra un elevato indice predittivo d'asma mentre il montelukast era da preferirsi nel *wheezing* virale. La principale novità riguarda proprio i bambini con sintomi sostenuti da infezioni virali, per i quali oggi appare indicato considerare un trattamento giornaliero o con montelukast o con ICS qualora la gravità e la frequenza dei sintomi giustifichino l'impiego di un farmaco di fondo. Il documento GINA, a tale riguardo, specifica che quando si manifestano tre o più episodi di broncospasmo per stagione o episodi gravi, dovrebbe essere iniziata una terapia regolare [9]. L'orientamento verso una terapia su base regolare si basa soprattutto sulle conclusioni di una metanalisi che ha considerato l'efficacia di un trattamento con ICS in bambini in età prescolare con *wheezing* e asma [12]. Nell'insieme, gli studi considerati, raggruppati senza tenere in considerazione il fenotipo dei pazienti coinvolti, dimostrano una significativa riduzione della frequenza di riacutizzazioni nei pazienti trattati con ICS. Tuttavia, dai dati della metanalisi, proprio per la scarsa definizione delle caratteristiche fenotipiche della popolazione considerata nei diversi studi, non è possibile stabilire se possa esistere una specifica relazione tra fenotipo di *wheezing* e risposta al trattamento con ICS. Tale relazione non sarebbe evidente neppure quando è presente un fattore particolarmente rilevante come l'atopia [8, 12].

In linea con queste evidenze, sia la revisione del documento ERS 2014 [8] sia le Linee Guida GINA 2014 [9] propongono di considerare un trattamento giornaliero con ICS a basso dosaggio nei bambini con frequenti episodi di broncospasmo su base virale, accanto all'indicazione, fino a ieri prevalente, di un trattamento con montelukast.

Uno studio di confronto tra ICS e montelukast in bambini asmatici di età compresa tra due e quattro anni non ha dimostrato significative differenze tra i due trattamenti relativamente al mantenimento di un controllo accettabile dell'asma, anche se il gruppo in trattamento steroideo avrebbe manifestato una riduzione dei sintomi significativamente

più evidente ed una minore necessità di ricorrere ad ulteriori trattamenti farmacologici, in particolare con steroidi orali [12].

La difficile scelta del trattamento da preferire nei bambini al di sotto dei cinque anni viene ulteriormente discussa nell'ambito del documento GINA 2014 [9]. In particolare si raccomanda di valutare criteri di scelta generali ed individuali che comprendono, oltre agli aspetti a carattere prettamente farmacologico di efficacia, sicurezza e disponibilità del farmaco, anche elementi peculiari per il bambino piccolo, quali:

- capacità di eseguire correttamente l'assunzione del farmaco per via inalatoria;
- preferenza di un farmaco rispetto ad un altro da parte dei genitori, in considerazione anche dei timori relativi ai potenziali effetti collaterali;
- dimostrazione di un'effettiva risposta al trattamento da parte del singolo paziente.

Tutti questi fattori possono essere determinanti nell'ottenere o meno il controllo della malattia.

Per tutti i farmaci in generale, ma soprattutto per la via inalatoria, l'efficacia del risultato è imprescindibile da una corretta modalità di somministrazione. È interessante, a tal riguardo, osservare che alcuni studi recenti che hanno valutato l'efficacia della terapia intermittente con ICS ad alto dosaggio nel *wheezing* prescolare hanno utilizzato la tecnica di nebulizzazione pneumatica piuttosto che lo spray predosato [13-15]. Tale scelta sarebbe apparentemente in contrasto con le indicazioni fornite dalle Linee Guida GINA, che indicano come preferiti gli spray predosati con distanziatore e come possibile alternativa gli aerosol tradizionali. Questi studi confermano che la scelta di usare l'aerosol tradizionale nei bambini in età prescolare non rappresenta solo un'abitudine da parte di pediatri e genitori ma un approccio razionale in questa fascia d'età. Infatti, soprattutto nei casi in cui la terapia non ha carattere di continuità, l'assunzione di uno spray predosato, che richiede un utilizzo corretto dei dispositivi spaziatori, potrebbe risentire di una non sufficiente "abitudine" all'uso dei dispositivi stessi, con conseguente riduzione dell'efficacia del trattamento.

In ogni caso, i risultati dei suddetti studi [14-15] riflettono ciò che avviene nella vita reale in quanto, nonostante le indicazioni delle Linee Guida, l'impiego dei nebulizzatori è molto diffuso sia negli Stati Uniti che in buona parte degli stati europei [16].

## Nuove strategie terapeutiche: la terapia intermittente

La terapia di mantenimento giornaliera con ICS è talvolta poco accettata dai genitori per la "paura del cortisone", e per la possibilità di un lieve rallentamento della crescita in altezza. Inoltre, anche se iniziata precocemente, la terapia con ICS non sembra essere in grado di cambiare la storia naturale dell'asma [17]. Per questi motivi, negli ultimi anni, è stata proposta, sulla base di alcuni studi [14-15, 18], una strategia d'intervento terapeutico precoce, la cosiddetta terapia intermittente, da mettere in atto ai primi sintomi d'infezione respiratoria per sette-dieci giorni.

Bacharier e collaboratori [18] per primi hanno confrontato l'uso intermittente (per sette giorni al primo segno di infezione respiratoria) di ICS ad alte dosi (budesonide 1000 mcg per due volte al giorno) o di montelukast (4 mg/die) in bambini di uno-quattro anni con *wheezing* ricorrente. In entrambi i gruppi è stata dimostrata una riduzione della severità degli episodi con simile efficacia tra ICS e montelukast; l'effetto era maggiore nei bambini con Asthma Predictive Index (API) positivo. Uno studio di Ducharme [19] in un largo numero di bambini con *wheezing* episodico virale (età uno-sei anni) ha dimostrato che l'utilizzo intermittente di alte dosi di fluticasone (1500 mcg/die) portava ad una riduzione dell'uso di steroidi orali di quasi il 50% ma si associava ad un lieve rallentamento della crescita.

Nello studio BEST pediatrico [14] l'utilizzo del beclometasone come terapia di mantenimento per tre mesi risultava la strategia più efficace nel bambino con *wheezing* in età prescolare. Tuttavia la strategia intermittente con salbutamolo e beclometasone ad alte dosi associati (800 mcg/die con nebulizzatore) si dimostrava una buona alternativa, non essendo state dimostrate differenze nel tempo d'insorgenza della prima riacutizzazione che richiedeva cortisone *per os* fra trattamento continuo e terapia intermittente. Tale effetto positivo si evidenziava indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di asma. Vi era, inoltre, una significativa riduzione della dose totale di ICS nel gruppo trattato "al bisogno".

Uno studio del 2011 di Zeiger [15] ha dimostrato che l'impiego della budesonide come terapia di mantenimento per un anno in bambini (uno-quattro anni) con respiro sibilante non è superiore rispetto ad una terapia intermittente con

budesonide ad alte dosi somministrata ai primi segni di un'infezione delle vie respiratorie superiori in termini di frequenza delle riacutizzazioni.

Da rilevare che, anche in questo studio, la terapia è stata somministrata con un nebulizzatore e non con spray predosati [20].

Una recente *review* di Ducharme [10] sul bambino con broncospasmo in età prescolare, conclude, per quanto riguarda l'approccio terapeutico, con le seguenti raccomandazioni: la terapia intermittente con ICS ad alte dosi è risultata efficace nei bambini con *wheezing* indotto da infezioni virali che sono asintomatici fra le riacutizzazioni, mentre la terapia giornaliera con ICS sembra essere la più efficace per i bambini con *wheezing* ricorrente che presentano sintomi fra gli episodi acuti o atopici.

Va messo in evidenza che, per la prima volta, la strategia intermittente con ICS è stata inserita come possibilità terapeutica nell'ultima versione delle Linee Guida GINA 2014 [9] e nel documento di aggiornamento del gruppo di esperti dell'ERS del 2014 [8]. Vi è tuttavia la necessità di ulteriori studi per verificare la sicurezza delle dosi di ICS usate nella strategia intermittente in età prescolare e il potenziale rischio di sovrautilizzo di questa strategia emergente. Non vi sono al momento studi che abbiano utilizzato una terapia intermittente associando gli ICS con il montelukast e in un recente studio clinico l'impiego intermittente del montelukast non si è rivelato utile nel ridurre le visite mediche non programmate per episodi di *wheezing* [21].

L'utilizzo della strategia intermittente trova invece meno consensi nei bambini con asma in età scolare per il rischio che possa passare il messaggio che l'asma non è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree [22].

In conclusione, anche se la questione del trattamento intermittente è ancora aperta, le evidenze disponibili hanno portato ad un cambiamento delle Linee Guida internazionali [8-9] nel trattamento del bambino con *wheezing* in età prescolare con la possibilità di considerare la strategia intermittente in questa fascia d'età.

## Conclusione generale

I documenti e gli studi più recenti riportano all'attenzione la possibilità che la diagnosi di asma possa essere considerata anche in età prescolare. La scelta della strategia terapeutica si orienta, oggi, soprattutto sulla gravità e frequenza dei sintomi

respiratori e meno sui fenotipi. La terapia regolare con ICS risulta essere la più efficace per i bambini asmatici e in quelli con wheezing ricorrente che presentano sintomi fra gli episodi acuti mentre la

strategia intermittente con ICS può rappresentare una valida alternativa soprattutto nei bambini con wheezing indotto da infezioni virali che sono asintomatici fra le riacutizzazioni.

## Bibliografia

1. Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
2. Bisgaard H, Szeffler S. *Prevalence of asthma-like symptoms in young children*. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 723-728.
3. Simpson CR, Sheikh A. *Trends in epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients*. J R Soc Med 2010; 103: 98-106.
4. Goksör E, Amark M, Alm B, et al. *High risk of adult asthma following severe wheezing in early life*. Pediatr Pulmonol 2014 Aug 18. doi: 10.1002/ppul.23071.
5. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.
6. Schultz A, Payne D. *Danger of using an unreliable classification system for preschool wheeze*. Eur Respir J 2009; 33: 944-945.
7. Saglani S, Bush A. *Asthma in preschool children: the next challenge*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 141-145.
8. Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. *Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008*. Eur Respir J 2014; 43: 1172-1177.
9. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014*. Disponibile on-line su: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (Ultimo accesso: 22/9/2014).
10. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. *Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze*. Lancet 2014; 383: 1593-1604.
11. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, et al. *Predicting who will have asthma at school age among preschool children*. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 325-331.
12. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. *Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis*. Pediatrics 2009; 123: e519-e525.
13. Szeffler SJ, Carlsson LG, Uryniak T, et al. *Budesonide inhalation suspension versus montelukast in children aged 2 to 4 years with mild persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 1: 58-64.
14. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, et al. *Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children*. Allergy 2009; 64: 1463-1471.
15. Zeiger RS, Mautner D, Bacharier LB, et al. *Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing*. N Engl J Med 2011; 365: 1990-2001.
16. Bisgaard H, Szeffler S. *Prevalence of asthma-like symptoms in young children*. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 723-728.
17. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma*. N Engl J Med 2006; 354: 1985-1997.
18. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. *Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing*. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1127-1135.
19. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. *Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children*. N Engl J Med 2009; 360: 339-353.
20. Baraldi E, Rossi GA, Boner AL. *Budesonide in preschool-age children with recurrent wheezing*. N Engl J Med 2012; 366: 570-571.
21. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, et al. *Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Respir Med 2014. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70186-9.[epub ahead of print]
22. Rodrigo GJ. *Daily versus intermittent inhaled corticosteroid treatment for mild persistent asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014; 14: 186-191.

## Letter to the members of SIMRI

“Non sappiamo se cambiando si migliora, ma sappiamo che per migliorare bisogna cambiare”  
(Winston Churchill)

Cari colleghi,

dal 3 ottobre 2014 sono entrato in carica come presidente della Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI). Spero di poter rispondere ai bisogni della nostra Società in misura almeno analoga a quanto hanno fatto i miei illustri predecessori.

Sento il bisogno di scrivervi per chiedere il vostro sostegno e vicinanza nei progetti in corso di realizzazione e in quelli in avvio:

- Credo che la SIMRI debba assolutamente continuare nella politica di sostegno ai giovani, con progetti concreti, per favorirne la presenza e la partecipazione. Il professor Eugenio Baraldi si è molto impegnato nello scorso triennio ed ha ottenuto risultati brillanti, pertanto ho chiesto il suo aiuto nel coordinare ancora tali progetti: sostegno economico per la partecipazione ai congressi SIMRI, ERS (European Respiratory Society), premi per i migliori abstract e sostegno per le iscrizioni all'esame europeo HERMES di Pneumologia Pediatrica;

- Lavoriamo affinché le Scuole di Formazione siano rivolte a tutti i pediatri interessati a ricevere aggiornamento e formazione sulle malattie respiratorie pediatriche. Vi terremo informati su quelle in corso di attivazione;

- Sarà attivato un registro per le malattie rare respiratorie pediatriche che ci permetta di partecipare ai *network* europei con le nostre casistiche, in piena parità con le altre nazioni. In tali progetti potrò utilizzare l'esperienza accumulata dai gruppi delle *task force*. Un programma specifico della mia Presidenza sarà quello di lasciare alla SIMRI un *database* organico e continuativo di tutte le malattie rare respiratorie, dove tutti i soci potranno inserire casi e partecipare o proporre progetti di ricerca;

- Le *task force* SIMRI saranno continuate, potenziate e sostenute finanziariamente, ma solo quelle che hanno prodotto o stanno producendo risultati in termini di pubblicazioni o di documenti che riportino la dizione “Task Force Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili” sugli stessi. Le *task force* attive al momento sono quella sulla “Discinesia Ciliare Primitiva”, con referente il professor Massimo Pifferi, la *task force* recentemente attivata sulle “Malattie Interstiziali Polmonari”, con referenti il professor Angelo Barbato e la dottoressa Deborah Snijders e quella sull’“Aasma Grave in età pediatrica”, coordinata da un gruppo di soci, tra i quali voglio ricordare, senza per questo far torto a tutti gli altri, la dottoressa Franca Rusconi, che ringrazio per il lavoro e l'impegno dimostrato;

- I gruppi di studio continueranno a esistere, come previsto dallo Statuto, ma in forma e con obiettivi nuovi che saranno condivisi con il Direttivo, integrandosi con le *task force* che sono state attivate in passato e che hanno prodotto ottimi risultati;

- Sarà assolutamente importante mantenere e rafforzare la presenza della SIMRI nel GARD (Global Alliance Against Respiratory Disease) e nelle altre commissioni e progetti ministeriali. Tale presenza è fondamentale per presentare i problemi specifici dei bambini affetti da patologie respiratorie nelle opportune sedi istituzionali. Devo ringraziare pubblicamente il delegato SIMRI per il progetto GARD-Italia, dottoressa Stefania La Grutta per l'impegno e la determinazione con le quali sta portando avanti il progetto stesso;

- Rapporti stretti saranno innanzi tutto mantenuti con la Società Italiana di Pediatria (SIP) della quale la SIMRI è Società affiliata, ma anche con le Società di Pneumologia e di Allergologia che si occupano di pazienti adulti. È solo nell'integrazione e nell'unione che ci si può presentare come interlocutori credibili con le Istituzioni regionali e nazionali. Tutto ciò, ovviamente, mantenendo l'autonomia decisionale e amministrativa della nostra Società;

- I rapporti con le società internazionali potranno spero intensificarsi con la collaborazione del professor Fabio Midulla eletto presidente della Pediatric Assembly della European Respiratory Society e del professor Enrico Lombardi *chairman* dell'International Relations Committee - Pediatric Assembly dell'American Thoracic Society. Con l'aiuto di entrambi e degli altri colleghi in posti di responsabilità delle Società europee spero possa aumentare la visibilità all'estero della nostra Società;

- La SIMRI deve aprirsi alle altre professioni sanitarie, in particolare ad infermieri e terapisti, che si occupano delle malattie respiratorie pediatriche. Obblighi formativi e di aggiornamento verso queste professioni, nel pieno rispetto e riconoscimento delle specifiche professionalità ci competono e non possiamo esimerci dall'essere presenti con esse;

- Rapporti con associazioni di pazienti, mass media e società civile. Molto deve essere fatto in questo campo con l'aiuto dei soci interessati e delle professioni del settore. Oltre alle malattie respiratorie pediatriche credo sia importante partecipare ad azioni e progetti per un miglioramento del clima e della qualità dell'aria che respiriamo;

- "Pneumologia Pediatrica": la nostra rivista è molto conosciuta e apprezzata. Ringrazio di questo tutti gli autori e la professoressa Francesca Santamaria per l'impegno e le professionalità profuse. Per aumentare la visibilità di essa dovremmo stampare e spedire un numero di copie che la Società non può permettersi, pertanto il Direttivo sta valutando la possibilità di trasformazione della rivista in una pubblicazione *on-line*. Dagli articoli potranno essere generati corsi per la formazione a distanza. Chiedo il vostro aiuto nel comunicare ai gestori del sito *web* la vostra *e-mail* al fine di permettere dal primo numero di gennaio 2015 la sua spedizione per via telematica;

- Il sito *web* avrà bisogno di un'iniezione di risorse per aumentarne i contenuti e di conseguenza la fruizione da parte dei soci, di altri medici non iscritti, di altre professioni sanitarie e delle famiglie. Il sito è al tempo stesso "vetrina" e "negozio" dove trovare quello che di buono c'è nella nostra Società. Avremo, perciò, bisogno di valorizzare e responsabilizzare i componenti del Comitato editoriale del sito con qualche "iniezione" di giovani. Il direttore del sito *web* dottor Luigi Terracciano sta lavorando con e nel Direttivo a questo progetto.

Per tutti questi compiti avremo bisogno di rinnovarci tenendo conto di quanto di buono è stato fatto finora. Stiamo cercando, con una metodologia obbiettiva e trasparente, un'azienda partner che possa esserci vicino come segreteria amministrativa, editore della nostra rivista "Pneumologia Pediatrica", curatore del sito *web* e organizzatore del Congresso Nazionale e di altri eventi come le Scuole di Formazione e i Corsi di Formazione a distanza. È solo con l'integrazione tra i fornitori di servizi che potremmo riuscire non solo a ridurre i costi, ma anche ad ottimizzare le professionalità dei soci e la produzione culturale connessa.

In tutti questi progetti sarò aiutato, per mia fortuna, dagli amici e validissimi colleghi del Consiglio Direttivo, composto dal past-president Eugenio Baraldi, dal vicepresidente Massimo Pifferi, dal tesoriere Fulvio Esposito, dai consiglieri Elisabetta Bignamini, Carlo Capristo, Salvatore Cazzato, Massimo Landi, Deborah Snijders e Giancarlo Tancredi, dai revisori dei conti Fabio Decimo e Ahmad Kantar, dalla direttrice di "Pneumologia Pediatrica" Francesca Santamaria e dal direttore del sito *web* Luigi Terracciano.

Oltre ai colleghi citati chiedo però ancora, con forza, collaborazione a tutti voi.

Invito, perciò, tutti i soci a inviarmi per *e-mail* proposte, iniziative o commenti che possono contribuire alla crescita della nostra Società.

Renato Cutrera  
Presidente SIMRI  
presidenza@simri.it

Claudia Calogero\*, Elio Novembre\*\*, Maurizio de Martino\*\*\*, Enrico Lombardi\*

\* Struttura Operativa Dipartimentale Semplice di Broncopneumologia; \*\* Struttura Operativa Dipartimentale Complessa di Allergologia; \*\*\* Dipartimento delle Scienze della Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Firenze, Dipartimento Attività Integrate Pediatria Internistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer", Firenze

# Sapore di sale (dalle soluzioni saline alle grotte del sale)

## *Taste of salt (from saline solutions to caves of salt)*

**Parole chiave:** soluzioni saline, età pediatrica, malattie respiratorie

**Keywords:** saline solutions, childhood, respiratory diseases

**Riassunto.** Le soluzioni saline utilizzate in età pediatrica sono la soluzione fisiologica (0,9% di NaCl, NS) e la soluzione salina ipertonica (HS) che può avere concentrazioni variabili di NaCl a seconda dell'impiego e delle preparazioni. L'HS agisce sulle vie aeree inducendo un flusso osmotico di acqua negli strati di muco, reidratando le secrezioni, riducendo l'edema della parete delle vie aeree ed aumentando la clearance muco-ciliare. Questo meccanismo di reidratazione degli strati superficiali dell'epitelio respiratorio permette l'impiego di tali soluzioni nel trattamento di varie patologie respiratorie. Sia NS che HS, somministrate tramite lavaggio nasale come trattamento aggiuntivo alla terapia convenzionale, sembrano essere utili nel ridurre i sintomi nei bambini con rinite allergica e rinosinusite cronica. Nei pazienti con fibrosi cistica, l'uso dell'HS per via inalatoria è associato sia ad un miglioramento della funzionalità polmonare che alla riduzione del numero di esacerbazioni. Diversi dati sono riportati sull'uso di HS nel trattamento della bronchiolite. HS al 3% presenta un buon profilo di sicurezza e tollerabilità nei bambini con bronchiolite. Le conclusioni di una review sistematica del 2013, indicano che l'uso di HS al 3% per via inalatoria riduce il numero di ricoveri e i giorni di degenza nei bambini con forme lievi o moderate di bronchiolite. Dati contraddittori sono però riportati in Letteratura sull'efficacia in forme moderate e severe.

*Accettato per la pubblicazione il 21 ottobre 2014.*

Corrispondenza: Claudia Calogero, Struttura Operativa Dipartimentale Semplice di Broncopneumologia, Dipartimento Attività Integrate Pediatria Internistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer", viale Pieraccini 24, 50139 Firenze  
e-mail: c.calogero@meyer.it

## Introduzione

Le soluzioni saline si differenziano in base alla concentrazione di cloruro di sodio (NaCl) in isotoniche (soluzione fisiologica allo 0,9% di NaCl, NS) e ipertoniche (HS, con concentrazioni di NaCl variabili dall'1,5 al 7%). Le soluzioni saline ipertoniche agiscono sull'epitelio respiratorio delle vie aeree inducendo un flusso osmotico di acqua negli strati di muco e quindi reidratando le secrezioni. Inoltre riducono l'edema della parete delle vie aeree e stimolano il battito ciliare tramite il rilascio

di prostaglandina E2 aumentando quindi la clearance muco-ciliare [1-2]. Tale meccanismo spiega il "rationale" d'impiego di queste soluzioni nel trattamento di diverse malattie respiratorie anche in età pediatrica.

## Rinite allergica

In Letteratura esistono pochi studi sul ruolo delle soluzioni saline nel trattamento della rinite allergica.

Tuttavia in uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su ottantuno bambini con rinite allergica, Satdhabudha ed altri autori hanno dimostrato che l'uso di lavaggi nasali con HS per due volte al giorno porta alla riduzione dei sintomi, misurati tramite uno *score* clinico e alla riduzione del tempo di *clearance* delle alte vie respiratorie, misurato tramite il test alla saccarina [3]. Risultati simili sono stati dimostrati da Garavello e collaboratori in uno studio su quarantaquattro bambini con rinocongiuntivite allergica che erano stati randomizzati a ricevere lavaggi nasali con HS per sette settimane o nessun trattamento [4].

In un ulteriore studio, condotto su una popolazione più ampia (220 bambini) con rinite allergica tra i cinque e i nove anni di età, viene dimostrato che l'uso dell'HS per quattro settimane sembra essere efficace nel ridurre i sintomi nasali, nonché l'edema dei turbinati e l'ipertrofia adenoidea. Nello stesso studio l'uso dell'NS riduceva la rinorrea e la starnutazione ma non gli altri sintomi. Tale studio, sebbene con un'ampia casistica, ha però la limitazione di essere uno studio in aperto [5].

## Sinusite

La soluzione salina ipertonica viene impiegata per il trattamento della rinosinusite già da diversi anni. Anche per questa patologia esistono, però, pochi dati ottenuti da popolazioni pediatriche. Già nel 1998, Shoseyov ed altri autori avevano riportato che, con l'uso di lavaggi nasali con HS al 3,5% per tre settimane in trenta bambini (età tre-sedici anni) con rinosinusite cronica, si aveva un miglioramento di diversi *score* clinici [6].

Erano stati presi in considerazione:

- lo *score* della tosse (basato sulla presenza di tosse durante i diversi momenti del giorno e della notte);
- lo *score* dei sintomi nasali (in particolare la presenza di secrezioni ed il gocciolamento nel retrofaringe);
- uno *score* radiologico ottenuto tramite l'uso della TC dei seni paranasali effettuata all'inizio dello studio e dopo quattro settimane di terapia [6].

Questo argomento è stato poi ripreso nella *review* sistematica Cochrane del 2009. Gli autori concludono che sulla base di otto studi clinici, l'uso di soluzioni saline (sia HS che NS) per uso topico può essere aggiunto con beneficio alla terapia convenzionale nei pazienti che presentano rinosinusite cronica [7].

## Fibrosi cistica

Nei pazienti con Fibrosi Cistica (FC) l'impiego delle soluzioni saline ipertoniche è stato studiato già da molti anni. In questi pazienti, che presentano secrezioni dense e vischiose, il principale scopo è quello di migliorare la *clearance* mucociliare. L'HS è, infatti, spesso usata a concentrazioni elevate (6 o 7%) per via inalatoria preceduta dalla premedicazione con salbutamolo, prima delle sedute di fisioterapia respiratoria per incrementare l'espertorazione del muco [8].

Ad elevate concentrazioni di HS il meccanismo osmotico indotto può provocare broncospasmo e per tale motivo, se usate a tali concentrazioni, è preferibile somministrare (in associazione o in premedicazione) un broncodilatatore. Dellon e collaboratori hanno studiato il profilo di tollerabilità di una singola dose di HS 3% o HS 7% post-albuterolo in lattanti e bambini con FC andando a misurare la funzionalità polmonare. Gli autori concludono che in entrambi i casi l'HS si dimostra sicura e ben tollerata [9].

In una recente *review* sul ruolo dell'HS nella malattia respiratoria dei pazienti con FC, Reeves e collaboratori ne discutono gli effetti terapeutici benefici sottolineando altri possibili meccanismi indipendenti da quello della reidratazione delle secrezioni [10]. Oltre alle proprietà mucolitiche, l'HS sembra avere un effetto antimicrobico e d'immunomodulazione in particolare tramite il rilascio di alcune proteine come la LL-37 prodotte dalla distruzione dei legami anionici con gli aminoglicosidici di membrana. Allo stesso tempo l'HS rilascia interleuchina-8 dalla matrice anionica rendendo le varie chemochine suscettibili alla degradazione proteolitica dei neutrofilii avendo quindi un effetto antinfiammatorio [10].

L'uso dell'ipertonica nei pazienti con FC sembra anche ridurre il numero di esacerbazioni polmonari [11], oltre che portare ad un miglioramento della funzionalità polmonare. In un recente *trial*, venti pazienti con FC sono stati randomizzati a ricevere terapia con HS 7% post-broncodilatatore o NS in modo incrociato per quattro settimane, separate da un periodo di *wash out* di altre quattro settimane. È stata misurata la funzionalità polmonare sia con la spirometria sia con l'uso del *Lung Clearance Index* (LCI) che è un indice d'inomogeneità ventilatoria ottenuto mediante la tecnica del *Multiple Breath Washout*. L'LCI diminuiva dopo le quattro settimane di trattamento con HS

mentre non vi era alcuna differenza per i valori spirometrici, in particolare per il volume espiratorio massimo al primo secondo (*Forced expiratory volume in 1 second*, FEV1), suggerendo quindi un possibile effetto terapeutico, soprattutto a carico delle piccole vie aeree [12].

## Bronchiolite

La bronchiolite è una malattia respiratoria molto comune in età pediatrica per la quale esistono però poche opzioni terapeutiche. Negli ultimi anni sempre più si è studiata la possibilità d'impiegare la soluzione salina ipertonica nel trattamento della bronchiolite. Il "rationale" è ben spiegato da Mandelberg ed Amirav [2]. Infatti, in corso di bronchiolite i virus coinvolti (come il virus respiratorio sinciziale) inducono infiammazione, edema e formazione di tappi di muco e l'HS, come detto in precedenza, va a migliorare la *clearance* muco-ciliare agendo su tutti questi meccanismi.

La soluzione salina ipertonica usata per via inalatoria alla concentrazione del 3% presenta un buon profilo di sicurezza nei bambini con bronchiolite. Questo particolare aspetto è stato indagato in modo retrospettivo in uno studio di coorte su sessantotto bambini di età inferiore ai due anni con la diagnosi di bronchiolite acuta in un singolo centro (San Antonio, Texas, USA). È stato calcolato che erano state somministrate un totale di 444 dosi di HS al 3% di cui 377 (l'85%) erano state somministrate senza l'aggiunta di broncodilatatori senza effetti collaterali [13].

Nel 2013 una *review* sistematica ha preso in considerazione undici studi clinici randomizzati controllati condotti su un totale di 1.090 bambini con bronchiolite da lieve a moderata. Le conclusioni indicano che l'uso di HS al 3% per via inalatoria riduce il numero dei giorni di degenza, per coloro che vengono ricoverati, e migliora lo score clinico sia dei bambini trattati in regime di ricovero che nei ricoveri ambulatoriali [14].

Recentemente altri due *trial* clinici condotti con l'uso di HS in bambini che presentavano forme moderate o severe di bronchiolite hanno prodotto dati contraddittori e meno promettenti rispetto a quanto concluso degli autori della Cochraine. Barben e Kuehni suggeriscono che sono necessari ulteriori studi clinici multicentrici che rispettino precisi criteri di inclusione per poter ottenere dati di evidenza sulla bronchiolite [15].

## Wheezing prescolare

Per quanto riguarda il possibile uso dell'HS nel trattamento del *wheezing* prescolare esiste solo un lavoro pubblicato in Letteratura. I dati riportati in questo lavoro suggeriscono che l'HS al 3% porti ad una diminuzione del numero di ricoveri e ad una diminuzione di giorni di degenza media [16]. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari prima di poter applicare tale strategia terapeutica nella pratica clinica.

## Le grotte del sale

La terapia del sale, detta "haloterapia", viene definita come l'assorbimento di particelle saline attraverso l'esposizione a particolari microclimi. Si parla di "idrohaloterapia" se tali microclimi sono rappresentati da spiagge o località di mare e di "speleoterapia" se si tratta di grotte salmastre e miniere di sale. Tali microclimi possono essere riprodotti anche artificialmente.

Alcuni autori hanno suggerito l'impiego dell'haloterapia nel trattamento di numerose condizioni respiratorie fra cui l'asma o la bronchite cronica [17]. Viene suggerito da alcuni dati ottenuti in pazienti adulti che tale terapia in aggiunta alla terapia convenzionale porti ad un miglioramento dell'iperattività bronchiale [18].

Nel 2001, in una *review* sistematica della Cochraine, gli autori affermano, però, che a causa della scarsità di *trial* clinici l'evidenza a disposizione non permette una conclusione sulla possibilità che la speleoterapia sia efficace nel trattamento dell'asma cronico e che sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati con un *follow-up* a lungo termine [19].

## Conclusioni

In conclusione, le soluzioni saline presentano un buon profilo di tollerabilità a basse concentrazioni e possono essere impiegate nel trattamento di numerose patologie respiratorie in età pediatrica. L'HS può essere usata in aggiunta alle terapie convenzionali nei bambini con rinite allergica o rinosinusite, migliora la *clearance* mucociliare nei bambini con FC e riduce il numero dei giorni di degenza nelle forme lievi-moderate di bronchiolite. Ulteriori studi sono necessari per il possibile impiego dell'HS nel *wheezing* prescolare e per valutare l'efficacia delle grotte del sale per il trattamento delle malattie respiratorie.

## Bibliografia

1. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, et al. *Mucus Clearance and Lung Function in Cystic Fibrosis with Hypertonic Saline*. *N Engl J Med* 2006; 354: 241-250.
2. Mandelberg A, Amirav I. *Hypertonic Saline or High Volume Normal Saline for Viral Bronchiolitis: Mechanism and Rationale*. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 36-40.
3. Satdhabudha A, Poachanukoon O. *Efficacy of buffered hypertonic saline nasal irrigation in children with symptomatic allergic rhinitis: a randomized double-blind study*. *Int J of Pediatric Otorhinolaryngiology* 2012; 76 (4): 583-588.
4. Garavello W, Di Berardino F, Romagnoli M, et al. *Nasal rinsing with hypertonic solution: an adjunctive treatment for pediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis*. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137 (4): 310-314.
5. Marchisio P, Varricchio A, Baggi E, et al. *Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25 (3): 721-730.
6. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, et al. *Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (5): 602-605.
7. Harvey R, Hannan SA, Badia L, et al. *Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 3: CD006394. doi: 10.1002/14651858.CD006394.pub2.
8. Riedler J, Reade T, Button B, et al. *Inhaled hypertonic saline increases sputum expectoration in cystic fibrosis*. *J Paediatr Child Health* 1996; 32 (1): 48-50.
9. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, et al. *Safety and Tolerability of Inhaled Hypertonic Saline in Young Children With Cystic Fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 1100-1106.
10. Reeves EP, Molloy K, Pohl K, et al. *Hypertonic Saline in Treatment of Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis*. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 465230. doi: 10.1100/2012/465230.
11. Dmello D, Nayak RP, Matushak GM. *Stratified assessment of the role of inhaled hypertonic saline in reducing cystic fibrosis pulmonary exacerbations: a retrospective analysis*. *BMJ Open* 2011; 1 (1): e000019.
12. Amin R, Subbarao P, Jabar A, et al. *Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function*. *Thorax* 2010; 65: 379-383.
13. Ralston S, Hill V, Martinez M. *Nebulized Hypertonic Saline Without Adjunctive Bronchodilators for Children with bronchiolitis*. *Pediatrics* 2010; 126: e520-e525.
14. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. *Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD006458. doi: 10.1002/14651858.CD006458.pub3.
15. Barben J, Kuehni C. *Hypertonic saline for acute viral bronchiolitis: take evidence with a grain of salt*. *Eur Respir J* 2014; 44: 827-830.
16. Ater D, Shai H, Bar BE, et al. *Hypertonic saline and acute wheezing in preschool children*. *Pediatrics* 2012; 129 (6): e1397-e1403.
17. Chervinskaya AV, Zilber NA. *Halotheapy for treatment of respiratory diseases*. *J Aerosol Med* 1995; 8 (3): 221-232.
18. Hedman J, Hugg T, Sandell J, et al. *The effect of salt chamber treatment on bronchial hyperresponsiveness in asthmatics*. *Allergy* 2006; 61 (5): 605-610.
19. Beamon SP, Falkenbach A, Fainburg G, et al. *Speleotherapy for asthma*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; 2: CD001741. doi: 10.1002/14651858.CD001741.

Silvia Carraro, Laura Moschino, Sara Bozzetto, Mariangela Berardi, Stefania Zanconato, Eugenio Baraldi

Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università di Padova

# Origini precoci delle malattie respiratorie ostruttive

## *Early onset of obstructive respiratory diseases*

**Parole chiave:** asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, infezioni virali, allergia, prematurità

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

**Riassunto.** Le malattie respiratorie croniche ostruttive come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva possono avere un'origine molto precoce. Infatti, fattori lesivi che agiscono in una fase critica dello sviluppo polmonare, possono avere un impatto persistente sulla salute respiratoria. Alcuni di questi fattori, come ad esempio l'esposizione al fumo di sigaretta, sono modificabili con opportuni interventi preventivi, mentre è più difficile influenzarne altri, quali la nascita pretermine, o l'esposizione precoce a virus o allergeni. Le tecnologie "omiche", come la metabolomica, possono giocare un ruolo nell'identificare profili di rischio o marcatori precoci delle malattie respiratorie croniche ostruttive, aprendo la strada allo sviluppo di strategie preventive efficaci ed interventi terapeutici mirati.

*Accettato per la pubblicazione il 17 ottobre 2014.*

Corrispondenza: Silvia Carraro, Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento Salute Donna e Bambino (SDB), Università di Padova, via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: [silvia.carraro@unipd.it](mailto:silvia.carraro@unipd.it)

## Introduzione

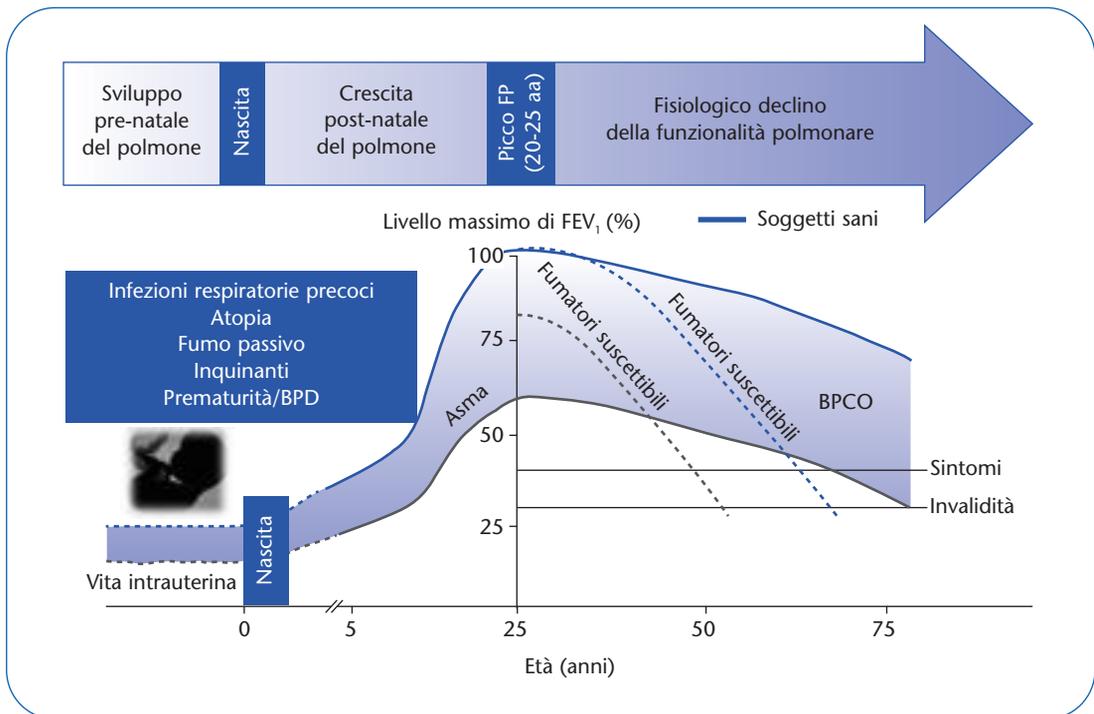
Negli ultimi decenni è emerso il concetto che i disordini respiratori cronici ostruttivi, come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), spesso originano negli stadi precoci della vita. *Noxae* patogene incontrate precocemente possono avere effetti profondi e duraturi sulla salute respiratoria. Tali fattori lesivi possono agire durante la vita intrauterina (infiammazione intra-amniotica, esposizione a nicotina, assunzione materna di vitamine), nel periodo perinatale (parto prematuro e sviluppo di displasia broncopulmonare (*Broncho-Pulmonary Displasia*, BPD)), e dopo la nascita (esposizione a nicotina ed a chimici ambientali, dieta, infezioni virali e precoce sensibilizzazione allergica) (Figura 1).

## Fattori post-natali

### Infezioni respiratorie virali

Le infezioni respiratorie infantili, in particolare quelle da virus respiratorio sinciziale (VRS) e rinovirus umano (RV), sono associate all'insorgenza di asma nel bambino.

Circa l'1% di tutti i bambini richiedono ospedalizzazione per infezione da VRS nel primo anno di vita. Uno studio longitudinale svedese ha documentato un'aumentata prevalenza di asma allergico, fino all'età di diciotto anni, nei soggetti con bronchiolite precoce severa da VRS [1]. Stein e collaboratori [2] hanno confermato l'associazione tra bronchiolite da VRS e broncospasmo ricorrente, pur evidenziando che tale associazione si riduce progressivamente con l'età fino a non essere



**Figura 1** Fattori che agiscono durante la vita intra-uterina e i primi anni postnatali possono avere effetti a lungo termine sulla salute respiratoria dell'individuo. FP, funzionalità polmonare; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; BPD, Broncho-Pulmonary Displasya, displasia broncopulmonare; FEV<sub>1</sub>, Forced Expiratory Volume in 1 second, volume espiratorio forzato nel primo secondo. Modificata da [11].

più significativa a tredici anni. Inoltre gli autori non hanno riscontrato un'associazione con lo sviluppo di atopia, suggerendo che l'infezione precoce da VRS e la sensibilizzazione allergica possano essere fattori di rischio indipendenti di asma [2].

Per quanto concerne l'RV, è stato dimostrato che le infezioni da RV associate a broncospasmo nei primi tre anni di vita sono un fattore di rischio molto rilevante per l'asma a sei anni. La relazione reciproca tra broncospasmo RV-correlato, sensibilizzazione allergica e successivo sviluppo di asma è ancora dibattuta. Lo studio di coorte COAST su 259 bambini con un *background* atopico arruolati alla nascita ha dimostrato che la sensibilizzazione allergica precede il broncospasmo da RV, deponendo contro un diretto ruolo causale dell'RV nell'insorgenza di asma [3]. Il broncospasmo associato ad RV, tuttavia, sembra avere maggiore correlazione con l'alterata funzionalità polmonare e l'asma in età scolare (sei-otto anni) rispetto all'infezione da VRS [4].

Riassumendo, l'infezione da VRS sembra associata in modo causale al *wheezing* prescolare, ma resta

da valutare il suo effetto sul successivo sviluppo di asma o BPCO. Al contrario, il broncospasmo infantile associato ad RV è fortemente correlato all'asma in età scolare, ma resta da definire l'esistenza di una diretta relazione causale.

#### Sensibilizzazione allergica

La sensibilizzazione allergica in età infantile è stata identificata come un fattore di rischio cruciale per lo sviluppo di asma e la ridotta funzione polmonare. In uno studio tedesco multicentrico, 1.314 bambini sono stati monitorati dalla nascita a tredici anni di età per valutare il ruolo della sensibilizzazione allergica e della precoce esposizione agli allergeni sull'asma persistente [5]. Il 90% dei bambini non atopici con broncospasmo non presentava più sintomi in età scolare mantenendo una normale funzionalità polmonare al momento della pubertà. Al contrario, la sensibilizzazione ad allergeni perenni sviluppata precocemente (nei primi tre anni di vita) era associata ad una perdita di funzione polmonare in età scolare. Sensibilizzazione ed esposizione più tardive durante la vita mostravano effetti più lievi.

Più recentemente Simpson e collaboratori hanno valutato il *pattern* di risposta IgE (nel tempo e a vari allergeni) in modo da definire i fenotipi di atopia correlati all'asma [6]. Il fenotipo più strettamente associato con il rischio di asma in età scolare è risultato quello costituito dalla sensibilizzazione allergica precoce a multipli allergeni [6]. Le interazioni sinergiche tra sensibilizzazione allergica e infezioni respiratorie virali precoci sembrano esacerbare ulteriormente il rischio di asma [3].

#### Esposizione a fumo di seconda mano

Il fumo materno in gravidanza e l'esposizione precoce a fumo passivo durante l'infanzia sono noti fattori di rischio per un'alterata funzione polmonare e per lo sviluppo di malattie respiratorie nel bambino. Recentemente una metanalisi di 79 studi di coorte ha stimato l'effetto del fumo dei genitori o di altri familiari sul rischio di broncospasmo e d'asma in diversi stadi dell'infanzia. L'esposizione pre- e post-natale al fumo passivo è stata associata ad un rischio aumentato del 30-70% d'incidenza di broncospasmo (l'effetto maggiore è risultato essere quello del fumo materno postnatale sul broncospasmo in bambini sotto i due anni) e ad un aumento del 21-85% dell'incidenza di asma (l'effetto maggiore è risultato essere quello del fumo materno prenatale sull'asma in bambini sotto i due anni) [7].

Data l'importanza di questo fattore di rischio, gli sforzi per ridurre l'esposizione al fumo di seconda mano durante e dopo la gravidanza sono estremamente importanti. Inoltre sono necessari studi che chiariscano meglio gli effetti dannosi del cosiddetto "fumo di terza mano", ovvero residui tossici di tabacco che restano sulle superfici e nella polvere, continuando a circolare nell'aria anche dopo che la sigaretta è stata spenta.

#### Esposizione a sostanze chimiche ambientali

Diversi agenti inquinanti ambientali sono riconosciuti fattori di rischio per le malattie respiratorie croniche ostruttive. In particolare, due principali fonti di inquinamento atmosferico sono state studiate in relazione ad asma e BPCO, ovvero le emissioni del traffico e i prodotti della combustione di biomasse. In un recente studio, Clark e collaboratori hanno riscontrato un rischio più elevato di asma tra i soggetti esposti in utero e durante il primo anno di vita a inquinanti correlati al traffico [8]. Le biomasse bruciate per cucinare e/o riscaldare rappresentano invece la principale fonte

di inquinamento aereo in ambiente chiuso nei paesi in via di sviluppo [9].

Merita, infine, di essere menzionato il possibile rapporto tra l'esposizione a componenti dei prodotti in plastica e i problemi respiratori infantili [10].

### Fattori di rischio prenatali

#### Parto pretermine e displasia broncopolmonare

Il polmone si sviluppa in cinque fasi:

- embrionica (fino alla 6<sup>a</sup> settimana),
- pseudogliandolare (dalla 6<sup>a</sup> alla 16<sup>a</sup> settimana),
- canalicolare (dalla 16<sup>a</sup> alla 24<sup>a</sup> settimana),
- sacculare (dalla 24<sup>a</sup> alla 40<sup>a</sup> settimana), e
- alveolare (prevalentemente dopo la nascita).

Il parto pretermine, specialmente prima della 32<sup>a</sup> settimana gestazionale, interrompe lo sviluppo del polmone, che completa la propria maturazione in modo anomalo, risultando in vie aeree più complianti, più piccole e in alveoli semplificati, con un minor numero di sepimentazioni. *Noxae* precoci postnatali, come l'iperossia e il volutrauma, possono esacerbare il danno polmonare nel neonato, inficiando la crescita delle vie aeree, l'alveolarizzazione e la microvascolarizzazione, e conducendo allo sviluppo di BPD [11].

Dal punto di vista funzionale, la maggior parte degli studi di *follow-up* a medio e lungo termine mostrano una limitazione al flusso delle vie aeree nei nati pretermine, affetti o meno da displasia broncopolmonare. Diversi studi longitudinali di funzionalità respiratoria condotti in soggetti con BPD dimostrano un FEV<sub>1</sub> (*Forced Expiratory Volume in 1 second*, volume espirato forzato nel primo secondo) persistentemente ridotto durante l'infanzia, l'adolescenza e la giovane età adulta [11].

Una funzionalità respiratoria significativamente ridotta (anche se in modo meno marcato rispetto ai soggetti con BPD) è stata riportata in soggetti nati pretermine che non hanno sviluppato BPD, confermando l'importante impatto funzionale della prematurità *per se* sulla salute respiratoria dell'individuo [12].

Uno studio prospettico condotto su una coorte non selezionata di nati, ha dimostrato una forte correlazione tra la funzione polmonare a due mesi e quella a undici, sedici e ventidue anni di età [13], dimostrando il mantenimento dello stesso percentile di funzionalità respiratoria durante la crescita dell'individuo.

Questo suggerisce che una scarsa funzione delle vie aeree poco dopo la nascita, quale quella documentata in nati pretermine affetti o meno da BPD, sia giocoforza un fattore di rischio per una limitazione funzionale nelle età successive [11, 13].

### **Le origini della broncopneumopatia cronica ostruttiva**

Il termine BPCO comprende uno spettro di patologie caratterizzate da una limitazione al flusso aereo non completamente reversibile. Un numero crescente di studi suggerisce che non solo il fumo di sigaretta, ma anche diversi altri fattori siano coinvolti nella patogenesi della BPCO. In particolare, di recente è stato messo in luce il ruolo di fattori che intervengono in epoca perinatale e nella prima infanzia, ivi compresi la prematurità e la BPD. Un'indagine condotta in soggetti di età compresa tra 20 e 45 anni ha dimostrato che alcuni precoci fattori svantaggiosi dell'età infantile (asma nei genitori, asma e infezioni respiratorie infantili e fumo materno) hanno lo stesso impatto del forte tabagismo sulla funzione polmonare in età adulta e sul rischio di BPCO [14]. Questo conferma l'idea che la BPCO possa essere una condizione che prende le sue mosse in un'epoca molto precoce della vita, pur diventando clinicamente manifesta in età adulta.

L'ipotesi di un'origine precoce delle malattie respiratorie croniche deriva dalla teoria più generale nota come "teoria di Barker". Applicata al polmone, questa ipotesi suggerisce che *noxae* quali la prematurità e la BPD, che agiscono durante fasi cruciali dello sviluppo del polmone, possono provocare cambiamenti strutturali e funzionali permanenti nel polmone, predisponendolo a risposte maladattative ad agenti dannosi nelle epoche successive della vita, con conseguenze negative a medio e lungo termine sulla salute respiratoria [15].

Questi eventi avversi precoci, inoltre, possono determinare un mancato raggiungimento del picco di funzione respiratoria atteso durante l'età giovane-adulta, predisponendo, così, questi soggetti alla comparsa precoce di un fenotipo simile alla BPCO, come conseguenza del fisiologico declino della funzionalità polmonare che si verifica dopo i venticinque-trenta anni [11].

Per confermare questa ipotesi, sono tuttavia necessari ulteriori studi per indagare i processi biochimico-metabolici e i cambiamenti anatomo-patologici che portano dalla BPD alla BPCO.

Da queste considerazioni si evince che la Medicina respiratoria del bambino e dell'adulto non dovrebbero essere considerate come discipline separate. Interventi atti a limitare i fattori lesivi precoci nella vita di un individuo, infatti, hanno potenzialmente un impatto significativo sulla salute respiratoria dell'adulto e sul rischio di BPCO.

### **Marcatori precoci di malattie respiratorie croniche**

Le malattie respiratorie croniche come l'asma e la BPCO sono sindromi estremamente complesse, con una patogenesi multifattoriale e una parziale sovrapposizione delle loro caratteristiche cliniche e fisiopatologiche. Nonostante l'analisi dei singoli marcatori e delle vie molecolari coinvolte fornisca informazioni utili per la comprensione di queste patologie, l'uso di una strategia più globale, come nell'approccio della "system biology", può dare un contributo essenziale per studiarle nella loro complessità. Le scienze "omiche" sono piattaforme di "system biology" non guidate da alcuna assunzione a priori, finalizzate a identificare i componenti correlati ad una specifica condizione patologica. Tra le scienze "omiche", la metabolomica è considerata la più vicina all'espressione fenotipica, poiché consente lo studio dei profili metabolici, i quali sono il risultato del contributo congiunto di informazione genetica e fattori ambientali [16].

Attualmente, la sfida emergente è l'applicazione molto precoce – addirittura prima della nascita – di queste metodiche innovative in modo da identificare gli individui con maggior probabilità di sviluppare una data condizione respiratoria cronica.

A tal riguardo, una recente analisi metabolomica ha dimostrato come il profilo metabolico del liquido amniotico, raccolto tra ventuno e ventotto settimane gestazionali, possa discriminare i parti a termine dai parti pretermine con e senza lo sviluppo di una BPD nel neonato [17]. L'identificazione di profili metabolici predittivi di malattie respiratorie croniche come l'asma e la BPCO potrebbe avere un profondo impatto sulla gestione di queste condizioni, consentendo potenzialmente di attuare strategie preventive e/o mirati approcci terapeutici precoci.

## Conclusioni

Un numero crescente di dati supporta il concetto che fattori precoci nella vita di un individuo giochino un ruolo fondamentale nell'insorgenza successiva di malattie respiratorie croniche. Tra i fattori prenatali e postnatali precoci con un impatto sulla salute respiratoria a lungo termine, alcuni sono modificabili, come il fumo materno in gravidanza e l'esposizione al fumo passivo, mentre la modificazione di altri (come la nascita

pretermine, le infezioni respiratorie virali e la sensibilizzazione allergica), risulta più complessa. Ulteriori studi sono necessari per comprendere maggiormente il legame tra questi eventi precoci e le malattie respiratorie in età adulta, con lo scopo di ideare efficaci strategie di prevenzione che potrebbero avere un impatto positivo sulla salute respiratoria di tutta la vita. Le tecnologie omiche hanno il potenziale di aprire la strada in questa direzione.

## Bibliografia

1. 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.
2. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. *Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years*. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
3. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. *Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life*. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 281-285.
4. 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.
5. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. *Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study*. *Lancet* 2006; 368 (9537): 763-770.
6. Simpson A, Tan VY, Winn J, et al. *Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study*. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1200-1206.
7. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. *Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis*. *Pediatrics* 2012; 129: 735-744.
8. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, et al. *Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma*. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 284-290.
9. Laumbach RJ, Kipen HM. *Respiratory health effects of air pollution: update on biomass smoke and traffic pollution*. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 3-11.
10. Jaakkola JJ, Verkasalo PK, Jaakkola N. *Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children*. *Am J Public Health* 2000; 90: 797-799.
11. Baraldi E, Filippone M. *Chronic lung disease after premature birth*. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946-1955.
12. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al. *Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis*. *Thorax* 2013; 68: 760-766.
13. 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.
14. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. *Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax* 2010; 65: 14-20.
15. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. *Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease*. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 728-742.
16. Carraro S, Giordano G, Reniero F, et al. *Metabolomics: a new frontier for research in pediatrics*. *J Pediatr* 2009; 154: 638-644.
17. Baraldi E, Giordano G, Stocchero M, et al. *Metabolomic profiling of the amniotic fluid predicts the risk of preterm delivery and BPD development*. *Eur Respir J* 2014; 44 (Suppl 58): A274.

Anna Rita Cappiello\*, Violetta Mastroianni\*, Maria Felicia Mastrototaro°, Iolanda Chinellato§, Pasquale Bratta^, Mariacristina Pignatelli^, Fabio Cardinale^

\* Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "A. Moro"; ° Unità Operativa Complessa (UOC) di Pediatria, Ospedale di Taranto; § UOC di Pediatria, Ospedale di Cerignola (FG); ^ UOC di Pediatria e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consorziale Policlinico", Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari

# Le sindromi respiratorie disfunzionali

## *Dysfunctional respiratory syndromes*

**Parole chiave:** sindromi respiratorie disfunzionali, sindrome da adduzione delle corde vocali, sindrome da iperventilazione, tosse psicogena, bambini

**Keywords:** *functional respiratory disorders, vocal cord dysfunction, hyperventilation syndrome, habit cough, children*

**Riassunto.** Le sindromi respiratorie disfunzionali rappresentano patologie piuttosto comuni in età pediatrica e comprendono una serie di entità cliniche a cavallo tra sfera organica, emozionale e funzionale. Esse sono caratterizzate da segni e sintomi comuni a quelli delle malattie respiratorie su base organica, con le quali talvolta possono coesistere. Tra i sintomi più comuni vi sono la difficoltà respiratoria, la tosse, il rumore respiratorio e il dolore toracico. Essi, a differenza di quanto accade nelle patologie organiche, si presentano solitamente di giorno, insorgono improvvisamente e altrettanto rapidamente vanno incontro a remissione spontanea, non rispondono alle comuni terapie per l'asma o la tosse e si accompagnano ad una normalità dei comuni test di funzionalità respiratoria. È necessario riconoscere precocemente queste patologie attraverso un corretto approccio diagnostico, basato soprattutto su un'accurata anamnesi e un attento esame clinico, evitando al paziente terapie spesso inutili e talvolta potenzialmente dannose.

*Accettato per la pubblicazione il 26 ottobre 2014.*

Corrispondenza: Fabio Cardinale, Unità Operativa Complessa di Pediatria e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consorziale Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Via Amendola 207, 70100 Bari  
e-mail: [fabiocardinale@libero.it](mailto:fabiocardinale@libero.it)

### Introduzione

Nel capitolo delle sindromi respiratorie disfunzionali vengono raggruppate una serie di patologie respiratorie a cavallo tra la sfera organica, emozionale e funzionale, spesso associate ad altri disturbi psicosomatici o "di conversione" [1]. Esse sono caratterizzate dal ricorrere di una costellazione di segni e sintomi, comuni alle patologie respiratorie su base organica *sensu strictiori*, quali difficoltà respiratoria, tosse, starnutazioni, dolore toracico, rumore respiratorio e senso di costrizione toracica, i quali caratteristicamente non rispondono alle comuni terapie per l'asma o la rinite e soprattutto presentano una certa atipia nelle modalità di presentazione clinica [2].

Estremamente comuni, queste patologie sono spesso causa di importante peggioramento della

qualità di vita dei pazienti e di frustrazione per i medici. La diagnosi di questi disturbi, infatti, è il più delle volte difficile poiché non esistono test standardizzati e i sintomi mimano le patologie organiche. Inoltre, frequentemente patologie organiche e disfunzionali coesistono nello stesso paziente, rendendo ancora più difficile la diagnosi [3].

È stato, ad esempio, osservato che il 29% dei pazienti adulti con asma che ricorrono a cure di assistenza medica primaria presentano sintomi suggestivi per un disordine respiratorio su base disfunzionale [2]. Per tale motivo le patologie disfunzionali respiratorie, non di rado, non vengono correttamente riconosciute e sono per questo diagnosticate con notevole ritardo, esponendo i pazienti a terapie non giustificate e potenzialmente dannose [3].

Tra le forme più comuni di patologie respiratorie disfunzionali sono comprese la sindrome da adduzione delle corde vocali, la sindrome da iperventilazione, la tosse psicogena, la dispnea psicogena, le starnutazioni parossistiche e il dolore toracico.

### Sindrome da adduzione delle corde vocali

La sindrome da adduzione delle corde vocali (*Vocal Cord Dysfunction, VCD*) è una patologia caratterizzata da un'adduzione paradossa delle corde vocali in fase inspiratoria, associata a dispnea e rumore respiratorio. Descritta per la prima volta da Duglison nel 1842, è stata più modernamente classificata insieme alla laringomalacia, alle paralisi delle corde vocali e alle patologie da laringospasmo secondario (per es. associato a reflusso gastro-esofageo (RGE) o ipocalcemia) nel capitolo delle POLO (*Periodic Occurance of Laryngeal Obstruction*) [4]. Complessivamente si stima che in circa il 20-40% dei casi di VCD coesista un'asma e in circa il 10-25% dei casi di asma, specie nelle forme "difficili" dell'età adolescenziale, si associ una VCD, rendendo per questo la diagnosi più difficile [1-4]. Di questa malattia si riconoscono una forma spontanea ed una forma da sforzo ed anche una forma puramente inspiratoria ed una forma sia in che espiratoria (più raramente solo espiratoria). Poco si conosce circa l'epidemiologia della VCD, ma caratteristicamente essa interessa soprattutto adolescenti di sesso femminile [1], sebbene siano riportati casi ad esordio neonatale, probabilmente legate a canalopatie del sodio, rappresentanti una modalità di esordio di alcune forme di miotonie congenite [5]. Favorita da stress psicofisici, ansia, iperventilazione ed esercizio fisico, la VCD esordisce tipicamente in modo improvviso con dispnea ingravescente, stridore (un rumore quindi in genere inspiratorio, a differenza di quanto accade nell'asma) e, più raramente, specie in pazienti asmatici di base, *wheezing*.

Il caratteristico rumore causato dall'adduzione delle corde vocali, se espiratorio, può infatti mimare il respiro sibilante dei pazienti asmatici. In alcuni casi può coesistere una sintomatologia tussigena persistente. All'esame obiettivo solitamente non si riscontrano rumori auscultatori, sebbene talvolta si possano apprezzare sibili respiratori (specie in pazienti asmatici), mentre lo stridore può talvolta essere assente. Per questo motivo frequentemente

la VCD viene confusa con l'asma, con la quale coesiste in circa un terzo dei casi [2]. Spesso i sintomi possono essere così gravi da richiedere il ricorso a trattamenti di urgenza. Antiche osservazioni nell'adulto dimostrano, infatti, che questi pazienti hanno un'altissima frequenza di accessi al pronto soccorso, di ricovero ospedaliero, talvolta in unità di terapia intensiva con probabilità, in alcuni casi, perfino di venire intubati [6].

La patogenesi di questa patologia rimane ad oggi poco conosciuta, ma alcuni autori hanno ipotizzato che essa possa essere legata ad un'iperreattività laringea indotta da uno stimolo nella maggior parte dei casi di tipo infettivo, che indurrebbe un'attivazione del sistema parasimpatico favorendo la chiusura delle vie aeree a livello della glottide [7]. Bucca e collaboratori hanno, infatti, dimostrato in pazienti con sintomi "asthma-like" di tosse, *wheezing* e dispnea in assenza di una precedente diagnosi di asma la presenza di un'iperreattività isolata delle vie aeree extratoraciche nel 26,5% dei pazienti sottoposti a spirometria e test di provocazione bronchiale con istamina. Nello stesso lavoro si dimostrava un'associazione significativa tra tosse, in assenza di altri sintomi, ed iperreattività delle vie aeree extratoraciche [8].

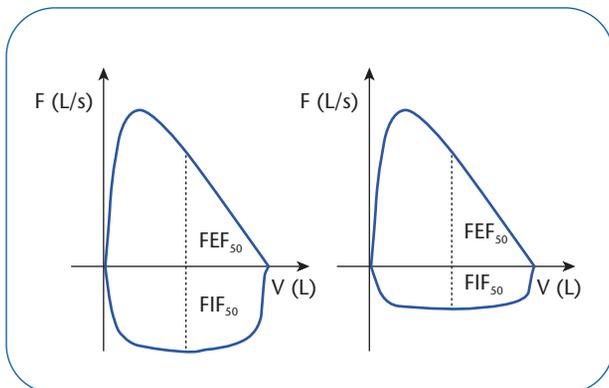
Gli stessi autori dimostravano, successivamente, in una casistica di pazienti adulti affetti da tosse cronica da varia causa (RGE, *post-nasal drip*, etc.) la presenza d'iperreattività laringea (*Laryngeal HyperResponsiveness, LHR*) in un'elevata percentuale di casi, indipendentemente dalla patologia causa della tosse [9]. Negli stessi pazienti veniva osservato un miglioramento dell'LHR dopo il trattamento della malattia di base. Low e collaboratori hanno dimostrato, più recentemente, attraverso l'utilizzo della tomografia assiale computerizzata (TAC) dinamica la presenza di movimenti laringei anomali con eccessivo restringimento della glottide in oltre la metà dei pazienti studiati con asma difficile, dimostrando come, talvolta, iperreattività bronchiale ed LHR possano coesistere [10]. D'altro canto, sebbene questi lavori dimostrino l'esistenza di una forma di iperreattività laringea in pazienti con sintomi respiratori cronici di tosse, i reali rapporti tra LHR e VCD rimangono ancora da chiarire.

La diagnosi di VCD si basa su tre elementi: la presenza di sintomi clinici suggestivi; l'evidenza all'esame laringoscopico di un'adduzione paradossa delle corde vocali (rimane ancora oggi il *gold*

standard diagnostico); il riscontro di reperti spirometrici compatibili con la VCD. Non esistono, invece, reperti radiologici o laboratoristici caratteristici [4], sebbene interessanti prospettive possano essere aperte dall'utilizzo della TAC dinamica, ovviamente di limitato utilizzo in età pediatrica [10].

Alla laringoscopia, se eseguita in fase acuta, caratteristicamente si riscontra in fase inspiratoria, o durante tutto il ciclo respiratorio, l'adduzione dei due terzi anteriori delle corde vocali con aspetto "a diamante" nella porzione posteriore della glottide. Talvolta può reperirsi un'adduzione completa della rima della glottide lungo la linea mediana. Per la diagnosi è ritenuta necessaria una riduzione maggiore del 50% del lume della glottide. In alcuni casi la laringoscopia può positivizzarsi soltanto dopo test da sforzo, specie nelle forme da sforzo "pure" [4]. Nella curva flusso/volume, se eseguita anch'essa durante la fase acuta, si osserva un aspetto caratteristicamente tronco della porzione inspiratoria della curva. Morris ritiene diagnostico di VCD negli adulti un rapporto  $FEF_{50}/FIF_{50}$  maggiore di 2,2 [4], ma nella maggior parte dei lavori questo rapporto è generalmente ritenuto patologico se superiore ad 1 (Figura 1).

Studi nell'adulto dimostrerebbero che in pazienti con dispnea da sforzo e VCD confermata alla laringoscopia, la spirometria può far registrare anche alterazioni a carico della fase espiratoria della curva, con una diminuzione del  $FEV_1$ , accompagnata comunque solitamente da una riduzione anche dell'FVC (a differenza di quanto accade nell'asma), con indice di Tiffenau (rapporto  $FEV_1/FVC$ ) quindi normale [11].



**Figura 1** A) Spirometria normale; B) Spirometria di un soggetto affetto da sindrome da adduzione delle corde vocali (Vocal Cord Dysfunction, VCD) con curva flusso/volume (F/V) caratterizzata dal troncamento della parte inspiratoria della curva, con rapporto  $FEF_{50}/FIF_{50} > 1$ .

La  $PC_{20}$  alla metacolina, analogamente all'asma, può risultare positiva, sebbene sia stato dimostrato che il test stesso può indurre adduzione delle corde vocali in pazienti in cui la VCD non era presente prima dello stimolo. In generale la diagnosi di VCD è, quindi, piuttosto difficile, perché si tratta di una malattia fisica, che può essere diagnosticata con maggiore facilità solo quando i test diagnostici vengono attuati in fase di riacutizzazione. La diagnosi è resa, oltretutto, più difficile dal fatto che VCD e asma spesso coesistono, condividono gli stessi trigger (per es. sforzo fisico) e talvolta, come sopra riportato, alcune anomalie funzionali nella spirometria.

In generale è, comunque, suggestivo di una VCD una sproporzione tra importanza del quadro clinico e povertà del reperto obiettivo (del tutto eccezionalmente, infatti, questi pazienti manifestano cianosi) e tra quadro clinico e dato emogasanalitico (saturazione e  $PaO_2$  risultano solitamente nella norma, a parte una ovvia alcalosi respiratoria).

Recentemente, Traister e collaboratori hanno pubblicato uno score clinico-anamnestico basato su una serie di item in grado di far sospettare una VCD con maggiore probabilità (i più significativi dei quali erano rappresentati dal senso di costrizione in gola, assenza di wheezing, disfonia e gli odori come trigger). Un punteggio dello score superiore a 4 veniva osservato come suggestivo di VCD, con una sensibilità dell'83% e una specificità del 95% [12].

La terapia della VCD è rappresentata *in primis* dalla logopedia, ma in Letteratura sono stati adottati con percentuali variabili di successo anche con altri mezzi terapeutici, quali psicoterapia, inspirazione contro resistenza, *panting*, heliox, anticolinergici, ansiolitici, postura, *biofeedback*, e perfino C-PAP (Continuous Positive Airway Pressure) o botox® [1-4].

## Sindrome da iperventilazione

La sindrome da iperventilazione (*HyperVentilation Syndrome*, HVS) rappresenta una disfunzione respiratoria caratterizzata da un *pattern* ventilatorio aumentato rispetto alle richieste metaboliche dell'organismo, associato a riduzione della  $PaCO_2$ , ad alcalosi respiratoria e ad una varietà di sintomi clinici. Storicamente sono state descritte molte sindromi psicosomatiche in cui l'iperventilazione può ricoprire un possibile ruolo patogenetico, ma la denominazione "HVS" è stata utilizzata per la prima volta solo nel 1938 per descrivere pazienti

con sintomi somatici di ipocapnia e di ansia. Alcuni autori ritengono che "iperventilazione" e "ansia" siano sinonimi, mentre altri non ritengono corretto considerare l'HVS come una mera manifestazione di ansia poiché esiste una complessa interazione tra disturbi organici respiratori e patologie psichiatriche [13].

L'HSV esordisce tipicamente nella fascia di età compresa tra i tredici e i quattordici anni, con una frequenza nelle femmine doppia rispetto a quella dei maschi. Il fattore scatenante principale è l'ansia soprattutto riguardo la sessualità e la preoccupazione sullo stato di salute. Spesso HVS ed asma coesistono e questa associazione può portare all'instaurarsi di un circolo vizioso in cui l'iperventilazione peggiora l'iperreattività bronchiale e quindi i sintomi di asma. Questo, a sua volta, può determinare ansia e incremento dell'iperventilazione [2]. Tradizionalmente la patogenesi dell'HVS è da ricondurre agli effetti dell'ipocapnia. Dal punto di vista clinico, infatti, molti dei sintomi dell'HVS (comprese le vertigini, la cefalea, il dolore toracico, il cardiopalmo o le parestesie, fino all'atassia e alla tetania) possono essere ricondotti agli effetti dell'ipocapnia sul tono vascolare e sull'eccitabilità

neuronale. Questa interpretazione patogenetica è stata, comunque, sottoposta a *challenge* da uno studio nel quale è stato dimostrato che tanto l'iperventilazione ipocapnica quanto quella isocapnica riproducono, con la stessa frequenza, le manifestazioni dell'HVS e che l'ipocapnia spesso segue, invece che precedere, lo sviluppo dei sintomi [14]. Questa malattia si può presentare con attacchi di durata variabile, da pochi minuti a molte ore. Pertanto, si è soliti distinguere tra una forma acuta e una forma cronica, oltre che tra forme spontanee e forme slatentizzate dallo sforzo fisico [13]. La diagnosi di HVS può essere difficile poiché i sintomi sono comuni a quelli di altre patologie e non esistono test diagnostici standardizzati. Pertanto, spesso i sintomi vengono attribuiti ad altre cause con conseguente ricorso a indagini inappropriate ed a terapie inadeguate. Uno strumento utile per la diagnosi è il questionario di Nijmegen, costituito da 16 *item* associati a sintomi suggestivi per "respiro difficile" (Tabella 1). Uno score superiore a 23 avrebbe negli adulti una sensibilità del 91% ed una specificità del 95% come strumento di *screening* nei pazienti con HVS [15]. Ulteriori conferme alla diagnosi possono venire anche dal test

**Tabella 1** Questionario di Nijmegen: uno score superiore a 23 è suggestivo per una diagnosi di sindrome da iperventilazione.

Sintomi	Mai	Raramente	Talvolta	Spesso	Molto Spesso
Dolore al petto	0	1	2	3	4
Sensazione di tensione	0	1	2	3	4
Visione offuscata	0	1	2	3	4
Capogiri	0	1	2	3	4
Confusione o perdita di contatto con la realtà	0	1	2	3	4
Respiro veloce o profondo	0	1	2	3	4
Fiato corto	0	1	2	3	4
Costrizione al petto	0	1	2	3	4
Ripienezza dello stomaco	0	1	2	3	4
Formicolio alle mani o alle dita	0	1	2	3	4
Difficoltà nel respirare o nel fare un respiro profondo	0	1	2	3	4
Rigidità o crampi alle mani o alle dita	0	1	2	3	4
Senso di costrizione in gola	0	1	2	3	4
Freddo alle mani e ai piedi	0	1	2	3	4
Palpitazioni	0	1	2	3	4
Ansia	0	1	2	3	4

di provocazione con iperventilazione, sebbene non vi sia ancora consenso sulle modalità con cui effettuare il test.

I sintomi acuti possono essere trattati efficacemente facendo respirare il paziente in una "rebreathing bag". Solo in pochi casi è necessario ricorrere all'utilizzo di ansiolitici. La terapia fondamentale rimane, comunque, la rassicurazione e l'educazione, sebbene nel 40% dei casi i sintomi tendono a persistere anche in età adulta [2].

Va, infine, ricordato che un'iperventilazione può riscontrarsi anche in alcune patologie sindromiche, come la sindrome di Pitt-Hopkins, la sindrome di Joubert o la sindrome di Rett.

### Tosse psicogena

La tosse psicogena (o *habit cough*) è una forma di tosse cronica che si manifesta in assenza di un'origine organica [2]. Si presenta caratteristicamente in bambini in terza infanzia e adolescenti senza differenza tra maschi e femmine [1].

Spesso esordisce subito dopo un episodio di flogosi delle vie aeree con una tosse esclusivamente diurna o comunque da svegli, stizzosa e dal timbro molto caratteristico, gutturale, definito "a foca" nella Letteratura anglosassone [2]. La tosse può talvolta durare mesi o anni, peggiorando, spesso, a scuola e in presenza di personale medico o comunque di estranei [1].

Quasi sempre, quindi, questa malattia risulta di estremo disturbo nelle attività ludiche ed educative e sovente i pazienti sospendono la frequenza a scuola. Talvolta può essere così intensa da causare fratture costali [2]. I pazienti con tosse psicogena in età pediatrica presentano caratteristiche coerenti con i disturbi di conversione. Molti bambini, infatti, presentano un *habitus* psichico caratterizzato da fobia per la scuola, ansia o ricerca di attenzione e presentano, caratteristicamente un miglioramento clinico se allontanati dall'ambiente scolastico.

Generalmente l'esame obiettivo, i test di funzionalità respiratoria, l'esame radiologico del torace e la broncoscopia risultano negativi [1]. La risposta ai comuni farmaci sedativi della tosse, espettoranti e antibiotici è scarsa o assente [2]. La terapia è soprattutto di tipo psicologico e comportamentale e si basa sulla rassicurazione e sulla spiegazione al paziente della natura della tosse [1]. Sono, comunque, stati riportati buoni risultati anche con il *biofeedback*, l'applicazione di un lenzuolo toracico e la somministrazione di lidocaina spray.

### Dispnea psicogena

La dispnea psicogena (o *sighing dyspnea*) è caratterizzata dal manifestarsi di una sensazione soggettiva di difficoltà respiratoria associata ad un *pattern* ventilatorio costituito da un'alternanza di atti respiratori più profondi intervallati da atti respiratori di ampiezza normale, in assenza di variazioni della frequenza respiratoria [2]. Interessa, solitamente, pazienti di età compresa tra i 20 e i 40 anni, sebbene siano riportati casi in età pediatrica [1].

I sintomi si presentano con attacchi della durata talvolta di diverse ore e sono descritti dai pazienti come una sensazione d'impossibilità ad effettuare un "respiro pieno o soddisfacente", in assenza di segni obiettivi di distress respiratorio. A differenza dell'asma, la difficoltà respiratoria si manifesta tipicamente a riposo piuttosto che dopo attività fisica. La diagnosi è solitamente agevole sulla scorta della storia clinica e dell'esame obiettivo, sempre negativo. I test funzionali respiratori, utili per confermare la diagnosi nei casi dubbi, risultano anch'essi nella norma [2]. Resta necessario, tuttavia, escludere la presenza di patologie organiche che possono comportare sintomi simili, tra cui le miocardiopatie, lo scompenso cardiaco sinistro, l'asma e le tireopatie [1].

### Starnutazioni parossistiche

Le starnutazioni parossistiche si presentano con attacchi parossistici di starnuti (singoli o in accessi, fino anche a 30-100 atti al minuto) che colpiscono prevalentemente adolescenti di sesso femminile. Caratteristicamente i sintomi non si verificano mai durante il riposo, i pazienti mantengono gli occhi aperti durante gli accessi e non presentano i classici segni di irritazione trigeminale della rinite allergica, potendo, comunque, svolgere le normali attività quotidiane [1].

### Dolore toracico

Il dolore toracico costituisce una causa frequente di consulto medico anche in età pediatrica, presentandosi nel 50% dei casi in bambini di età inferiore a dodici anni. Sebbene la causa più frequente sia la "chest wall syndrome" e il dolore toracico nel bambino sia raramente associato a patologie organiche, questa patologia è spesso causa di preoccupazione per il paziente e i suoi familiari. Non di rado può determinare una riduzione della

qualità di vita; è stato, infatti, dimostrato che questi pazienti presentano una significativa limitazione dell'attività fisica e scolastica [2].

Spesso gli episodi di dolore toracico possono protrarsi nel tempo, Pantell e collaboratori hanno, infatti, osservato in una casistica di cento bambini seguiti per dolore toracico che nel 36% dei casi gli episodi si presentavano per più di sei mesi. Nella stessa casistica l'insorgenza di dolore veniva associata nel 30% dei casi circa alla presenza di eventi stressanti per il paziente, mentre le cause di dolore più frequenti erano rappresentate dalla presenza di problematiche di natura muscolo-scheletrica e dall'HVS [16].

Uno studio piuttosto datato condotto su 88 adolescenti con dolore toracico, nella maggioranza dei quali verificatosi dopo attività fisica, ha osservato la presenza di un'asma da sforzo nel 72% dei casi [17]. In questo lavoro, nel 97% dei pazienti si riscontrava un miglioramento soggettivo dei sintomi dopo la somministrazione di salbutamolo [17]. I rapporti tra asma e dolore toracico, comunque, non sono mai stati definitivamente confermati in Letteratura. Non va neppure dimenticato che nell'asma è presente un rischio aumentato di una temibile complicanza dell'anemia a cellule falciformi, rappresentata dalla sindrome toracica acuta ("acute chest syndrome") [18].

Prima, quindi, di attribuire il dolore toracico ad un'asma o ad una sindrome della parete toracica è opportuno che vengano escluse attraverso un'attenta raccolta anamnestica, un accurato esame obiettivo ed eventuali altre indagini biochimiche e strumentali, le principali cause organiche di dolore toracico, in particolare miocardiopatie, patologie della pleura ed emoglobinopatie.

### **Approccio diagnostico alle sindromi respiratorie disfunzionali**

Poche patologie respiratorie ricevono dall'anamnesi un contributo diagnostico tanto importante quanto le sindromi respiratorie disfunzionali. In generale, queste patologie vanno sospettate quando i sintomi respiratori si presentano solo di giorno e mai di notte, insorgono in modo improvviso,

in assenza di *trigger* specifici, e altrettanto rapidamente vanno incontro a remissione, interessano prevalentemente pazienti in terza infanzia o in età adolescenziale, peggiorano quando il paziente è in comunità, non rispondono alle comuni terapie per l'asma o la rinite e si accompagnano ad una normalità dei test di funzionalità respiratoria (con la sola eccezione della VCD) [2].

All'esame obiettivo si riscontra, tipicamente, una discrepanza tra sintomatologia soggettiva e reperto clinico. Con queste premesse, il sottoporre il paziente ad approcci diagnostici allargati, specie a studi in *imaging*, è il più delle volte superflua. I test allergologici e la spirometria servono in genere a confermare un sospetto diagnostico che è già forte sulla base della storia clinica e, in ogni caso, possono servire a escludere comorbidità e patologie confondenti. Un esame a raggi x del torace può risultare indispensabile nell'escludere la presenza di basi organiche in patologie apparentemente disfunzionali con sintomi di tosse e/o difficoltà respiratoria [1-2].

Singoli test (calcemia, emogasanalisi, fibroscopia, citologia e/o test di reattività bronchiale) potranno servire in alcuni casi, con anamnesi incerta, a confermare il sospetto diagnostico, fermo restando il ruolo diagnostico come esame di primo livello della laringoscopia nella VCD. In tutte le forme, una valutazione neuro-psicologica è generalmente estremamente utile, al fine di identificare situazioni di disagio e instabilità psico-emotiva predisponenti alla malattia, e ad avviare gli opportuni provvedimenti terapeutici.

### **Conclusioni**

Le sindromi respiratorie disfunzionali rappresentano patologie di comune riscontro in età pediatrica e soprattutto adolescenziale. Un precoce riconoscimento delle stesse, attraverso un corretto approccio diagnostico (basato soprattutto su un'accurata anamnesi, e pochissimi test strumentali) può consentire di evitare ritardi diagnostici, fonte spesso di disagio per il bambino e la famiglia e soprattutto di esposizione a terapie non appropriate.

## Bibliografia

1. Butani L, O'Connell EJ. *Functional respiratory disorders*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79 (2): 91-99.
2. Niggemann B. *Functional symptoms confused with allergic disorders in children and adolescents*. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (5): 312-318.
3. Niggemann B. *How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and adolescents*. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (6): 895-899.
4. Morris MJ, Christopher KL. *Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction*. *Chest* 2010; 138 (5): 1213-1223.
5. Caietta E, Milh M, Sternberg D, et al. *Diagnosis and outcome of SCN4A-related severe neonatal episodic laryngospasm (SNEL): 2 new cases*. *Pediatrics* 2013; 132 (3): e784-e787.
6. Newman KB, Mason UG, Schmaling KB. *Clinical features of vocal cord dysfunction*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (4 Pt 1): 1382-1386.
7. Ayres JG, Gabbott PL. *Vocal cord dysfunction and laryngeal hyperresponsiveness: a function of altered autonomic balance?* *Thorax* 2002; 57 (4): 284-285.
8. Bucca C, Rolla G, Brussino L, et al. *Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction?* *Lancet* 1995; 346 (8978): 791-795.
9. Bucca CB, Bugiani M, Culla B, et al. *Chronic cough and irritable larynx*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (2): 412-419.
10. Low K, Lau KK, Holmes P, et al. *Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 (1): 50-56.
11. Morris MJ, Deal LE, Bean DR, et al. *Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea*. *Chest* 1999; 116 (6): 1676-1682.
12. Traister RS, Fajt ML, Landsittel D, et al. *A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (1): 65-69.
13. Gardner WN. *The pathophysiology of hyperventilation disorders*. *Chest* 1996; 109 (2): 516-534.
14. Hornsveld HK, Garssen B, Dop MJ, et al. *Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome*. *Lancet* 1996; 348 (9021): 154-158.
15. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, et al. *Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey*. *BMJ* 2001; 322 (7294): 1098-1100.
16. Pantell RH, Goodman BW Jr. *Adolescent chest pain: a prospective study*. *Pediatrics* 1983; 71 (6): 881-887.
17. Wiens L, Sabath R, Ewing L, et al. *Chest pain in otherwise healthy children and adolescents is frequently caused by exercise-induced asthma*. *Pediatrics* 1992; 90 (3): 350-353.
18. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, et al. *Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia*. *Blood* 2006; 108 (9): 2923-2927.

# Premi SIMRI 2014

## SIMRI awards 2014

**Parole chiave:** obesità, funzionalità respiratoria, asma, vitamina D, metabolomica, displasia broncopulmonare, autosiero, autoimmunità, HRCT, tracheobroncomalacia, broncoscopia

**Keywords:** obesity, respiratory functionality, asthma, vitamin D, metabolomics, bronchopulmonary dysplasia, auto serum, autoimmunity, HRCT, tracheobronchomalacia, bronchoscopy

**Riassunto.** Si pubblicano, qui di seguito, i cinque lavori premiati al XVIII Congresso Nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), tenutosi dal 2 al 4 ottobre a Firenze dunque concluso appena pochi giorni fa, nella sezione "Premi Ricerca SIMRI per le migliori pubblicazioni e poster di giovani ricercatori". Si tratta di lavori sperimentali che hanno esplorato aspetti consolidati e, tuttavia, ancora in fase di evoluzione come il rapporto tra obesità e funzionalità respiratoria, aspetti innovativi quali il significato dei livelli di vitamina D nei pazienti con asma o il ruolo della metabolomica nella predizione del rischio di broncodisplasia polmonare, dell'autoimmunità nell'asma intrinseco, per concludere con l'esplorazione delle potenzialità della tomografia assiale computerizzata polmonare nella tracheobroncomalacia.

*Accettato per la pubblicazione il 30 ottobre 2014.*

### Obesità e parametri di funzionalità respiratoria in bambini non asmatici

#### *Obesity and parameters of respiratory functionality in non-asthmatic children*

*Giuliana Ferrante\*<sup>\*\*\*</sup>, Maria Serena Lo Presti\*, Roberta Antona\*\*, Maria Tornatore\*\*, Laura Montalbano\*\*, Maria Cristina Maggio\*, Giovanni Corsello\*, Enrico Lombardi\*\*\*, Stefania La Grutta\*<sup>\*\*</sup>*

\* Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "Giuseppe D'Alessandro", Università di Palermo; \*\* Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche CNR, Palermo; \*\*\* Unità di Broncopneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Firenze

e-mail: giuliana.ferrante@unipa.it

#### Introduzione

Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento della prevalenza dell'obesità in tutte le fasce di età. Il problema del sovrappeso e dell'obesità in Pediatria è di notevole rilevanza, sia per le implicazioni immediate sulla salute del bambino che per il rischio di insorgenza, in età adulta, di complicanze gravi e spesso disabilitanti. In Italia è stata registrata, nel 2010, una prevalenza media di

sovrappeso ed obesità, tra i bambini in età scolare, rispettivamente del 22,9 e dell'11,1%, con notevoli variazioni da Regione a Regione, raggiungendo punte rispettivamente del 27,9 e 20,5% [1]. Alla base di questa "epidemia" assumono un ruolo importante lo stile di vita sedentario e le nuove abitudini alimentari [2].

L'obesità è strettamente associata a numerose complicanze che alterano la qualità della vita, con comparsa di comorbidità la cui età di insorgenza si è progressivamente abbassata, interessando ormai anche l'età pediatrica: diabete mellito di tipo 2 e stati di alterata tolleranza glucidica, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, disturbi del sonno, scarsa autostima e depressione.

Dalla Letteratura internazionale si evince come gli obesi abbiano un rischio maggiore di alterazioni della funzionalità respiratoria e un aumento di sintomi quali dispnea e tosse, soprattutto durante l'esercizio fisico [3].

L'obesità può, quindi, ridurre il "benessere respiratorio", anche in assenza di patologie polmonari, e può esagerare gli effetti di una patologia respiratoria già presente.

Obiettivo di questo studio è stato valutare l'effetto dell'obesità sui parametri di funzionalità respiratoria in un gruppo di bambini obesi non asmatici.

## Metodi

Abbiamo condotto uno studio osservazionale su ventitré bambini obesi (O) (indice di massa corporea, Body Mass Index, BMI > 95°) e venticinque controlli (C) (BMI 3°-85°), range età 10,26 ± 2,8-9,68 ± 2,72 anni, seguiti presso la Clinica Pediatrica del Presidio Ospedaliero "G. Di Cristina" e l'ambulatorio di Allergologia e Pneumologia Pediatrica dell'IBIM del CNR di Palermo. Sono stati esclusi bambini con: BMI inferiore al 5° per centile o compreso tra l'85° e il 97° per centile, atopia, segni di infezione acuta respiratoria, malattie immunologiche o metaboliche, malformazioni maggiori ed infine bambini in terapia con antibiotici, antistaminici e corticosteroidi nei trenta giorni precedenti l'arruolamento.

Tutti i pazienti hanno eseguito:

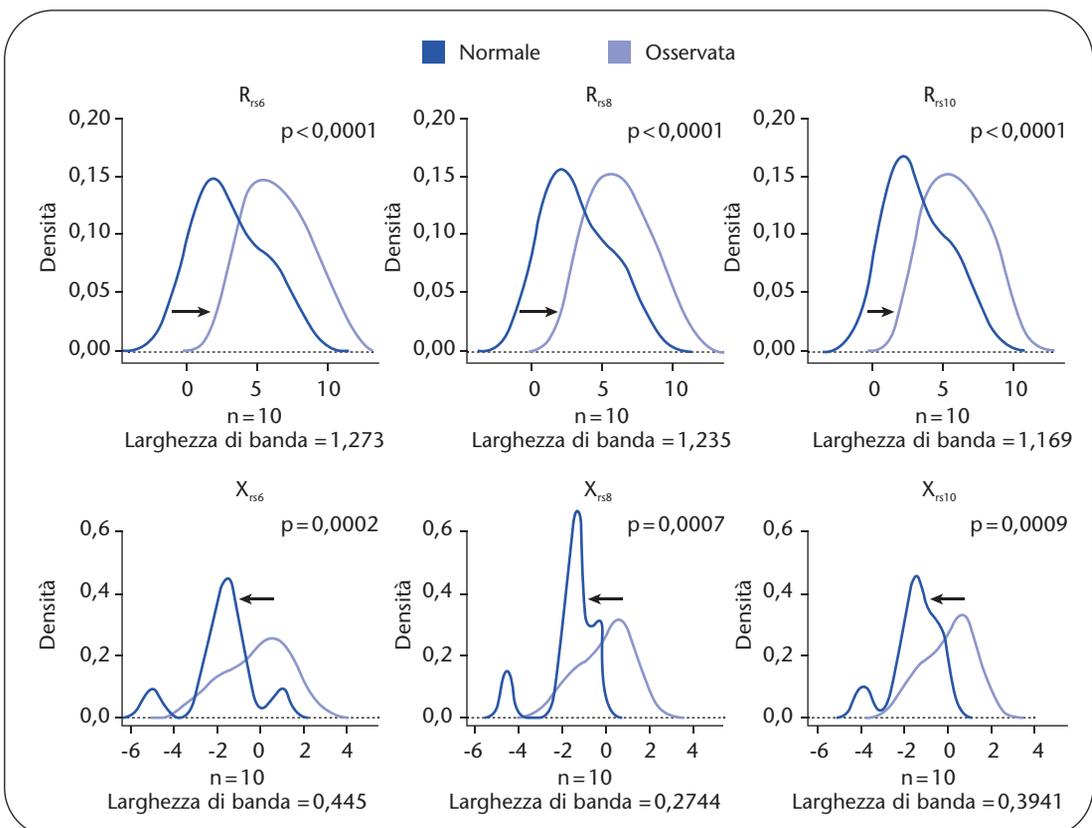
- misurazione dell'ossido nitrico esalato ( $Fe_{NO}$ ) di tipo nasale ( $nFe_{NO}$ ), orale ( $Fe_{NO}$ ), bronchiale ( $J'av_{NO}$ ) e alveolare ( $Calv_{NO}$ ) con sistema HypAir  $Fe_{NO}$ ® (MediSoft);

- misura della temperatura dell'esalato (*Exhaled Breath Temperature*, EBT) con strumento X-halo® (Delmedica);
- spirometria con spirometro portatile Pony FX® (COSMED);
- tecnica delle oscillazioni forzate (*Forced Oscillation Technique*, FOT) con apparecchio Quark i2m® (COSMED).

Un sottocampione di venticinque soggetti (O = 9 e C = 16) ha accettato di eseguire il test al mannitolo. I dati sono stati analizzati con il software statistico SPSS V.19.

## Risultati

Valori spirometrici (analizzati mediante le equazioni di riferimento per i predetti secondo ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) 2005 e GLI (Global Lungs Initiative) 2012) [4], EBT,  $nFe_{NO}$ ,  $J'av_{NO}$ ,  $Calv_{NO}$  non hanno evidenziato differenze significative tra O e C; per il  $Fe_{NO}$  invece è stata osservata una differenza significativa



**Figura 1** Utilizzando le equazioni di predizione ottenute in una popolazione di bambini italiani normali, nei bambini obesi sono stati misurati con la tecnica delle oscillazioni forzate (Forced Oscillation Technique, FOT) valori significativamente più elevati per  $R_{rs6}$ ,  $R_{rs8}$ ,  $R_{rs10}$  e più bassi per  $X_{rs6}$ ,  $X_{rs8}$ ,  $X_{rs10}$ .

( $p=0,040$ ). Per la valutazione dei parametri basali misurati con la tecnica FOT sono state utilizzate le equazioni di predizione ottenute in una popolazione di bambini italiani normali [5] con valori significativamente più elevati per  $R_{rs6}$ ,  $R_{rs8}$ ,  $R_{rs10}$  ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ , rispettivamente) e più bassi per  $X_{rs6}$ ,  $X_{rs8}$ ,  $X_{rs10}$  ( $p = 0,0002$ ,  $p = 0,0007$ ,  $p = 0,0009$ , rispettivamente) (Figura 1).

È risultato positivo al test al mannitollo il 55,6% di O vs il 25% di C. La caduta in  $FEV_1\%$  è stata del  $14,47 \pm 14,77$  negli O e del  $6,86 \pm 7,63$  nei C con una variazione significativa di rapporto dose-risposta (RDR,  $7,50 \pm 12,92$  vs  $1,52 \pm 2,23$ ,  $p = 0,08$ ). Non sono state osservate correlazioni tra  $PD_{15}$ ,  $FEV_1$  di base e i diversi livelli di  $Fe_{NO}$ .

## Conclusioni

La forza dello studio è dovuta ai risultati innovativi pertinenti la valutazione delle resistenze e della reattività bronchiale; in entrambi i casi il pattern di risposta degli O ha confermato un impatto significativo dell'adiposità sulla funzione respiratoria. Limiti dello studio sono da imputare alla bassa numerosità del campione per entrambi i gruppi e all'ulteriore riduzione di questa per l'esecuzione di alcune prove di funzionalità respiratoria che, dai risultati ottenuti, hanno comunque fornito un segnale degno di ulteriore approfondimento, ampliando la casistica.

In conclusione, la maggior parte dei nostri risultati conferma i dati esistenti in Letteratura provenienti

da metanalisi o da ampi campioni di popolazione, evidenziando che gli O costituiscono un gruppo particolarmente suscettibile per l'impatto sulla funzione polmonare in tutte le fasi dell'età pediatrica. Ne deriva l'opportunità di applicare precocemente misure di prevenzione e abbattimento dei principali fattori di rischio. Questo studio esplorativo pone le premesse per l'implementazione della casistica e l'approfondimento fisiopatologico del rapporto tra obesità e funzionalità respiratoria.

## Bibliografia

1. Avolio M, Basso D, Bruzzone S, et al. *Libro bianco 2011. La salute dei bambini. Stato di salute e qualità dell'assistenza della popolazione in età pediatrica nelle regioni italiane*. Disponibile on-line a: [http://sip.it/wp-content/uploads/2012/01/Libro\\_Bianco\\_2011\\_La\\_salute\\_dei\\_bambini.pdf](http://sip.it/wp-content/uploads/2012/01/Libro_Bianco_2011_La_salute_dei_bambini.pdf). Ultimo accesso 24 ottobre 2014.
2. Salome CM, King GG, Berend N. *Physiology of obesity and effects on lung function*. J Appl Physiol 2010; 108: 206-211.
3. Shore SA. *Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation*. J Appl Physiol 2010; 108: 735-743.
4. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. Eur Respir J 2012; 40: 1324-1343.
5. Calogero C, Parri N, Baccini A, et al. *Respiratory impedance and bronchodilator response in healthy Italian preschool children*. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 1086-1094.

## Aumento dei livelli di vitamina D 25(OH) e riduzione della broncocostrizione dopo sforzo fisico in pazienti pediatriche con asma da sforzo

### *Increase in vitamin D 25(OH) levels and reduction of bronchoconstriction following physical exercise in pediatric patients with exercise-induced asthma*

Giuseppe Gallo, Michele Piazza, Giorgio L. Piacentini, Diego G. Peroni, Alessandro Bodini, Attilio L. Boner

Dipartimento Materno-Infantile, Unità Operativa Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

e-mail: [giusepegallo85@gmail.com](mailto:giusepegallo85@gmail.com)

## Introduzione

Quando un episodio di broncocostrizione si presenta dopo uno sforzo fisico si parla di broncocostrizione da sforzo fisico o asma da sforzo (*Exercise Induced Asthma*, EIA). Nella sua patogenesi sono coinvolti diversi effettori del sistema immunitario (SI), tra cui eosinofili, linfociti T CD4+ (Th2, Treg, Th17, etc.), monociti e neutrofilii, che sono indirettamente attivati dall'esercizio fisico e dalla respirazione ad alta frequenza, causando, nel

paziente asmatico, una crisi di broncospasmo. Negli ultimi anni vi è stata una crescente attenzione sul ruolo della vitamina D e dei suoi metaboliti nell'asma, con il riscontro di un'associazione fra deficit di vitamina D e prevalenza e severità della malattia. Questo sembra esser dovuto alle molteplici azioni sia sull'SI che sull'attività muscolare. Per questo motivo abbiamo deciso di osservare l'azione dell'integratore di vitamina D in pazienti con forme di EIA.

Nel nostro lavoro analizziamo i dati preliminari di uno studio sperimentale randomizzato in doppio cieco che si prefigge di evidenziare gli effetti della somministrazione di colecalciferolo, rispetto a placebo, in pazienti pediatrici con una prima diagnosi di asma da sforzo. In particolare si analizza l'effetto della variazione dei livelli di vitamina D 25(OH) sui parametri di funzionalità respiratoria, eosinofili, IgE totale e ossido nitrico (NO) bronchiale.

## Materiali e metodi

I pazienti pediatrici che presentavano una sintomatologia compatibile con l'asma da sforzo e una riduzione del  $FEV_1$  ( $FEV_{1s}$ ) maggiore del 20% al test da sforzo (il *cut-off* diagnostico per EIA è una riduzione del  $FEV_1 > 12-15\%$ ) erano arruolati nello studio.

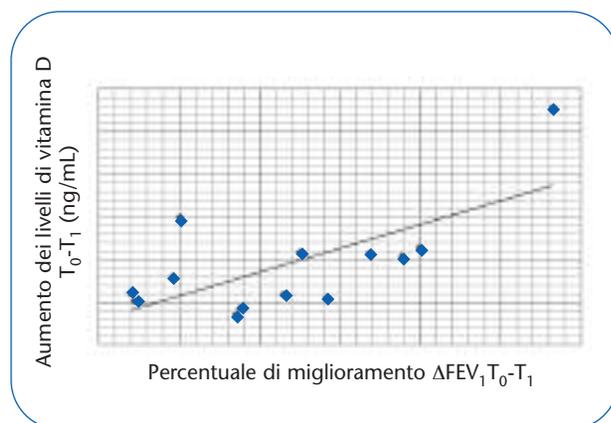
All'arruolamento (T0) nei pazienti erano dosati vitamina D 25(OH), IgE totali, eosinofili, valutati i livelli di NO bronchiale, eseguiti *prick test* per alimenti e inalanti e somministrato il farmaco (placebo o 100.000 UI di vitamina D *per os*). A distanza di un mese (T1) in cui il paziente non assumeva alcuna terapia, se non salbutamolo al bisogno, era ripetuto il test da sforzo e gli altri accertamenti erano eseguiti al T0.

In questo lavoro analizziamo i dati preliminari dei primi sedici pazienti (dieci maschi e sei femmine) di età compresa fra otto e quindici anni arruolati nello studio. Al fine di conservare la doppia cecità dello studio ancora in corso è stato analizzato esclusivamente se sussista una correlazione fra la variazione dei livelli di vitamina D 25(OH) fra T0 e T1 e i parametri presi in esame.

## Risultati

Dai dati valutati si evidenzia una correlazione fra l'aumento dei livelli di vitamina D 25(OH) e un miglioramento del  $FEV_1$  fra T0 e T1.

Questa correlazione diviene statisticamente significativa una volta che dal campione in esame vengono esclusi i soggetti non allergici (3,2 maschi e una femmina), con *prick test* negativi e livelli di IgE totali nei *range* di normalità per età. La significatività si mantiene anche correggendo il campione per valori *outlier* ( $p=0,034$ ) (Figura 1).



**Figura 1** L'aumento dei livelli di vitamina D (ng/mL) si associa a un miglioramento del  $\Delta FEV_1$  fra arruolamento e controllo in tredici pazienti allergici.

Nel gruppo dei soli allergici esiste una correlazione, seppur non statisticamente significativa ( $p=0,091$ ), con la variazione del MEF 25-75 fra T0 e T1. Non si identificano, invece, correlazioni con gli altri parametri della spirometria, i livelli di NO bronchiale, di IgE totali ed eosinofili.

## Conclusioni

Per quanto limitato per la scarsa numerosità della popolazione analizzata, questi primi dati mostrano come un aumento nei livelli di vitamina D 25(OH) si associno ad una riduzione della broncocostrizione dopo lo sforzo fisico in soggetti con asma allergica.

In Letteratura emergono tre lavori, tutti condotti nel 2014, che studiano l'effetto della supplementazione con vitamina D contro placebo in pazienti pediatrici con asma. Nello studio condotto da Bar Yoseph, il più simile al nostro, trentanove pazienti asmatici di età compresa fra i sei ed i diciotto anni venivano sottoposti ad un test di stimolazione con metacolina prima e dopo la somministrazione di vitamina D (14.000 UI a settimana) o placebo senza che i pazienti assumessero terapia steroidea.

In questo lavoro la dose di vitamina D è più bassa della dose da noi somministrata e al controllo (a sei settimane dall'arruolamento) non si evidenziava alcuna differenza fra i due gruppi. Arshi ha, invece, dimostrato un'azione benefica della vitamina D, rispetto al placebo, sul FEV<sub>1</sub> di pazienti con asma moderato persistente solo dopo sedici settimane di terapia e per dosi più alte (bolo intramuscolo 100.000 UI + 50.000 UI a settimana *per os*).

Similmente a quest'ultimo, Yadav mostra come l'integrazione di vitamina D in pazienti con asma moderato/severo migliori PEF (*Peak Expiratory Flow*, picco di flusso espiratorio), fabbisogno di steroidi e visite in regime d'urgenza a ventiquattro settimane (vitamina D 60.000 UI al mese). È, però, da considerare che in questi due ultimi studi i pazienti svolgevano comunque una terapia steroidea di fondo.

Questi dati pongono, quindi, importanti prospettive sull'utilizzo di integratori di vitamina D nella terapia di pazienti asmatici anche se sono necessari dati più chiari non solo in termini di efficacia ma anche in merito alla durata ed ai dosaggi nella prescrizione.

## Bibliografia

1. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, et al. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1349-1358.
2. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. *Link between vitamin D and airway remodeling*. *J Asthma Allergy* 2014; 7: 23-30.
3. Mann EH, Chambers ES, Pfeffer PE, et al. *Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma*. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1317: 57-69.
4. Pojednic RM, Ceglia L. *The emerging biomolecular role of vitamin D in skeletal muscle*. *Exerc Sport Sci Rev* 2014; 42 (2): 76-81.
5. Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C, et al. *Vitamin D and asthma in children*. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13 (4): 236-243.
6. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, et al. *The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113 (4): 404-409.
7. BarYoseph R, Livnat G, Schnapp Z, et al. *The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: A double-blind placebo-controlled trial*. *Pediatr Pulmonol* 2014 Jul 2. doi: 10.1002/ppul.23076 [Epub ahead of print].
8. Yadav M, Mittal K. *Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma*. *Indian J Pediatr* 2014; 81 (7): 650-654.

## Il profilo metabolico del liquido amniotico nella predizione del rischio di parto pretermine e sviluppo di displasia broncopolmonare

### *Metabolic profiling of the amniotic fluid in the prediction of the risk of preterm delivery and development of bronchopulmonary dysplasia*

Laura Moschino<sup>1</sup>, Giuseppe Giordano<sup>2</sup>, Matteo Stocchero<sup>3</sup>, Patrizia Zaramella<sup>4</sup>, Irene Costa<sup>2</sup>, Silvia Carraro<sup>4</sup>, Maria Rosa Tran<sup>4</sup>, Roberto Romero<sup>5</sup>, Maria Teresa Gervasi<sup>4</sup>, Eugenio Baraldi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Università degli Studi di Padova; <sup>2</sup> Istituto di Ricerca Pediatrica - Città della Speranza; <sup>3</sup> S-IN Soluzioni Informatiche Srl; <sup>4</sup> Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino; <sup>5</sup> Perinatology Research Branch of Detroit (USA)

e-mail: [laura.moschino@studenti.unipd.it](mailto:laura.moschino@studenti.unipd.it)

## Introduzione

Il parto pretermine è responsabile del 75% di mortalità perinatale e di oltre la metà della morbilità a lungo termine [1]. Tra i suoi esiti più importanti c'è la displasia broncopolmonare (*Broncho-Pulmonary Dysplasia*, BPD), la cui origine è stata tradizionalmente attribuita al danno inflitto al tessuto polmonare immaturo da parte di barotrauma ed esposizioni prolungate ad alte concentrazioni di ossigeno inspirato [2].

Tuttavia, l'eziopatogenesi della BPD appare più complessa, e recentemente sono state formulate nuove ipotesi riguardo il ruolo giocato dai fattori prenatali [3]. Una miglior caratterizzazione dei meccanismi patogenetici alla base del parto pretermine e della BPD può consentire una maggior comprensione degli effetti a lungo termine di

queste condizioni sulla salute respiratoria dell'individuo [4]. La metabolomica, una delle più recenti scienze "omiche", può essere utile a questo scopo. Attraverso un approccio non guidato da ipotesi *a priori*, infatti, consente di identificare profili metabolici correlati ad una specifica condizione patologica [5]. L'obiettivo del nostro studio pilota è stato di valutare se il profilo metabolico del liquido amniotico, raccolto tra la 21<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana gestazionale, possa essere usato per predire il rischio di parto pretermine e di sviluppo di una BPD.

### Materiali e metodi

Il nostro studio retrospettivo *cross-sectional* ha incluso 32 neonati, per i quali era disponibile un campione di liquido amniotico (LA) raccolto tra 21 e 28 settimane gestazionali (SG), in quanto le madri erano state ricoverate per sintomi di travaglio pretermine e sottoposte ad amniocentesi per escludere un'infezione/infezione intra-amniotica. Come primo obiettivo abbiamo valutato se il profilo metabolico dei campioni raccolti almeno cinque giorni prima del parto potesse predire il rischio di successivo parto pretermine.

Il secondo scopo dello studio è stato di valutare se il profilo metabolico dell'LA raccolto tra 21 e 28 SG potesse discriminare le gravidanze poi giunte a termine da quelle esitate in parto pretermine e, tra queste ultime, distinguere quelle associate a sviluppo di BPD nel neonato da quelle non associate a questa complicanza. L'analisi metabolomica dei campioni di LA è stata condotta mediante spettrometria di massa (Synapt G2, Waters) combinata a cromatografia liquida ad alta risoluzione (UPLC-MS, Acquity, Waters). I dati spettroscopici ottenuti sono stati, poi, esaminati mediante opportune tecniche di analisi statistica multivariata.

### Risultati

Dalla prima analisi statistica, che ha considerato solo i campioni di LA raccolti almeno cinque giorni prima del parto, sono emersi due modelli WSCPLS-DA (uno per ciascuna modalità di ionizzazione utilizzata nell'analisi di spettrometria di massa) in grado di discriminare le gravidanze con parto a termine da quelle con parto pretermine. Dalla seconda analisi, dove sono stati considerati tutti i trentadue campioni di LA raccolti tra 21 e 28 SG, sono emersi due modelli WSCPLS-DA in grado

di distinguere le gravidanze con parto a termine da quelle con parto pretermine, con e senza sviluppo di BPD nel neonato. Un'analisi statistica preliminare per ciascuna fase di studio ha permesso di escludere l'ipotesi che la discriminazione dei gruppi clinici considerati fosse dovuta all'effetto di alcune importanti variabili cliniche, come il BMI materno e la terapia assunta dalla madre al momento dell'amniocentesi.

### Discussione

Questo studio pilota dimostra che il profilo metabolico dell'LA, raccolto tra 21 e 28 SG in gravidanze con sintomi di travaglio pretermine, può discriminare le gravidanze poi esitate in parto pretermine da quelle proseguite fino al termine. Tali dati confermano quanto rilevato da Romero e collaboratori nel 2010 [6]. In aggiunta, il nostro studio dimostra che l'analisi metabolomica dell'LA raccolto tra 21 e 28 SG, è in grado anche di discriminare, tra i neonati nati pretermine, quelli che svilupperanno il BPD, suggerendo che tale patologia sia associata a processi metabolici alterati già durante la vita intrauterina. In futuro ci prefiggiamo di validare i modelli statistici emersi su un gruppo più ampio di soggetti indipendenti. Inoltre, stiamo procedendo all'identificazione delle variabili metaboliche più rilevanti emerse dai modelli statistici, quali potenziali *biomarker* dei diversi gruppi clinici.

### Conclusione

Il profilo metabolico dell'LA raccolto tra 21 e 28 SG in donne con sintomi di travaglio pretermine può essere usato per predire il rischio di successivo parto pretermine e di sviluppo di BPD nel neonato. Vie metaboliche alterate già durante la vita intrauterina potrebbero essere coinvolte nella patogenesi della sindrome da parto pretermine e della BPD. L'analisi metabolomica apre potenzialmente la strada alla predizione precoce di queste condizioni.

### Bibliografia

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. *Epidemiology and causes of preterm birth*. Lancet 2008; 371: 75-84.
2. Baraldi E, Filippone M. *Chronic Lung disease after premature birth*. N Engl J Med 2007; 357: 1946-1955.

3. Ghezzi F, Gomez R, Romero R, et al. *Elevated interleukin-8 concentrations in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 78: 5-10.
4. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. *Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease*. Lancet Respir Med 2013; 1: 728-742.

5. Carraro S, Giordano G, Reniero F, et al. *Metabolomics: a new frontier for research in pediatrics*. J Pediatr 2009; 154: 638-644.
6. Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, et al. *Metabolomics in Premature Labor: A novel approach to identify patients at risk of preterm delivery*. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23: 1344-1359.



## Asma non allergico e positività di intradermoreazione di siero autologo: studio di prevalenza in una popolazione pediatrica

### *Non-allergic asthma and intradermal reaction positivity of autologous autoserum: study of the prevalence in a pediatric population*

Valentina Tranchino, Maria Pia Natale, Massimo Ronzini, Luigia Brunetti

Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura di apnee infantili, discinesie ciliari e sindrome di Kartagener; Clinica Pediatrica "B. Trambusti", Università degli Studi "A. Moro" di Bari, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari

e-mail: [valentina.tranchino@libero.it](mailto:valentina.tranchino@libero.it)

### Introduzione

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree associata a episodi ricorrenti di respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e tosse, specialmente notturna o mattutina, con diffusa e variabile ostruzione del flusso aereo-bronchiale [1].

Da un punto di vista patogenetico l'asma può essere definita come una patologia infiammatoria cronica caratterizzata dall'infiltrazione di cellule infiammatorie e dalla distruzione dell'epitelio bronchiale. Nell'asma allergica il danno dell'epitelio bronchiale è stato attribuito alla risposta infiammatoria immune indotta dall'inalazione di allergeni, mentre nell'asma non allergica non è stato ancora del tutto chiarito il meccanismo responsabile del danno infiammatorio a carico dell'epitelio bronchiale [2].

L'idea di un possibile coinvolgimento dell'autoimmunità nella patogenesi dell'asma non allergica è

stata avanzata da alcuni studi precedenti [3]. È noto, infatti, che i basofili e le mast-cellule umane possono essere attivate dal legame di antigeni multivalenti con IgE (anafilassi diretta) oppure attraverso una reazione di anafilassi di tipo indiretto.

Quest'ultimo meccanismo coinvolge anticorpi diretti contro la catena Fcε delle IgE (anti-IgE), anticorpi contro la catena α di FcεRI (anti-FcεRIα) o anti-IgG che agiscono sul complesso IgG-IgE legato a FcεRI. Gli anti-FcεRIα sono detti "funzionali" poiché possono indurre un ponfo orticarioide nella sede in cui viene iniettato il siero autologo del paziente per via intradermica (*Autologous Serum Skin Test, ASST*) e possono far degranulare mastociti e basofili di donatori sani. Il loro ruolo nell'ambito delle patologie autoimmuni è stato ampiamente dimostrato, in particolar modo nell'orticaria cronica. Brunetti e collaboratori hanno dimostrato che i bambini con orticaria cronica possono produrre anticorpi funzionalmente attivi diretti contro le IgE e contro i recettori ad alta affinità per le IgE [4].

Quest'ultima osservazione offre la possibilità di valutare la presenza di autoanticorpi anti-IgE o anti-FcεRIα in altri disordini allergici severi quali l'asma bronchiale. Mari e collaboratori hanno evidenziato per la prima volta una reattività per l'ASST in pazienti con patologie respiratorie non allergiche [5]. In seguito Tedeschi ha ipotizzato che simili meccanismi potessero essere operanti nell'asma non allergica; la positività dell'ASST è risultata significativamente maggiore in adulti con asma non allergica, tuttavia tale risultato è stato confermato solo in parte nel test *in vitro* [6].

Alla luce di tali evidenze, l'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza della positività dell'ASST in bambini affetti da asma non atopica, la prevalenza della positività di anticorpi antinucleo (*Anti-Nuclear Antibody, ANA*) negli stessi e

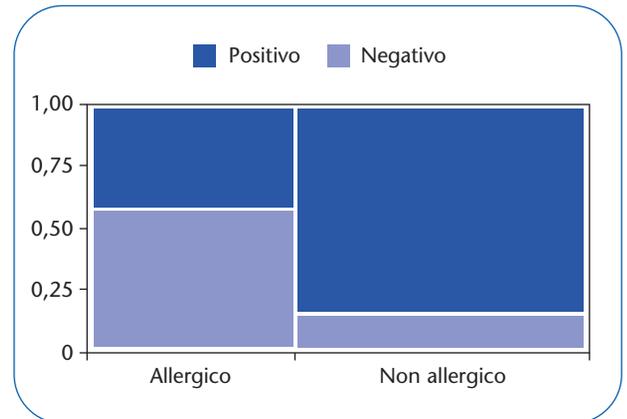
un'eventuale correlazione tra la positività degli ANA e dell'ASST. Sono stati reclutati 48 bambini (34 maschi e 14 femmine; età 4,3-11,5 anni) affetti da asma atopica e non atopica. Sono stati esclusi dallo studio soggetti con patologie croniche ed immunomediata.

La diagnosi di asma non allergica è stata formulata sulla base della storia clinica, dei test di funzionalità respiratoria, della negatività degli *skin prick test* e della determinazione delle IgE specifiche. Dieci giorni prima dello studio sono state sospese terapie sistemiche con antileucotrieni, cortisonici ed antistaminici. Per tutti i pazienti è stata eseguita la determinazione delle IgE specifiche, ECP (*Eosinophil Cationic Protein*, proteina cationica degli eosinofili) sierica, eosinofili totali, l'ANA e l'ASST. L'ASST si esegue prelevando un campione di sangue venoso dal paziente; il siero si separa mediante centrifugazione a 2.500 giri per cinque minuti. Si iniettano 50  $\mu$ l di siero nel derma sulla superficie volare dell'avambraccio; a distanza di 5 cm si inoculano 50  $\mu$ l di soluzione fisiologica (controllo negativo) e istamina (controllo positivo). Il test è considerato positivo se il ponfo indotto dal siero autologo è del diametro di almeno 1,5 mm maggiore rispetto a quello indotto dalla soluzione fisiologica. Dei quarantotto bambini esaminati, ventotto (58,3%) presentavano asma non allergica e venti (41,7%) asma allergica. L'85,7% dei pazienti affetti da asma non allergica è risultato positivo all'ASST rispetto al 40% dei pazienti con forma allergica ( $p = 0,0009$ ) (Figura 1).

Il 32,1% dei pazienti con asma non allergica ha presentato ANA-positività rispetto al 15% dei pazienti con asma allergica, senza una differenza statisticamente significativa ( $p = 0,2$ ); undici (91,7%) dei dodici pazienti con ANA positività presentavano anche l'ASST positivo ( $p = 0,03$ ).

## Conclusioni

I risultati dello studio, il primo condotto in età pediatrica, possono rappresentare le basi per dimostrare un'eventuale patogenesi autoimmunitaria nell'asma non allergica attraverso l'utilizzo di un test semplice e di rapida esecuzione nonché lo



**Figura 1** Analisi di contingenza di ASST (Autologous Serum Skin Test) da asma allergica. PLOT MOSAIC ( $p = 0,0009$ ).

sviluppo di nuovi approcci terapeutici in quel gruppo di pazienti con risposta autoimmune. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che supportino tale ipotesi, dato il ridotto numero di lavori scientifici prodotti e l'assenza di studi nella popolazione pediatrica.

## Bibliografia

1. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014. Disponibile on-line su: [www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Aug12.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf). Ultimo accesso 29 ottobre 2014.
2. Holgate ST. Epithelial-Mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma. Proc Am Thorac Soc 2004; 1 (2): 93-98.
3. Jang AS, Park JS, Lee JH, Park SW, Kim DJ. Autologous serum Skin Test for autoantibodies is associated with airway Hyperresponsiveness in patients with asthma. Respiration 2007; 74: 293-296.
4. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. J All Clin Immunol 2004; 114: 922-927.
5. Mari A. Allergy like asthma and rhinitis. A cross sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. Int Arch Allergy Immunol 2004; 133 (1): 29-39.
6. Tedeschi A, Comi AL, Lorini M, et al. Autologous serum skin test reactivity in patients with non allergic asthma. Clin Exp Allergy 2005; 35 (7): 849-853.

## Efficacia diagnostica della TAC dinamica polmonare rispetto alla broncoscopia nei bambini con sospetta tracheo-broncomalacia: nuove frontiere diagnostiche

### *Diagnostic utility of dynamic pulmonary CT versus airways bronchoscopy in children with suspected tracheo-broncomalacia*

Nicola Ullmann\*, Aurelio Secinaro\*\*, Marilena Trozzi\*\*\*, Sergio Bottero\*\*\*, Martino Pavone\*, Paolo Tomà\*\*, Renato Cutrera\*, Laura Menchini\*\*

\* Unità Operativa Complessa di Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; \*\* Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; \*\*\* Dipartimento di Chirurgia delle Vie Aeree, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

e-mail: nicola.ullmann@opbg.net

### Introduzione

La tracheo-broncomalacia (TBM) è una patologia delle vie aeree caratterizzata da estrema debolezza delle strutture tracheali e/o bronchiali che può portare ad un parziale o completo collasso delle stesse durante gli atti del respiro e più tipicamente nella fase espiratoria. Pur essendo riconosciuta come una causa importante di morbilità respiratoria, risulta ancora ampiamente sottodiagnosticata.

La broncoscopia è, ancora oggi, considerata l'esame *gold standard*, ma sono noti i suoi limiti diagnostici e di esecuzione nei bambini piccoli e clinicamente instabili. Vi è, pertanto, la necessità di identificare un esame affidabile, ripetibile, non invasivo per la diagnosi di malformazioni polmonari e delle vie aeree nei bambini.

### Obiettivi

I principali obiettivi del lavoro erano:

- Valutare l'efficacia e l'affidabilità della "Multirow" tomografia assiale computerizzata (TAC) dinamica (*Multi-Detector Computed Tomography*, MDCT) nello studio delle vie aeree principali in bambini con sospetto clinico di TBM;
- Porre a confronto l'indagine radiologica con la broncoscopia, considerata un esame di riferimento;

- Valutare la capacità della MDCT nel fornire elementi diagnostici supplementari all'endoscopia (malformazioni vascolari, patologie parenchimali, etc.), utili per migliorare la strategia medica e per un inquadramento diagnostico della malacia più completo.

### Materiali e metodi

Abbiamo incluso venti pazienti pediatriche, arruolati in modo consecutivo e sottoposti a MDCT a respiro libero per sintomi respiratori persistenti e sospetto clinico di TBM. In quindici pazienti (75%) è stata effettuata anche broncoscopia delle vie aeree in sedazione. Le immagini radiologiche sono state analizzate indipendentemente da due diversi radiologi al fine di valutarne la qualità delle immagini (scala da 1 a 5 dove 1: bassa qualità e 5: ottima qualità).

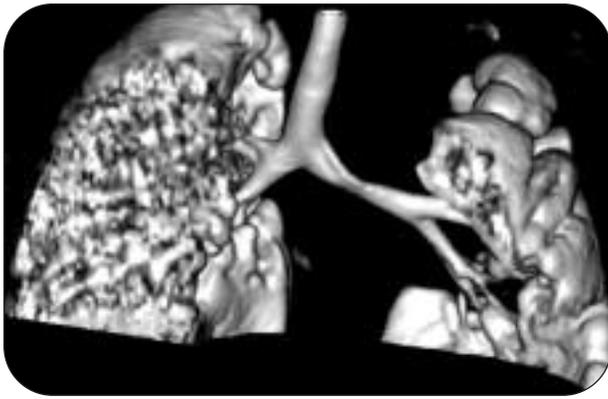
Tutti i pazienti arruolati sono stati indagati per le caratteristiche clinico-anamnestiche, ponendo particolare rilievo all'età di esordio ed alla tipologia dei sintomi, alla severità ed alle eventuali comorbidità. Nei pazienti che sono stati sottoposti ad entrambe le procedure diagnostiche abbiamo confrontato le due distinte metodiche al fine di valutare l'accuratezza diagnostica della TAC dinamica posta a confronto con l'attuale *gold standard* broncoscopico.

### Risultati

La popolazione dello studio, costituita da venti pazienti, includeva soggetti di età differente (età media 5,2 anni, deviazione standard 8,1). I dati clinico-anamnestici raccolti hanno mostrato che la maggior parte dei pazienti presentava distress respiratorio nei primi mesi di vita mentre solo cinque (25%) presentavano una storia di prematurità ( $\leq 33$  settimane). Le immagini TAC dinamiche sono risultate di buona qualità diagnostica per tutti i pazienti (punteggio medio: 4,2), indipendentemente dall'età. Un quadro di malacia è stato descritto in undici pazienti e l'interessamento bronchiale (*Bronchial Malacia*, BM) è risultato più frequente (64%) di quello tracheale (*Tracheal Malacia*, TM). Rispettivamente, sei pazienti hanno presentato solo BM mentre, in tre pazienti, la BM è stata descritta in associazione alla TM. In sette pazienti l'MDCT ha, inoltre, permesso di identificare patologie del parenchima polmonare; quattro di questi (57%) avevano anche malformazioni tracheobronchiali.

Dell'intera popolazione sottoposta all'esame radiologico, sedici pazienti su venti (80%) sono stati, inoltre, sottoposti a broncoscopia in sedazione. La broncoscopia è risultata negativa per malformazioni in quattro casi (27%). Nel 93% dei casi c'è stata una buona concordanza tra i due test diagnostici; in un solo caso un quadro di BM, rilevato dall'MDCT, non è stato descritto con la broncoscopia. Due pazienti con endoscopia negativa hanno presentato patologia parenchimale all'MDCT.

È importante sottolineare che, in sette pazienti con reperti radiologici patologici, le immagini MDCT hanno contribuito alle successive decisioni cliniche e terapeutiche. La tracheostomia veniva effettuata in quattro casi mentre la ventilazione non invasiva (*nasal Continuous Positive Airways Pressure*: nasal CPAP) in due pazienti con beneficio clinico. Tre pazienti necessitavano di un intervento di dilatazione con *balloon* per stenosi importante ed, infine, ad un paziente venivano modificati i parametri ventilatori. Altri tre pazienti con riscontri patologici alle vie aeree non richiedevano alcun trattamento.



**Figura 1** Immagine tratta da TAC dinamica che mostra significativa malacia del bronco principale di sinistra.

## Conclusioni

L'MDCT è un esame diagnostico sicuro con una buona concordanza con la broncoscopia che va comunque considerata come un esame *gold standard* per la determinazione diagnostica di pazienti pediatrici con persistenti sintomi respiratori e sospetto clinico di TM/BM.

L'utilizzo dell'MDCT può essere utile in pazienti non collaboranti che, per motivi clinici, non possono essere sottoposti ad esami invasivi in anestesia generale che sottoporrebbero il bambino a ulteriori rischi.

Inoltre, l'MDCT ha permesso di ottenere informazioni anche sul parenchima polmonare, aggiungendo elementi diagnostici importanti per successive decisioni clinico-terapeutiche in pazienti ad importante complessità clinica.

## Bibliografia

1. Lee EY, Boiselle PM. *Tracheobronchomalacia in infants and children: multidetector CT evaluation*. Radiology 2009; 252 (1): 7-22.
2. Lee KS, Sun MRM, Ernst A, et al. *Comparison of Dynamic Expiratory CT with bronchoscopy for diagnosing airway malacia*. Chest 2007; 131: 758-764.
3. Ferretti GR, Jankowski A, Perrin MA, et al. *Multidetector CT evaluation in patients suspected of tracheobronchomalacia: comparison of end-expiratory with dynamic expiratory volumetric acquisitions*. Eur J Radiol 2008; 68 (2): 340-346.
4. Greenberg SB. *Dynamic pulmonary CT of children*. AJR Am J Roentgenol 2012; 199 (2): 435-440.
5. Lee EY, Greenberg SB, Boiselle PM. *Multidetector computed tomography of pediatric large airway diseases: state of the art*. Radiol Clin N Am 2011; 49: 869-893.

# Conferenze e meeting

## Conferences and meetings

### GENNAIO 2015

#### Highlights e interattività in Pediatria 2<sup>a</sup> edizione

Firenze, 16-17 gennaio 2015  
Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma  
Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682  
E-mail: info@ideacpa.com

#### Il paziente respiratorio: dalla clinica alle strategie terapeutiche - 17<sup>a</sup> edizione

Napoli, 29-30 gennaio 2015  
Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma  
Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682  
E-mail: info@ideacpa.com

#### 18° Congresso "Asma bronchiale e BPCO: Nuovi obiettivi, nuovi rimedi, nuove strategie"

Verona, 29-30 gennaio 2015  
Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma  
Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682  
E-mail: info@ideacpa.com

#### Il Polmone e l'Inverno...

##### Ora c'è una squadra

Milano, 30 gennaio 2015  
Segreteria organizzativa: Victory Project  
Congressi - Milano  
Tel. 02.89053524 - Fax: 02.201395  
E-mail: nicolo@victoryproject.it

### FEBBRAIO 2015

Società Italiana di Allergologia e Immunologia  
Pediatria

#### 2° Congresso Regionale SIAP Emilia Romagna "Quando il bambino è allergico: la pratica orientata dalla Medicina scientifica è il supporto alla famiglia e alla scuola per ottimizzare la qualità di vita e l'ambiente in cui vive"

Bologna, 27-28 febbraio 2015  
Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682  
E-mail: info@ideacpa.com

#### 6<sup>th</sup> International Meeting on Pulmonary Rare Diseases and Orphan Drugs

Milano, 27-28 febbraio 2015  
Segreteria organizzativa: Victory Project  
Congressi - Milano  
Tel. 02.89053524 - Fax: 02.201395  
E-mail: info@victoryproject.it

### MARZO 2015

#### XIII Forum Internazionale di Pneumologia

Milano, 9-10 marzo 2015  
Segreteria organizzativa: Academy - Milano  
Tel. 02 87063370 - Fax 02. 92853286  
E-mail: barbara.desanti@academy-congressi.it

#### La Pediatria nella pratica clinica 4<sup>a</sup> Edizione

80° Corso di Aggiornamento Società Italiana  
Pediatria (SIP) Regione Lombardia  
Milano, 12-14 marzo 2015  
Segreteria organizzativa: iDea congress - Roma  
Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682  
E-mail: info@ideacpa.com

#### POL 2015 - 11° Congresso Nazionale di Pediatria On Line

##### Le cose migliori sono da condividere

Lazise (VR), 19-21 marzo 2015  
Segreteria organizzativa: I.C.P. - Brescia  
Tel. e Fax 030.5032090  
E-mail: segreteria@pediatria.it

#### CHEST Italian Delegation Congresso Nazionale 2015

Roma, 25-27 marzo 2015  
Segreteria organizzativa: Dynamicom - Milano  
Tel. 02.89693750 - Fax 02.20241476  
E-mail: info@dynamiccommunications.it

# Sommario del volume 14

## Volume n. 14 summary

**Numero 53 (Marzo 2014)**  
**Otorinolaringoiatria e dintorni**  
**nel bambino e nell'adolescente**

### **Approccio chirurgico alle rinosinusiti croniche in età pediatrica**

*Surgical approach to chronic rhinosinusitis in children*  
 G.C. De Vincentiis, E. Sitzia, S. Bottero,  
 M.L. Panatta

### **Otite media ricorrente e cronica nel bambino: novità dalla Letteratura**

*New insights into recurrent and chronic otitis media in children*  
 S. Torretta, C. Rosazza, D. Carioli, P. Marchisio

### **Le manifestazioni otorinolaringoiatriche nelle cromosomopatie**

*Otorhinolaryngologic manifestations in chromosomal disorders*  
 E. Cantone, M. Iengo

### **Le stenosi laringotracheali nei neonati e nei bambini**

*Laryngotracheal stenosis in infants and children*  
 N. Mansi, V. de Maio, A.M. Varricchio

### **Rinopatie vasomotorie in età pediatrica nuove evidenze diagnostiche: il ruolo della citologia nasale**

*Vasomotor rhinitis in children. New diagnostic evidences: role of nasal cytology*  
 M. Gelardi, M. Landi

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

*The nasal endoscopy in the pathology of the upper airway of the child*  
 A. Varricchio, L. Malafrente, A.M. Varricchio,  
 D. Di Maria, M. Capasso, A.F. Raucci, N. Mansi

**Numero 54 (Giugno 2014)**  
**L'ambiente outdoor e i disturbi respiratori in età pediatrica**

### **L'ambiente outdoor e i disturbi respiratori in età pediatrica**

*The outdoor environment and respiratory problems in children*  
 I. Annesi-Maesano

### **Inquinamento atmosferico ed effetti sulla salute respiratoria in età pediatrica: i risultati degli studi CNR in Italia**

*Air pollution and effects on respiratory health in children: results of studies by CNR in Italy*  
 M. Simoni, S. Baldacci, S. Cerrai, S. Maio,  
 G. Sarno, G. Viegi

### **Lo studio DRIAS: disturbi respiratori nell'infanzia e ambiente in Sardegna**

*DRIAS study: respiratory symptoms and environmental exposures in Sardinian children*  
 R. Pirastu, C. Bellu, G. Accetta, A. Biggeri  
 e il gruppo DRIAS

### **Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri urgenti per cause respiratorie in età pediatrica: i risultati del progetto multicentrico EpiAir**

*Air pollution and emergency hospital admissions due to respiratory causes in children: results of the EpiAir multicentric study*  
 E.R. Alessandrini, C. Galassi, G. Berti,  
 A. Faustini, A. Bruni, C. Canova, G. Carreras,  
 A. Cernigliano, M. Chiusolo, G. Randi,  
 M. Stafoggia, E. Stivanello, F. Forastiere,  
 E. Cadum, Gruppo Collaborativo EpiAir2

### **New methods for personal monitoring of air pollution through the use of passive sensors during childhood**

*Nuove metodologie di monitoraggio personale dell'inquinamento mediante utilizzo di monitor passivi in età pediatrica*  
 D.A. Sarigiannis, A. Gotti

**Cambiamenti climatici, eventi meteorologici estremi e salute respiratoria in età pediatrica**

*Climate change, extreme weather events and respiratory health in children*

M. De Sario, S. Vecchi, P. Michelozzi

**Dai premi SIMRI 2013**

*From SIMRI awards 2013*

M. Ghezzi, M. Silvestri, O. Sacco, S. Panigada, S. Rosina, E. Ribera, G.A. Rossi

**Numero 55 (Settembre 2014)**

**Nutrizione e malattie respiratorie**

**Obesità, nutrizione e malattie respiratorie: un link possibile?**

*Obesity, nutrition and respiratory diseases: a possible link?*

V. Nobili, D. Liccardo, F. Ferrari, M. Pavone, R. Cutrera

**Il ruolo dei probiotici nelle infezioni respiratorie in età pediatrica**

*The role of probiotics in childhood infectious respiratory diseases*

R. Castagnoli, C. Valsecchi, S.C. Tagliacarne, S. Caimmi, A. Licari, M.C. Leoni, A.M. Castellazzi, G.L. Marseglia

**Allergia alimentare e asma cosa c'è di nuovo?**

*Food allergy and asthma. What's new?*

C. Povesi Dascola, L. Fanciullo, C. Caffarelli

**Micronutrienti ed infezioni respiratorie in età pediatrica**

*Micronutrients and respiratory infections in childhood*

V. Mirra, M. Maglione, L. L. Di Micco, F. Sperli, S. Montella, F. Santamaria

**Probiotici e malattie respiratorie allergiche**

*Probiotics and allergic respiratory diseases*

M. Miraglia del Giudice, F. Galdo, C. Indolfi, G. Campana, E. Alterio, A. Coronella, N. Valenti, A. Allegorico, L. Morcaldi, G. Parisi

**I probiotici nelle malattie polmonari croniche: l'esempio della fibrosi cistica**

*Probiotics in chronic lung disease: the example of cystic fibrosis*

P. Rossi, S. Isoldi, L. Stronati, S. Cucchiara

**Numero 56 (Dicembre 2014)**

**Novità dal Congresso SIMRI 2014**

**Cosa cambia nella gestione del bambino con wheezing e asma in età prescolare?**

*What's new in the management of preschoolers with wheezing and asthma?*

G.L. Piacentini, E. Baraldi

**Lettera ai soci della SIMRI**

*Letter to the members of SIMRI*

R. Cutrera

**Sapore di sale (dalle soluzioni saline alle grotte del sale)**

*Taste of salt (from saline solutions to caves of salt)*

C. Calogero, E. Novembre, M. de Martino, E. Lombardi

**Origini precoci delle malattie respiratorie ostruttive**

*Early onset of obstructive respiratory diseases*

S. Carraro, L. Moschino, S. Bozzetto, M. Berardi, S. Zanconato, E. Baraldi

**Le sindromi respiratorie disfunzionali**

*Dysfunctional respiratory syndromes*

A.R. Cappiello, V. Mastrorilli, M.F. Mastrototaro, I. Chinellato, P. Bratta, M. Pignatelli, F. Cardinale

**Premi SIMRI 2014**

*SIMRI awards 2014*

# Indice degli Autori

## *Authors index*

- Accetta G**  
n 54, 18
- Alessandrini ER,**  
n 54, 26
- Allegorico A**  
n 55, 31
- Alterio E**  
n 55, 31
- Annesi-Maesano I**  
n 54, 5
- Baldacci S**  
n 54, 12
- Baraldi E**  
n 56, 5, 17
- Bellu C**  
n 54, 18
- Berardi M**  
n 56, 17
- Berti G**  
n 54, 26
- Biggeri A**  
n 54, 18
- Bottero S**  
n 53, 5
- Bozzetto S**  
n 56, 17
- Bratta P**  
n 56, 22
- Bruni A**  
n 54, 26
- Cadum E**  
n 54, 26
- Caffarelli C**  
n 55, 16
- Caimmi S**  
n 55, 10
- Calogero C**  
n 56, 13
- Campana G**  
n 55, 31
- Canova C**  
n 54, 26
- Cantone E**  
n 53, 22
- Capasso M**  
n 53, 41
- Cappiello AR**  
n 56, 22
- Cardinale F**  
n 56, 22
- Carioli D**  
n 53, 13
- Carraro S**  
n 56, 17
- Carreras G**  
n 54, 26
- Castagnoli R**  
n 55, 10
- Castellazzi AM**  
n 55, 10
- Cernigliano A**  
n 54, 26
- Cerrai S**  
n 54, 12
- Chinellato I**  
n 56, 22
- Chiusolo M**  
n 54, 26
- Coronella A**  
n 55, 31
- Cucchiara S**  
n 55, 38
- Cutrera R**  
n 55, 5
- de Maio V**  
n 53, 29
- de Martino M**  
n 56, 13
- De Sario M**  
n 54, 39
- De Vincentiis GC**  
n 53, 5
- Di Maria D**  
n 53, 41
- Di Micco LL**  
n 55, 24
- Fanciullo L**  
n 55, 16
- Faustini A**  
n 54, 26
- Ferrari F**  
n 55, 5
- Forastiere F**  
n 54, 26
- Galassi C**  
n 54, 26
- Galdo F**  
n 55, 31
- Gelardi M**  
n 53, 35
- Ghezzi M**  
n 54, 44
- Gotti A**  
n 54, 32
- Gruppo Collaborativo EpiAir2**  
n 54, 26
- Gruppo DRIAS**  
n 54, 18
- Iengo M**  
n 53, 22
- Indolfi C**  
55, 31

<b>Isoldi S</b>	<b>Moschino L</b>	<b>Santamaria F</b>
55, 38	56, 17	55, 24
<b>Landi M</b>	<b>Nobili V</b>	<b>Sarigiannis DA</b>
53, 35	55, 5	54, 32
<b>Leoni MC</b>	<b>Novembre E</b>	<b>Sarno G</b>
55, 10	56, 13	54, 12
<b>Licari A</b>	<b>Panatta ML</b>	<b>Silvestri M</b>
55, 10	53, 5	54, 44
<b>Liccardo D</b>	<b>Panigada S</b>	<b>Simoni M</b>
55, 5	54, 44	54, 12
<b>Lombardi E</b>	<b>Parisi G</b>	<b>Sitzia E</b>
56, 13	55, 31	53, 5
<b>Maglione M</b>	<b>Pavone M</b>	<b>Sperli F</b>
55, 24	55, 5	55, 24
<b>Maio S</b>	<b>Piacentini GL</b>	<b>Stafoggia M</b>
54, 12	56, 5	54, 26
<b>Malafrente L</b>	<b>Pignatelli M</b>	<b>Stivanello E</b>
53, 41	56, 22	54, 26
<b>Mansi N</b>	<b>Pirastu R</b>	<b>Stronati L</b>
53, 29, 41	54, 18	55, 38
<b>Marchisio P</b>	<b>Povesi Dascola C</b>	<b>Tagliacarne SC</b>
53, 13	55, 16	55, 10
<b>Marseglia GL</b>	<b>Randi G</b>	<b>Torretta S</b>
55, 10	54, 26	53, 13
<b>Mastrorilli V</b>	<b>Raucci AF</b>	<b>Valenti N</b>
56, 22	53, 41	55, 31
<b>Mastrototaro MF</b>	<b>Ribera E</b>	<b>Valsecchi C</b>
56, 22	54, 44	55, 10
<b>Michelozzi P</b>	<b>Rosazza C</b>	<b>Varricchio A</b>
54, 39	53, 13	53, 41
<b>Miraglia del Giudice M</b>	<b>Rosina S</b>	<b>Varricchio AM</b>
55, 31	54, 44	53, 29, 41
<b>Mirra V</b>	<b>Rossi GA</b>	<b>Vecchi S</b>
55, 24	54, 44	54, 39
<b>Montella S</b>	<b>Rossi P</b>	<b>Viegi G</b>
55, 24	55, 38	54, 12
<b>Morcaldi L</b>	<b>Sacco O</b>	<b>Zanconato S</b>
55, 31	54, 44	56, 17

# Indice delle parole chiave

## Keywords index

- Adolescenti (*adolescents*) **n. 54**, 12
- Allergia (*allergy*) **n. 55**, 31; **n. 56**, 17
- alimentare (*food allergy*) **n. 55**, 16
- Anomalie (*anomalies*) **n. 54**, 44
- Apnee ostruttive nel sonno (*obstructive sleep apnea*) **n. 55**, 5
- Asma (*asthma*) **n. 54**, 5, 39; **n. 55**, 5, 16, 31; **n. 56**, 5, 17, 29
- Autoimmunità (*autoimmunity*) **n. 56**, 29
- Autosiero (*autoserum*) **n. 56**, 29
- Bambini (*children*) **n. 53**, 41; **n. 54**, 12, 26, 39; **n. 55**, 10; **n. 56**, 22
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (*chronic obstructive pulmonary disease*) **n. 56**, 17
- Broncoscopia (*bronchoscopy*) **n. 56**, 29
- Cambiamenti climatici (*climate change*) **n. 54**, 39
- Citologia nasale (*nasal cytology*) **n. 53**, 35
- Diossido di azoto (*nitrogen dioxide*) **n. 54**, 5
- Displasia broncopolmonare (*bronchopulmonary dysplasia*) **n. 56**, 29
- Dispnea (*obstructive dyspnoea*) **n. 53**, 22
- Distress respiratorio (*respiratory distress*) **n. 53**, 22
- Disturbi respiratori (*respiratory health*) **n. 54**, 18
- Endoscopia (*endoscopy*) **n. 53**, 41
- Epidemiologia (*epidemiology*) **n. 54**, 12
- Esposizione personale (*personal exposure*) **n. 54**, 32
- Esposizioni indoor e outdoor (*indoor and outdoor exposure*) **n. 54**, 18
- Esposoma (*exposome*) **n. 54**, 32
- Età pediatrica (*childhood*) **n. 54**, 32; **n. 56**, 13
- prescolare (*preschool*) **n. 56**, 5
- Eventi meteorologici estremi (*extreme weather event*) **n. 54**, 39
- FESS (*FESS*) **n. 53**, 5
- Fibrosi cistica (*cystic fibrosis*) **n. 53**, 5; **n. 55**, 38
- Funzionalità respiratoria (*obesity*) **n. 56**, 29
- HRCT (*HRCT*) **n. 56**, 29
- Infanzia (*children*) **n. 54**, 18
- Infezioni (*infections*) **n. 55**, 10
- respiratorie (*respiratory infections*) **n. 55**, 24
- virali (*viral infections*) **n. 56**, 17
- Inquinamento ambientale (*ambient pollution*) **n. 54**, 12
- atmosferico (*air pollution*) **n. 54**, 26, 32, 39
- Insufficienza velare (*velar insufficiency*) **n. 53**, 22
- Linguaggio (*language*) **n. 53**, 22
- Malattie respiratorie (*respiratory diseases*) **n. 54**, 39; **n. 55**, 10; **n. 56**, 13
- Malformazione (*malformation*) **n. 53**, 22
- Metabolomica (*metabolomics*) **n. 56**, 29
- Microbiota (*microbiota*) **n. 55**, 10
- Micronutrienti (*micronutrients*) **n. 55**, 24
- Monitor (*sensors*) **n. 54**, 32
- Monitoraggio (*monitoring*) **n. 54**, 32
- Obesità (*obesity*) **n. 55**, 5; **n. 56**, 29
- Otite (*otitis*) **n. 53**, 13
- Palatoschisi (*palate cleft*) **n. 53**, 22
- Particolato (*particulate matter*) **n. 54**, 5
- Patologie respiratorie (*respiratory diseases*) **n. 54**, 26
- Polmone (*lung*) **n. 55**, 24
- Prematurità (*prematurity*) **n. 56**, 17
- Probiotici (*probiotics*) **n. 55**, 10, 31, 38
- Respiro sibilante (*wheezing*) **n. 56**, 5
- Ricoveri ospedalieri (*hospital admission*) **n. 54**, 26

- Rinite allergica (*allergic rhinitis*) **n. 53**, 35; **n. 55**, 31  
 – non allergica (*non-allergic rhinitis*) **n. 53**, 35
- Riniti sovrapposte (*overlapped rhinitis*) **n. 53**, 35
- Rinosinuiti croniche pediatriche (*pediatric chronic rhinosinusitis*) **n. 53**, 5
- Salute respiratoria (*respiratory health*) **n. 54**, 12
- Sardegna (*Sardegna*) **n. 54**, 18
- Sensibilizzazione agli alimenti (*sensitivity to food*) **n. 55**, 16
- Sindrome da adduzione delle corde vocali (*vocal cord dysfunction*) **n. 56**, 22  
 – da iperventilazione (*hyperventilation syndrome*) **n. 56**, 22
- Sindromi respiratorie disfunzionali (*functional respiratory disorders*) **n. 56**, 22
- Sintomi respiratori (*respiratory symptoms*) **n. 54**, 5
- Soluzioni saline (*saline solutions*) **n. 56**, 13
- Steroidi inalatori (*inhaled steroids*) **n. 56**, 5
- Stridore laringeo (*stridor*) **n. 53**, 22
- Studio di serie temporali (*time series study*) **n. 54**, 26  
 – trasversale (*cross-sectional study*) **n. 54**, 18
- Suscettibilità (*susceptibility*) **n. 54**, 5
- Sviluppo (*development*) **n. 53**, 22
- Tosse cronica (*chronic cough*) **n. 54**, 44  
 – psicogena (*habit cough*) **n. 56**, 22  
 – ricorrente (*recurrent cough*) **n. 54**, 44
- Tracheobroncomalacia (*tracheobronchomalacia*) **n. 56**, 29
- Traffico (*traffic*) **n. 54**, 5
- Vasi mediastinici (*mediastinal vessels*) **n. 54**, 44
- Vie aeree superiori (*upper airways*) **n. 53**, 41
- Vitamina D (*vitamin D*) **n. 55**, 24; **n. 56**, 29

# Articoli del prossimo numero

## *Forthcoming articles*

### Fibrosi cistica: un update

- Diagnosi molecolare di fibrosi cistica: stato dell'arte

**1** *Molecular diagnosis of cystic fibrosis: state of the art*  
G. Castaldo, et al.
- Lo screening neonatale per la fibrosi cistica: quali novità?

**2** *Cystic fibrosis neonatal screening: which news?*  
V. Raia, et al.
- Prospettive future nel trattamento medico della malattia respiratoria in corso di fibrosi cistica

**3** *Future perspectives in medical treatment of cystic fibrosis respiratory disease*  
C. Braggion, et al.
- Standard e qualità di cure nei pazienti con fibrosi cistica

**4** *Standard and quality of care in patients with cystic fibrosis*  
E. Bignamini, et al.
- La valutazione del danno polmonare nella fibrosi cistica: aggiornamento per tutte le età

**5** *Lung damage assessment in cystic fibrosis: an update across ages*  
G. Pisi, et al.
- Fibrosi cistica: una malattia da alterazione dell'autofagia

**6** *Cystic fibrosis: an autophagic disorder*  
L. Maiuri, et al.

