

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

XXII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

L'asma persistente non atopico in pediatria

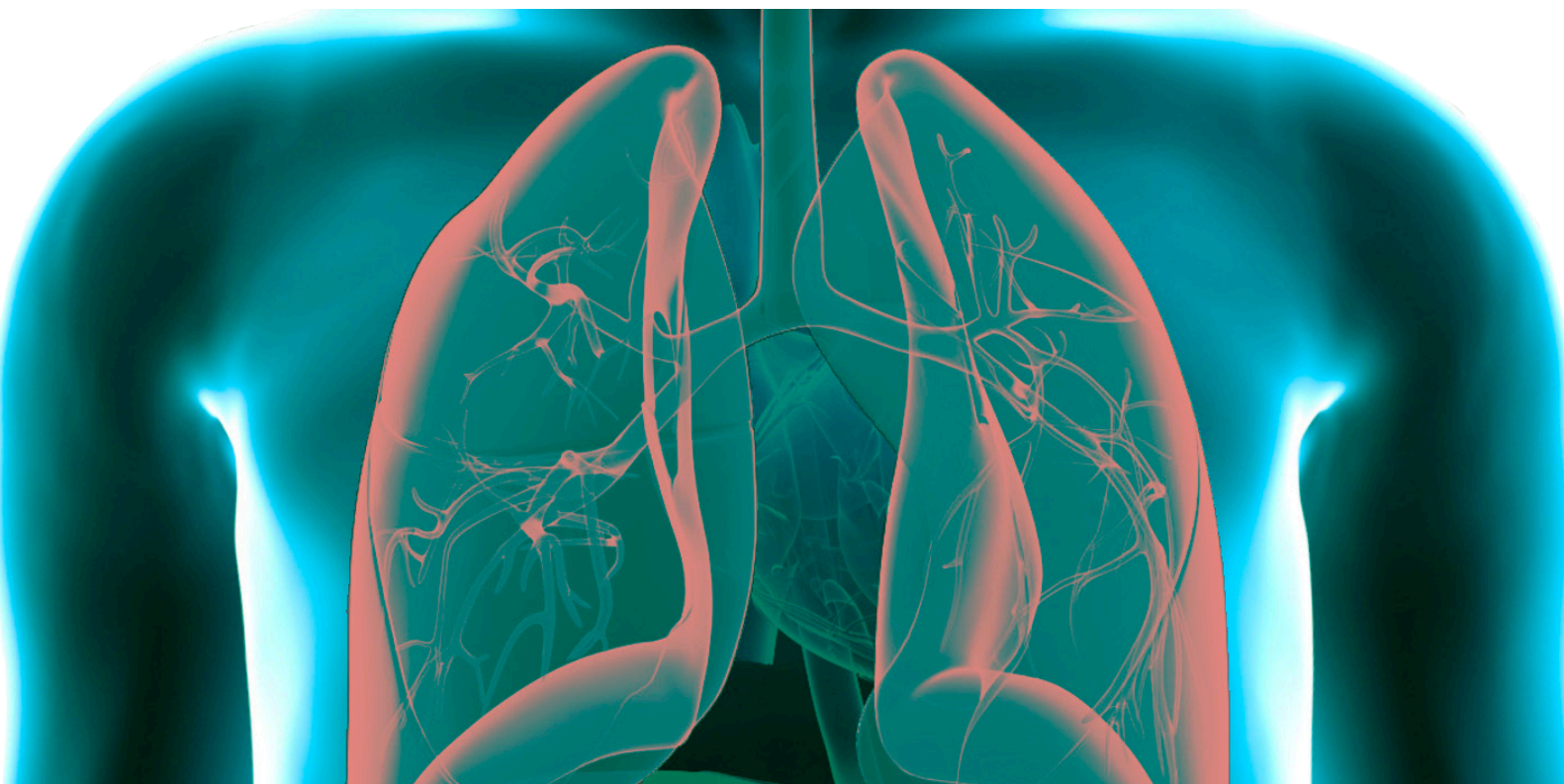
Inquinamento ambientale,
fumo e asma grave

Quando sospettare la Discinesia
Ciliare Primaria

Indicazioni alla Ventilazione Non

Invasiva in Pediatria

Premi SIMRI 2019



INDICE

Editoriale

Nicola Ullmann

L'asma persistente non atopico in pediatria

Laura Badina

Inquinamento ambientale, fumo e asma grave

Stefania La Grutta, Giuliana Ferrantez, Giovanna Cilluffo, Salvatore Fasola, Laura Montalbano, Velia Malizia

Quando sospettare la Discinesia Ciliare Primaria

Maria Elisa Di Cicco, Martina Piras, Michele Rizzo, Diego Peroni, Massimo Pifferi

Indicazioni alla Ventilazione Non Invasiva in Pediatria

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Serena Soldini, Renato Cutrera

Premi SIMRI 2018

3

4

10

17

25

33

Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 72 - dicembre 2018

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

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)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell' Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninispa.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di gennaio 2019

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione per gli 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, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano e in inglese, così come le parole chiave (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1700 caratteri ciascuno, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da didascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

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 esclusa la bibliografia e le tabelle | Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle |
| Al massimo 4 figure o tabelle | Al massimo 4 figure o tabelle |
| Al massimo 23 referenze bibliografiche | Al massimo 15 referenze bibliografiche |

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

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®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

Centimetri 8X6; Centimetri 8X11,5 (in verticale); Centimetri 16X11,5 (in orizzontale)

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 cardinali tra parentesi 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."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) 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

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

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) 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.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: 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 pubblicata sul sito della società www.simri.it, ed è disponibile online solo per i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili.

Per i non soci i prezzi di abbonamento annuo per poter accedere alla rivista sono i seguenti: Italia ed Estero: €72,00; singolo fascicolo: €20,00.

Editoriale

Carissimi colleghi,

come ogni anno abbiamo pensato di dedicare un numero della nostra Rivista ai contributi del congresso nazionale, svoltosi a Pisa dal 27 al 29 Settembre 2018.

Il XXII congresso nazionale è stato organizzato dal presidente il Dott. Giorgio Piacentini e come coordinamento scientifico la Dott.ssa Valeria Caldarelli, Dott.ssa Maria Elisa Di Cicco, Dott. Diego Peroni ed il Dott. Massimo Pifferi. Anche quest'anno il congresso nazionale ha offerto un programma scientifico caratterizzato da contributi di grande interesse ed elevata qualità, oltre all'ennesima occasione di condividere qualche giorno con colleghi ed amici.

Non potendoli contenere tutti, sono stati selezionati solo alcuni temi con l'idea di continuare a proporre vari spunti di approfondimento scientifico.

Il lettore troverà trattato il tema dell'asma persistente non atopico che rappresenta un fenotipo di asma poco descritto in età pediatrica, pur rappresentando fino al 10% dei casi di asma persistente. Sempre relativamente all'asma ed ai suoi fattori scatenanti, viene presentato un altro argomento che sta particolarmente a cuore alla nostra società, ovvero, l'effetto dell'inquinamento ambientale, sia esterno che interno, e del fumo di sigaretta sulla salute dei bambini.

I rischi legati all'inquinamento atmosferico nelle prime fasi della vita e durante la crescita sono ben noti e queste conoscenze devono indurre ad azioni concrete da parte di noi medici.

In questo numero vengono inoltre raccolte le principali evidenze disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza dell'acido ialuronico per il trattamento delle patologie delle vie aeree inferiori.

Altro articolo molto utile approfondisce la discinesia ciliare primaria che è una malattia congenita molto eterogenea, caratterizzata da disfunzione delle ciglia respiratorie, con conseguenti infezioni ricorrenti a carico delle vie aeree. In particolare, viene affrontato l'aspetto diagnostico in quanto ad oggi purtroppo si tratta di una condizione ancora ampiamente sotto diagnosticata.

Infine, alla luce della sempre maggior frequenza di riscontro di insufficienza respiratoria acuta e cronica nei nostri pazienti, spesso legata alla alta complessità assistenziale, abbiamo pensato utile affrontare la tematica della ventilazione non invasiva e le sue principali indicazioni.

Oltre agli argomenti sopra riportati, completano questo numero, gli articoli dei giovani medici ricercatori che sono risultati vincitori dei premi per le migliori comunicazioni.

Il presidente e la società SIMRI tutta puntano molto sull'entusiasmo, la dedizione e la creatività professionale dei giovani ricercatori, fonte di grande arricchimento per tutti noi.

Buona lettura a tutti,

Nicola Ullmann

L'asma persistente non atopico in pediatria

Pediatric non-atopic persistent asthma (NAPA)

Laura Badina

SS Allergologia e Trattamento dell'Asma – UCO Clinica Pediatrica, IRCCS materno-infantile Burlo Garofolo, Trieste

Corrispondenza: laura.badina@burlo.trieste.it

Riassunto: L'asma persistente non atopico (*non-atopic persistent asthma* o *NAPA*) rappresenta un fenotipo di asma poco noto e poco descritto in età pediatrica. Esso è caratterizzato da infiammazione eosinofila del bronco in assenza di sensibilizzazione allergica e di altri fattori di rischio per atopìa (familiarità e/o dermatite atopica) e da buona risposta ai cortisonici inalatori. L'asma persistente non atopico rappresenta, probabilmente, fino al 10% dei casi di asma persistente pediatrico (inteso come sindrome asmatica che richiede un trattamento di fondo almeno di *step 2* secondo le principali linee guida). Studi orientati a descriverne meglio prevalenza e storia naturale sarebbero importanti al fine di un corretto trattamento individualizzato e di una migliore definizione prognostica dei bambini affetti da questa condizione.

Parole Chiave: asma eosinofilo, asma persistente non atopico, fenotipi di asma, endotipi di asma, bambini.

Summary: Non-atopic persistent asthma (NAPA) is a not well known pediatric asthma phenotype, poorly described in literature. It is characterized by eosinophilic inflammation of airways without aeroallergen sensitization and in the absence of atopic family history and of early onset atopic dermatitis. Nevertheless, it seems to respond well to standard therapy with inhaled corticosteroids. NAPA represents probably up to 10% of pediatric persistent asthma (or multitrigger wheezing), defined as asthma that requires a step 2 therapy according to accepted guidelines. Further research about prevalence and natural history of NAPA is needed to better define personalized therapies and predict major clinical outcomes.

Key words eosinophilic asthma, non-atopic persistent asthma, asthma phenotypes, asthma endotypes, children.

INTRODUZIONE

Le conoscenze molecolari e la suddivisione in genotipi e fenotipi hanno portato negli anni recenti a numerose acquisizioni riguardo alla storia naturale, la prevenzione e la possibilità di ricorrere a terapie più mirate ed efficaci per molte altre patologie; tuttavia, ciò non è avvenuto con la stessa velocità e dirompenza per l'asma. Poco più di un anno fa, la *Lancet Commissions* ha redatto un lungo documento in cui si sottolineava come questi limiti della “medicina di precisione” nell'asma siano stati fortemente condizionati dalla perseveranza, anche ad opera delle principali *consensus* e linee guida, nel considerare l'asma bronchiale come una patologia singola e non come una sindrome che sottende a una miriade di condizioni diverse (1).

Eppure negli ultimi vent'anni si sono moltiplicati i lavori volti a riconoscere e definire i diversi fenotipi dell'asma, sia nell'adulto sia nel bambino (2-5). Era il 2005 quando il prof. Franco Panizon scriveva su “Novità in Pediatria Pratica”, supplemento di *Medico e Bambino*: “*L'asma è, lo sapevamo prima e lo sappiamo meglio ora, un continente...oggi cominciamo a capire, o forse soltanto a intuire, la numerosità e variabilità dei genotipi che sottendono ai diversi fenotipi dell'asma*”. Già si invocava allora la necessità di non basarsi più su rigidi concetti uguali per tutti, ma di saper comprendere le basi di questa variabilità non solo per mirare l'intervento medico, ma anche per indirizzare la prognosi. Eppure, tuttora, non solo la terapia dell'asma è basata su schemi rigidi che poco o nulla tengono conto dei fenotipi (6, 7), ma gli stessi lavori di ricerca sono limitati da una grossolana selezione dei pazienti, basata troppo spesso solo sulla definizione omnicomprensiva di “asma bronchiale”, che racchiude qualunque patologia delle vie aeree caratterizzata da vari gradi di ostruzione più o meno reversibile delle vie aeree, da iperreattività bronchiale e da differenti tipi d'infiammazione delle vie aeree (1).

I FENOTIPI DELL'ASMA PEDIATRICO

Il riconoscimento dei diversi fenotipi clinici che possono esprimersi con quel corteo di sintomi e segni che identifichiamo come asma bronchiale dovrebbe costituire la base per riconoscere i meccanismi eziopatologici che li determinano (endotipi) (8).

Capire quali siano i tratti distintivi di queste patologie è fondamentale non solo per identificare i pazienti che risponderanno alle terapie convenzionali ed evitare quindi trattamenti inutili, ma anche per orientare correttamente la ricerca di nuove molecole e nuovi bersagli terapeutici per quelle forme di asma che rimangono gravi e intrattabili rispetto all'armamentario terapeutico attualmente in nostro possesso (1). Inoltre, nel bambino in età prescolare, dove gli strumenti per rilevare l'ostruzione reversibile delle vie aeree sono più scarsi e meno standardizzati e nella pratica clinica ci si basa principalmente sulla presenza del *wheezing*, la definizione di asma bronchiale diviene ancora più vacillante. Potersi affidare a *biomarker* utili a predire non solo la risposta alle terapie, ma anche la prognosi e la conseguente persistenza in età adulta, sarebbe auspicabile.

Il *wheezing* ricorrente è un fenomeno frequente in età pediatrica e destinato ad esaurirsi entro l'età scolare in più del 50% dei bambini; tuttavia, nei rimanenti casi rappresenta un fenomeno persistente nelle età successive, condizione che risponde alla definizione di asma bronchiale (3, 5). Distinguere i fenotipi del *wheezing* ricorrente da quelli dell'asma pediatrico ha rappresentato da sempre una sfida per il clinico. In questo campo, una delle definizioni più efficaci rimane, a mio avviso, quella del *multitrigger wheezing*, che identificava come meritevoli di una terapia di fondo (*step 2* o successivo) i bambini in cui era intuibile un'iperreattività bronchiale favorita da un'inflammatione persistente data la presenza di *wheezing* non solo in corso di infezione virale, ma anche a seguito di altri e differenziati stimoli (9).

Il *multitrigger wheezing* è quindi assimilabile alla definizione di asma persistente delle età successive. Poiché nella maggior parte dei casi l'asma a esordio pediatrico si associa a familiarità per asma e atopia, ad altre manifestazioni atopiche o considerate tali (ad esempio, ocularite e dermatite) ed a sensibilizzazioni allergiche IgE-mediate, l'asma allergico è considerato il fenotipo preponderante (se non l'unico) di asma persistente nel bambino (1).

Pertanto, i *marker* che sono generalmente presi in considerazione per definire il rischio di asma persistente nel bambino sono principalmente connessi al rischio atopico e, solo di riflesso, associati all'inflammatione eosinofila Th2-mediata (10).

L'INFIAMMAZIONE EOSINOFILA DELLE VIE AEREE

L'inflammatione bronchiale nei soggetti "etichettati" come asmatici può essere eterogenea: a prevalenza eosinofila (*Th2 high*), neutrofila o pauci-granulocitica (*Th2 low*) (11). L'inflammatione eosinofila è quella che meglio risponde ai cortisonici ed è presente in entrambe le forme in cui è stato classicamente suddiviso l'asma bronchiale: asma estrinseco (asma ad esordio precoce, di tipo allergico, spesso associato ad altre manifestazioni atopiche) ed asma intrinseco (*late-onset* ossia a comparsa in età adulta, di tipo non allergico, spesso associato a sinusite e poliposi nasale e talora a intolleranza all'aspirina) (12). La distinzione si basa su dati di natura prevalentemente epidemiologica, dove l'asma allergico rappresentava la forma più frequente di asma persistente, ad esordio nella prima decade di vita; l'età di 20 anni è stata presa come spartiacque per distinguere l'asma allergico dal fenotipo non allergico dell'adulto, meno ben definito, ma caratterizzato da un'inflammatione eosinofila maggiore (13). L'asma eosinofilo non allergico dell'adulto si caratterizza anche per una maggior gravità d'esordio e per una meno brillante risposta agli steroidi. In un sottogruppo che raggiunge il 50% dei casi l'ipereosinofilia nell'espettorato bronchiale e nel sangue periferico persiste nonostante il trattamento con corticosteroidi (14).

Tra le forme di asma eosinofilo, allergico e non, oltre all'ipereosinofilia bronchiale e periferica, si ritrovano molte altre similitudini:

- ispessimento della membrana basale subepiteliale;
- iperespressione di fattore di crescita trasformante beta (*Transforming growth factor-beta* o TGF- β);
- aumento della frazione esalata di ossido nitrico (FeNO);
- aumento delle citochine Th2-correlate (IL-4, IL-13 ed IL-5) (8, 10).

Studi immunologici sui topi hanno dimostrato come nell'attivazione della flogosi eosinofila e nell'iperreattività bronchiale un ruolo fondamentale sia giocato dalle cellule epiteliali delle vie aeree, con coinvolgimento dei linfociti dell'immunità innata del gruppo 2 (ILC2).

Questi ultimi non possiedono i recettori antigene-specifici dei linfociti Th2 dell'immunità adattativa, ma come questi si attivano in risposta alle citochine di derivazione epiteliale IL-25, IL-33 e linfopoietina stromale timica (TSLP) e producono IL-5 e IL-13, che inducono rispettivamente infiltrazione eosinofila ed iperreattività bronchiale (15).

Questa via di attivazione non richiede la presenza di allergeni, ma si attiva in risposta a stimoli infettivi (virus, lipopolisaccaridi batterici o altri *pathogen associated molecular patterns* che si legano ai *pattern recognition receptors* di superficie) oppure ad opera di proteasi o altri fattori di danno epiteliale che inducono il rilascio di *damage-associated molecular pattern*.

Questa via di attivazione flogistica non è alternativa alla via Th2 classica, che vede il linfocita T stimolato dalle cellule presentanti l'antigene, ma partecipa e amplifica la risposta allergica, avendo probabilmente un ruolo chiave sia nella sensibilizzazione allergica sia nel mantenere e amplificare l'infiammazione Th2-mediata. Non solo le ILC2 possono comportarsi come cellule presentanti l'antigene, ma attraverso la produzione di IL-13 attivano le cellule epiteliali e richiamano cellule dendritiche, che a loro volta presentano l'antigene ai linfociti T (figura 1).

L'immunità innata gioca pertanto un ruolo chiave nel determinare e perpetuare le manifestazioni cliniche dell'asma eosinofilo, sia esso allergico o non allergico.

Ad esempio, i topi depleti per i *toll-like receptors* non sono in grado di sviluppare asma allergico da sensibilizzazione all'acaro e la soppressione delle cellule Th2 in topi asmatici risolve l'infiammazione bronchiale, ma non l'iperattività bronchiale, che persiste a meno di non eliminare anche le cellule ILC2 (16, 17).

UN FENOTIPO MISCONOSCIUTO IN PEDIATRIA

In linea con quanto finora esposto, gli studi di associazione *genome-wide* hanno documentato come i genotipi più correlati all'asma pediatrico non siano quelli associati all'atopia e alla produzione di IgE, quanto piuttosto quelli correlati all'immunità innata e all'attività delle cellule epiteliali bronchiali, come i geni che codificano per IL-33 e il suo recettore (18).

Lo studio INFANT condotto su circa 300 bambini in età prescolare (12-59 mesi) con una frequenza di *wheezing* tale da portare a considerare la necessità di una terapia di fondo (*step 2*) ha documentato come la migliore risposta al cortisonico inalatorio si ottenga nei bambini con sensibilizzazione allergica ed iper-eosinofilia periferica ($> 300/\mu\text{l}$) e come il beneficio aumenti all'aumentare del livello di eosinofili nel sangue periferico (19).

Nel suddividere i bambini in base ai *biomarkers* di atopia, gli autori hanno identificato, anche se non descritto, un gruppo non piccolo di bambini (circa 9% del totale) in cui la risposta al cortisone inalatorio giornaliero era comunque migliore rispetto alle altre terapie tentate (cortisonico inalatorio al bisogno o anti-leucotrieno giornaliero) e che presentavano un'iper-eosinofilia periferica in assenza di sensibilizzazione allergica.

Quasi 10 anni prima Turato et al, in una casistica ben più piccola e variegata (55 bambini tra i 2 e i 15 anni) ma con il vantaggio di disporre delle biopsie bronchiali, avevano potuto documentare come le caratteristiche istopatologiche bronchiali dei bambini con *multitrigger wheezing* erano le medesime indipendentemente dal fatto che fossero o meno atopici: infiltrazione eosinofila, danno epiteliale, ispessimento della membrana basale subepiteliale e aumento della vascolarizzazione (20). Grazie anche a questa interessante osservazione, il nostro gruppo ha potuto riconoscere tra i bambini con *multitrigger wheezing* o asma persistente un sottogruppo di

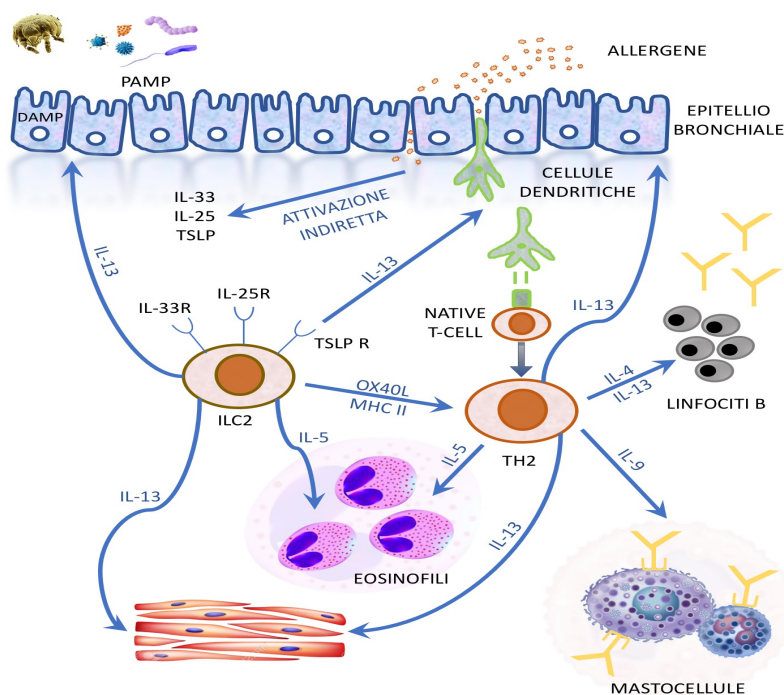


Fig.1: Vie di attivazione dell'infiammazione eosinofila bronchiale nell'asma attraverso l'immunità naturale (sinistra) e quella adattativa (destra). A destra è rappresentata l'attivazione dei linfociti Th2 ad opera delle cellule dendritiche presentanti l'allergene e che rilasciano IL-5, IL-13 e IL-4; quest'ultima citochina induce la sintesi di IgE. A sinistra il richiamo degli eosinofili e l'iperreattività della muscolatura liscia bronchiale sono indotte sempre da IL-5 e IL-13, ma rilasciate da ILC2 attivati da IL-33, IL-25 e TSLP rilasciate dalle cellule epiteliali bronchiali a seguito di stimolazione da parte di germi oppure per danno epiteliale causato ad esempio da proteasi di allergeni. Le due vie possono attivarsi simultaneamente e potenziarsi reciprocamente. Adattato da referenza 15.

ricaduta ai tentativi di sospensione, anche dopo molti mesi di perfetto controllo dei sintomi e senza alcuna correlazione con le condizioni ambientali (stagionali o di esposizione allergenica), come può avvenire nelle forme allergiche. In una percentuale di casi che raggiunge il 40% nel lungo periodo (in media 5 anni) è stato però possibile sospendere qualunque terapia senza alcuna ripresa di malattia (22).

Purtroppo, nessuna linea guida o *consensus* sull'asma ha mai preso in considerazione questo fenotipo nel bambino e solo nel documento PRACTALL del 2008 si fa riferimento alla possibilità di un asma persistente pediatrico che non presenta alcuna sensibilizzazione allergica, definendolo *unresolved asthma* (23).

Negli studi che approcciano l'asma per endotipi e non (solo) per fenotipi clinici, la rilevanza dell'infiammazione di tipo Th2 *high* dimostra crescente rilievo rispetto alla presenza o meno di atopìa, ma la caratterizzazione di entrambi gli aspetti è fondamentale per definire trattamento e prognosi a lungo termine delle sindromi asmatiche pediatriche.

CONCLUSIONI

L'asma persistente non atopico è un fenotipo misconosciuto in pediatria, sebbene la possibilità di un asma caratterizzato da un'infiammazione di tipo Th2 *high* in assenza di allergia è ben nota nell'adulto, per quanto fenotipicamente differente da quello pediatrico.

Le nuove conoscenze immunologiche sull'asma rendono ragione di come l'infiammazione eo-

soggetti che non erano atopici, né presentavano familiarità allergica o asmatica, ma che presentavano un'aumentata eosinofilia periferica o delle vie aeree. Questo fenotipo è stato identificato con l'acronimo NAPA (*non-atopic persistent asthma*) per contrapporlo al fenotipo noto e predominante di asma persistente in pediatria, ossia l'asma allergico (21).

Negli anni, abbiamo trovato una prevalenza di NAPA simile a quella di Fitzpatrick et al. (18), ossia attorno all'8%, che comporta il riscontro in questi bambini di uno o più *marker* di infiammazione Th2 (FeNO > 25 ppb, eosinofilia periferica > 400/ μ l o eosinofilia nel muco nasale > 10%) senza sensibilizzazioni allergiche rilevanti. Abbiamo inoltre notato che spesso manca una storia di *wheezing* ricorrente che precede la comparsa di asma persistente e che quest'ultima esordisce il più delle volte improvvisamente con attacchi asmatici acuti medio-gravi che richiedono l'ospedalizzazione. Nonostante questo, la risposta al cortisonico inalatorio a dosaggio standard è quasi sempre ottima, con pronta

sinofila sia indotta principalmente attraverso l'immunità innata e solo secondariamente mediante l'attivazione dei linfociti Th2 (immunità adattativa) con produzione di IgE specifiche. Eppure le due vie sono certamente in contatto e capaci di potenziarsi reciprocamente ed è teoricamente possibile che dalla loro interazione, influenzata da fattori genetici e ambientali, possano scaturire diversi fenotipi di asma, la cui caratterizzazione rappresenta una sfida importante per orientare interventi terapeutici non solo sintomatici, ma anche capaci di modificare, laddove auspicabile, la storia naturale.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. *After asthma: redefining airways diseases*. Lancet 2018; 391: 350-400.
- (2) Silverman M, Wilson N. *Asthma – time for a change of name?* Arch Dis Child 1997; 77: 62-65.
- (3) Martinez FD, Whright AL, Taussing LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
- (4) *A plea to abandon asthma as a disease concept*. Lancet 2006; 368: 705.
- (5) Longo G. *Il “fischio” dalla nascita in poi. Inquadramento diagnostico e prognostico delle sindromi asmatiche*. Medico e Bambino 2003; 22: 363-368.
- (6) Global Initiative for Asthma. *2018 GINA report, global strategy for asthma management and prevention*. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (ultimo accesso 29 novembre 2018).
- (7) British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British guideline on the management of asthma* 2016. www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/ (ultimo accesso 29 novembre 2018).
- (8) Anderson GP. *Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanism in a complex, heterogeneous disease*. Lancet 2016; 388: 31-44.
- (9) Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.
- (10) Castro-Rodriguez JA. *The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 157-161.
- (11) Wenzel SE. *Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches*. Nat Med 2012; 18: 716-725.
- (12) Woolley KL, Gibson PG, Carty K, et al. *Eosinophil apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 237-243.
- (13) Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. *Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation*. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 101-108.
- (14) Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. *Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1001-1008.
- (15) Lambrecht BN, Hammad H. *The immunology of asthma*. Nat Immunol 2015; 16: 45-56.
- (16) Jacquet A. *Innate immune responses in house dust mite allergy*. ISRN Allergy 2013; 2013: 1-18.
- (17) Christianson CA, Goplen NP, Zafar I, et al. *Persistence of asthma requires multiple feedback circuits involving type 2 innate lymphoid cells and IL-33*. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 59-68.
- (18) Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. *A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma*. N Engl J Med 2010; 363: 1211-1221.
- (19) Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Maufer DT, et al. *Individualized therapy for persistent asthma in young children*. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 1608-1618.
- (20) Turato G, Barbato A, Baraldo S, et al. *Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 476-482.
- (21) Longo G, Panontin E, Ventura G. *Non-atopic persistent asthma in children*. Thorax 2009; 64: 459.
- (22) Longo G, Conversano E, Panontin E, et al. *Nonatopic persistent asthma in children, a missed phenotype of asthma?* J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 1212-1213.
- (23) Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRAC-TALL consensus report*. Allergy 2008; 63: 5-34.

Inquinamento ambientale, fumo e asma grave

Environment pollution, tobacco smoke and severe asthma

Stefania La Grutta¹, Giuliana Ferrante², Giovanna Cilluffo¹, Salvatore Fasola¹, Laura Montalbano¹, Velia Malizia¹

¹*Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR, Palermo*

²*Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile “G. D’Alessandro”, Università degli Studi di Palermo*

Corrispondenza: Stefania La Grutta, MD PhD [email: stefania.lagrutta@ibim.cnr.it](mailto:stefania.lagrutta@ibim.cnr.it)

Riassunto L’effetto dell’inquinamento atmosferico sulla salute dei bambini del mondo è immenso. I fattori ambientali sono responsabili di circa il 26% della morte di tutti i bambini in tutto il mondo. Esiste una grande quantità di ricerche sugli effetti dell’inquinamento atmosferico sulla salute dei bambini, compresi effetti sulla crescita fetale, esiti alla nascita, sviluppo e funzione dei polmoni, asma, infezioni respiratorie e otite media. È stato anche chiaramente evidenziato a un rischio più elevato di sviluppare l’asma, una delle principali cause di morbilità nei bambini. Gli ambienti interni contribuiscono in modo significativo alla esposizione umana agli inquinanti atmosferici. Nel complesso, le persone trascorrono più tempo al chiuso. Gli inquinanti rimangono nell’aria più a lungo all’interno che all’esterno. Alcuni inquinanti possono essere da due a cinque volte più concentrati all’interno che all’esterno degli edifici; inoltre, gli inquinanti indoor possono avere un importante impatto biologico anche a basse concentrazioni per lunghi periodi di esposizione. L’inquinamento dell’aria interna rappresenta un rischio sostanziale per la salute umana, in particolare per i bambini (i loro meccanismi di difesa sono ancora in evoluzione, e inalano un volume maggiore di aria per peso corporeo rispetto agli adulti) e soggetti con malattie respiratorie, a più alto rischio per esposizioni specifiche, o socio-economicamente svantaggiati. Inoltre, è ben consolidata l’evidenza scientifica a supporto del danno causato dall’esposizione a fumo di tabacco ambientale e fumo passivo in persone di tutte le età. La comprensione dei gravi rischi posti dall’inquinamento atmosferico nelle prime fasi della vita e durante la crescita è ben consolidata e deve essere tradotta in azione. L’evidenza delle azioni di contrasto fornisce ampio sostegno a misure politiche efficaci e suggerisce azioni concrete per pediatri, operatori sanitari e famiglie responsabili della protezione di feti, neonati e bambini.

Parole chiave inquinamento atmosferico, inquinamento ambienti interni, salute respiratoria, bambini, asma grave

Summary The health burden of air pollution on the world’s children is immense. Environmental factors are responsible for an estimated 26% of all children’s death worldwide. A large body of research exists on the effects of air pollution on children’s health, including effects on fetal growth, birth outcomes, lung development and function, asthma, respiratory infection and otitis media. It is also clearly linked to a higher risk of developing asthma, a major cause of morbidity in children. Indoor environments contribute significantly to total human exposure to air pollutants. Overall, people spend most time indoors. Pollutants remain in the air longer inside than outside. Some pollutants may be two to fivefold more concentrated inside than outside the buildings; furthermore, indoor pollutants may have an important biological impact even at low concentrations over long exposure periods. Indoor air pollution represents a substantial risk for human health, particularly for children (their defense mechanisms are still evolving, and they inhale a higher volume of air per body weight than adults) and subjects with respiratory diseases, at higher risk for specific exposures, or socioeconomically deprived. Moreover, the evidence of the harm done by tobacco smoking and second-hand smoke to people of all ages is well established. Scientific understanding of the serious risks posed by air pollution early in life is robust and growing and must be translated into action. The body of evidence provides ample support for effective policy measures and suggests concrete actions for pediatricians, health care providers, and families responsible for protecting fetuses, infants and children.

Key words outdoor air pollution, indoor air pollution, respiratory health, children, severe asthma

INTRODUZIONE

L'inquinamento ambientale è una grave minaccia per la salute del pianeta e costituisce un'emergenza sanitaria trascurata per i bambini di tutto il mondo (1). I bambini sono tipicamente vulnerabili all'inquinamento ambientale a causa della più elevata frequenza respiratoria e del più rapido metabolismo durante l'infanzia e l'adolescenza (tabella 1).

Tab. 1: Caratteristiche di vulnerabilità e suscettibilità dei bambini all'inquinamento atmosferico.

| |
|--|
| I bambini sono particolarmente vulnerabili nel corso dello sviluppo fetale e nei loro primi anni di vita, durante i processi di sviluppo e maturazione di organi ed apparati |
| I bambini respirano più velocemente degli adulti, assorbendo più aria e, con essa, più sostanze inquinanti |
| I bambini, soprattutto quelli di età più giovane, trascorrono molto tempo a terra, dove alcuni inquinanti raggiungono concentrazioni di picco |
| I neonati ed i bambini trascorrono la maggior parte del loro tempo al chiuso, dove sono più suscettibili all'inquinamento indoor dell'aria |

Sebbene l'esposizione sia un problema persistente anche in alcuni paesi ad alto reddito, è nelle comunità a basso reddito che si concentra la grande maggioranza delle morti infantili da esposizione alle particelle. L'esposizione all'inquinamento atmosferico da particolato si verifica sia all'aperto (*Ambient Air Pollution, AAP*), sia al chiuso (*Household Air Pollution, HAP*). Le principali fonti di AAP possono variare dalle aree urbane a quelle rurali, ma nessuna zona è, in senso stretto, più sicura. L'AAP è stata responsabile di 4.2 milioni di morti premature nel 2016; di questi, quasi 300.000 erano bambini di età inferiore a 5 anni (2).

Ugualmente, la prolungata esposizione ad HAP, dovuta ad inquinanti derivanti da combustibili solidi e cherosene per cucinare, riscaldare e illuminare, determina effetti negativi sui bambini che vivono in ambienti con concentrazione di alcuni inquinanti cinque o sei volte i livelli nell'aria ambientale. L'HAP è stata responsabile di 3.8 milioni di morti premature nel 2016, compresi oltre 400 000 decessi di bambini di età inferiore a 5 anni (3) (tabella 2).

Tab.2: Effetti dell'esposizione all'inquinamento atmosferico sulla salute dei bambini.

| |
|---|
| Malformazioni |
| Mortalità infantile |
| Anomalie del neuro-sviluppo |
| Obesità infantile |
| Otite media |
| Danno della funzione polmonare |
| Tumori infantili |
| Infezioni respiratorie acute delle basse vie aeree, polmonite |
| Asma |

AMBIENT AIR POLLUTION ED EFFETTI SULLA SALUTE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente fornito per tutte le regioni del mondo la copertura globale dei modelli di esposizione a $PM_{2.5}$, dando informazioni complete sulle stime di qualità dell'aria, espressa in termini concentrazione media annua di $PM_{2.5}$ (<https://www.who.int/airpollution/data/cities/en/>). Tale dato è molto importante per stimare gli impatti sulla salute ed è utilizzato come indicatore di esposizione per il calcolo del carico di malattia attribuibile all'inquinamento atmosferico. In conformità a questi modelli, si stima che il 91% della popolazione mondiale è esposta all'inquinamento atmosferico $PM_{2.5}$ con concentrazioni superiori alla media annuale di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ stabilita dalla linea guida OMS sulla qualità dell'aria, mentre meno del 26% della popolazione nel mondo vive in luoghi in conformità con tali livelli (2).

In tutte le regioni, ad eccezione di quelle ad alto reddito (High Income Countries, HIC) delle Americhe, le popolazioni sono esposte a livelli AAP da particolato fine ($PM_{2.5}$) che superano il valore raccomandato dall'OMS, con esposizioni particolarmente elevate nelle regioni del Me-

diterraneo orientale, del sud-est asiatico e del Pacifico (3). Nella maggior parte delle regioni del mondo le concentrazioni nelle aree urbane sono più elevate rispetto a quelle delle aree rurali, con un aumento particolarmente marcato (oltre 1.5 volte) nel sud-est asiatico e nelle regioni a basso reddito del Pacifico occidentale. Infine, va considerato il ruolo dell'inquinamento atmosferico nel modificare gli effetti delle ondate di calore sulla mortalità. I risultati del progetto EuroHEAT, che include i dati per gli anni 1990-2004 della mortalità giornaliera e dei dati d'inquinamento meteorologico e atmosferico per ogni giorno di nove città europee (Atene, Barcellona, Budapest, Londra, Milano, Monaco, Parigi, Roma e Valencia), riportano un più grande effetto sulla mortalità respiratoria delle ondate di calore rispetto a quello da altre cause di morte (4).

AMBIENT AIR POLLUTION ED EFFETTI DA ESPOSIZIONE A BREVE TERMINE SULLA SALUTE RESPIRATORIA

Gli elevati livelli di AAP in ambito urbano sono causa di un maggior numero di ricoveri ed accessi in pronto soccorso per i bambini affetti da malattie respiratorie (5). Lo studio APHEA ha riscontrato un aumento dell'1.2% dei ricoveri per asma nei bambini per ogni aumento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM_{10} (6). Nei pazienti con asma, soprattutto in quelli senza terapia di fondo, le variazioni dei livelli di PM e NO_2 sono associate, nel giorno di picco di concentrazione e nelle giornate successive, ad un aumento di *wheezing*, tosse e attacchi di dispnea, associati a riduzione della funzione polmonare ed a maggior necessità di farmaci al bisogno (7).

A causa di fattori come l'AAP, l'asma grave diventa più difficile da trattare, nonostante dosi sempre più elevate di farmaci. Considerando l'interazione con gli eventi climatici estremi, è stato riportato un aumento del 3.7% (95% CI 0.5-0.9%) delle visite in emergenza per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di aumento di $\text{PM}_{2.5}$ durante la stagione calda, rispetto all'aumento del 2.6% (95% CI 0.7-4.6%) registrato durante la stagione fredda. Ciò conferma che i bambini sono una popolazione ad alto rischio quando le concentrazioni di $\text{PM}_{2.5}$ sono elevate, specialmente nelle stagioni calde, durante le quali è necessario utilizzare opportune misure di prevenzione dall'esposizione (8).

AMBIENT AIR POLLUTION ED EFFETTI DA ESPOSIZIONE A LUNGO TERMINE SULLA SALUTE RESPIRATORIA

I bambini esposti all'AAP possono essere maggiormente a rischio di malattie croniche, in particolare respiratorie. Studi longitudinali hanno mostrato che l'esposizione all'inquinamento atmosferico dovuto al traffico è solo debolmente associato a *wheezing* (OR=2.29; 95 CI% 1.15-4.56) nei primi 7 anni di vita (9). Studi longitudinali che hanno valutato l'impatto dell'esposizione *long-term* sulla funzione respiratoria hanno mostrato deficit marcati del volume espiratorio forzato ad 1 secondo (FEV_1 , -81 mL) e del massimo flusso espiratorio (MEF, -127 mL/s) in bambini di 8 anni che vivevano entro 500 m da un'autostrada, nel confronto con gli stessi parametri funzionali respiratori di bambini della stessa età, ma residenti ad almeno 1500 m da un'autostrada (10). Inoltre, si registravano deficit nella funzione respiratoria all'età di 18 anni in chi viveva entro 500 m da un'autostrada rispetto a quelli che risiedevano a distanza > 1500. Questi dati confermano che, indipendentemente dalla qualità dell'aria, l'esposizione locale ad una strada ad alto traffico ha effetti negativi sullo sviluppo polmonare dei bambini.

Nel *Global Asthma Report 2018* vi è l'aggiornamento del dato di prevalenza di sintomi di asma grave nei precedenti 12 mesi, inteso come ≥ 4 attacchi di sibili, risvegli notturni con sintomi di asma ≥ 1 /settimana e/o episodi di respiro sibilante grave, abbastanza da limitare la capacità di parlare (11). È interessante notare che, pur in presenza di variazioni, nelle differenti regioni del mondo il dato di prevalenza si attesta su valori $\geq 7.5\%$ in molti centri. Il *report* conferma che il fumo di tabacco ambientale (ETS) e l'inquinamento sono i principali fattori di rischio evitabili, come già riportato in precedenti studi epidemiologici che hanno stimato la riduzione del 18.1%

e del 15% dell'asma *current* come conseguenza dell'evitare rispettivamente l'esposizione a ETS ed a traffico urbano (12). Sebbene dopo il picco del 1990 soprattutto nei paesi ad alto reddito sia stata registrata una riduzione progressiva delle ammissioni ospedaliere per asma grave, i ricoveri ospedalieri per asma sono ancora oggi da considerare un indicatore indiretto dell'impatto dell'asma grave.

A tale riguardo, i recenti dati della revisione sistematica e metanalisi di Zheng confermano che le esposizioni a breve termine agli inquinanti atmosferici costituiscono un fattore di rischio per aumento delle ospedalizzazioni per asma (13).

HOUSEHOLD AIR POLLUTION ED EFFETTI SULLA SALUTE RESPIRATORIA

Gli ambienti interni contribuiscono in modo significativo all'esposizione agli inquinanti atmosferici. Nel complesso, i bambini trascorrono più tempo al chiuso e le sostanze inquinanti rimangono nell'aria più a lungo all'interno che al di fuori. Si stima che circa l'85% delle esposizioni al PM si verifichino in ambiente domestico ed alcuni inquinanti possono essere da due a cinque volte più concentrati negli ambienti confinati (14). HAP rappresenta un rischio importante per i bambini, poiché i loro meccanismi di difesa sono ancora in evoluzione ed essi inalano un più alto volume di aria per peso corporeo rispetto agli adulti, e per i soggetti con malattie cardiorespiratorie. Revisioni sistematiche e meta-analisi dimostrano che HAP è legato ad un aumentato rischio di infezioni acute delle vie aeree inferiori, asma e sintomi correlati all'asma ed inoltre vi sono evidenze di associazioni tra esposizione alla biomassa e maggior rischio di asma nei bambini (RR, 1.6; IC 95%, 1.0-2.5) (15). Uno studio epidemiologico italiano ha recentemente riportato che adolescenti esposti alle più alte concentrazioni *indoor* di NO₂ avevano una maggiore frequenza di asma *current* ($p = 0.05$), di episodi di *wheezing* negli ultimi 12 mesi ($p < 0.001$) e di catarro cronico ($p = 0.013$) ed una peggiore funzionalità respiratoria (FEF_{25-75%}, $p = 0.01$) (16).

L'ETS è uno dei più importanti inquinanti atmosferici *indoor* e può interagire con altri inquinanti atmosferici nel determinare gli effetti respiratori durante l'infanzia. L'aumento del rischio di esiti respiratori in bambini esposti a fumo passivo prenatale e precoce post-natale potrebbe essere causato da un effetto avverso sia sul sistema immunitario sia sullo sviluppo strutturale e funzionale del polmone e ciò potrebbe spiegare il conseguente aumentato rischio di esordio di asma. L'entità dell'esposizione è abbastanza difficile da quantificare con precisione perché è influenzata in modo significativo dalle attività quotidiane del bambino (17). È ben confermato che non esiste un livello sicuro di esposizione ad ETS, classificato come cancerogeno di classe A dalla *International Agency for Research on Cancer* (IARC). I dati dal *National Health and Nutrition Survey* 1999-2010 riportano che la percentuale di bambini senza asma esposti ad ETS è diminuita dal 57.3% al 44.2%, mentre nei bambini con asma non si è osservato alcun cambiamento, essendo il 57.9% stati esposti ad ETS negli anni 1999-2002 e il 54,0% nel periodo 2007-2010, a conferma della persistenza di una più alta percentuale di bambini con asma esposta a ETS (18). Infine, sono ben noti gli effetti negativi sulla funzionalità respiratoria conseguenti all'esposizione ad ETS, così com'è stato dimostrato in bambini asmatici persistenti che l'ETS modifica gli effetti dell'esposizione a PM_{2.5}, poiché l'uso medio del farmaco al bisogno è aumentato fino al 5-6% per un aumento di 10 µg/m³ di PM_{2.5} (19).

INIZIATIVE PER LE AZIONI DI SANITÀ PUBBLICA

Ad oggi sono attive molte campagne sulla salute respiratoria, quali ad esempio la *Healthy Lungs for Life* della *European Respiratory Society* (ERS) (<https://www.europeanlung.org/en/projects-and-research/projects/healthy-lungs-for-life/home/>), che mira a sensibilizzare l'opinione pubblica, gli operatori sanitari, i ricercatori ed i medici che operano nelle cure primarie, i pazienti, i responsabili delle politiche sanitarie e la popolazione sull'importanza della salute, attraverso un ampio *range* di eventi, progetti e attività promozionali. È opportuno che

le iniziative di sanità pubblica siano principalmente rivolte ad aumentare la consapevolezza individuale, elemento di forte contrasto al ruolo critico di quei co-fattori di rischio socio-economici che possono contribuire alla persistenza di alcune specifiche condizioni di maggiore vulnerabilità tipiche dell'età pediatrica, con particolare attenzione ai soggetti affetti da malattie respiratorie croniche (figura 1).

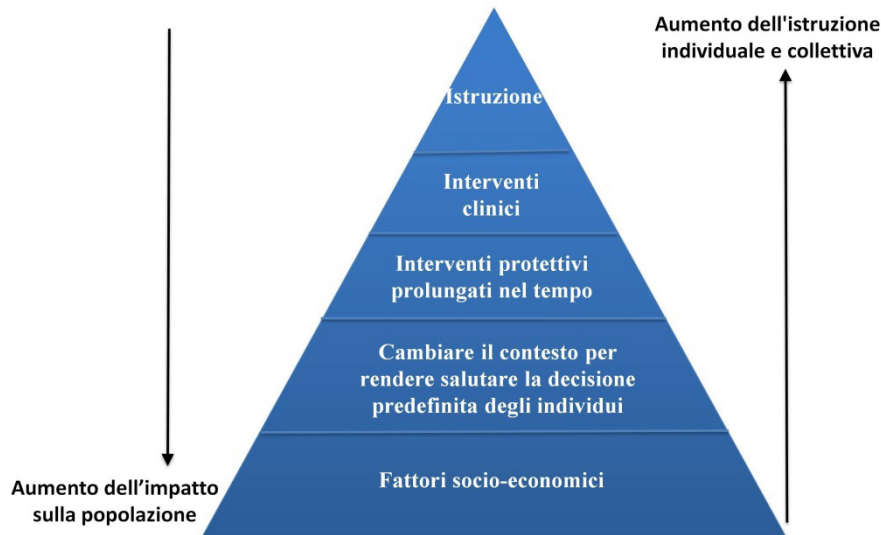


Fig. 1: La piramide dell'impatto sulla salute.

La Sesta Conferenza Ambiente e Salute dell'OMS della Regione EURO, tenutasi a Ostrava (Repubblica Ceca) il 13-15 giugno 2017, ha incluso l'*air quality* tra le priorità di azione, riconoscendo che l'esposizione ad inquinanti ambientali è un pericolo per la salute che impatta maggiormente su gruppi di popolazione vulnerabili e socialmente svantaggiati, contribuendo ad aumentarne le diseguglianze (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/341944/OstravaDeclaration_SIGNED.pdf).

Il miglioramento delle azioni volte a raggiungere e mantenere i valori della linea guida della qualità dell'aria dell'OMS è stato raccomandato al fine di migliorare la qualità dell'aria esterna ed interna, proteggere e promuovere la salute ed il benessere di tutte le persone e prevenire le morti premature e le malattie conseguenti all'esposizione ambientale ad inquinanti, con particolare attenzione alla prevenzione dell'asma del bambino.

È stata sottolineata la necessità di implementare la sorveglianza sanitaria e la gestione delle malattie legate all'inquinamento atmosferico, utilizzando la raccolta di dati per ottenere una stima più precisa dell'impatto sulla salute. Inoltre, è stata ribadita l'opportunità di fornire formazione e di facilitare la ricerca sulla qualità dell'aria e la salute. Riguardo l'AAP è stato raccomandato di includere le linee guida sulla qualità dell'aria OMS nei processi di sviluppo e/o nell'aggiornamento degli standard nazionali di qualità dell'aria e nelle politiche di gestione della qualità dell'aria. Riguardo l'HAP è stata ripetuta la necessità di ridurre l'inquinamento dell'aria in ambienti indoor causato dall'uso di fonti di combustione interna (biomassa), dal riscaldamento, da ETS, dalla ventilazione inadeguata e dalla presenza di muffa e prodotti chimici. Tale riduzione dovrebbe essere raggiunta promuovendo e applicando energia pulita, ventilazione adeguata e le misure descritte nella Framework Convention on Tobacco Control dell'OMS.

In questo contesto, si inseriscono le recenti raccomandazioni sull'uso della sigaretta elettronica (*e-cig*) nei giovani, rilasciate da *Forum of International Respiratory Societies* dell'ERS (20). In esse si ribadisce la necessità di promuovere la ricerca per conoscerne i pericoli da esposizione e di considerare l'*e-cig* come un prodotto a base di tabacco e quindi di sottoporla a specifica regolamentazione e di vietare la pubblicità, la vendita ai giovani, l'utilizzo di aromattizzanti e l'uso in ambienti *indoor*, parchi e luoghi pubblici in cui sono presenti bambini.

La prima *Global Conference on Air Quality and Health* tenutasi a Ginevra dal 30 ottobre al 1 novembre 2018 (<https://www.who.int/airpollution/events/conference/en/>) ha confermato che l'inquinamento atmosferico è un *killer* silenzioso che uccide ogni anno oltre 7 milioni di persone in tutto il mondo ed è la seconda causa principale di malattia non trasmissibile con impatti sanitari così rilevanti da non poter essere più sottovalutati ed è quindi necessario trovare soluzioni a lungo termine per migliorare la qualità dell'aria, poiché le prove attuali sui benefici degli interventi personali (maschere e purificatori d'aria) sono discordanti. Per controllare gli effetti di AAP e HAP è stato raccomandato di colmare le lacune in termini di dati, conoscenze e competenze, rafforzare la legislazione e sostenere le azioni politiche di applicazione delle buone pratiche per la diminuzione degli effetti sulla salute e del carico di malattia, soprattutto nel gruppo di popolazione con la maggiore vulnerabilità, rappresentato dai bambini. Per HAP si raccomanda di utilizzare gli strumenti economici appropriati per facilitare il passaggio a combustibili e fonti di energia domestica più puliti ed evitare la persistente dipendenza da fonti energetiche da combustione, contrastando la condizione di povertà energetica (tabella 3).

Tab.3: Raccomandazioni per un mondo privo di inquinamento atmosferico e obiettivi per ridurre di due terzi il numero di morti da inquinamento atmosferico entro il 2030.

| |
|--|
| Affrontare l'inquinamento atmosferico richiede sforzi multisettoriali basati su sinergie tra salute umana, cambiamento climatico e priorità di crescita |
| La riduzione degli inquinanti atmosferici porterà a riduzioni delle concentrazioni di breve durata di inquinanti climatici come il black carbon, che contribuiscono alla mitigazione dei cambiamenti climatici |
| Rafforzare l'azione per proteggere le popolazioni più vulnerabili, in particolare i bambini |
| Proteggere le popolazioni a rischio ed in particolare le persone affette da malattie croniche |
| Sostenere le politiche urbane per migliorare la qualità dell'aria urbana |
| Migliorare l'istruzione focalizzando le azioni sui bambini target, le professioni mediche, i pazienti e la popolazione generale |
| Creare partenariati per una risposta globale condivisa e un'azione locale efficiente |
| Continuare a produrre evidenze scientifiche, in particolare su soluzioni efficaci e che risparmiano costi |

Fonte: "Global Conference on Air Quality and Health" tenutasi a Ginevra dal 30 ottobre al 1 novembre 2018 (<https://www.who.int/airpollution/events/conference/en/>), modificata.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, et al. *The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale*. Nature 2015; 525: 367-371.
- (2) World Health Organization. *Burden of disease from ambient air pollution for 2016. Summary of results. Version 2 May 2018*. World Health Organization; 2018 (<http://www.who.int/airpollution/data/en/>, accessed December 2018).
- (3) World Health Organization *Exposure to ambient air pollution from particulate matter for 2016. Summary of results*. World Health Organization; 2018 (<http://www.who.int/airpollution/data/cities/en/>, accessed December 2018).
- (4) Analitis A, Michelozzi P, D'Ippoliti D, et al. *Effects of heat waves on mortality: effect modification and confounding by air pollutants*. Epidemiology 2014; 25: 15-22.
- (5) Maio S, Baldacci S, Simoni M, et al. *Outdoor air pollution and respiratory health*. Textb Pulmon Critical Care Med 2017; 1109-1118.
- (6) Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, et al. *Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project*. Air Pollution and Health: a European Approach. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1860-1866.
- (7) Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, et al. *Short-term effects of PM₁₀ and NO₂ on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis*. Environ Health Perspect. 2010; 118: 449-457.
- (8) Fan J, Li S, Fan C, et al. *The impact of PM_{2.5} on asthma emergency department visits: a systematic review and meta-analysis*. Environ Sci Pollut Res Int 2016; 23: 843-850.
- (9) Ranzi A, Porta D, Badaloni C, et al. *Exposure to air pollution and respiratory symptoms during the first 7 years of life in an Italian birth cohort*. Occup Environ Med 2014; 71: 430-436.
- (10) Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, et al. *Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study*. Lancet 2007; 369: 571-577.
- (11) *The Global Asthma Report 2018*. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018. <http://globalasthmareport.org> pdf.
- (12) Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, et al. *Proportional Venn diagram and determinants of allergic respiratory diseases in Italian adolescents*. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 60-68.
- (13) Zheng XY, Ding H, Jiang LN, et al. *Association between air pollutants and Asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One 2015; 10: e0138146.
- (14) Simoni M, Maio S, Baldacci S, et al. *Risk factors for respiratory diseases: indoor air pollution*. Textb Pulmon Criti Care Med 2017; 1119-1129.
- (15) Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, et al. *Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence*. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 577-590.
- (16) Cibella F, Cuttitta G, Della Maggiore R, et al. *Effect of indoor nitrogendioxide on lung function in urban environment*. Environ Res 2015; 138: 8-16.
- (17) Ferrante G, Antona R, Malizia V, et al. *Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: a review of current evidence*. Allergy Asthma Proc 2014; 35: 454-461.
- (18) Quinto KB, Kit BK, Lukacs SL, et al. *Environmental tobacco smoke exposure in children aged 3-19 years with and without asthma in the United States, 1999-2010*. NCHS Data Brief 2013; 126: 1-8.
- (19) Rabinovitch N, Silveira L, Gelfand EW, et al. *The response of children with asthma to ambient particulate is modified by tobacco smoke exposure*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1350-1357.
- (20) Ferkol TW, Farber HJ, La Grutta S, et al. *Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies*. Eur Respir J 2018; 51: 1800278.

Quando sospettare la Discinesia Ciliare Primaria

When to suspect Primary Ciliary Dyskinesia

Maria Elisa Di Cicco, Martina Piras, Michele Rizzo, Diego Peroni, Massimo Pifferi
Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Corrispondenza: Di Cicco Maria Elisa - indirizzo e-mail: mariaelisa.dicicco@gmail.com

Riassunto: La discinesia ciliare primaria (DCP) è una malattia congenita, clinicamente e geneticamente eterogenea, caratterizzata da un deficit del trasporto muco-ciliare legato a una disfunzione delle ciglia respiratorie, con conseguenti infezioni ricorrenti/recidivanti a carico delle vie aeree e del parenchima polmonare e progressivo decadimento della funzione respiratoria. Si tratta di una condizione ancora ampiamente sottodiagnosticata e/o diagnosticata tardivamente a causa della scarsa conoscenza da parte degli operatori sanitari, della complessità dei test diagnostici e del fatto che i suoi segni e sintomi non sono specifici e variano nelle diverse epoche della vita. Tuttavia, è possibile individuare alcune caratteristiche della malattia, quali le alterazioni del *situs*, la tosse catarrale quotidiana e la rinorrea persistente, già nel periodo perinatale. Pertanto, il neonatologo e il pediatra di famiglia devono conoscerle per poter identificare precocemente i bambini da inviare allo specialista o al centro di riferimento per la DCP, allo scopo di eseguire gli accertamenti diagnostici ed intraprendere quanto prima i trattamenti necessari per rallentare la progressione della malattia. Lo score predittivo PICADAR, di recente introduzione, può supportare i clinici in questa fase, permettendo di quantificare la probabilità di essere di fronte a un soggetto affetto da DCP sulla base delle risposte a 7 *items* di un semplice questionario.

Parole chiave: discinesia ciliare primaria, sindrome di Kartagener, PICADAR.

Summary: primary ciliary dyskinesia (PCD) is a congenital, clinically and genetically heterogeneous disease due to abnormal structure and/or function of cilia, with impaired mucociliary transport leading to recurrent respiratory infections and progressive loss of lung function. PCD is both underdiagnosed and diagnosed too late, due to unawareness of the condition by physicians, the complexity of diagnostic tests and the fact that signs and symptoms are nonspecific and may vary according to the age of the patients. However, some pointers of the disease, such as laterality defects, daily wet cough and persistent rhinorrhea, may be already noticed in the perinatal period. Therefore, the neonatologist and the pediatrician must know them to identify the children who should be sent to the specialist or to a reference center for PCD, in order to perform the diagnostic tests and start the related treatments as soon as possible to slow down the progression of the disease. The recently introduced PICADAR predictive score can support clinicians in this phase, allowing to quantify the probability of a subject to be affected by PCD, based on the answers to 7 items of a simple questionnaire.

Key words: primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, PICADAR

INTRODUZIONE

La Discinesia Ciliare Primaria (DCP) è una malattia congenita, clinicamente e geneticamente eterogenea, caratterizzata da un deficit del trasporto muco-ciliare legato a una disfunzione delle ciglia respiratorie (associata o meno ad un difetto della loro ultrastruttura), con conseguenti infezioni ricorrenti/recidivanti a carico delle vie aeree e del parenchima polmonare e progressivo decadimento della funzione respiratoria (1). Si tratta di una patologia rara, ad oggi ancora ampiamente sottodiagnosticata, con una prevalenza stimata di circa 1:16,000. Inoltre, la diagnosi di questa condizione è solitamente tardiva; infatti, una *survey* internazionale realizzata in Europa nel 2010 da una *Task Force* dell'*European Respiratory Society* (ERS), che ha coinvolto 223 centri di 26 nazioni diverse, raccogliendo retrospettivamente le informazioni riguardanti più di 1000 pazienti di età inferiore a 20 anni, ha mostrato che l'età mediana alla diagnosi è di circa 5.3 anni. Nei soggetti con *situs viscerum inversus* (SVI), in cui la diagnosi viene spesso posta nel primo anno di vita, l'età alla diagnosi è risultata inferiore rispetto ai soggetti con *situs solitus* (3.5 *versus* 5.8 anni, $p < 0.001$) (2). La DCP, dunque, è una condizione che viene diagnosticata poco e tardi, per lo più a causa della scarsa conoscenza della malattia

da parte degli operatori sanitari (la malattia è stata infatti descritta relativamente di recente, con i primi *case reports* pubblicati agli inizi del '900, mentre il riconoscimento dell'alterazione del movimento ciliare quale causa della malattia risale agli anni '70), ma anche di un iter diagnostico che, ancora oggi, si avvale di esami complessi e disponibili solo in pochi centri (1, 3) Infine, il sospetto clinico può non insorgere in quanto i sintomi non sono specifici, le manifestazioni cliniche possono variare con l'età dei pazienti e lo spettro di gravità della malattia è molto ampio (4). Tuttavia, è possibile individuare alcune caratteristiche della malattia già nelle prime epoche della vita. Pertanto, il neonatologo e il pediatra di famiglia devono conoscerle per poter identificare i bambini da inviare precocemente allo specialista o al centro di riferimento per la DCP, allo scopo di eseguire gli accertamenti diagnostici ed intraprendere i trattamenti necessari per rallentare la progressione della malattia.

SEGNI E SINTOMI UTILI PER PORRE IL SOSPETTO DI DCP

I segni e i sintomi della DCP sono classicamente suddivisi, a seconda dell'epoca di insorgenza, in sintomi tipici del periodo neonatale, dell'età pediatrica e dell'età adulta (tabella 1).

Tab. 1 : Tabella riassuntiva delle manifestazioni cliniche della DCP (modificato da 5).

| Indicatori generici | Epoca prenatale | Epoca neonatale | Età pediatrica | Età adulta |
|--|---|--|--|--|
| Alterazioni del <i>situs</i> (Situs Viscerum Inversus, Situs Ambiguus) Storia personale o familiare di ciliopatia (ad esempio, retinite pigmentosa, sindrome di Joubert, ecc) | Alterazioni del <i>situs</i> rilevate ai controlli ecografici Diagnosi genetica prenatale in famiglie con altri bambini o soggetti affetti | Rinorrea dalla nascita Distress respiratorio senza causa apparente in un neonato a termine Alterazioni del <i>situs</i> Cardiopatia congenita complessa, specialmente se associata a un difetto della lateralità Diagnosi di DCP in un altro membro della famiglia | Tosse catarrale o produttiva cronica Asma "atipico", che non risponde ai comuni trattamenti Bronchiectasie "idiopatiche" Rinosinusite (rara la poliposi nasale) Agenesia di uno o più seni paranasali (tenendo conto dello sviluppo di ciascun seno a seconda dell'età) Otite media acuta ricorrente; otite media effusiva persistente Otorrea prolungata dopo il posizionamento di drenaggi transtimpanici Diagnosi di DCP in un altro membro della famiglia | Progressione dei segni e dei sintomi esorditi in età pediatrica Infertilità maschile e subfertilità femminile |

Alcune caratteristiche possono far pensare a questa condizione già in epoca prenatale (5).

- Epoca prenatale

Il sospetto di DCP può essere posto nel periodo prenatale nei casi in cui sia identificata ecograficamente la presenza di SVI, ovvero la disposizione specularmente opposta degli organi asimmetrici toraco-addominali, presente nel 50% circa dei pazienti (2); tuttavia, soltanto il 25%

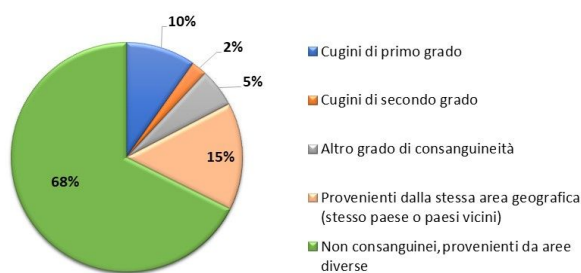


Fig. 1: Grado di consanguineità dei genitori di 185 pazienti diagnosticati dal 2008 al 2018 presso il Centro di Riferimento per la diagnosi, il follow up e il trattamento della Discinesia Ciliare Primaria/Sindrome di Kartagener della Regione Toscana (U.O. Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana).

di SVI e DCP, tutti i bambini nati con questa caratteristica dovrebbero essere sottoposti ai test diagnostici (1, 5).

Il 6-12% dei soggetti con DCP presenta un'alterazione parziale del *situs* (*situs ambiguus* - SA) (9-11). Allo spettro delle numerose anomalie poste a metà tra SVI e *situs solitus* viene spesso attribuito il nome di *eterotassia*, termine con cui in realtà si dovrebbero indicare solo condizioni di SA associato a una cardiopatia congenita complessa. A questo proposito, nella DCP con SA le cardiopatie congenite complesse sono circa 200 volte più frequenti che nel soggetto sano con SA (1:50 nella DCP *versus* 1:10.000 nella popolazione generale) (9-11). È quindi necessario pensare alla DCP nei soggetti con sintomi respiratori cronici e una cardiopatia congenita ed, analogamente, sottoporre i pazienti con DCP ad un'accurata valutazione cardiologica, soprattutto se presentano un SA. Inoltre, tenendo presente l'ereditarietà della condizione, è opportuno valutare con attenzione i soggetti con storia familiare positiva e indagare l'eventuale consanguineità dei genitori (5). In una nostra casistica di 185 pazienti affetti da DCP, il 10% dei casi aveva genitori cugini di primo grado, il 2% di secondo grado, il 5% con un altro grado di parentela e il 15% provenienti dalla stessa area geografica e/o da piccoli paesi limitrofi (figura 1).

- Manifestazioni cliniche nel neonato

Nel periodo neonatale il sospetto di DCP dovrebbe sempre insorgere in presenza di un neonato con ostruzione nasale e/o rinorrea persistente con secrezione densa presenti sin dai primi giorni di vita (1). Tale caratteristica è molto rara nel neonato sano, al punto da essere ritenuta da alcuni autori patognomica di DCP (12). Inoltre, il 75-80% dei neonati nati a termine con DCP presentano *distress* respiratorio senza causa apparente, verosimilmente a causa della ritardata eliminazione del liquido amniotico dalle vie aeree per l'alterazione della clearance muco-ciliare (13). In questi bambini il *distress*, caratterizzato da dispnea con tachipnea, tosse e ipossiemia, è solitamente attribuito ad una polmonite neonatale, mentre nel soggetto sano la diagnosi più comune è la tachipnea transitoria del neonato. Inoltre, rispetto al neonato sano, nella DCP il *distress* respiratorio richiede più spesso e più a lungo ossigenoterapia (15.2 *versus* 0.8 giorni; $p < 0.01$) ed ha esordio più tardivo (12 *versus* 1 ora; $p < 0.001$) e la radiografia del torace dimostra per lo più un addensamento a carico del lobo superiore o medio (13). Secondo lo studio di Mallowney T et al, l'associazione di SVI, addensamento polmonare e necessità di ossigeno per più di 2 giorni ha una sensibilità dell'87% e una specificità del 96% per la diagnosi di DCP (13).

- Manifestazioni cliniche nel bambino

Dopo il periodo neonatale le manifestazioni cliniche della DCP sono legate all'interessamento di tutti i distretti dell'apparato respiratorio. La caratteristica principale è la tosse catarrale quotidiana, presente in tutti i pazienti, che insorge nei primi mesi o anni di vita e che, talora, può non essere riportata, dal momento che i bambini e i loro genitori sono talmente abituati

dei soggetti con SVI è affetto da DCP (2). Tale anomalia è legata al ruolo delle ciglia presenti nelle prime fasi di sviluppo dell'embrione. Si tratta di un tipo particolare di ciglia mobili, prive della coppia centrale di microtubuli, caratterizzate da un movimento di tipo circolare, che produce un flusso sinistrorso di fattori di trascrizione (6-8). Nei soggetti con DCP, ad eccezione di coloro in cui la malattia è sostenuta da un'alterazione della coppia centrale, tale movimento può essere alterato, rendendo la disposizione degli organi del tutto casuale, come dimostrano coppie di gemelli omozigoti affetti da DCP di cui solo uno con SVI. In considerazione della frequente associazione

da ritenerla una caratteristica “normale” (14). Nel tempo, alla tosse catarrale si può associare l’espettorazione di muco, evento che è da ritenere sempre patologico in età pediatrica. Il muco espettorato è denso e solitamente di colore bianco-giallastro, ma, soprattutto nel bambino più grande e in caso di riacutizzazione infettiva, può assumere le caratteristiche di muco-pus e aumentare in quantità tali da provocare una broncorrea (figura 2a). Nei soggetti con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* il muco può presentare colore verdastro.

I bambini con DCP vanno tipicamente incontro a infezioni ricorrenti a carico delle vie aeree inferiori, soprattutto in età prescolare, sviluppando bronchiti con o senza broncostruzione che possono evolvere in broncopolmoniti. Tuttavia, in alcuni casi all’anamnesi manca una storia di broncopolmoniti ricorrenti a causa del ricorso precoce agli antibiotici per il trattamento delle infezioni delle vie aeree superiori (12, 15).

In alcuni bambini la presenza di una broncostruzione ricorrente (provocata in parte dal ristagno del muco nelle vie aeree) e non responsiva ai comuni trattamenti antiastmatici induce spesso gli operatori sanitari a etichettare questi soggetti come affetti da asma grave. È necessario sottolineare che, sebbene la broncostruzione possa essere effettivamente evidenziata e confermata anche alla spirometria oltre che dalla clinica, in questi soggetti di solito non è presente la reversibilità tipica dell’asma bronchiale (“*non tutto ciò che fischia è asma*”) e che un’anamnesi accurata permette di non incorrere in questo errore nella stragrande maggioranza dei casi (16).

Il ricorrere delle infezioni a carico delle vie aeree inferiori e la conseguente flogosi bronchiale portano, nel tempo, allo sfiancamento delle pareti bronchiali con la comparsa di multiple bronchiectasie, che, a loro volta, causano ulteriore ristagno di muco, instaurando un circolo vizioso che determina la progressione del danno polmonare. Le bronchiectasie possono esordire in età pediatrica interessando, secondo alcune casistiche, il 50% circa dei soggetti, ma nel tempo progrediscono in numero e gravità, venendo poi rilevate nel 100% dei pazienti adulti (17). I lobi polmonari più interessati dalle bronchiectasie sono il medio e gli inferiori, mentre il coinvolgimento dei superiori si verifica solo tardivamente e nelle forme più gravi di malattia, a differenza di quanto avviene nella fibrosi cistica, nella quale i pazienti presentano precocemente un interessamento a carico di tutto il parenchima polmonare (18). In età pediatrica, il lobo maggiormente interessato dalle bronchiectasie è il medio, che rappresenta quindi la prima sede di localizzazione. Ciò si verifica in quanto il bronco lobare medio è il bronco più lungo, più stretto e più orizzontale, caratteristiche che facilitano il ristagno di muco a questo livello (19).

Nella DCP il ricorrere delle infezioni interessa anche le vie aeree superiori. Ad esempio, è estremamente comune il coinvolgimento dell’orecchio medio a causa dell’alterazione delle ciglia presenti nelle tube di Eustachio, condizione che facilita l’insorgenza di otiti medie acute ricorrenti nelle prime epoche della vita (20). Successivamente, con la crescita del bambino, la tuba diventa meno orizzontale e aumenta di diametro e, di conseguenza, le otiti medie acute diventano via via meno frequenti. Tuttavia, nella DCP è ancora più comune la presenza dell’otite media effusiva, con il riscontro di versamento cronico endotimpanico che causa una ipoacusia trasmissiva anche in età adulta.

In un recente studio Kreicher KL et al hanno valutato 56 bambini con DCP sottoposti al primo esame audiometrico in media a 7.4 anni, dimostrando che l’ipoacusia è molto più frequente di quanto ritenuto in passato, interessando il 75% dei soggetti studiati (66.6% bilaterale) (21). Inoltre, tale studio ha confermato che il deficit uditivo è prevalentemente di natura trasmissiva e di grado lieve-moderato e che nel 78% dei casi non risponde al posizionamento di drenaggi transtimpanici (questi ultimi possono essere addirittura controproducenti, causando una prolungata otorrea). Tuttavia, il 30% dei soggetti studiati aveva un’ipoacusia neurosensoriale (pura o associata all’ipoacusia di conduzione), probabilmente a causa dell’alterazione delle ciglia presenti nella coclea.

Per quanto riguarda l’interessamento del distretto rinosinusale, all’ostruzione nasale e alla rinorrea cronica (figura 2b) si può associare, già in età pediatrica, la sinusite, che alla tomogra-



Fig. 2 - a) Campione di espettorato di un paziente adolescente in corso di riacutizzazione infettiva (broncorrea). b) Rinorrea in un paziente in età scolare in condizioni di stabilità clinica.

fia computerizzata (TC) dei seni paranasali ha le caratteristiche di una pansinusite cronica. Si tratta di una caratteristica talmente tipica della DCP da far ritenere la diagnosi improbabile nei casi in cui la TC risulti negativa (12).

Nel 10% dei bambini si associa anche la poliposi nasale, che è comunque più tipica dell'età adulta (75%). Di frequente riscontro alla TC dei seni paranasali nei soggetti con DCP è anche l'agenesia e/o l'ipoplasia dei seni frontali e sfenoidali (73% dei soggetti con DCP *versus* 38% dei soggetti con discinesia ciliare secondaria, $p = 0.002$) (22).

Recentemente il nostro gruppo ha valutato anche l'olfatto dei pazienti con DCP e sinusite dimostrata alla TC dei seni paranasali. In questi pazienti non solo l'ipo/anosmia è risultata significativamente più frequente rispetto ai soggetti con sinusite da altra causa ($p < 0.0001$), ma, a parità di gravità della sinusite, il grado di deficit dell'olfatto è risultato peggiore, facendo ritenere probabile che in questa condizione si possa verificare un coinvolgimento primario dei recettori presenti sulle ciglia dei neuroni olfattivi (23).

Infine, sebbene si tratti di una caratteristica rara, nel bambino non bisogna sottovalutare la presenza di idrocefalo o di una ventricolo-megalia (talvolta transitoria ed esclusiva dell'epoca prenatale), legati alla ridotta circolazione del liquor per l'interessamento delle ciglia dell'ependima.

- Manifestazioni cliniche nell'adulto

Nel soggetto adulto, oltre alle caratteristiche già descritte per l'età pediatrica, che avranno subito nel tempo una progressione, è importante ricercare la presenza dell'ippocratismo digitale, quale indice di severità del danno polmonare, e valutare attentamente l'anamnesi riproduttiva. Infatti, per la presenza di assonemi ciliari nella coda degli spermatozoi e di ciglia mobili nei dotti efferenti e nella mucosa delle tube di Falloppio, nella metà dei soggetti di sesso maschile può essere presente infertilità legata all'astenozoospermia o all'azoospermia (8), mentre nei soggetti di sesso femminile è descritto uno stato di sub-fertilità per l'elevato rischio di una gravidanza ectopica. A questo proposito, in un recente studio retrospettivo, sono stati valutati 78 soggetti adulti (range di età, 18-77 anni) con un *follow up* mediano di 8.1 anni (range, 3.7-12.6) (24). Di questi, 39 (24 maschi) avevano provato ad avere un figlio nel periodo di *follow up*, 20 (10 maschi) avevano concepito i figli senza ricorrere alle tecniche di riproduzione assistita ed i restanti soggetti avevano fatto ricorso a tali tecniche per la presenza di ipo/infertilità. Tuttavia, nessuna donna è andata incontro a una gravidanza ectopica, suggerendo che tale manifestazione sia molto meno frequente di quanto ritenuto in passato.

- Le ciliopatie

Nella DCP, a seconda del tipo di mutazione genetica in causa, possono essere interessate ciglia di distretti diversi dall'apparato respiratorio, facendo sostenere da parter di alcuni autori che la DCP possa essere considerata una malattia sistemica. Le ciglia, infatti, sono presenti in tutti gli organi del corpo umano, con caratteristiche e funzioni diverse (8, 25).

Recentemente è sorto un grande interesse rispetto a queste strutture, le cui alterazioni sono

alla base di numerose malattie genetiche, denominate complessivamente “ciliopatie” (25, 26). In particolare, l’interessamento delle ciglia non mobili, ovvero quelle che svolgono il ruolo di recettori sensoriali a livello di molti distretti, può causare molte sindromi complesse, come la sindrome di Bardet-Biedl e la sindrome di Joubert. In questi pazienti è quindi necessario pensare all’associazione con la DCP nel caso in cui siano presenti sintomi respiratori cronici (12).

COME ORIENTARSI TRA LE MANIFESTAZIONI DELLA DCP

L’eterogeneità della clinica della DCP, con diverse associazioni di segni e sintomi, ciascuno dei quali con prevalenza incerta (27) e fenotipi che variano da molto lievi a estremamente gravi, con insufficienza respiratoria grave e necessità di trapianto polmonare in epoca giovane-adulta, è legata al fatto che i geni in causa in questa condizione sono moltissimi. Ad oggi ne sono stati descritti 40, ma si stima che possano essere più di mille considerando il numero di proteine coinvolte nella struttura, nella funzione, nell’assemblaggio e nella manutenzione delle ciglia (28).

In attesa che gli studi in corso sulla correlazione genotipo-fenotipo ci permettano di interpretare al meglio questi aspetti e di impostare trattamenti personalizzati, allo scopo di identificare precocemente i soggetti che dovrebbero essere sottoposti agli accertamenti diagnostici, alcuni gruppi di ricerca hanno analizzato le diverse combinazioni delle manifestazioni cliniche. Negli Stati Uniti, ad esempio, in bambini e adolescenti sono state valutate la specificità e la sensibilità per la diagnosi di DCP dell’associazione del *distress* respiratorio neonatale, della tosse catarrale cronica, dell’ostruzione nasale ad insorgenza precoce e dei difetti della lateralità, caratteristiche inserite recentemente tra i criteri diagnostici nelle linee guida dell’*American Thoracic Society* (3). La migliore combinazione di sensibilità e specificità è stata ottenuta in presenza di almeno due di queste caratteristiche (15, 29).

In Europa è stato invece realizzato e validato su una casistica pediatrica e di soggetti adulti un vero e proprio *score* predittivo, denominato PICADAR (*PrImary CiliAry Dyskinesia Rule*). Esso può essere calcolato esclusivamente nei soggetti con tosse catarrale quotidiana insorta precocemente (condizione indispensabile per il sospetto diagnostico di DCP) e prevede la compilazione di un questionario contenente 7 domande, ottenendo un punteggio massimo di 14, che rappresenta il risultato della somma dei punteggi relativi ai seguenti *items*: 1) nascita a termine (2 punti); 2) sintomi respiratori neonatali (2 punti); 3) ricovero in terapia intensiva neonatale (2 punti); 4) difetto della lateralità (4 punti); 5) cardiopatia congenita (2 punti); 6) rinite cronica (1 punto); 7) otiti ricorrenti e/o ipoacusia (1 punto) (tabella 2).

| Tab. 2: Questionario per il calcolo dello score PICADAR (modificato da 30). | | |
|--|---|------------------|
| Il paziente ha una storia di tosse catarrale quotidiana insorta nella prima infanzia? | SI: completare il questionario NO: STOP, non procedere con il questionario | |
| Domanda | Risposta | Punteggio |
| Il paziente è nato a termine oppure no? | A termine | 2 |
| Ha presentato sintomi respiratori nel periodo neonatale (tachipnea, tosse, polmonite, ecc)? | Sì | 2 |
| È stato ricoverato in terapia intensiva neonatale? | Sì | 2 |
| Ha un’alterazione della lateralità (situs inversus o eterotassia)? | Sì | 4 |
| Ha un difetto cardiaco congenito? | Sì | 2 |
| Ha una rinite persistente? | Sì | 1 |
| Ha presentato sintomi cronici a carico dell’orecchio o alterazioni dell’udito? | Sì | 1 |
| Punteggio totale: | | |

Il punteggio viene poi utilizzato per valutare la probabilità della diagnosi su un’apposita curva. Il punteggio con migliore combinazione di valori di sensibilità e specificità è risultato essere pari a 5 (30). I pazienti con un punteggio ≥ 10 hanno $> 90\%$ di probabilità di risultare positivi ai test

diagnostici. In considerazione della facilità di utilizzo del questionario e della sua buona accuratezza, il PICADAR è stato inserito nelle recenti linee guida ERS per la diagnosi di DCP (1).

CONCLUSIONI

La DCP è una malattia genetica rara caratterizzata da un progressivo decadimento della funzionalità respiratoria. Sebbene i segni e i sintomi non siano specifici, è essenziale conoscere le sue manifestazioni cliniche per individuare precocemente i soggetti da sottoporre agli accertamenti diagnostici, allo scopo di intraprendere quanto prima i relativi trattamenti e, di conseguenza, rallentare il declino funzionale (31). Il pediatra di libera scelta dovrebbe approfondire la storia clinica dei bambini con tosse catarrale cronica ed escludere le cause più comuni, ma di fronte al sospetto diagnostico di DCP, supportato eventualmente dal punteggio PICADAR, è fondamentale che i pazienti vengano inviati rapidamente allo specialista pneumologo pediatra o al centro di riferimento per la diagnosi di DCP (32). In attesa del completamento dell'iter diagnostico, il pediatra dovrà anche assicurarsi che il paziente venga sottoposto alle vaccinazioni e dovrà trattare tempestivamente le riacutizzazioni infettive. Il centro di riferimento, a sua volta, dovrà seguire in *follow up* i soggetti in cui, nonostante un fenotipo fortemente sospetto, non si sia giunti alla diagnosi, richiamandoli nel momento in cui dovessero rendersi disponibili nuovi test.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Allegra L, Della Patrona S, Petrigli G. *Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases*. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 207: 385-401.
- (2) Liang J, Jiang D, Noble PW. *Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases*. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 97: 186-203.
- (3) Garantziotis S, Brezina M, Castelnovo P, et al. *The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 310: 785-795.
- (4) Jackson DG. *Immunological functions of hyaluronan and its receptors in the lymphatics*. *Immunol Rev* 2009; 230: 216-231.
- (5) McDonald B, McAvoy EF, Lam F, et al. *Interaction of CD44 and hyaluronan is the dominant mechanism for neutrophil sequestration in inflamed liver sinusoids*. *J Exp Med* 2008; 205: 915-927.
- (6) Cantor JO, Nadkarni PP. *Hyaluronan: the Jekyll and Hyde molecule*. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 257-260.
- (7) Marcuzzo AV, Tofanelli M, Boscolo Nata F, et al. *Hyaluronate effect on bacterial biofilm in ENT district infections: a review*. *APMIS* 2017; 125: 763-772.
- (8) Casale M, Moffa A, Sabatino L, et al. *Hyaluronic Acid: Perspectives in Upper Aero-Digestive Tract. A Systematic Review*. *PLoS One* 2015; 10: e0130637.
- (9) Macchi A, Castelnovo P, Terranova P, et al. *Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 127-135.
- (10) Pignataro L, Marchisio P, Ibba T, et al. *Topically administered hyaluronic acid in the upper airway: A narrative review*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018; 32: 2058738418766739.
- (11) Montella S, Cantone E, Maglione M et al. *Sodium hyaluronate improves quality of life and nasal endoscopy features in preschool children with upper respiratory tract infections*. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016; 30: 303-308.
- (12) Venge P, Pedersen B, Hakansson L, et al. *Subcutaneous administration of hyaluronan reduces the number of infectious exacerbations in patients with chronic bronchitis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 312-316.
- (13) Cantor JO, Cerreta JM, Armand G, et al. *Further investigation of the use of intratracheally administered*

- hyaluronic acid to ameliorate elastase-induced emphysema*. *Exp Lung Res* 1997; 23: 229-244.
- (14) Cantor JO, Cerreta JM, Ochoa M, et al. *Therapeutic effects of hyaluronan on smoke-induced elastic fiber injury: does delayed treatment affect efficacy?* *Lung* 2011; 189: 51-56.
- (15) Takahashi A, Majumdar A, Parameswaran H, et al. *Proteoglycans maintain lung stability in an elastase-treated mouse model of emphysema*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 51: 26-33.
- (16) Cantor J, Ma S, Turino G. *A pilot clinical trial to determine the safety and efficacy of aerosolized hyaluronan as a treatment for COPD*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2747-2752.
- (17) Liang J, Jiang D, Jung Y, et al. *Role of hyaluronan and hyaluronan binding proteins in human asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 403-411.
- (18) Kunz LI, van Rensen EL, Sterk PJ. *Inhaled hyaluronic acid against exercise-induced bronchoconstriction in asthma*. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 286-291.
- (19) Petrigli G, Allegra L. *Aerosolised hyaluronic acid prevents exercise-induced bronchoconstriction, suggesting novel hypotheses on the correction of matrix defects in asthma*. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 166-171.
- (20) Telenga ED, Kerstjens HA. *Effect of inhaled hyaluronic acid (HA) on exercised induced bronchoconstriction (EIB)*. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 430.
- (21) Lazrak A, Creighton J, Yu Z, et al. *Hyaluronan mediates airway hyperresponsiveness in oxidative lung injury*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308: 891-903.
- (22) Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. *A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis*. *N Engl J Med* 2006; 354: 229-240.
- (23) Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, et al. *Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis*. *Adv Ther* 2010; 27: 870-878.
- (24) Ros M, Casciaro R, Lucca F, et al. *Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27: 133-177.
- (25) Furnari ML, Termini L, Traverso G, et al. *Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, double-blind, controlled study*. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6: 315-322.
- (26) Gavina M, Luciani A, Vilella VR, et al. *Nebulized hyaluronan ameliorates lung inflammation in cystic fibrosis mice*. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 761-771.
- (27) Lamas A, Marshburn J, Stober VP, et al. *Effects of inhaled high-molecular weight hyaluronan in inflammatory airway disease*. *Respir Res* 2016; 17: 123.
- (28) Brivio A, Conese M, Gambazza S, et al. *Pilot Randomized Controlled Trial Evaluating the Effect of Hypertonic Saline With and Without Hyaluronic Acid in Reducing Inflammation in Cystic Fibrosis*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016; 29: 482-489.
- (29) Kellett F, Robert NM. *Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis*. *Respir Med* 2011; 105: 1831-1835.
- (30) Máiz L, Girón RM, Prats E, et al. *Addition of hyaluronic acid improves tolerance to 7% hypertonic saline solution in bronchiectasis patients*. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12: 1753466618787385.
- (31) Hart A, Sugumar K, Milan SJ, et al. *Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD00299.
- (32) Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. *Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and metaanalysis*. *Respirology* 2017; 22: 1084-1092.
- (33) Herrero-Cortina B, Alcaraz V, Vilaró J, et al. *Impact of Hypertonic Saline Solutions on Sputum Expectoration and Their Safety Profile in Patients with Bronchiectasis A Randomized Crossover Trial*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; 31: 281-289.

Indicazioni alla Ventilazione Non Invasiva in Pediatria

Indications of Non Invasive Ventilation in Children

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Serena Soldini, Renato Cutrera

Unità Operativa Semplice Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine

Unità Operativa Complessa Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Corrispondenza: Martino Pavone email: martino.pavone@opbg.net

Riassunto L'insufficienza respiratoria cronica può essere causata da differenti condizioni, quali deficit di pompa muscolare, insufficienza d'organo polmonare e disordini del controllo centrale della respirazione. Questi fattori possono talvolta essere associati tra loro in proporzione variabile e il sonno, soprattutto REM, può essere un fattore peggiorativo. La ventilazione non invasiva (NIV) può essere istituita acutamente o in elezione. Esistono consolidate esperienze internazionali circa l'uso della NIV a lungo termine e i dati sono unanimi nel considerare le malattie neuromuscolari tra le principali indicazioni.

Parole chiave: ventilazione non invasiva, apnee ostruttive nel sonno, atrofia muscolare spinale, distrofia muscolare di Duchenne.

Summary: Chronic respiratory failure can be caused by different conditions, such as muscle pump deficiency, lung failure and central disorders of respiratory control. These factors can sometimes be associated with each other in a variable proportion. Sleep, especially the REM stage, can be a worsening factor. Non-invasive ventilation (NIV) can be started acutely or in election. There are consolidated international experiences on the use of long-term NIV and data are unanimous in considering neuromuscular diseases among the main indications.

Key words: non invasive ventilation, obstructive sleep apnea, spinal muscular atrophy, Duchenne muscular dystrophy.

INTRODUZIONE

L'insufficienza respiratoria cronica (IRC) può essere causata da differenti condizioni, tra cui il deficit di pompa muscolare, l'insufficienza d'organo polmonare ed i disordini del controllo centrale della respirazione (figura 1). Tali fattori causali possono talvolta essere associati tra loro in proporzione variabile (1).

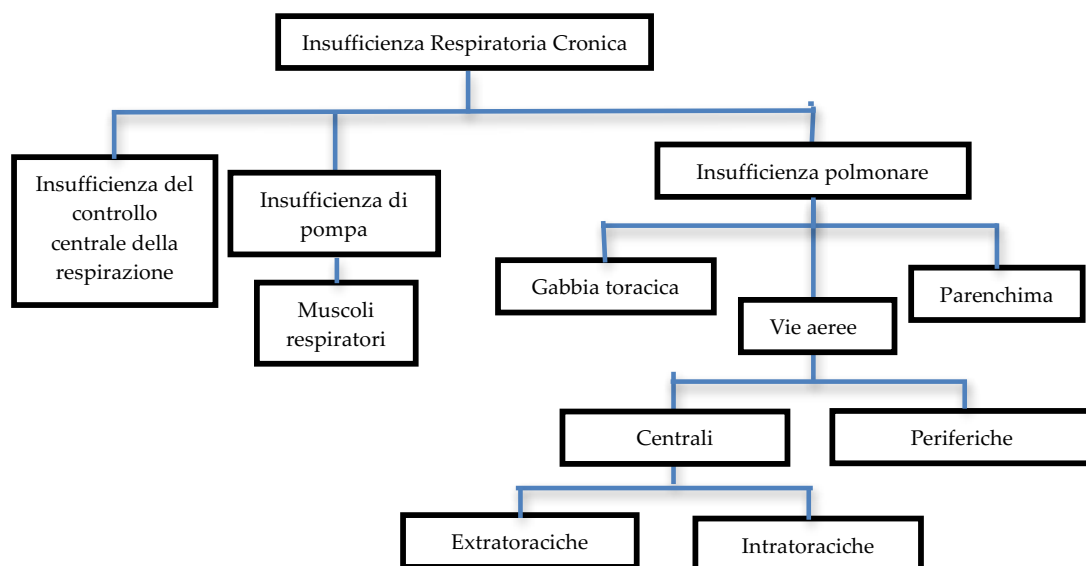


Fig. 1 Principali fattori causanti insufficienza respiratoria cronica

Le modificazioni del *pattern* respiratorio durante il sonno possono rappresentare un fattore che può slantentizzare o peggiorare problematiche respiratorie subcliniche o asintomatiche.

Il sonno, infatti, determina una riduzione dell'attività dei centri di controllo della respirazione attraverso una depressione del *drive* ventilatorio e della sensibilità dei chemocettori (2, 3), contemporaneamente ad una riduzione della *performance* dei muscoli respiratori, soprattutto di quelli intercostali e di quelli che controllano il tono delle vie aeree superiori, conservando relativamente la funzione diaframmatica.

Anche la meccanica respiratoria è coinvolta, con riduzione dei volumi polmonari (in particolare della capacità funzionale residua), aumento delle resistenze delle vie aeree ed alterazioni regionali del rapporto ventilazione-perfusione (2).

Il sonno REM è un ulteriore challenge per la respirazione, poiché caratterizzato da un'ulteriore riduzione, seppur ciclica e quindi intermittente, della funzione respiratoria in tutte le componenti già descritte. L'ipercapnia, nel caso dell'IRC associata a disordine della ventilazione, insorge in modo progressivo (3). Inizialmente, è esclusivamente notturna e presente solo nelle fasi di sonno REM (ipercapnia intermittente), ma successivamente, con il progredire dell'IRC, tende ad estendersi anche alle fasi di sonno non-REM (NREM) (ipoventilazione notturna) (3).

Nello stadio successivo, l'IRC tende a coinvolgere anche le ore diurne (ipercapnia notturna e diurna) (3). Le patologie che possono determinare primitivamente o secondariamente IRC con ipercapnia rappresentano tutte indicazioni alla NIV.

In queste condizioni, infatti, l'utilizzo della sola ossigenoterapia può essere addirittura pericolosa e, se necessaria, deve sempre essere associata alla NIV (1). Nella tabella 1 sono riportate le principali indicazioni alla NIV (4, 5).

| Tab. 1: Principali indicazioni alla ventilazione non invasiva in età pediatrica. |
|--|
| <p>Malattie neuromuscolari Distrofia muscolare di Duchenne Atrofia muscolare spinale Miopatia nemalinica</p> |
| <p>Anomalie costali e della gabbia toracica Scoliosi giovanile idiopatica e progressiva Distrofia toracica asfissiante (lieve) Fibrosi cistica avanzata complicata da ipercapnia</p> |
| <p>Disordini della ventilazione obesità-correlati Sindrome di Prader-Willi Obesità patologica associata ad apnee ostruttive nel sonno</p> |
| <p>Sindromi da overlap (ostruzioni delle vie aeree superiori e disfunzioni polmonari restrittive) Spina bifida (complicazioni polmonari, malformazione di Arnold-Chiari, disfunzione polmonare restrittiva, ostruzione delle vie aeree superiori) Paralisi cerebrale (distonia laringea, disfunzione polmonare restrittiva)</p> |
| <p>Ostruzione cronica delle vie aeree superiori Apnee ostruttive nel sonno complicate da ipercapnia Sindrome di Down (ipoplasia mascellare, macroglossia) Sindromi craniofacciali con ipoplasia mediofacciale o mandibolare Laringo-tracheomalacia</p> |
| <p>Malattie croniche con ostruzione delle vie aeree Fibrosi cistica avanzata</p> |
| <p>Disordini con ipoventilazione alveolare centrale Sindrome da ipoventilazione alveolare centrale congenita (CCHS) Ipoventilazione alveolare centrale secondaria</p> |

NIV: QUALE CONTESTO?

La NIV può essere istituita per impossibilità allo svezzamento del bambino dalla ventilazione meccanica invasiva (VMI), per il trattamento di una forma di insufficienza respiratoria acuta oppure in caso di riacutizzazione di una forma di IRC (4).

La NIV può, tuttavia, essere iniziata anche elettivamente in caso di comparsa progressiva di

differenti gradi di IRC o per la gestione di disturbi respiratori nel sonno (DRS) con ipercapnia (5).

Gli obiettivi della NIV sono, pertanto, la correzione dell'ipoventilazione, il miglioramento della funzione dei muscoli respiratori e la riduzione del carico di lavoro del sistema respiratorio (6). La presenza di disordini della deglutizione, la storia personale di inalazione da reflusso gastro-esofageo o di paralisi delle corde vocali e l'assente tolleranza alla NIV ne controindicano l'uso e pongono, di conseguenza, l'indicazione all'utilizzo della VMI, come anche il fallimento della NIV o un elevato livello di dipendenza dalla ventilazione meccanica ($\geq 16-20$ ore) (1).

ESPERIENZE INTERNAZIONALI

In letteratura sono presenti numerosi dati circa l'utilizzo della NIV a lungo termine.

Nello studio di Wallis et al, la sindrome da ipoventilazione alveolare centrale congenita, tra le malattie del sistema nervoso centrale, e la distrofia muscolare di Duchenne (DMD), tra le patologie neuromuscolari, rappresentavano due tra le patologie più trattate con NIV (7).

La maggior parte dei pazienti erano trattati con ventilazione esclusivamente notturna e la maschera nasale rappresentava l'interfaccia più frequentemente utilizzata.

Nello studio di Goodwin et al, la DMD, l'atrofia muscolare spinale (SMA) tipo 1 e 2 e la miopatia nemalinica erano le patologie neuromuscolari più frequentemente sottoposte a NIV, mentre la tracheo-broncomalacia e le apnee ostruttive nel sonno (OSA) erano le patologie respiratorie più frequentemente trattate (8). Nel corso del *follow-up*, 2 bambini hanno avuto necessità di tracheostomia (uno con OSA, l'altro con paralisi cerebrale infantile), mentre 4 bambini (3 con tracheo-broncomalacia ed 1 con OSA) hanno poi sospeso la NIV per miglioramento clinico.

La sopravvivenza dei pazienti trattati con NIV è significativamente maggiore rispetto ai pazienti sottoposti a VMI (9). Inoltre, l'età mediana di inizio della ventilazione è significativamente più bassa nei pazienti in VMI rispetto ai soggetti in NIV (10).

Per di più, l'uso della NIV favorisce la riduzione annuale del numero di visite in pronto soccorso, di giorni di degenza in ospedale e di giorni di degenza in terapia intensiva e una minore mortalità rispetto alla VMI (10). Nella *survey* condotta in Italia nel 2007, Racca et al hanno confermato l'età mediana inferiore all'inizio della VMI rispetto alla NIV (1.0 *versus* 8.0 anni), sottolineando che le malattie neuromuscolari seguite dalle patologie respiratorie croniche rappresentano le indicazioni più frequenti alla ventilazione meccanica e che i pazienti ventilati per 12 o più ore al giorno sono più frequentemente tracheostomizzati e ventilati in VMI (11).

RUOLO DEL COUNSELING

L'impiego della NIV o della VMI deve essere valutato da caso a caso.

In una *survey* italiana sull'uso della NIV e della VMI si evince chiaramente che la sopravvivenza è maggiore nei pazienti affetti da SMA tipo 1 complicata da IRC trattati con tracheostomia e VMI rispetto a quelli trattati con assistenza meccanica alla tosse e NIV o non trattati (12).

Questi dati confermano l'importanza di scelte cliniche mirate, basate sulle caratteristiche specifiche della patologia, sulle potenzialità di trattamento effettivo e/o sperimentale, sull'età del bambino e sulla realtà nella quale le scelte vengono effettuate.

Un ruolo centrale riguarda l'interazione e la condivisione di percorsi con l'*equipe* anestesiológica in caso di procedure che richiedano sedazione.

In queste circostanze diventa fondamentale eseguire una valutazione da parte dello specialista pneumologo in fase preoperatoria, il ricovero in terapia intensiva in fase post-operatoria, la transizione verso il sistema di ventilazione domiciliare prima della dimissione e la condivisione del programma di ventilazione domiciliare con lo specialista referente prima della dimissione (13).

LINEE GUIDA

Nel corso degli ultimi anni sono state pubblicate linee guida o *consensus* per le principali patologie respiratorie croniche. Di seguito riportiamo brevemente alcune delle più importanti raccomandazioni suggerite da questi documenti relativamente alla gestione della NIV per le OSA, la DMD e la SMA.

LINEE GUIDA SULL'OSA

Di seguito sono riportate, in sintesi, le principali raccomandazioni del 2008 della *task force* dell'*American Academy of Sleep Medicine* sulla terapia con pressione positiva alle vie aeree (PAP) (14). Il campo di applicazione delle raccomandazioni sulla titolazione della PAP è limitato ai pazienti adulti (≥ 12 anni) e pediatrici (< 12 anni) con OSA. Queste raccomandazioni non si applicano ai pazienti con malattie neuromuscolari o malattie polmonari intrinseche.

La titolazione della CPAP (*Pressione Positiva Continua alle Vie Aeree*) è il processo attraverso cui il graduale aumento della PAP consente di ottenere l'eliminazione degli eventi respiratori. È importante assicurare un adeguato supporto alle vie aeree, particolarmente durante il sonno REM. La collaborazione può essere una limitazione importante ad un utilizzo efficace della CPAP ed è per questo motivo che essa non è raccomandata come terapia di prima linea per l'OSA quando l'adeno-tonsillectomia è un'opzione terapeutica.

Tutti i potenziali candidati per la titolazione della PAP devono ricevere una formazione adeguata attraverso dimostrazioni pratiche ed un approccio progressivo che preceda la titolazione. La pressione deve essere aumentata fino ad un livello tale da indurre la scomparsa degli eventi respiratori ostruttivi [apnee, ipopnee, *Respiratory Events Related Arousals* (RERAs) e russamento] o fino al raggiungimento del massimo valore consigliato di CPAP.

La CPAP di partenza minima raccomandata deve essere di 4 cm H₂O, sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici, mentre la CPAP massima consigliata è di 15 cm H₂O per i pazienti < 12 anni e 20 cm H₂O per pazienti di età ≥ 12 anni.

Non è possibile *a priori* determinare un livello di CPAP efficace, anche se una CPAP di partenza più elevata può essere consigliabile per i pazienti con un indice di massa corporea elevato.

Si consiglia di eseguire, di volta in volta, aumenti pressori di almeno 1 cmH₂O e di mantenerli invariati per periodi di tempo non inferiori a 5 minuti, con l'obiettivo di eliminare tutti gli eventi respiratori ostruttivi. Per i pazienti di età < 12 anni, il valore della CPAP deve essere aumentato se si osserva almeno un'apnea ostruttiva, almeno un'ipopnea, almeno 3 RERAs o russamento intenso per almeno 1 minuto. Per i pazienti di età ≥ 12 anni, il valore della CPAP deve essere aumentato se si osservano almeno 2 apnee ostruttive, almeno 3 ipopnee, almeno 5 RERAs o russamento intenso per almeno 3 minuti. L'algoritmo di titolazione per gli studi CPAP *split-night* deve essere identico a quello degli studi CPAP eseguiti durante l'intera notte.

Il passaggio dalla CPAP alla BPAP (Pressione Positiva a 2 livelli) è consigliato se: 1) il paziente percepisce disagio o si mostra intollerante alle alte pressioni in CPAP; 2) persistono continui eventi respiratori ostruttivi nonostante 15 cm H₂O di CPAP durante lo studio di titolazione.

In modalità BPAP, l'IPAP (Pressione Positiva Inspiratoria) e/o l'EPAP (Pressione Positiva Espiratoria), a seconda del tipo di evento respiratorio ostruttivo, devono essere aumentate fino ad un livello tale da indurre la scomparsa degli eventi o fino al raggiungimento della massima IPAP consigliata. Il livello di pressione minimo iniziale raccomandato è di 8 cm H₂O per l'IPAP e di 4 cm H₂O per l'EPAP, sia per i pazienti adulti sia per quelli pediatrici. L'IPAP massima consigliata è di 20 cm H₂O per i pazienti di età < 12 anni e di 30 cm H₂O per pazienti di età ≥ 12 anni.

Non esiste un metodo efficace per determinare a priori il livello di IPAP o di EPAP, anche se un'IPAP o un'EPAP di partenza più elevate possono essere raccomandate per i pazienti con un indice di massa corporea elevato. La pressione differenziale (IPAP – EPAP) minima consigliata è di 4 cm H₂O, mentre la massima è di 10 cm H₂O.

Analogamente a quanto descritto per la CPAP, l'IPAP e/o l'EPAP (a seconda del tipo di evento

ostruttivo respiratorio) devono essere aumentate di almeno 1 cm di H₂O e mantenute invariate per un periodo non inferiore a 5 minuti, con l'obiettivo di eliminare gli eventi respiratori ostruttivi.

Per i pazienti di età <12 anni, l'IPAP e/o l'EPAP devono essere aumentate se si osservano almeno un'apnea ostruttiva e/o un'ipopnea e/o 3 RERAs e/o russamento intenso per almeno 1 minuto.

Per i pazienti di età ≥12 anni, invece, l'IPAP e/o l'EPAP devono essere aumentate se si osservano almeno 2 apnee ostruttive e/o 3 ipopnee e/o 5 RERAs e/o russamento intenso per almeno 3 minuti.

Se sono presenti apnee centrali, può essere utile inserire una frequenza respiratoria di *backup*. L'algoritmo di titolazione per studi PSG con BPAP split-night deve essere identico a quello degli studi BPAP eseguiti durante l'intera notte.

LINEE GUIDA SULLA DMD

Nel 2018 sono state pubblicate su *Lancet Neurology* le nuove raccomandazioni circa le indicazioni e la gestione della ventilazione non invasiva nei pazienti affetti da DMD (15,16). In queste raccomandazioni, i pazienti sono suddivisi, in base alla fase clinica della loro storia naturale ed all'abilità o meno alla deambulazione, in:

- *Ambulatory stage*
- *Early non ambulatory stage*
- *Late non ambulatory stage*

Riguardo le indicazioni alla NIV, si deve fare riferimento alla sintomatologia clinica (segni e sintomi), ai test di funzionalità respiratoria ed agli *sleep studies* in base alle disponibilità locali. I segni e sintomi di ipoventilazione che, indipendentemente dal livello dei test di funzionalità respiratoria, consentono di porre indicazione alla NIV sono: affaticamento, dispnea, cefalea mattutina o continua, frequenti risvegli notturni, *arousals*, ipersonnolenza, difficoltà di concentrazione, risvegli con dispnea e tachicardia e frequenti incubi. I livelli di funzionalità respiratoria che devono essere considerati validi per intraprendere un percorso di NIV nei pazienti con DMD sono i seguenti: FVC <50% del predetto; MIP <60 cmH₂O; presenza in veglia di petCO₂ o ptcCO₂ >45 mmHg, di pCO₂ >45 mmHg su emogasanalisi arteriosa, venosa o capillare oppure di SpO₂ basale <95% in aria ambiente. Le indicazioni alla NIV in base al risultato degli *sleep studies* sono le seguenti: petCO₂ o ptcCO₂ >50 mmHg per almeno il 2% del tempo di sonno, aumento sonno-correlato della petCO₂ o della ptcCO₂ di 10 mmHg al di sopra del livello di base in veglia per almeno il 2% del tempo di sonno, SpO₂ ≤88% per almeno 2% del tempo di sonno o per almeno 5 minuti consecutivi oppure presenza di un indice di apnea-ipopnoea ≥5 eventi per ora di sonno. Considerazioni particolari devono essere fatte durante e dopo procedure anestesologiche o di sedazione e nell'estubazione, insieme con l'assistenza meccanica alla tosse, di soggetti che sono ventilati meccanicamente a causa di infezioni respiratorie.

Così come per le altre malattie neuromuscolari, la supplementazione di ossigeno non dovrebbe mai essere effettuata da sola. Al contrario, l'ossigenoterapia può essere considerata sicura se utilizzata in combinazione con la ventilazione e l'assistenza meccanica alla tosse, soprattutto quando i livelli di ematici di CO₂ sono costantemente monitorati.

L'estensione della NIV alle ore diurne può essere presa in considerazione nelle seguenti situazioni: ipercapnia diurna presente nonostante sia stato instaurato il massimo sostegno ventilatorio notturno; presenza, in veglia, di sintomi da dispnea; infezioni respiratorie in aumento nonostante una corretta assistenza meccanica alla tosse. In base alle necessità di supporto ventilatorio in veglia, la ventilazione potrà essere compiuta attraverso boccaglio (*Sip Ventilation*) con un ventilatore portatile impostato in modalità volumetrica per il giorno, passando alla maschera nasale per la ventilazione notturna in modalità *bi-level* oppure 24 ore al giorno attraverso maschera nasale sempre in modalità *bi-level pressure*. Le stesse raccomandazioni suggeriscono le condizioni in cui può essere indicato il passaggio alla tracheostomia e alla

VMI, che comprendono: presenza di grave ipossiemia; 3 tentativi di estubazione falliti durante una riacutizzazione critica nonostante l'uso ottimale di NIV ed assistenza meccanica alla tosse; compromissione bulbare moderata-grave associata ad inalazioni; incapacità di liberare le vie aeree dalle secrezioni nonostante le tecniche di tosse assistita; crescita insufficiente o infezioni ricorrenti nonostante l'uso ottimale della NIV; intolleranza alle interfacce per la NIV; preferenza espressa dal paziente; mancanza di familiarità con la NIV continua da parte del *caregiver* o di chi fornisce assistenza sanitaria domiciliare.

CONSENSUS SMA

Nel 2018 sono state pubblicate le nuove raccomandazioni sulla “*Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics*”, che riportano l'algoritmo per la gestione dei problemi respiratori di questi pazienti (17).

Quest'ultimo considera ed associa la storia naturale, l'inquadramento del paziente e gli interventi consigliati in maniera graduale. Se il paziente presenta debolezza dei muscoli inspiratori ed espiratori e dei muscoli bulbari, è consigliata l'esecuzione di test di funzionalità respiratoria, comprendenti la determinazione del picco di flusso durante la tosse ed il test di forza dei muscoli respiratori. In tali condizioni, è consigliato il drenaggio delle secrezioni a livello delle vie aeree con manovre di assistenza alla tosse. In caso di comparsa di DRS REM-correlati, associati a presenza di tosse inefficace o picco di flusso durante la tosse ridotto, sono consigliati l'esecuzione di radiografia del torace, lo studio del sonno ed il trattamento con NIV.

L'indicazione alla NIV viene rafforzata in presenza di DRS REM- e NREM-correlati, associati a disfunzione della deglutizione (in tal caso è indicata anche l'esecuzione dei test di valutazione della deglutizione) e/o ad infezioni respiratorie. Infine, è consigliata la NIV notturna o continua in caso di insufficienza ventilatoria anche diurna, in considerazione dell'aumentato rischio di morte in questi casi. Nel 2015 è stato pubblicato il documento “*1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I–III*” (18). In questa *consensus* sono state formulate indicazioni specifiche e separate relativamente agli aspetti pediatrici (SMA tipo 1 e 2). Per la SMA tipo 1 vengono suggerite due opzioni terapeutiche:

- 1) trattamento con NIV *high-span* (a pressione differenziale elevata, cioè almeno 10 cmH₂O) in associazione ad assistenza meccanica alla tosse e VMI in caso di riacutizzazione;
- 2) tracheostomia e VMI.

Per i pazienti in cui la NIV *high-span* risulti inefficace, è prevista successivamente la possibilità di ricorrere alla tracheostomia con VMI. Nei pazienti affetti da SMA tipo 2 è prevista l'esecuzione di test funzionali in accordo all'età del paziente ed è specificata la frequenza delle misurazioni in rapporto alle condizioni del paziente. Per quanto riguarda la NIV, sono fornite le seguenti indicazioni: ipercapnia diurna, DRS (con eventuale ipercapnia), respiro paradossoso, deformità della gabbia toracica, infezioni respiratorie ricorrenti che richiedono ricoveri ospedalieri (>3/anno) e crescita insufficiente. Nei pazienti che già utilizzano la NIV notturna, i criteri per associare anche la NIV diurna sono sovrapponibili a quelli elencati per la DMD.

CONCLUSIONI

Sempre più pazienti pediatrici presentano IRC ipossiemia e/o ipercapnica associata a malattie neuromuscolari, ad anomalie a carico delle vie aeree, della gabbia toracica e/o del parenchima polmonare o a disordini congeniti o acquisiti del controllo della ventilazione.

Le ragioni che meglio spiegano la crescente diffusione della NIV in età pediatrica sono essenzialmente due. Innanzitutto, molti disordini sono correlati con la presenza di ipoventilazione ed in tali circostanze la sola ossigenoterapia non è efficace, dimostrandosi al contrario potenzialmente pericolosa, potendo causare indirettamente aumento della ritenzione di CO₂.

Inoltre, la NIV per definizione è una tecnica non invasiva, che può essere applicata a domanda e preferibilmente durante le ore notturne, causando minore morbilità e provocando minore disagio ed impatto sulla qualità di vita del paziente rispetto alla tracheostomia.

La NIV può essere applicata in ambito domiciliare e ciò può avere utili risvolti sullo sviluppo psicosociale del paziente, sulle funzioni familiari e sui costi di applicazione, in questo caso più contenuti. L'uso della NIV domiciliare richiede appropriate procedure diagnostiche, appropriata titolazione del ventilatore, famiglie collaboranti e ben addestrate ed organizzazione di accurati programmi di *follow-up*.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Amin RS, Fitton CM. *Tracheostomy and Home Ventilation in Children*. *Sem Neonatol* 2003; 8: 127-135.
- (2) Fauroux B. *Noninvasive ventilation in cystic fibrosis*. *Expert Rev Resp Med* 2010; 4: 39-46.
- (3) Khatwa UA, Dy FJ. *Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Diseases*. *Indian J Pediatr* 2015; 82: 841-851.
- (4) Pavone M, Verrillo E, Caldarelli V, et al. *Non-invasive positive pressure ventilation in children*. *Early Human Development* 2013; 89: S25-31.
- (5) Teague WG. *Non invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients*. *Pediatr Respir Rev* 2005; 6: 52-60.
- (6) Mehta S, Hill NS. *Non Invasive Ventilation, State of Art*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-577.
- (7) Wallis C, Paton JY, Beaton S, et al. *Children on long-term ventilatory support: 10 years of progress*. *Arch Dis Child* 2011; 96: 998-1002.
- (8) Goodwin S, Smith H, Langoton Hewer S, et al. *Increasing Prevalence of Domiciliary Ventilation: Changes in service demand and provision in South West of the UK*. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1187-1192.
- (9) McDougall CM, Adderley RJ, Wensley DF, et al. *Long-term ventilation in children: longitudinal trends*. *Arch Dis Child* 2013; 93: 660-665.
- (10) Amin R, Sayal P, Syed F, et al. *Pediatric Long-Term Home Mechanical Ventilation: Twenty Years of Follow-Up From One Canadian Center*. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 816-824.
- (11) Racca F, Berta G, Segui M, et al. *Long-term home ventilation of children in Italy: a national survey*. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 566-572.
- (12) Gregoretto C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et al. *Survival of Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1*. *Pediatrics* 2013; 1315: 1509-1514.
- (13) Brown KA, Bertolizio G, Leone M, et al. *Home Noninvasive Ventilation: What Does the Anesthesiologist Need to Know?* *Anesthesiol* 2012; 117: 657-668.
- (14) Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. *Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea*. *J Clin Sleep Med* 2008; 15: 157-171.
- (15) Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management*. *Lancet Neurol* 2018; 17: 251-267.
- (16) Sheehan DW, Birnkrant DJ, Benditt JO, et al. *Respiratory Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy*. *Pediatrics* 2018; 142: S62-71.
- (17) Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics*. *Neuromuscular Disorders* 2018; 28: 197-207.
- (18) Sansone VA, Racca F, Ottonello G, et al. *Italian SMA Family Association. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III*. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 979-989.

Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)
Official Journal of the Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases



PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PREMI SIMRI 2018



Periodico di aggiornamento medico
volume 18 | numero 72 | dicembre 2018
www.simri.it



GIANNINI
EDITORE

Conoscenze e pratiche dei genitori di bambini asmatici: effetto sul numero di attacchi e di accessi in pronto soccorso

Salvatore Fasola¹, Giovanna Cilluffo¹, Laura Montalbano¹, Giuliana Ferrante², Velia Malizia¹, Stefania La Grutta¹

¹Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

²Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Università degli studi di Palermo

Corrispondenza: Salvatore Fasola email: salvatore.fasola@ibim.cnr.it.

INTRODUZIONE

L'attacco acuto rappresenta il principale indicatore di mancato controllo dell'asma nel bambino (1). Uno dei principali fattori di rischio per riacutizzazioni asmatiche gravi è la scarsa aderenza alle prescrizioni del medico, che può tradursi in una più alta probabilità di accessi in pronto soccorso (PS) (2). Altro aspetto molto importante è l'esposizione a fattori predisponenti personali e ambientali. Alcuni di essi sono non modificabili o difficilmente mutabili, come età, razza, durata della malattia, presenza simultanea di rinite o infezioni virali (in particolare da *Rhinovirus*) ed esposizione ad allergeni (3). Altri fattori sono invece modificabili, come l'esposizione al fumo di tabacco (4), al traffico ed all'inquinamento *outdoor* (5).

L'importanza di una corretta esecuzione della terapia, del controllo dei fattori di rischio modificabili e del rispetto di un piano scritto per la gestione dell'attacco acuto è stata dimostrata da diversi studi recenti (6, 7). In generale, il miglioramento delle conoscenze e delle pratiche dei genitori è importante per la prevenzione e la gestione degli attacchi di asma (8).

Gli obiettivi del presente studio erano: 1) identificare sottogruppi di genitori sulla base delle loro conoscenze e pratiche di gestione dell'asma; 2) identificare le variabili associate ai sottogruppi; 3) confrontare tra sottogruppi il numero di attacchi e di accessi in PS nei precedenti 12 mesi.

MATERIALI E METODI

Il presente studio *cross-sectional* (Settembre 2012-Marzo 2018) ha coinvolto 373 coppie genitore-bambino asmatico (67% maschi; età, 5-16 anni; asma persistente, 73%), arruolate consecuti-

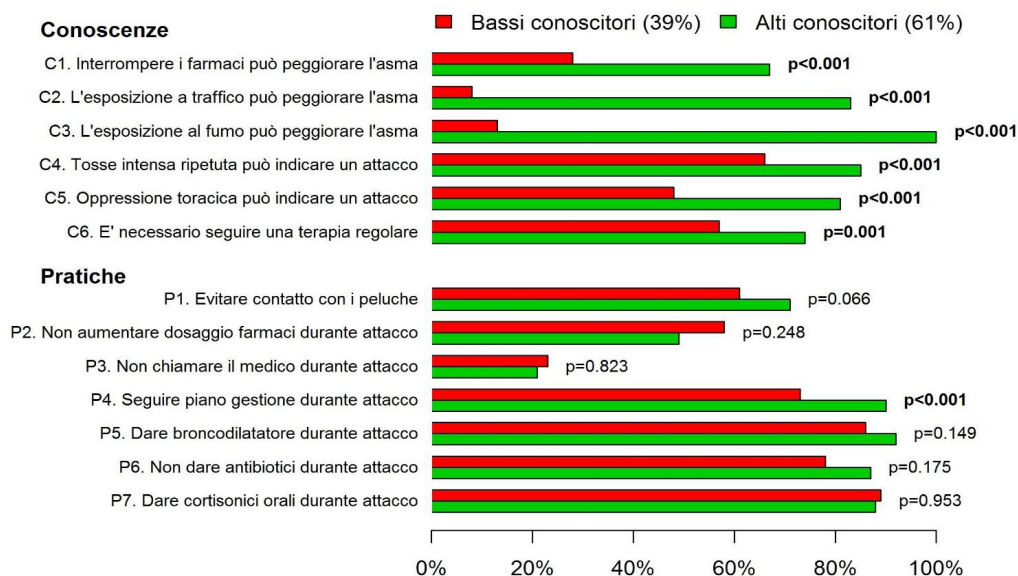


Fig.1: Conoscenze e pratiche: distribuzioni percentuali nelle due classi identificate mediante Latent Class Analysis.

vamente presso il CNR-IBIM di Palermo. I genitori hanno compilato una versione modificata del questionario “Conoscenze, Attitudini e Pratiche” (8); in particolare, è stata rilevata la presenza di 6 principali conoscenze (C1-C6) e l’adozione di 7 pratiche corrette (P1-P7) (figura 1).

Le classi di genitori sono state identificate mediante *Latent Class Analysis* (LCA) e le variabili associate ai gruppi sono state valutate mediante t-test e test Chi-quadrato. Il numero (da 1 a 6) di attacchi e di accessi in PS negli ultimi 12 mesi è stato confrontato tra le classi attraverso regressioni di Poisson, corrette per severità dell’asma, tempo intercorso dalla diagnosi medica, diagnosi medica di rinite negli ultimi 12 mesi e atopia, definita come positività per almeno 1 *skin prick test*.

RISULTATI

Attraverso la LCA sono state identificate due classi di genitori (figura 1): “bassi conoscitori” (BC, 39%) ed “alti conoscitori” (AC, 61%). I nomi sono stati attribuiti ai due sottogruppi osservando, nel gruppo degli AC, una frequenza significativamente maggiore di genitori che rispondevano correttamente alle domande relative alle conoscenze rispetto al gruppo dei BC ($p \leq 0.001$). In particolare, è stata osservata una netta differenza rispetto alle conoscenze relative agli effetti negativi del fumo passivo e dell’esposizione a traffico.

Rispetto alle pratiche che i genitori asserivano di seguire, le differenze tra i due gruppi erano meno marcate, anche se i genitori nel gruppo degli AC affermavano di seguire il piano di gestione degli attacchi acuti con una frequenza significativamente maggiore rispetto al gruppo dei BC ($p \leq 0.001$).

Rispetto ai BC, gli AC erano più frequentemente diplomati/laureati ($p=0.017$), con storia di malattie allergiche nella vita ($p=0.016$) e genitori di bambini atopici ($p=0.004$). Negli ultimi 12 mesi, il numero medio di attacchi era 2.64 nei BC e 2.41 negli AC ($p=0.172$), mentre il numero medio di accessi in PS era 1.08 nei BC e 0.82 negli AC ($p=0.011$). Ipotizzando, ottimisticamente, un costo medio di accesso in PS pari a 25 euro (“codice bianco”), evitare gli 0.26 accessi/bambino in più attribuibili alla bassa conoscenza del genitore esiterebbe in un risparmio per bambino di circa 6.5 euro.

CONCLUSIONI

Il miglioramento delle conoscenze dei genitori nella gestione dell’asma nel bambino è importante al fine di ridurre il numero di attacchi acuti e conseguentemente il numero e il costo degli accessi in PS.

BIBLIOGRAFIA

- (1) 2018 GINA Report, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2018. <https://ginasthma.org>.
- (2) Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al. *Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review*. *Eur Respir J* 2014; 45: 396–407.
- (3) Forno E, Celedón JC. *Predicting asthma exacerbations in children*. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 63–69.
- (4) Di Franza JR, Aligne CA, Weitzman M. *Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health*. *Pediatrics* 2004; 113: 1007–1015.
- (5) Samoli E, Nastos P, Paliatsos A, et al. *Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification*. *Environ Res* 2011; 111: 418–424.
- (6) Normansell R, Kew KM, Stovold E. *Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD012226.
- (7) Toelle B, Ram FS. *Written individualised management plans for asthma in children and adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002171.
- (8) Zhao J, He Q, Zhang G, et al. *Status of asthma control in children and the effect of parents' knowledge, attitude, and practice (KAP) in China: a multicenter study*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 190–194.

Studio ecocardiografico in adolescenti affetti da fibrosi cistica: ipotesi di cardiopatia fibrosi cistica-correlata

Alessandra Favoriti¹, Caterina Lambiase², Valeria Tromba², Paolo Versacci², Carolina Putotto², Chiara Lodoli¹, Giuseppe Cimmino³, Luigi Graziano³, Tamara Perelli³, Giancarlo Tancredi¹.

1. *Dipartimento di Pediatria - Servizio di Medicina dello Sport della U.O.C. di Cardiologia Pediatrica e Malattie Respiratorie "Sapienza" Università di Roma.*

2. *U.O.C. di Cardiologia Pediatrica e Malattie Respiratorie "Sapienza" Università di Roma.*

3. *Centro Regionale di Fibrosi Cistica della Regione Lazio, Policlinico Umberto I di Roma.*

Corrispondenza: Favoriti Alessandra, alessandrafavoriti@ymail.com.

INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC) è la più frequente malattia genetica ereditaria nella razza caucasica, con un'incidenza di 1:2500 nati vivi. È una patologia trasmessa per via autosomica recessiva, causata dalla mutazione di un singolo gene (CFTR), situato sul braccio corto del cromosoma 7. Gli organi principalmente colpiti sono i polmoni, il pancreas, il fegato, l'intestino, la cute, la milza, le ossa e l'apparato riproduttore, sia femminile sia maschile. La patologia cardiaca, invece, è sempre stata considerata secondaria al progressivo danneggiamento polmonare, con adattamenti morfo-funzionali a carico principalmente delle sezioni destre. La più nota e frequente conseguenza è il cuore polmonare, che arriva ad interessare fino al 70% dei pazienti con FC (1). Recenti studi hanno tuttavia evidenziato la presenza di alterazioni miocardiche nel ventricolo destro già in età pediatrica, che non sembrerebbero dunque correlate ad un danno polmonare avanzato (2).

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il nostro studio caso-controllo aveva come obiettivo la valutazione della struttura e della funzionalità cardiaca per evidenziare la presenza di una cardiopatia FC-correlata indipendente dal livello di compromissione polmonare.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato effettuato presso il servizio di Medicina dello Sport dell'U.O.C. di Cardiologia Pediatrica e Malattie Respiratorie, in collaborazione con il Centro Regionale di Fibrosi Cistica della Regione Lazio del Policlinico Umberto I di Roma. Lo studio è stato eseguito su 23 pazienti con FC di età media 14 ± 2.8 anni afferenti al nostro servizio di Medicina dello Sport per effettuare una valutazione funzionale al fine di ottenere il rilascio della certificazione di idoneità sportiva agonistica e non.

Nella prima fase i dati sono stati confrontati con un gruppo di controllo, Gruppo C1 (GrC1), costituito di 12 soggetti sani di età media 15.0 ± 2.0 anni che avevano eseguito il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) su tappeto rotante secondo il protocollo Bruce. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a una visita medica preliminare comprendente un'accurata anamnesi ed un esame obiettivo completo. Successivamente i pazienti con FC sono stati sottoposti a uno studio ecocardiografico transtoracico completo. I dati ottenuti sono stati confrontati con un secondo Gruppo di Controllo, Gruppo C2 (GrC2), costituito di 14 soggetti sani di età media 12.31 ± 3.23 anni. I dati sono stati ottenuti utilizzando il software EchoPAC di GE Healthcare. Per ciascun paziente sono stati calcolati la *Torsion* e lo *Strain Rate*, utilizzati poi come parametro di funzionalità ventricolare. Come parametro analitico per i valori di *Strain* è stato utilizzato il *G peak LS (Longitudinal Strain Global Peak)* medio (AVG) e preso singolarmente per ciascuna proiezione (apice, 4 camere e 2 camere). Per verificare l'effettiva indipendenza della riduzione della funzionalità ventricolare dalla primaria disfunzione polmonare, sono stati analizzati gli stessi parametri ecocardiografici esclusivamente all'interno del gruppo di pazienti

affetti da FC, confrontando il gruppo che presentavano una ostruzione bronchiale (FEV1 < 80 % del predetto) (GrFC-O) con il gruppo con un valore di FEV1 nei limiti della norma (> 80 % del predetto) (GrFC-N).

RISULTATI

Il 61% della nostra coorte di soggetti con FC presenta la mutazione DeltaF508. Per quanto riguarda i parametri antropometrici, sia il peso sia l'altezza sono risultati significativamente inferiori nei pazienti FC rispetto ai controlli (50.3 ± 8.9 versus 63.4 ± 16.7 Kg, $p < 0.0005$; 159 ± 9.7 versus 168.4 ± 13.2 cm, $p < 0.02$), così come il BMI (19.6 ± 2.5 versus 21.8 ± 3.68 , $p < 0.02$). La SpO2 % di tutti i partecipanti allo studio è risultata nei limiti della norma (range, 96-99%). I pazienti con FC hanno espresso un valore di FEV1 significativamente inferiori rispetto al GrC1, pur rimanendo nel range di normalità (88.4 ± 18.8 versus 102.4 ± 12.9 , $p < 0.02$). Otto pazienti presentavano un valore di FEV1 < 80% del predetto, evidenziando un deficit ventilatorio ostruttivo di grado moderato. Per quanto riguarda il CPET, i pazienti FC hanno mostrato una tolleranza all'esercizio pari a quella dei controlli [*Exercise Time (ET)*, 12.8 ± 2.00 versus 14.1 ± 2.2 minuti, $p < n.s.$]. Il VO2 misurato al picco a parità di ET è risultato simile nei due gruppi (VO2 peak, 49.3 ± 10.9 versus 48.3 ± 6.8 ml/min/kg, $p < 0.05$), ma associato ad un alterato *pattern* ventilatorio nel gruppo dei pazienti con FC. Con lo studio ecocardiografico transtoracico sono state valutate la struttura e la funzionalità cardiaca, normalizzando i parametri per il BSA (*Body Surface Area*) in m² nei gruppi FC e GrC2. In nessuno dei partecipanti è stata riscontrata una pressione arteriosa polmonare alterata. È stata invece osservata una riduzione significativa dei parametri presenti in tabella 1 nel gruppo FC rispetto ai controlli.

Tab.1: Parametri ecocardiografici con differenza significativa tra i due gruppi analizzati. I valori sono espressi come media \pm deviazione standard. I: indicizzato per BSA; LV: ventricolo sinistro; LVIDs: dimensione del ventricolo sinistro in telesistole; EF: frazione di eiezione; Fs: percentuale di accorciamento; IVRT: tempo di rilasciamento isovolumico.

| PARAMETRI ESAMINATI | GR FC (N=23) | GR C2 (N=14) | p < |
|---------------------|------------------|-----------------|--------|
| BSA m2 | 1.5 \pm 0.5 | 1.3 \pm 0.2 | 0.05 |
| ALVIDd I mm | 29.8 \pm 3.1 | 36.7 \pm 4.9 | 0.0001 |
| LVIDs I mm | 20.2 \pm 2.6 | 23.9 \pm 3.6 | 0.003 |
| LVPWs I mm | 8.2 \pm 1.02 | 9.2 \pm 1.4 | 0.04 |
| EF (teich) % | 60.6 \pm 5.9 | 64.9 \pm 3.6 | 0.03 |
| Fs % | 32.4 \pm 4.2 | 37.7 \pm 9.0 | 0.03 |
| LVs Mass I g | 89.03 \pm 16.2 | 72.2 \pm 16.9 | 0.01 |
| L Et cm/s | 14.2 \pm 2.5 | 17.0 \pm 2.6 | 0,006 |
| IVRT ms | 43.5 \pm 4.8 | 49.7 \pm 8.9 | 0.02 |
| L Am cm/s | 5.9 \pm 1.6 | 7.3 \pm 2.0 | 0.03 |

Per quanto riguarda lo studio della funzionalità ventricolare sinistra (tabella 2), mediante software Echo-Pac (figura 1) sono stati calcolati per ogni soggetto la *Torsion* e lo *Strain Rate*. L'analisi comparativa dei valori di torsione non ha dimostrato variazioni significative tra i due gruppi. In quattro parametri analitici utilizzati per i valori di *Strain*, il gruppo FC ha mostrato, indipendentemente dall'analisi comparativa, valori significativamente ridotti rispetto alla media per l'età calcolata su una popolazione sana e riportata in letteratura(4). Il confronto tra le due popolazioni in esame ha mostrato una significativa riduzione del G peak LS nel gruppo FC rispetto al gruppo di controllo. I valori sono stati indicizzati per età e BSA. Non sono state osservate differenze confrontando i due sottogruppi GrFC-O e GrFC-N dimostrando la mancanza di legame tra alterazione cardiaca e patologia polmonare .

Tab. 2: Parametri ecocardiografici ottenuti con software EchoPAC di GE Healthcare: Torsion e Global longitudinal strain a 4 camere (A4C), a 2 camere (A2C), all'apice (aplast) e medio (AVG). I valori sono espressi come media \pm deviazione standard.

| PARAMETRI ESAMINATI | GR FC (N=20) | GR C2 (N=14) | p< |
|----------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Torsion (msec) | 352.90 \pm 25.61 | 360.79 \pm 28.08 | n.s. |
| G peak LS (aplast) % | -18.58 \pm 3.43 | -21.86 \pm 2.95 | 0.007 |
| G peak LS (A4C) % | -17.21 \pm 2.57 | -20.64 \pm 1.98 | 0.000 |
| G peak LS (A2C) % | -19.05 \pm 2.52 | -21.93 \pm 6.58 | 0.09 |
| G peak LS (AVG) % | -18.21 \pm 2.41 | -21.93 \pm 2.40 | 0.000 |

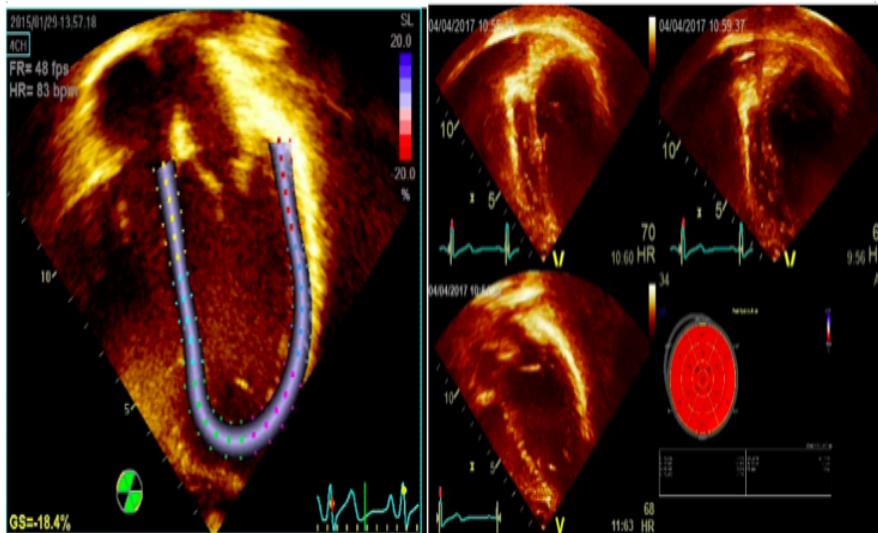


Fig. 1: Misura dello strain longitudinale in 4 camere, 2 camere e all'apice nei 17 segmenti in cui viene suddiviso il ventricolo sinistro, con rappresentazione topografica (bull's eye) in basso a destra.

Per una completa indagine della funzionalità cardiaca, abbiamo eseguito inoltre la valutazione non invasiva della diastole per evidenziarne eventuali alterazioni. Per valutarla abbiamo utilizzato lo studio del flusso transmitralico ed il doppler tissutale. Tutti i nostri pazienti hanno mostrato un rapporto E/A > 1 (rapporto fra il tempo di riempimento protodiastolico e quello atriale), che rientra nei limiti della norma (3). Altro parametro preso in esame è il tempo di rilasciamento isovolumico (IVRT), che può essere considerato uno degli indici più sensibili per la valutazione della funzione diastolica. Negli stati di alterato rilasciamento, quando si ha una riduzione della *compliance* e un incremento delle pressioni endocavitarie ventricolari, si ha un accorciamento dell'IVRT. L'IVRT è risultato significativamente ridotto nei soggetti FC rispetto ai controlli (43.5 \pm 4.8 *versus* 49.7 \pm 8.9 ms, p < 0,02).

DISCUSSIONE

Il nostro studio ha mostrato, in accordo con la letteratura, che soggetti giovani affetti da FC, malgrado la riduzione dei parametri spirometrici rispetto ad una popolazione controllo, possono presentare un'adeguata tolleranza allo sforzo e valori normali del VO₂peak. Più in dettaglio, i soggetti del nostro studio hanno presentato una significativa riduzione dei parametri spirometrici pur rimanendo nel range di normalità. La tolleranza all'esercizio si è dimostrata simile a quella dei controlli in termini sia di ET sia di VO₂peak, malgrado i pazienti FC presentino un *pattern* ventilatorio meno efficiente sotto sforzo, caratterizzato da un ridotto *tidal volume* all'acme, associato a frequenza respiratoria superiore rispetto ai controlli. Lo studio ecocardiografico, effettuato confrontando il gruppo dei soggetti FC con un gruppo di controllo

di pari età, ha mostrato una riduzione dei diametri endocavitari del ventricolo di sinistra, misurati in sistole e in diastole, associati ad un aumentato valore della massa ventricolare. Nonostante i valori rimangano nella norma, dal confronto emerge anche una riduzione significativa di due parametri che esprimono la funzionalità ventricolare sistolica (frazione di eiezione e percentuale di accorciamento). Inoltre, l'IVRT è risultato significativamente ridotto nei soggetti FC rispetto ai controlli. Non sono state osservate differenze significative confrontando i due sottogruppi GrFC-O e GrFC-N. In considerazione di questi risultati possiamo affermare che nei giovani pazienti con FC è presente un alterato *pattern* diastolico indipendente dal grado di ostruzione bronchiale, caratterizzato da una riduzione del tempo di rilasciamento ventricolare, da ridotti diametri della cavità ventricolare sinistra e da una massa aumentata. I parametri globali di *Strain* sono risultati significativamente ridotti nel gruppo FC anche indipendentemente dal confronto con il gruppo di controllo, mettendo in evidenza una deformazione miocardica ventricolare che comporta una ridotta funzionalità e contrattilità del sventricolo sinistro, alterazioni che anche in questo caso non sono correlate con il grado di ostruzione bronchiale, a conferma della nostra ipotesi. Questi dati suggeriscono la presenza di un'alterata funzione diastolica ventricolare sinistra da imputare verosimilmente a diversi fattori legati alla patologia di base, che determinano un *remodelling* cardiaco.

Negli ultimi anni, i parametri di *Strain*, soprattutto il GLS, stanno acquisendo un ruolo importante nella stratificazione prognostica di pazienti in vari contesti clinici. Koelling, Johnson e Mannarino hanno evidenziato una disfunzione diastolica ventricolare sinistra, probabile segno di una progressiva fibrosi miocardica (2). Molto interessante è la recente pubblicazione di Sellers sul ruolo della proteina CFTR mutata a livello dei cardiomiociti (5). L'alterata funzione o la perdita completa della proteina CFTR a livello dei cardiomiociti determina in modelli murini un incremento intracellulare dei Ca^{2+} , con una maggiore attivazione della chinasi II calcio-calmodulina-dipendente e dei canali per il Cl^- calcio-dipendenti (5). L'*iperregulation* della chinasi II calcio-calmodulina-dipendente determina ipertrofia ventricolare sinistra, con degenerazione progressiva verso una cardiopatia dilatativa e, se sottoposti a sovraccarico di tipo pressorio, i topi FC sviluppano insufficienza cardiaca più velocemente rispetto ai controlli wild-type.

I limiti del presente lavoro sono dovuti alla ridotta numerosità del campione, che stiamo attualmente ampliando studiando nuovi pazienti.

CONCLUSIONI

La valutazione del soggetto affetto da FC deve essere globale e tener conto dell'integrità di tutti gli organi interessati dalla patologia. In questo ambito è di fondamentale importanza la valutazione della funzionalità cardiaca attraverso lo studio ecocardiografico transtoracico, che si è mostrato in grado di evidenziare alterazioni precoci della funzione ventricolare in soggetti clinicamente stabili.

Questi dati supportano l'ipotesi dell'esistenza di una cardiopatia FC-correlata, caratterizzata principalmente da un alterato *pattern* diastolico del ventricolo sinistro associato ad un'alterata contrattilità, già presente precocemente in soggetti giovani, indipendentemente dal grado di compromissione polmonare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Royce SW. *Cor pulmonale in infancy and early childhood; report on 34 patients, with special reference to the occurrence of pulmonary heart disease in cystic fibrosis of the pancreas.* Pediatrics 1951; 8: 255-274.
- (2) Giacchi V, Rotolo N, Amato B, et al. *Heart involvement in children and adults with cystic fibrosis: correlation with pulmonary indexes and inflammation markers.* Heart Lung Circ 2015; 24: 1002-1010.
- (3) Bright-Thomas RJ, Webb AK. *The heart in cystic fibrosis.* J R Soc Med 2002; 95: S2-10.
- (4) Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, et al. *Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis,* J Am Soc Echocardiogr. 2017;30: 59-70.
- (5) Sellers ZM, McGlocklin L, Brasch A. *Strain rate echocardiography uncovers subclinical left ventricular dysfunction in cystic fibrosis,* J Cyst Fibros. 2015 ;14: 654-660.

Analisi quantitativa di vie aeree ed arterie mediante tomografia computerizzata in bambini affetti da discinesia ciliare primitiva

Valentina Ferraro^{1,2}, Silvia Carraro¹, Eleni Rosalina Andrinopoulou², Stefania Zanconato¹, Harm Tiddens², Marielle Pijnenburg²

¹*Broncopneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italia*

²*Pediatric Pulmonology and Allergology, Erasmus MC - Sophia's Children Hospital, Rotterdam, the Netherlands.*

Corrispondenza: Valentina A. Ferraro [email: ferrarovalentina@hotmail.com](mailto:ferrarovalentina@hotmail.com)

INTRODUZIONE

La Discinesia Ciliare Primitiva (DCP) è un disordine ereditario caratterizzato da una disfunzione ciliare, che si manifesta a livello delle vie aeree con un'alterazione della *clearance* mucociliare (1, 2). Le manifestazioni cliniche possono presentarsi fin dalle prime 12-24 ore di vita, in particolare sotto forma di distress respiratorio in neonati a termine, che nel 50% dei casi si associa a *situs viscerum inversus* (3). I pazienti affetti possono inoltre presentare fin dalla prima infanzia tosse quotidiana, generalmente catarrale e produttiva, ed infezioni respiratorie ricorrenti, con possibile evoluzione, a partire dall'età scolare, in una vera e propria malattia polmonare cronica suppurativa (3). Inoltre, si possono associare sintomi a carico delle alte vie aeree, come congestione nasale cronica, sinusite cronica, otite media ricorrente e polipi nasali (3-5). La gestione del bambino affetto da DCP prevede un attento *follow-up*, che include prove di funzionalità respiratoria, colture dell'espettorato ed indagini radiologiche per lo studio del parenchima polmonare (3). Nell'analizzare il parenchima polmonare è fondamentale l'utilizzo della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (*high-resolution computed tomography*, HRCT) polmonare, che permette l'individuazione di aspetti peculiari quali le bronchiectasie, l'ispessimento della parete bronchiale ed il *mucus plugging* (6, 7), che tuttavia vengono normalmente descritti solo in termini qualitativi. Ad oggi, il nostro è il primo studio che analizza quantitativamente, su immagini polmonari ottenute tramite HRCT polmonare, vie aeree ed arterie in bambini affetti da DCP.

OBIETTIVI

Principale obiettivo del nostro studio è stato misurare le dimensioni di vie aeree ed arterie (*airways and arteries*, AA) in bambini affetti da DCP confrontati con pazienti di controllo, in modo tale da quantificare in modo oggettivo le anomalie strutturali rilevate (bronchiectasie ed ispessimento della parete delle vie aeree). L'analisi di AA prevede lo studio del numero di coppie di AA visibili, delle loro dimensioni e della loro localizzazione.

MATERIALI E METODI

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva delle HRCT polmonari di 13 pazienti con DCP (14 HRCT polmonari) e 12 controlli (12 HRCT polmonari), tutti afferenti al dipartimento di Pneumologia Pediatrica del *Sophia Children's Hospital* di Rotterdam, Paesi Bassi. In particolare i pazienti con DCP erano seguiti per la patologia stessa ed i controlli perché affetti da patologia pneumologica diversa dalla DCP (8 asmatici, 3 affetti da infezioni respiratorie ricorrenti ed 1 con storia di atresia esofagea) (8). È importante puntualizzare che sono stati inclusi come controlli pazienti le cui HRCT erano state refertate come negative da due radiologi indipendenti, ciechi rispetto alle informazioni cliniche dei pazienti (8). Tutte le HRCT polmonari erano volumetriche, eseguite a fine inspirio, nella posizione supina, con controllo volumetrico tramite spirometria o tramite le indicazioni fornite da un tecnico esperto (9) e tutte avevano spessore

della fetta di 1 mm. Le immagini sono state analizzate tramite la piattaforma Myrian® v. 2.1.0 (*Lung XP module, Intrasense, Montpellier, France*), che ha permesso di segmentare in maniera semi-automatica l'albero bronchiale e quindi di ricostruirlo in 3D in modo tale da poter annotare manualmente, per ogni segmento identificato, le dimensioni della coppia AA visibile al centro del segmento. In particolare, per ogni coppia AA è stato annotato il diametro interno ed esterno della via aerea ed il diametro dell'arteria adiacente. Inoltre, oltre alle misurazioni dei diametri in valore assoluto, sono stati analizzati lo spessore della parete della via aerea (*wall thickness, WT*) ed i rapporti tra diametro interno della via aerea ed arteria (*AinA-ratio*), tra diametro esterno della via aerea ed arteria (*AoutA-ratio*), tra WT e diametro esterno della via aerea (*Awt-ratio*) e tra WT e diametro dell'arteria (*AwtA-ratio*). Per ogni coppia di AA è stata anche annotata la localizzazione [lobo polmonare, bronco segmentale (10) e generazione segmentale (8,11)]. Infine è stata studiata la variabilità intra- ed inter-osservatore per valutare la ripetibilità e la riproducibilità delle misurazioni (12).

Tab. 1: Differenza media e p-value per *AinA-ratio*, *AoutA-ratio*, *Awt-ratio* and *AwtA-ratio* in ogni lobo analizzando tramite "the mixed-effect model". RUL=right upper lobe, lobo destro superiore; RML=right middle lobe, lobo medio; RLL=right lower lobe, lobo inferiore destro; LUL=left upper lobe, lobo superiore sinistro; LING=lingual, lingua; LLL=left lower lobe, lobo inferiore sinistro.

| AinA-ratio | RUL | RML | RLL | LUL | LING |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| RUL | | | | | |
| RML | 0.075 (p=0.0434) | | | | |
| RLL | 0.033 (p=0.4923) | -0.042 (p=0.214) | | | |
| LUL | -0.030 (p=0.0766) | -0.105 (p<0.001) | -0.063 (p=0.1211) | | |
| LING | 0.167 (p=0.1809) | -0.092 (p=0.4684) | 0.134 (p=0.3089) | 0.197 (p=0.1078) | |
| LLL | 0.075 (p=0.1126) | 0.000 (p=0.9942) | 0.042 (p=0.4508) | 0.105 (p=0.0195) | -0.092 (p=0.5123) |
| AoutA-ratio | RUL | RML | RLL | LUL | LING |
| RUL | | | | | |
| RML | 0.083 (p=0.2519) | | | | |
| RLL | 0.008 (p=0.9203) | -0.075 (p=0.1245) | | | |
| LUL | -0.085 (p=0.0140) | -0.168 (p<0.001) | -0.093 (p=0.1800) | | |
| LING | 0.151 (p=0.3673) | 0.067 (p=0.6761) | 0.143 (p=0.4024) | 0.236 (p=0.1318) | |
| LLL | 0.018 (p=0.7843) | -0.065 (p=0.3789) | 0.010 (p=0.9073) | 0.103 (p=0.0908) | -0.133 (p=0.4654) |
| Awt-ratio | RUL | RML | RLL | LUL | LING |
| RUL | | | | | |
| RML | -0.024 (p<0.001) | | | | |
| RLL | -0.024 (p<0.001) | 0.000 (p=0.9529) | | | |
| LUL | -0.017 (p=0.0356) | 0.007 (p=0.3693) | 0.007 (p=0.3314) | | |
| LING | -0.041 (p<0.001) | -0.016 (p=0.0843) | -0.017 (p=0.1171) | -0.023 (p=0.009) | |
| LLL | -0.051 (p<0.001) | -0.026 (p=0.0012) | -0.027 (p=0.0027) | -0.033 (p=0.0018) | -0.010 (p=0.3655) |

RISULTATI

Sono state valutate 1526 coppie di AA nei 13 pazienti affetti da DCP (38.5% maschi; età media, 13.5 anni; range, 9.8-15.3) e 1516 nei 12 controlli (58.3% maschi; età media, 13.5 anni; range, 8-14.8). La mediana del numero di coppie di AA misurate non è risultata significativamente diversa tra PCD e controlli (106 *versus* 129, p=0.129). Per quanto riguarda la misura assoluta del diametro interno ed

esterno della via aerea e i loro rispettivi rapporti (*AinA-ratio* e *AoutA-ratio*), questi sono risultati maggiori nei pazienti con DCP rispetto ai controlli (media *AinA-ratio* 0,69 vs 0,50, $p < 0,001$; media *AoutA-ratio* 1,2 vs 1,01, $p < 0,001$). Considerando invece lo spessore della parete della via aerea e il relativo rapporto con il diametro esterno della via aerea (*Awt-ratio*), questi sono risultati minori nei soggetti affetti da PCD rispetto ai controlli (media *Awt-ratio* 0,43 vs 0,51, $p < 0,001$). Nei pazienti con DCP, *AinA-ratio* e *AoutA-ratio* sono risultati maggiori nel lobo medio rispetto ai lobi superiori (vedi tabella 1). Considerando inoltre lo spessore della parete della via aerea, esso risulta maggiore nel lobo polmonare superiore destro rispetto a tutti gli altri lobi e minore nel lobo inferiore sinistro rispetto a tutti gli altri lobi (vedi tabella 1). Il metodo utilizzato è risultato riproducibile con una variabilità intraosservatore molto buona, ovvero l'*Intraclass correlation coefficient* è risultato 0,911 per il diametro interno delle vie aeree, 0,908 per il diametro esterno delle vie aeree, 0,890 per lo spessore della parete, 0,926 per il diametro dell'arteria; per quanto riguarda la variabilità interosservatore essa è risultata buona con *Intraclass correlation coefficient* 0,747 per il diametro interno delle vie aeree, 0,774 per il diametro esterno delle vie aeree, 0,695 per lo spessore della parete, 0,742 per il diametro dell'arteria.

CONCLUSIONI

Nei bambini affetti da DCP non vi è una significativa alterazione dell'architettura polmonare, considerando che il numero di coppie AA misurate è simile a quello dei controlli. Tuttavia, nei pazienti con DCP le vie aeree sono più dilatate, ovvero presentano maggiormente pre-bronchiectasie e bronchiectasie, e la parete delle vie aeree risulta meno spessa, forse ad indicare un assottigliamento della stessa dovuta alle bronchiectasie o alla presenza di muco all'interno delle vie aeree. Infine, come suggerisce la letteratura (6, 13, 14), il nostro studio conferma che nei pazienti affetti da DCP il lobo medio, la lingua e i lobi inferiori sono più coinvolti rispetto ai lobi superiori.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J 2017; 49: 1601090.
- (2) Shapiro A, Davis S, Manion M, et al. *Primary Ciliary Dyskinesia (PCD)*. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: 3–4.
- (3) Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. *Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 115–132.
- (4) Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, et al. *Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J 2016; 48 :1081–1095.
- (5) Rubbo B, Lucas JS. *Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions*. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc 2017 6; 26: 170023.
- (6) Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, et al. *High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia*. AJR Am J Roentgenol 2007; 188: 1232–1238.
- (7) Fauroux B, Tamalet A, Clément A. *Management of primary ciliary dyskinesia: the lower airways*. Paediatr Respir Rev 2009; 10: 55–57.
- (8) Kuo W, de Bruijne M, Petersen J, et al. *Diagnosis of bronchiectasis and airway wall thickening in children with cystic fibrosis: Objective airway-artery quantification*. Eur Radiol 2017; 27: 4680–4689.
- (9) Salamon E, Lever S, Kuo W, et al. *Spirometer guided chest imaging in children: It is worth the effort!* Pediatr Pulmonol 2017; 52: 48–56.
- (10) Netter F. *Atlas of Human Anatomy*. 6th ed. Saunders Elsevier; 2014. 197–198
- (11) Kuo W, Andrinopoulou E-R, Perez-Rovira A, et al. *Objective airway artery dimensions compared to CT scoring methods assessing structural cystic fibrosis lung disease*. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc 2017; 16: 116–123.
- (12) Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research : Applications to Practice*. Prentice Hall 2000; 3: 560–567.
- (13) Dettmer S, Ringshausen F, Vogel-Claussen J, et al. *Computed tomography in adult patients with primary ciliary dyskinesia: Typical imaging findings*. PloS One. 2018;13 :0191457.
- (14) Jain K, Padley SPG, Goldstraw EJ, et al. *Primary ciliary dyskinesia in the paediatric population: range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care*. Clin Radiol. 2007; 62: 986–993.

Forced Oscillation Technique (FOT) nella valutazione dell'asma da sforzo in età pediatrica

Marta Florile, Laura Tenero, Michele Piazza, Marco Zaffanello, Alessandro Bodini, Attilio Boner, Giorgio Piacentini.

Università di Verona, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno Infantili, Sezione Pediatria.

Corrispondenza: Marta Florile mail: marta.florile@gmail.com.

INTRODUZIONE

La tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) è una metodica non invasiva per la valutazione della meccanica respiratoria ed impiega onde pressorie che sono sovrapposte al respiro corrente. Poiché tale tecnica non richiede manovre forzate, è facilmente utilizzabile anche nel soggetto pediatrico.

Le oscillazioni a bassa frequenza sono trasmesse distalmente nelle vie aeree, consentendo un'analisi delle disfunzioni esistenti anche nelle porzioni più periferiche del polmone, che sono associate alla presenza di asma non controllato. Applicando la tecnica FOT è possibile calcolare l'impedenza (Z), ovvero la relazione tra la forza necessaria a muovere l'aria attraverso l'apparato respiratorio (pressione) e la quantità di aria effettivamente spostata (flusso) (1-3). L'asma da sforzo (EIA) è caratterizzata da un transitorio aumento delle resistenze aeree in seguito a esercizio fisico e si manifesta nel 40-90% dei soggetti asmatici. Un peggioramento del valore spirometrico $FEV_1 \geq 10\%$ dopo il test da sforzo è diagnostico per asma da sforzo, sebbene questo esame abbia una sensibilità del 40-60% a causa delle manovre forzate richieste (3-6).

METODI

È stato condotto uno studio longitudinale su 66 pazienti di entrambi i sessi e con età compresa tra i 6 e i 16 anni, che hanno visitato l'ambulatorio di Bronco-pneumologia Pediatrica dell'Università di Verona. Di questi, 20 sono risultati positivi al test da sforzo e 46 negativi. Ogni soggetto arruolato ha effettuato una valutazione preliminare mediante FOT (Resmon PRO FULL®, Restech Srl) e spirometria. In seguito, è stato condotto il test da sforzo su treadmill seguito dalla spirometria ad 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minuti dopo la corsa. Al minuto 10 è stata inoltre eseguita la misurazione con la tecnica FOT.

FOT consente il calcolo di Z, le cui componenti sono la resistenza (R) e la reattanza (X). R misura il grado di ostruzione in ciascun segmento ed è indipendente dalla frequenza negli adulti sani, mentre aumenta a basse frequenze nelle ostruzioni più severe in modo inversamente proporzionale rispetto al FEV_1 . X misura il ritorno elastico del sistema respiratorio ed è un indice del grado di ventilazione delle vie aeree distali, diminuendo a basse frequenze in presenza di ostruzione (1,6,7). Mediante FOT sono state misurate la R inspiratoria (R_{insp}), espiratoria (R_{exp}) e totale (R_{tot}) e la X inspiratoria (X_{insp}), espiratoria (X_{exp}) e totale (X_{tot}). L'esame FOT è stato svolto utilizzando una singola frequenza di 8 Hz e consiste in 20 atti respiratori effettuati a respiro spontaneo. Durante la misurazione il soggetto deve rimanere seduto col capo lievemente esteso, con le mani dell'operatore a supportare le guance ed indossando uno stringinaso. Le labbra sono poste su di un boccaglio con filtro antibatterico, dal momento che le oscillazioni vengono applicate all'apertura delle vie aeree (1, 3, 4). Il boccaglio è a sua volta connesso allo pneumotacografo e al generatore delle onde pressorie. I valori, analizzati con il software GraphPad Prism® per Windows®, sono stati espressi come valore medio e deviazione standard. La forza di associazione tra le variabili è stata valutata con la correlazione di Spearman (Spearman Rank correlation). Valori di $p \leq 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI

Sono risultati positivi al test da sforzo 20 soggetti ($\Delta FEV_1\%$, -20.61 ± 12.50), mentre 46 sono risultati negativi ($\Delta FEV_1\%$, -6.02 ± 2.80 , $p < 0.0001$). Resistenze e reattanze, misurate mediante FOT 10 minuti

dopo la fine dello sforzo, hanno mostrato differenze significative tra i soggetti positivi rispetto a quelli negativi per asma da sforzo (Rinsp, $p=0.026$; Resp, $p=0.048$; Rtot, $p=0.023$; Xinsp, $p>0,05$; Xesp, $p=0.0015$, figura 1; Xtot, $p=0.014$).

I valori FOT 10 minuti dopo la fine dell'esercizio correlano in modo statisticamente significativo con il minore $\Delta FEV_1\%$ di ciascun soggetto e in particolar modo i parametri Rinsp ($p=0.009$) (Fig. 2), Xesp ($p=0.0002$) (Fig. 3) e Xtot ($p=0.002$) (Fig. 4).

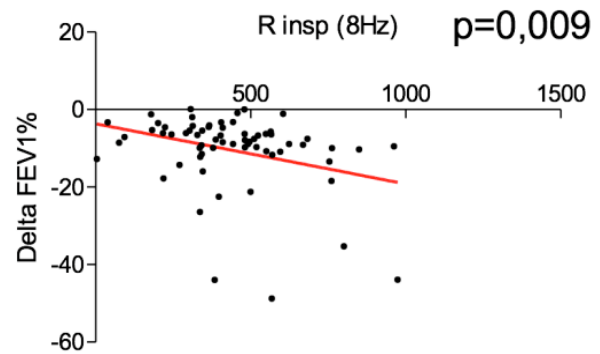
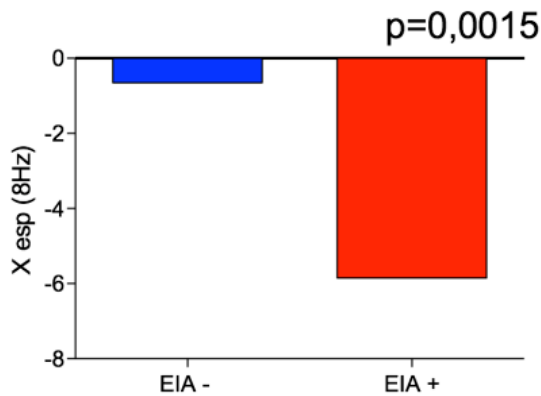


Fig. 1. Confronto tra Xesp di soggetti EIA positivi e negativi.

Fig. 2: Correlazione tra Rinsp e $\Delta FEV_1\%$.

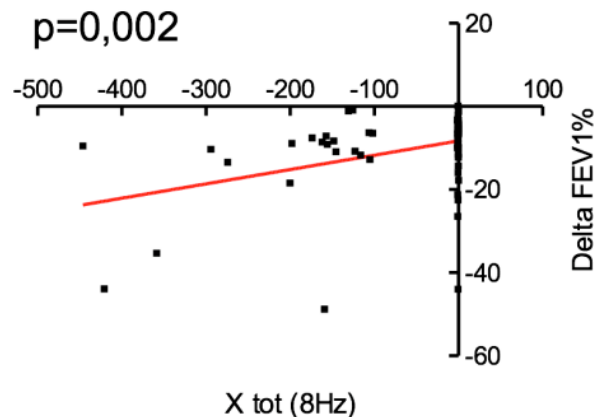
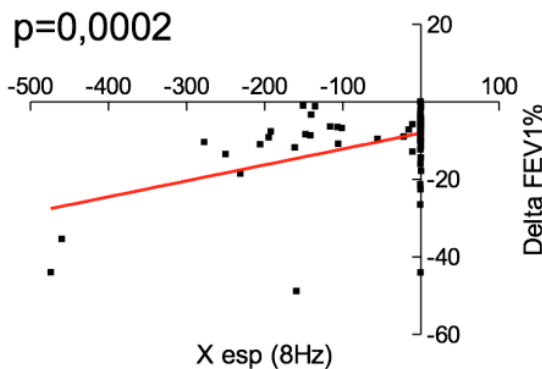


Fig. 3. Correlazione tra Xesp e $\Delta FEV_1\%$.

Fig. 4: Correlazione tra Xtot e $\Delta FEV_1\%$.

CONCLUSIONI

La tecnica FOT si è rivelata un utile ed efficace strumento per l'identificazione dei soggetti con EIA (1-6). L'esame FOT richiede una minima collaborazione da parte del paziente ed è pertanto applicabile in soggetti con differenti età e condizioni cliniche, ampliando le possibilità diagnostiche per quei pazienti che non sono in grado di eseguire un esame spirometrico clinicamente attendibile. Inoltre, FOT permette di distinguere i soggetti negativi per EIA dai soggetti affetti da tale patologia. Rinsp, Xesp and Xtot sono i parametri che maggiormente dimostrano la presenza di ostruzione delle vie aeree causata da EIA e correlano in modo significativo con il minore $\Delta FEV_1\%$ di ciascun soggetto. I risultati di questo studio evidenziano la presenza di una correlazione statisticamente significativa tra parametri FOT e spirometrici, dimostrando come questo esame possa rappresentare un valido supporto nella diagnosi di EIA.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. *The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments*. Eur Resp J 2003; 22: 1026-1041.
- (2) Heijckenskjöld Rentzhog C, Janson C, Berglund L, et al. *Overall and peripheral lung function assessment by spirometry and FOT in relation to asthma diagnosis and control*. Clin Exp Allergy 2017; 47: 1546-1554.
- (3) Marotta A, Klinnert MD, Price MR, et al. *Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 317-322.
- (4) Lee JH, Lee YW, Shin YS, et al. *Exercise-induced airway obstruction in young asthmatics measured by impulse oscillometry*. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; 20: 575-581.
- (5) Price O, Ansley L, Bikov A, et al. *The role of impulse oscillometry in detecting airway dysfunction in athletes*. J Asthma 2016; 53: 62-68.
- (6) Schweitzer C, Abdelkrim IB, Ferry H, et al. *Airway response to exercise by forced oscillations in asthmatic children*. Pediatr Res 2010; 68: 537-541.
- (7) Czövek D, Shackleton C, Hantos Z, et al. *Tidal changes in respiratory resistance are sensitive indicators of airway obstruction in children*. Thorax 2016; 71: 907-915.

Bronchiolite: importanza della definizione

Laura Petrarca, Raffaella Nenna, Antonio Frassanito, Greta Di Mattia, Maria Palma Carbone, Domenico La Regina, Anna Maria Zicari, Fabio Midulla.

Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile "Sapienza" Università di Roma.

Corrispondenza: Fabio Midulla E-mail: midulla@uniroma1.it.

INTRODUZIONE

La bronchiolite virale è la più comune patologia infiammatoria acuta delle basse vie respiratorie in età pediatrica ed interessa i bronchioli terminali e respiratori (1).

È caratterizzata dalla presenza di infiltrazione linfo-monocitaria, edema della mucosa, necrosi delle cellule epiteliali delle piccole vie aeree ed aumento della produzione di muco. Essa rappresenta una patologia rilevante in termini di morbilità e mortalità (2). È stato infatti stimato che la bronchiolite rappresenta il 18% delle cause di ricovero in età pediatrica ed è la principale causa di ospedalizzazione sotto l'anno di vita, con un picco di incidenza sotto i 6 mesi di età (3). Inoltre, fino al 50% dei bambini con bronchiolite può presentare negli anni successivi episodi di bronchite asmatica prescolare. Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è l'agente eziologico principalmente implicato nella patogenesi, responsabile della malattia nel 50-80% dei casi, seguito dal rinovirus (1).

La bronchiolite è una patologia ampiamente studiata e conosciuta da oltre 100 anni. La diagnosi è essenzialmente clinica, ma a livello internazionale non esiste una definizione univoca. Secondo le linee guida nordamericane, la diagnosi clinica consiste in un episodio di *wheezing* virale in bambini di età inferiore ai 24 mesi (2,4). Invece, secondo la definizione europea la bronchiolite è la prima infezione delle basse vie aeree caratterizzata dalla presenza di febbre, tachipnea, tosse, rientramenti e rantoli all'auscultazione del torace in bambini di età inferiore ai 12 mesi, generalmente al di sotto dei 6 mesi (5). La variabilità clinica della bronchiolite insieme all'impossibilità di prevedere le forme più gravi che necessitano di assistenza ventilatoria spesso rendono necessaria l'ospedalizzazione anche quando i sintomi sono meno severi (1). Nonostante numerosi studi pubblicati e diversi trattamenti valutati per curare la bronchiolite, attualmente l'unica terapia universalmente riconosciuta è quella di supporto, che consiste nell'ossigenoterapia e nella fluidoterapia. Dalla letteratura emergono opinioni contrastanti riguardanti la terapia e l'associazione con la bronchite asmatica e l'asma (6).

Tuttavia, è difficile paragonare i vari studi poiché quelli che utilizzano la definizione americana di bronchiolite includono spesso caratteristiche cliniche diverse (bronchiolite, iperreattività bronchiale e bronchite asmatica). È stato dimostrato che l'età più elevata, un maggior numero di episodi precedenti di *wheezing* e l'infezione da rinovirus sono associati allo sviluppo di atopia ed asma e viene pertanto suggerito di considerare affetti da bronchiolite solo i bambini al di sotto dei 12 mesi al primo episodio di *wheezing* (7).

Lo scopo di questo studio è di valutare, utilizzando la definizione nordamericana, se esistono differenze cliniche, radiografiche, eziologiche, demografiche e di laboratorio nei bambini di età inferiore ai 2 anni, precedentemente sani, ricoverati per bronchiolite, stratificati per età.

METODI

Abbiamo arruolato tutti i bambini al di sotto i due anni di età con diagnosi di bronchiolite ricoverati da Ottobre 2017 a Maggio 2018 presso il reparto di Osservazione Breve del Dipartimento di Pediatria, Sapienza Università di Roma. Abbiamo usato la *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) per identificare 14 virus respiratori su campione di aspirato nasale eseguito all'ingresso in reparto.

Per ciascun paziente sono stati registrati i dati di laboratorio, le informazioni anamnestiche e uno score di severità clinica che può assumere valori da 0 a 8 e che prevede la valutazione della frequenza respiratoria in base all'età del bambino, la saturazione arteriosa dell'ossigeno in aria ambiente ($>95\%=0$, $95-90\%=1$ ed $<90\%=2$), la presenza di rientramenti (nessuno=0, pre-

senti=1 e presenti + alitamento delle pinne nasali=2) e la capacità di alimentarsi (normale=0, ridotta=1 e fluidoterapia=2). I pazienti sono stati divisi in tre gruppi in base all'età (gruppo 1, <6 mesi; gruppo 2, 6-12 mesi; gruppo 3, >12 mesi).

RISULTATI

Sono stati arruolati 244 pazienti (137 maschi, età media 5.06 mesi, Range 0,17- 24 mesi), di cui 188 nel gruppo 1, 26 nel gruppo 2 e 30 nel gruppo 3. Il VRS è stato il virus più frequentemente identificato nell'aspirato nasale (33.2%) e la sua frequenza è stata più elevata nel gruppo 1, anche se la differenza nei gruppi non è stata statisticamente significativa (35.1% vs 30.8% vs 23.3%, p=ns). Non vi erano differenze nei tre gruppi per severità clinica (3.89 ± 1.8 vs 4.0 ± 1.3 vs 4.3 ± 2.2 , p=ns) e giorni di degenza (4 vs 4 vs 3, p=ns). Tuttavia, il gruppo 1 presentava una maggiore frequenza di ricovero in terapia intensiva pediatrica, anche se la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (13.3% vs 3.8% vs 3.3%, p=ns). I bambini nel gruppo 3 avevano più frequentemente anamnesi personale e familiare di *wheezing* pre-scolare (12.5% vs 33.3% vs 50%, $p < 0.0001$ e 23% vs 29.2% vs 46.7%, $p = 0.023$ rispettivamente). I bambini nei gruppi 2 e 3 avevano più spesso sibili (39.1% vs 79.2% vs 80%, $p < 0.0001$), almeno un familiare fumatore convivente (42.2% vs 76% vs 63.3%, $p = 0.001$) e risposta clinica all'inalazione di salbutamolo (29.2% vs 41.7% vs 45.4%, p=ns).

DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo analizzato le differenze cliniche fra i bambini ospedalizzati per bronchiolite suddivisi per fasce di età. I bambini al di sotto dei 6 mesi hanno presentato una patologia caratterizzata dalla presenza di rantoli all'auscultazione del torace ed hanno necessitato più frequentemente il ricovero in terapia intensiva pediatrica. In letteratura è noto che il fattore di rischio più importante per la bronchiolite è l'età (8).

I bambini al di sopra dei 6 mesi presentavano fattori predisponenti allo sviluppo di patologie respiratorie (ad esempio, esposizione a fumo passivo), presentavano più frequentemente sibili all'auscultazione del torace, che rispondevano alla terapia con beta-2-agonisti, ed avevano avuto più frequentemente precedenti episodi di *wheezing*. La definizione di bronchiolite secondo le linee guida dell'*American Thoracic Society* sembra quindi sovrapporsi a quella di *wheezing* prescolare. In realtà, Korppi et al. e Midulla et al. sottolineano come gli episodi di *wheezing* nei bambini tra i 12 ed i 24 mesi siano entità diverse dalla bronchiolite dei bambini che hanno meno di 6 mesi (6, 9).

In conclusione, i nostri dati suggeriscono che nei bambini al di sotto dei due anni di età una diagnosi di bronchiolite che comprenda la presenza di sibili potrebbe includere bambini che hanno una patologia diversa, che risponde al salbutamolo. Una definizione più uniforme di bronchiolite sarebbe importante al fine di permettere un confronto fra gli studi in letteratura per quanto riguarda sia la patogenesi, sia il confronto delle strategie terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Meissner HC. *Viral bronchiolitis in children*. N Engl J Med 2016; 374: 62-72.
- (2) Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. *Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis*. Pediatrics 2014; 134: 1474-1502.
- (3) Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, et al. *Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009*. Pediatrics 2013; 132: 28-36.
- (4) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Diagnosis and management of bronchiolitis*. Pediatrics 2006; 118: 1774-1793.
- (5) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2015.
- (6) Korppi M. *Virus-induced wheezing in infants aged 12-24 months and bronchiolitis in infants under 6 months are different clinical entities*. Acta Paediatr 2015; 104: e539. doi: 10.1111/apa.13107.
- (7) Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, et al. *Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics*. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 311-317.
- (8) Papoff P, Moretti C, Cangiano G, et al. *Incidence and predisposing factors for severe disease in previously healthy term infants experiencing their first episode of bronchiolitis*. Acta Paediatr 2011; 100: 17-23.
- (9) Midulla F., Nenna R. *Upper age limit for bronchiolitis: 12 months or 6 months?*. ERJ 2012; 39: 788-789.

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

LE MALATTIE POLMONARI PEDIATRICHE RARE 2.0

Le malformazioni polmonari

Federica Annunziata, Marco Poeta, Francesco Borgia, Francesca Santamaria

La Discinesia Ciliare Primitiva

Nicola Ullmann, Virginia Mirra, Renato Cutrera

Le bronchiectasie

Salvatore Cazzato,

I disordini del “drive” respiratorio

Valeria Caldarelli

Le CFTR patie

Elisabetta Bignamini

Il Network Europeo per le malattie polmonari rare (ERN-LUNG)

Marco Poeta, Adele Corcione, Francesca Santamaria

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Gennaio 2019

SIMPOSIO MULTIDISCIPLINARE DI MEDICINA DEL SONNO IN ETÀ EVOLUTIVA

Napoli, 12-13 Gennaio 2019

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli

Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071

Mail: info@centercongressi.com

HIGHLIGHTS E INTERATTIVITÀ IN PEDIATRIA

Firenze 25-26 Gennaio 2019

Segreteria Organizzativa iDea congress, Roma

Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682

Mail: info@ideacpa.com

Marzo 2019

21° CONGRESSO PEDIATRIA OSPEDALE E TERRITORIO

Moena (TN), 10-13 marzo 2019

Segreteria Organizzativa EC Eventi & Consulenze di Elisa Cardellicchio Calenzano (FI)

Tel: 388 8931859

Mail: eceventieconsulenze@gmail.com

CORSI SIMEUP UMBRIA

Perugia, 28 Marzo 2019

Segreteria Organizzativa iDea congress, Roma

Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682

Mail: info@ideacpa.com

Febbraio 2019

LA PEDIATRIA NELLA PRATICA CLINICA OTTAVA EDIZIONE

Milano, 7-9 Febbraio 2019

Segreteria Organizzativa iDea congress, Roma

Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682

Mail: info@ideacpa.com

CORSO TEORICO PRATICO IN ECOCARDIOGRAFIA NEONATALE

L'Acquila, AS.S.I.S.P. Scafa (Pe)

25-27 febbraio 2019

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli

Tel: 391/1691751

Mail: segreteria.assisip@gmail.com