

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA INCONTRA GLI ALTRI SPECIALISTI

L'ecografia polmonare nel neonato:
luci ed ombre
Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree:
quali raccomandazioni
dalle linee guida internazionali?
Asma e anafilassi in età pediatrica

Anomalie di crescita nei bambini
e adolescenti con patologie respiratorie croniche
Novità in tema di prevenzione
e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale
La terapia inalatoria nel primo anno di vita...
tra incubo delle mamme e nuove prospettive!



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

L'ecografia polmonare nel neonato: luci ed ombre

Neonatal lung ultrasound: pros and cons

Fiorella Migliaro, Letizia Capasso, Francesco Raimondi

Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree: quali raccomandazioni dalle linee guida internazionali?

Gastro-esophageal reflux and respiratory symptoms: an update from the latest international guidelines

Paolo Quitadamo e Annamaria Staiano

Asma e anafilassi in età pediatrica

Asthma and anaphylaxis in childhood

Giampaolo Ricci, Costanza Di Chiara, Francesca Cipriani

Anomalie di crescita nei bambini e adolescenti con patologie respiratorie croniche

Growth abnormalities in children and adolescents with chronic respiratory diseases

Marina Attanasi, Maria Loredana Marcovecchio, Sabrina Di Pillo, Francesco Chiarelli

Novità in tema di prevenzione e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale

Respiratory syncytial virus: what's new in prevention and treatment?

Alessandra Mayer, Susanna Esposito

La terapia inalatoria nel primo anno di vita... tra incubo delle mamme e nuove prospettive!

Aerosol therapy in the first year of life... between mothers' nightmare and new perspectives!

Alessandro Volpini, Maria Barbato, Clarita Costarelli, Paolo Simone, Luciana Migliozi

Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 59 - Settembre 2015

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

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@gianninisp.it

www.giannineditore.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 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di settembre 2015

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; le parole chiave, invece, in italiano e in inglese (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1.700 caratteri, 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 disdascalie 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 inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

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

Editoriale

Pneumologia Pediatrica incontra gli altri specialisti: questo il titolo del terzo fascicolo del 2015 della nostra rivista. Esso nasce dal desiderio di condividere con altre Società affiliate della Società Italiana di Pediatria l'aggiornamento su temi di cui i gruppi interpellati sono di certo esperti.

È esperienza comune la richiesta di pareri autorevoli su alcuni aspetti clinici delle malattie respiratorie del bambino di cui non abbiamo competenza diretta o su cui richiediamo certezze. Un esempio è l'associazione tra malattie delle vie aeree e patologia gastrointestinale, in particolare il reflusso gastroesofageo: un po' di chiarezza in più ci può venire dalla lettura delle linee guida internazionali diffuse dai gastroenterologi pediatri della nostra SIGENP (Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica). L'anafilassi può complicare il decorso dell'asma, ma può accadere viceversa: gli esperti SIAIP (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica) da noi interpellati ci aiutano a quantizzare il rischio dell'associazione delle due condizioni. Gli esperti SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) ci suggeriscono come districarci nel non sempre semplice percorso delle anomalie della crescita nei bambini asmatici. Ed infine, esperti SIN e SITIP (Società Italiana di Neonatologia e Società Italiana di Infettivologia Pediatrica, rispettivamente) ci aggiornano ampiamente su novità di loro competenza, in particolare uso della ecografia polmonare in Neonatologia e novità in tema di virus respiratorio sinciziale.

Inoltre ed in aggiunta a questi interessanti argomenti, troverete un report che sintetizza i risultati di uno studio condotto in Italia sull'efficacia della terapia inalatoria che utilizza un nuovo device in lattanti con broncostruzione.

Buona lettura!

Francesca Santamaria

L'ecografia polmonare nel neonato: luci ed ombre

Neonatal lung ultrasound: pros and cons

Fiorella Migliaro, Letizia Capasso, Francesco Raimondi

U.O.S.D di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di scienze mediche traslazionali, Università degli Studi Federico II di Napoli

Corrispondenza: Francesco Raimondi **email:** raimondi@unina.it

Riassunto L'alta impedenza offerta agli ultrasuoni dall'aria ha fatto sì che l'ecografia non fosse considerata tra i mezzi diagnostici delle patologie polmonari. Eppure, nell'ultima decade, la medicina di emergenza dell'adulto ha dimostrato la validità dell'ecografia per alcune diagnosi polmonari del paziente critico. Ciò è possibile attraverso l'interpretazione non solo di immagini reali, come la pleura, ma anche di immagini artefattuali, ovvero non corrispondenti a strutture anatomiche. A questa categoria di immagini appartengono le linee A (riverberazioni ripetute e parallele alla pleura) e le linee B (strie iperecogene verticali a partenza dalla pleura). L'ecografia polmonare viene ora applicata anche in Pediatria. Qui l'acquisizione più rilevante è la diagnosi ecografica di polmonite ma anche lo pneumotorace ed il versamento pleurico trovano negli ultrasuoni una diagnostica superiore alla radiologia convenzionale. In campo neonatale, poi, quadri ecografici specifici sono stati descritti per la tachipnea transitoria del neonato (linee B confluenti nei segmenti polmonari inferiori con risparmio dei campi superiori) e la sindrome da distress respiratorio (polmone completamente "bianco" con anomalie della linea pleurica). Inoltre, quadri ecografici polmonari sono stati legati non a specifiche entità nosologiche quanto alla transizione alla vita extrauterina in un approccio di "ecografia polmonare funzionale". In conclusione, mentre rimane aperta la necessità di una standardizzazione della tecnica, l'ecografia polmonare è un potente strumento diagnostico appena comparso nella dotazione del pediatra e del neonatologo; essa integra ma non sostituisce la radiografia tradizionale.

Parole chiave: polmone, ecografia, neonato.

Key words: lung, ultrasonography, newborn.

INTRODUZIONE

Lo studio ecografico del polmone è stato tradizionalmente trascurato perché l'elevata impedenza acustica del suo contenuto aereo impedisce di ottenere un'immagine reale dell'organo. Gli ultrasuoni nell'attraversare il polmone areato danno origine ad "artefatti", immagini che non corrispondono a strutture anatomiche. Gli artefatti derivano dall'acquisizione del fascio di ultrasuoni che attraversa mezzi estremamente vicini che presentano una marcata differenza in termini di impedenza acustica. La pleura è l'unica struttura polmonare chiaramente visibile all'ecografia ed appare come una linea iperecogena omogenea che si muove in maniera sincrona con gli atti respiratori del neonato. I lavori pionieristici di Liechtenstein e di altri autori, realizzati nell'ambito della medicina d'urgenza dell'adulto, hanno provato che l'interpretazione dei segni ecografici al letto del paziente insieme agli artefatti risultati riproducibili, possono essere estremamente utili in condizioni critiche nelle quali l'ecografia polmonare sostituisce la radiologia convenzionale (1). I fondamenti di tale tecnica, applicabile ad ogni tipo di paziente indipendentemente dall'età, sono stati recentemente riportati in raccomandazioni internazionali *evidence-based* (2). Molti pediatri e neonatologi stanno utilizzando l'ecografia polmonare nella loro pratica clinica.

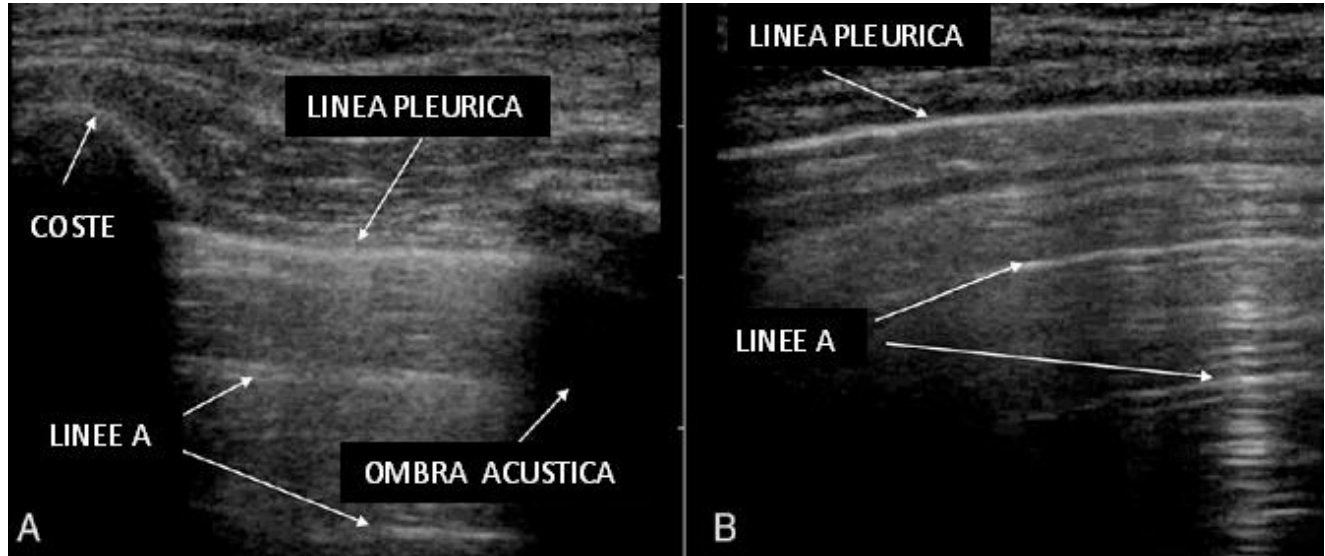
ARTEFATTI ED IMMAGINI REALI PER DESCRIVERE CORRELATI CLINICI

L'esplorazione ecografica del torace nell'adulto prevede una sonda di tipo *convex* o *microconvex*; nel neonato, invece, si preferisce utilizzare una sonda lineare ad alta frequenza che consente un'ampia visualizzazione dei campi polmonari anteriori, laterali e posteriori, sia in scansioni longitudinali sia trasversali. La linea pleurica, presente sotto l'immagine dei piani sottocutanei

e delle coste, corrisponde ad una linea iperecogena; il movimento dinamico dei foglietti pleurici è definito come “*sliding sign*”. Normalmente al di sotto della linea pleurica si generano artefatti da riverberazione iperecogeni, paralleli ad essa, ripetitivi, definiti **linee A** (figura 1).

Un secondo tipo di artefatto è rappresentato dalle **linee B** (precedentemente chiamate anche

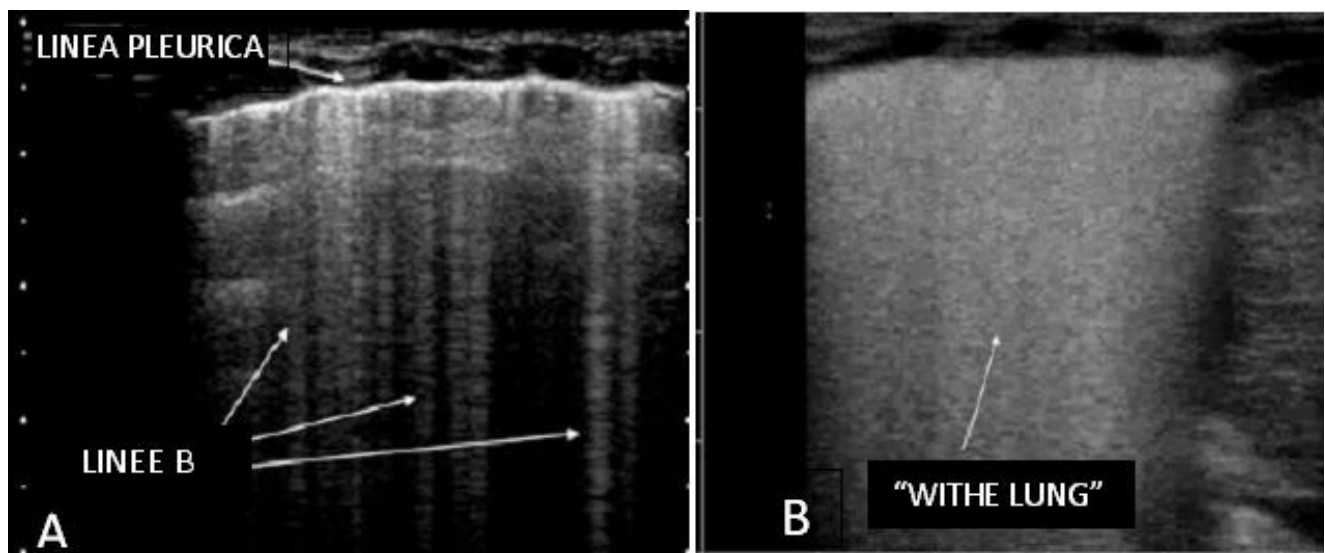
Fig. 1. Polmone normale. **A.** Scansione longitudinale che mostra le coste con le rispettive ombre acustiche, la linea pleurica e le linee A. **B.** Scansione trasversale che mostra la linea pleurica e le linee A.



comet tail artifacts), che sono strie iperecogene, perpendicolari rispetto alla linea pleurica, molto ben definite (*laser like*) (figura 2A). Le linee B possono essere presenti come singoli o multipli artefatti con tendenza alla coalescenza nei pazienti più gravi, tanto da dare origine al così detto “**polmone bianco**” o *white lung* (figura 2B).

Nell’adulto poche linee B sono da considerarsi un reperto normale in assenza di sintomato-

Fig. 2. **A.** Scansione trasversale del polmone con evidenza di numerose linee B. **B.** Linee B coalescenti che danno origine al polmone bianco (“*withe lung*”).



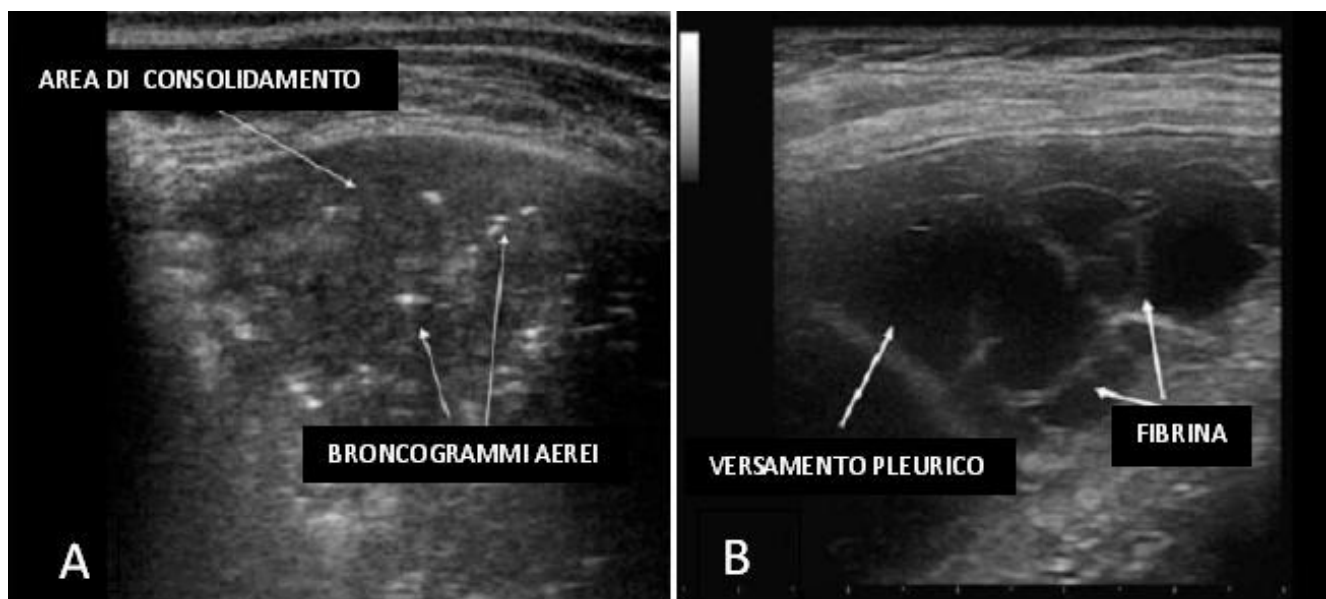
logia clinica; multiple linee B sono state messe in correlazione con la sindrome interstiziale e possono essere utili nella valutazione di un paziente con insufficienza cardiaca (3 - 6). Nel neonato sporadiche linee B sono presenti nelle prime ore dopo la nascita, specialmente in caso di taglio cesareo, probabilmente a causa di un aumentato contenuto di liquidi nel polmone, ma un quadro di polmone bianco non si riscontra mai in condizioni di normalità.

Le aree di consolidamento alveolare hanno un aspetto ecografico che viene definito simil-tissutale o “epatizzato”, quindi simile al parenchima epatico, con bordi ispessiti e margini frastagliati (7). Atelettasie polmonari e polmoniti rappresentano, quindi due condizioni patologiche che consentono di ottenere con l’ecografia delle immagini reali del polmone, così come reali sono le immagini costali, della linea pleurica e del suo scorrimento. I broncogrammi aerei sono piccoli elementi iperecogeni lineari determinati dalla presenza di aria nei bronchioli nell’ambito della zona di consolidamento alveolare che risulta ipoecogena (figura 3A). Nell’adulto la presenza di broncogrammi aerei dinamici, che presentano cioè un movimento sincrono agli atti respiratori del paziente, consente di escludere un problema atelettasico di tipo ostruttivo con una sensibilità del 100% (8).

L’ecografia polmonare è molto accurata nel porre diagnosi di pneumotorace (PNX) sebbene non sia sempre possibile stimarne il volume. La diagnosi ecografica si basa su assenza di *lung sliding*, assenza di linee B, assenza di *lung pulse* ed evidenza del “*lung point*”. Quest’ultimo è la rappresentazione ecografica del margine dello PNX; esso rappresenta il punto in cui una pleura immobile, con raccolta di aria sottostante, incontra la pleura con movimento dinamico tipico del polmone normale.

L’immagine reale di versamento pleurico (PE) appare come un’area anecoica presente tra i due foglietti pleurici. La diagnosi ecografica è molto accurata per i versamenti pleurici complicati (figura 3B).

Fig. 3. A. Aspetto ecografico di polmonite in età pediatrica.
B. Empiema pleurico, organizzazione ad alveare della fibrina.



Con la radiologia convenzionale è possibile individuare delle aree di opacità che possono essere distinte in forme di consolidamento o di versamento polmonare solo con l’ecografia. Non sorprende dunque che nell’adulto l’ecografia polmonare superi la radiografia nell’escludere o nel porre diagnosi di pneumotorace o di versamento pleurico(9 - 12). Simili studi comparativi non sono stati effettuati nel neonato e nel bambino ma molti esperti pediatri ricorrono all’aiuto dell’ecografia polmonare per la diagnosi di queste patologie.

EVIDENZE CLINICHE SULL’UTILITÀ DELL’ECOGRAFIA POLMONARE IN NEONATOLOGIA E PEDIATRIA

Neonatologi e pediatri stanno raccogliendo i dati *evidence-based* sulla diagnosi ecografica di quelle patologie respiratorie che più frequentemente colpiscono le età dello sviluppo.

Il nostro gruppo ha effettuato su una popolazione non selezionata di 154 neonati a termine e a pretermine, ecografie ripetute durante la degenza al nido (13). La normale *clearance* del

liquido polmonare è stata documentata con la scomparsa progressiva delle linee B sostituite da linee A. Inoltre, la comparsa di un quadro ecografico di *white lung* a 2 ore dalla nascita è sempre stata associata ad un *distress* respiratorio clinicamente significativo e con la necessità di assistenza respiratoria. L'ecografia polmonare è quindi un metodo di *screening* rapido ed efficiente che può essere utilizzata nei centri nascita di I livello per fornire assistenza respiratoria in maniera tempestiva.

Copetti et al, hanno descritto ecograficamente la sindrome da *distress* respiratorio (RDS) (14). La simultanea presenza di anomalie della linea pleurica ed immagine di *white lung* e assenza di aree risparmiate in tutti i campi polmonari, dimostrava una sensibilità ed una specificità del 100% per RDS nella loro casistica di 55 neonati prematuri (figura 4 A e B). Gli stessi autori hanno descritto il "**double lung point**" come altamente sensibile e specifico per la diagnosi di tachipnea transitoria del neonato. In pratica, come evidente nella figura 4C, il quadro ecografico è normale o quasi normale nelle porzioni superiori del polmone con invece linee B coalescenti nelle aree basali (15).

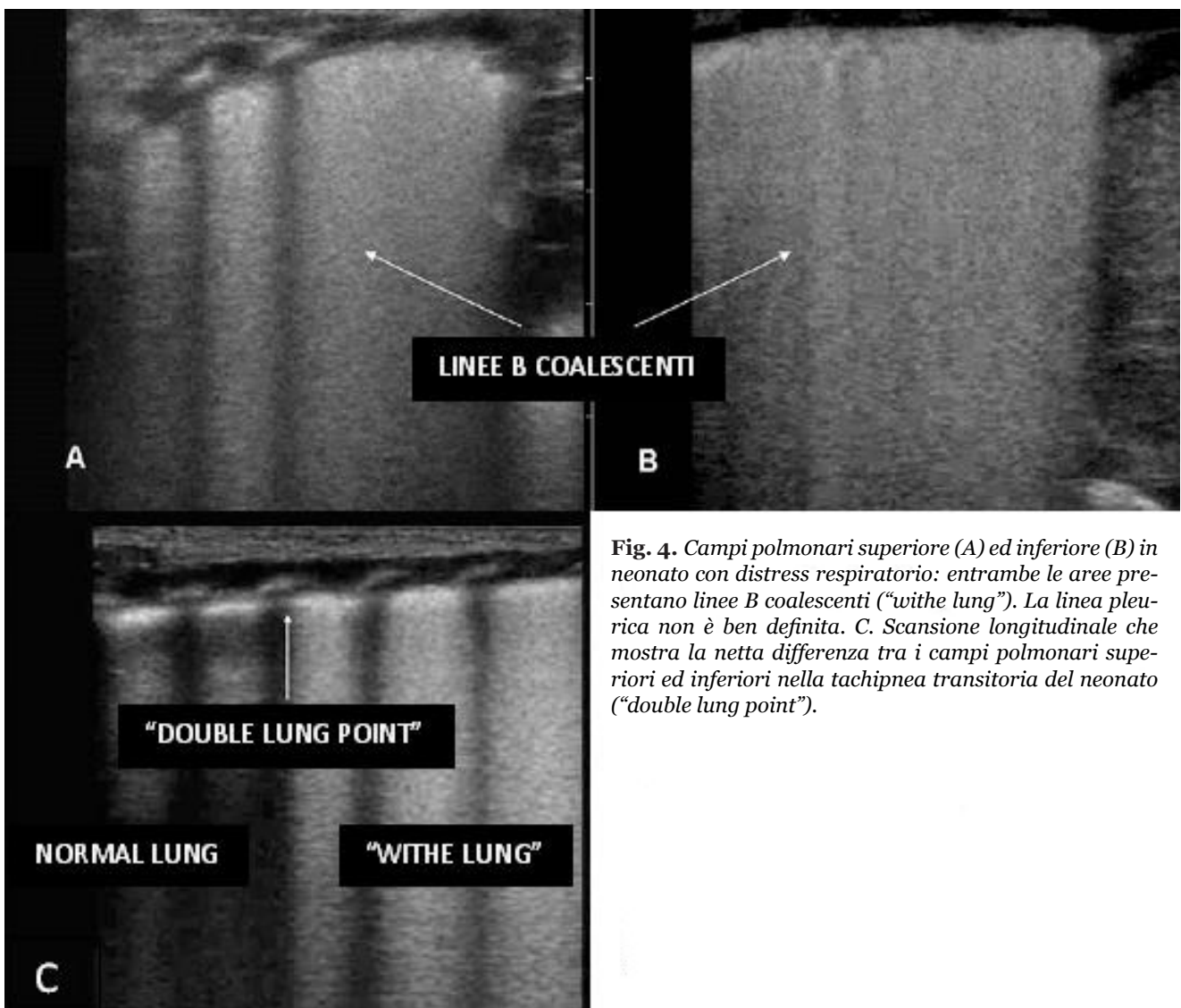


Fig. 4. Campi polmonari superiore (A) ed inferiore (B) in neonato con *distress* respiratorio: entrambe le aree presentano linee B coalescenti (*white lung*). La linea pleurica non è ben definita. C. Scansione longitudinale che mostra la netta differenza tra i campi polmonari superiori ed inferiori nella tachipnea transitoria del neonato (*double lung point*).

Il nostro gruppo ha recentemente studiato una serie di 54 neonati con *distress* respiratorio moderato che avevano completato un *trial* di 2 ore con la N-CPAP. L'*outcome* principale dello studio era la capacità dell'immagine di *white lung* di predire la successiva intubazione con uso del surfattante da parte di un clinico indipendente dallo studio.

In queste condizioni la ecografia era molto più utile (sensibilità 88,9%; specificità 100%) della

radiografia (sensibilità 38,9%; specificità 77,8%). Questa elevata accuratezza predittiva dell'ecografia potrebbe consentire una somministrazione individualizzata del surfactante, riducendo così i costi e minimizzando la durata della respirazione inefficace (16).

Sfortunatamente però, poiché la somministrazione endotracheale di surfactante non modifica il quadro, l'ecografia polmonare ha un valore limitato nel *follow up* a breve termine del *distress* respiratorio (17).

Inoltre, in due dipartimenti di emergenza americani è stato condotto un vasto studio su pazienti pediatriche (età media 3 anni, *range* interquartile 1-8) per testare la capacità dell'ecografia polmonare di diagnosticare casi di polmonite utilizzando la radiografia come metodica standard (18). I pediatri che avevano ricevuto un breve *training* sull'ecografia polmonare erano in grado di diagnosticare accuratamente una polmonite con una sensibilità complessiva dell'86% e una specificità dell'89%, visualizzando il consolidamento alveolare con broncogramma aereo. Nell'analisi del sottogruppo di 187 pazienti che avevano un'area di consolidamento alveolare di dimensioni superiori ad 1 cm, l'ecografia ha una sensibilità dell'86% ed una specificità che raggiunge il 97%.

CONCLUSIONI

L'esplorazione ecografica del polmone ha rapidamente raggiunto un importante ruolo nella diagnostica in emergenza. Essa funziona come un densitometro in grado di misurare il grado di aerazione degli strati periferici sub pleurici. Si distinguono tre gradi di progressivo incremento della densità polmonare:

1. polmone normoaerato che si visualizza come artefatti di riverberazione al di sotto della linea pleurica (linee A);
2. sindrome interstiziale, dovuta all'incremento della componente fluida a spese di una perdita parziale dell'aerazione alveolare caratterizzata dalla comparsa di linee B;
3. consolidamento alveolare dovuto alla marcata prevalenza della componente fluida, con totale perdita dell'aerazione, da cui originano immagini di tipo reale che si visualizzano con una risoluzione molto simile a quella della TC del torace, ad oggi il *gold standard* nella diagnosi di tali patologie ma che per motivi etici non può essere utilizzata di routine in epoca neonatale ed in età pediatrica.

Inoltre, la possibilità di utilizzare l'ecografia polmonare da parte del clinico direttamente al letto del paziente, secondo la definizione anglosassone di "*point of care lung ultrasound*", consente una interpretazione efficace del quadro ecografico correlandola in tempo reale a sintomi e segni clinici presentati dai piccoli pazienti. I tempi brevi di esecuzione dell'esame sono di fondamentale importanza nella diagnosi di patologie potenzialmente letali come nel caso dello pneumotorace iperteso. La diagnosi si basa infatti sulla combinazione di 4 segni ecografici dinamici: la presenza di *lung sliding* e di *lung point* e l'assenza di linee B e di *lung pulse*. Dalla valutazione di questi segni ecografici è possibile porre o escludere la diagnosi di PNX e decidere quindi di intervenire rapidamente effettuando il drenaggio pleurico (19).

Ovviamente l'ecografia polmonare ha importanti limiti al momento non superabili.

Essa resta, infatti, una metodica diagnostica in grado di individuare esclusivamente le lesioni che raggiungono la linea pleurica. La presenza di polmone aerato interposto tra la sonda e la lesione polmonare ne rende impossibile l'individuazione. Le aree di consolidamento alveolare o le sindromi interstiziali che risparmiano gli strati superficiali sub pleurici risultano ecograficamente invisibili. Inoltre, mentre è molto utile per tutte le patologie che determinano un aumento di densità dell'organo, l'utilizzo dell'ecografia è limitato in caso di eccesso di aerazione o iper-insufflazione alveolare. Questo limite non consente, quindi, di differenziare un polmone normale da uno iper-insufflato ad esempio nel caso di pazienti in ventilazione meccanica.

In conclusione possiamo dire che l'ecografia polmonare completa piuttosto che sostituire la radiologia convenzionale ma, quando appropriatamente applicata, consente di risparmiare tempo ed esposizione a radiazioni ionizzanti. Le scansioni ecografiche polmonari non offro-

no una completa visione dell'organo. Gli artefatti devono essere interpretati spesso dopo una rapida curva di apprendimento per diagnosticare in maniera accurata le patologie critiche nell'adulto. Neonatologi e pediatri stanno ora utilizzando con successo l'ecografia polmonare per prendersi meglio cura dei piccoli pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2014 Jan 9;4(1):1.
- (2) Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M et al. *International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound*. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). *Intensive Care Med*. 2012; 38 (4): 577–591.
- (3) Copetti R, Soldati G, Copetti P. *Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome*. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008; 6: 16.
- (4) Lichtenstein D, Mezière G. *A lung ultrasound sign allowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD: the comet-tail artifact*. *Intensive Care Med*. 1998; 24: 1331–1334.
- (5) Koenig SJ, Narasimhan M, Mayo PH. *Thoracic ultrasonography for the pulmonary specialist*. *Chest*. 2011; 140: 1332–1341.
- (6) Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P et al. *The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156 (5): 1640–1646.
- (7) Lichtenstein D. *Ultrasound in the management of thoracic disease*. *Crit Care Med*. 2007; 35: 250–261.
- (8) Lichtenstein D, Mezière G, Seitz J. *The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis*. *Chest*. 2009; 135: 1421–1425.
- (9) Lichtenstein D, Mezière G, Seitz J et al. *Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax*. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1231–1238.
- (10) Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P. *The “lung point”: an ultrasound sign specific to pneumothorax*. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 1434–1440.
- (11) Lichtenstein D. *Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit*. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10: 693–698.
- (12) Agricola E, Arbelot C, Blaivas M, et al. *Ultrasound performs better than radiographs*. *Thorax*. 2011; 66: 828–829.
- (13) Raimondi F, Migliaro F, Sodano A et al. *Can neonatal lung ultrasound monitor fluid clearance and predict the need of respiratory support?*. *Crit Care*. 2012; 16:220
- (14) Copetti R, Cattarossi L, Macagno F et al. *Lung ultrasound in respiratory distress syndrome: a useful tool for early diagnosis*. *Neonatology*. 2008; 94: 52–59.
- (15) Copetti R, Cattarossi L. *The ‘double lung point’: an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn*. *Neonatology*. 2007; 91: 203–209.
- (16) Raimondi F, Migliaro F, Sodano A et al. *Use of neonatal chest ultrasound to predict non invasive ventilation failure*. *Pediatrics*. 2014; 134 1089–1094.
- (17) Cattarossi L, Copetti R, Poskurica B et al. *Surfactant administration for neonatal respiratory distress does not improve lung interstitial fluid clearance: echographic and experimental evidence*. *J Perinat Med*. 2010: 557–563.
- (18) Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. *Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults*. *JAMA Pediatr*. 2013; 167: 119–125.
- (19) Migliaro F, Sodano A, Capasso L et al. *Lung ultrasound-guided emergency pneumothorax needle aspiration in a very preterm infant*. *BMJ case Rep* 2014 2014. Doi:10.1136/bcr-2014-206803.

Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree: quali raccomandazioni dalle linee guida internazionali?

Gastro-esophageal reflux and respiratory symptoms: an update from the latest international guidelines

Paolo Quitadamo, Annamaria Staiano

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Corrispondenza: Paolo Quitadamo **email:** paoloquitadamo@yahoo.it

Riassunto La relazione tra il reflusso gastro-esofageo (RGE) e i disordini delle alte e delle basse vie aeree è dibattuta e controversa da decenni. Numerosi studi, più o meno rigorosi, hanno tentato di definire il possibile ruolo del reflusso nella genesi di sintomi e disturbi respiratori che affliggono lattanti, bambini e adulti, ma nella maggior parte dei casi le conclusioni non sono univoche. La variabilità dei risultati raggiunti è probabilmente dovuta alla frequente difficoltà nell'oggettivare e quantificare i sintomi riportati, in particolare in età pediatrica. Questa breve revisione intende riassumere, senza la pretesa di essere esaustiva, le principali evidenze pediatriche relativamente al rapporto tra RGE e apnee del lattante, ALTE (*apparent life threatening events*), morte improvvisa in culla, tosse cronica, raucedine, asma e polmoniti ricorrenti.

Parole chiave: reflusso gastro-esofageo, apnee, tosse cronica, asma, pH-impedenzometria.

Key words: gastroesophageal reflux, apneas, chronic cough, asthma, pH-impedance.

IL LATTANTE CON APNEE E "ALTE"

Le evidenze scientifiche sulla relazione tra RGE e apnee, pause respiratorie, ALTE (*apparent life threatening events*) e morte improvvisa in culla sono a tutt'oggi conflittuali, in gran parte a causa dell'estrema variabilità dei criteri utilizzati per definire i diversi quadri clinici e per misurare gli episodi di reflusso. Un recente studio ha comparato i dati della pH-impedenzometria esofagea e del monitoraggio cardiorespiratorio simultaneo nei lattanti, mostrando un'associazione temporale tra il reflusso ed il 30% degli episodi brevi e non patologici di apnea centrale (1). Questi risultati potrebbero essere l'espressione di un normale meccanismo protettivo di interruzione della respirazione durante il rigurgito e, pertanto, non possono essere estrapolati per l'apnea infantile patologica. Studi pH-impedenzometrici recenti hanno riscontrato una scarsa correlazione tra apnea ed episodi di reflusso (2, 3). Sebbene diversi studi abbiano riportato un'occasionale correlazione del RGE con brevi apnee centrali o miste (5-15 secondi), tutti i pazienti presentavano anche apnee non correlate a episodi di RGE, suggerendo un problema primitivo nella regolazione della respirazione (4). Uno studio su neonati prematuri ha mostrato, invece, una relazione significativa tra reflusso acido ed episodi di apnea prolungata, ovvero superiori a 30 secondi (5). In un altro studio più datato, brevi apnee e periodi di bradicardia erano strettamente correlati con episodi di vomito o rigurgito, mentre la maggioranza delle apnee prolungate (maggiori di 20 secondi) non lo era (6). In definitiva, solo in rari selezionati casi il RGE è chiaramente associato con le apnee patologiche del lattante, sia centrali sia ostruttive (4), poiché nessuno studio ha finora dimostrato una relazione causa-effetto tra i due fenomeni.

I cosiddetti ALTE sono episodi variabilmente caratterizzati da apnea, cianosi, pallore, alterazioni del tono muscolare, soffocamento, rigurgito e vomito, tali da costituire un'apparente minaccia per la vita del bambino e che richiedono un intervento da parte dell'osservatore. L'identificazione di un episodio di ALTE è osservatore-dipendente. Il primo evento di solito si verifica nel 1° o 2° mese di vita e raramente dopo l'8° mese. I lattanti che hanno presentato un episodio di ALTE hanno un rischio lievemente aumentato per una successiva morte improvvisa in culla (4). Gli episodi

possono essere associati a infezioni, abusi, ostruzioni delle vie aeree superiori e problemi cardiaci, respiratori, metabolici o neurologici. Gli episodi di ALTE associati a RGE possono non essere patologici; talvolta, infatti, possono rappresentare un'esagerazione dei normali riflessi protettivi che inibiscono la respirazione mentre il neonato vomita o mentre il faringe è attraversato da contenuto gastrico. Studi datati riportano una prevalenza del 60-70% di rigurgito o vomito ricorrente e tra il 40 e l'80% di alterazioni pH-metriche dell'esofago nei pazienti con ALTE (4). Sono stati inoltre descritti casi isolati di ALTE provocati da rigurgito nell'orofaringe, aspirazione di contenuto gastrico refluito ed episodi di reflusso indotti dal cambiamento di posizione dopo le poppate. Il riscontro di apnea ostruttiva e desaturazione di ossigeno indotte dalla perfusione acida dell'esofago in alcuni pazienti con ALTE suggerisce che la stimolazione acida dei chemorecettori laringei, faringei o esofagei con successivo laringospasmo rappresenta un possibile meccanismo patogenetico dell'ALTE.

In definitiva, in un certo numero di lattanti può essere dimostrata una relazione temporale chiara tra apnea ed ALTE. Tuttavia, le analisi statistiche su casistiche maggiori non hanno mostrato un rapporto coerente tra RGE ed apnee patologiche o ALTE (7). Considerate le evidenze disponibili, una recentissima revisione ha concluso che non è raccomandata una valutazione gastro-esofagea routinaria in lattanti con ALTE, a meno che il lattante non presenti rigurgito o vomito ricorrenti o l'episodio di ALTE sia stato immediatamente preceduto da una poppata/pasto o da un rigurgito evidente (8).

Per chiarire l'entità di queste possibili correlazioni sono necessari ulteriori studi mediante l'utilizzo di test oggettivi, quali la registrazione pH-impedenzometrica dell'esofago. La terapia medica dell'ALTE in cui si sospetta un legame con il RGE non è stata adeguatamente studiata. Razionalmente, diminuire la frequenza e il volume dei rigurgiti mediante l'ispessimento dei pasti dovrebbe avere effetti positivi. La terapia farmacologica finora non si è dimostrata efficace. Il verificarsi di ALTE diminuisce in modo significativo con l'età e senza terapia in molti casi, suggerendo che non è necessaria alcuna terapia anti-reflusso. I pazienti con ALTE che possono maggiormente beneficiare della terapia anti-reflusso sono quelli che presentano episodi chiaramente associati a vomito o rigurgito o caratterizzati da apnea ostruttiva o che si verificano nel lattante sveglio dopo la poppata (4).

La chirurgia può essere un approccio ragionevole qualora si presentino i rari casi di lattanti nei quali gli episodi siano veramente pericolosi per la vita e si dimostrino chiaramente correlati al RGE, poiché la terapia medica non si è dimostrata efficace. In alcuni casi eccezionali, la posizione prona (con monitoraggio cardiorespiratorio) può essere raccomandata per diminuire il rischio di apnea o aspirazione causato da materiale refluito.

Al momento, non vi è alcuna evidenza che le caratteristiche cliniche degli episodi di ALTE o la registrazione polisonnografica possano predire quali bambini sono a rischio di vita per futuri episodi di morte improvvisa. Anche se raramente, la morte improvvisa in culla è stata riscontrata in pazienti con precedenti ALTE e con RGE documentato (4). In nessuno di questi pazienti, tuttavia, è stata riscontrata una correlazione tra acidificazione dell'esofago ed eventi cardiopolmonari registrati.

In conclusione, i dati disponibili suggeriscono che nella grande maggioranza dei lattanti il RGE non è legato né alle apnee patologiche né agli episodi di ALTE, sebbene siano stati descritti casi isolati di associazione temporale chiara basati sulla storia clinica, sull'osservazione o su test diagnostici.

In tali casi è raccomandato effettuare una registrazione pH-impedenzometrica e polisonnografica combinata per dimostrare il nesso di causalità tra gli eventi.

IL BAMBINO CON SINTOMI DELLE PRIME VIE AEREE

I dati che mostrano una relazione tra RGE e disordini delle vie aeree superiori sono deboli e consistono principalmente nella descrizione di casi isolati. I sintomi delle vie aeree attribuiti al RGE negli adulti comprendono la raucedine, la tosse cronica e la sensazione di un nodo alla gola. Gli adulti affetti raramente hanno sintomi tipici di reflusso. Le alterazioni laringoscopiche ritenute possibilmente correlate al RGE includono eritema, edema, nodularità, ulcere e granulomi. È sta-

to però dimostrato che la sensibilità e la specificità di questi riscontri per identificare la malattia da RGE (MRGE) sono basse (9). A conferma di ciò, uno studio pediatrico ha mostrato scarsa correlazione tra alterazioni laringee e RGE oggettivate mediante esame pH-impedenzometrico (10). Al contrario, in uno studio pediatrico descrittivo la MRGE era significativamente più diffusa nei bambini con laringo-tracheite ricorrente piuttosto che nei controlli sani (4). Inoltre, in uno studio retrospettivo di bambini sottoposti a procedure otorinolaringoiatriche è stata osservata, mediante biopsia, un'associazione tra esofagite accertata e tosse, stridore, laringomalacia, stenosi sottoglottica, eritema posteriore della glottide ed eritema posteriore delle cartilagini aritenoidi (11). Un aumento della frequenza diurna di reflusso, inoltre, è stato descritto in bambini con raucedine (4). Inoltre, uno studio ha suggerito che il reflusso può contribuire anche allo sviluppo di stenosi sottoglottica nei bambini e ad un *outcome* peggiore dopo l'intervento chirurgico riparativo (12). Infine, un aumento del reflusso faringeo è stato osservato in bambini con laringomalacia (4).

Studi non controllati in adulti e bambini hanno mostrato un miglioramento dei sintomi delle vie aeree superiori dopo la terapia anti-reflusso, compreso l'intervento di *funduplicatio* (13). Tuttavia, dati provenienti da diversi studi placebo-controllati e da metanalisi rigorose non hanno evidenziato effetti significativi della terapia anti-reflusso sui segni e sintomi delle vie aeree superiori (4). I criteri utilizzati nei diversi studi pubblicati per valutare le alterazioni laringee sono variabili come lo sono i criteri per la diagnosi di MRGE. La laringoscopia può essere indicata in alcuni di questi bambini per escludere anomalie anatomiche come la schisi laringea ed alterazioni funzionali come la disfunzione delle corde vocali (4). Le evidenze scientifiche disponibili sono, però, insufficienti per raccomandare un approccio standard per la diagnosi, il trattamento e il *follow-up*. Infine, per quanto riguarda la tosse cronica idiopatica, l'introduzione nella pratica clinica dell'esame pH-impedenzometrico, che ha arricchito la pH-metria comune della possibilità di misurare anche gli episodi di reflusso non acido, ha contribuito a determinare che molti episodi di tosse sono correlati al reflusso alcalino o debolmente acido e, di conseguenza, non rispondente alla terapia anti-acida (4). Un recente studio sulla popolazione adulta volto ad indagare l'entità e la direzione dell'associazione tra la tosse e il reflusso ha mostrato che nel 33% dei pazienti con tosse associata al reflusso vi era una sequenza temporale tosse-reflusso-tosse, che ha aperto il campo ad interessanti speculazioni patogenetiche (14). La combinazione della registrazione pH-impedenzometrica con il tracciato manometrico dell'esofago permetterà di indagare con maggiore accuratezza questa relazione, conducendo eventualmente allo sviluppo di terapie specifiche mirate al singolo paziente.

ASMA E REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO

Un ruolo eziologico del reflusso nell'iperreattività bronchiale non è mai stato documentato, nonostante numerose ricerche suggeriscano che il RGE può acutizzare un asma già esistente e siano stati ipotizzati diversi meccanismi mediante i quali il reflusso può aggravare l'asma. In primo luogo, il contenuto gastrico aspirato potrebbe svolgere un'azione infiammatoria diretta sulle vie aeree. In secondo luogo, è stato proposto che il RGE potrebbe stimolare uno spasmo vagale a carico dei bronchi e del laringe (4). Infine, l'infiammazione dei bronchi secondaria al reflusso potrebbe essere neuro-mediata (4).

L'acidificazione esofagea in adulti sani ha effetti trascurabili sulla funzione polmonare (15); tuttavia, la presenza di acido in esofago nei pazienti asmatici è in grado di produrre iperreattività delle vie aeree con ostruzione funzionale (16). Pochi studi hanno valutato l'impatto dell'asma sulla gravità della MRGE. L'iperinflazione cronica, causata dall'asma, può appiattire il diaframma, alterare la funzione crurale e spostare lo sfintere esofageo inferiore (SEI) nel torace, riducendone la pressione basale e causando la scomparsa della angola di His. Sebbene la teofillina e i beta-agonisti provochino una riduzione della pressione a riposo del SEI, l'uso di questi farmaci non è stato correlato allo sviluppo di MRGE nei pazienti asmatici in terapia. I corticosteroidi orali invece promuovono il reflusso negli adulti, ma il meccanismo non è chiaro (17). Diversi autori hanno dimostrato un'associazione tra l'asma e gli indici pH-metrici e pH-impedenzometrici di reflusso (4). Questi studi hanno dimostrato che tra il 60% e l'80% dei bambini con asma ha alterazioni

delle registrazioni pH-(impedenzo)metriche (18). Un'analisi su 77 bambini da 3 a 14 anni di età con asma di difficile controllo ha rilevato che il 66% di essi aveva un indice di reflusso patologico (19). Sono stati poi analizzati 84 bambini con respiro sibilante quotidiano; il 64% aveva un tracciato pH-metrico esofageo anormale e di questi il 44% non aveva sintomi evidenti di MRGE (4). Il *wheezing* notturno appare particolarmente correlato con la MRGE. Uno studio mediante monitoraggio pH-metrico e pH-impedenzometrico combinato ha dimostrato una stretta associazione tra i sintomi respiratori e gli episodi di reflusso alcalini (20). Nessuno è però finora riuscito a dimostrare che l'esame pH-impedenzometrico può essere utile per identificare quei pazienti in cui l'asma potrebbe rispondere alla terapia anti-reflusso. Uno studio su 204 bambini sottoposti a pH-impedenzometria per sospetta MRGE ha rilevato tassi di prevalenza di asma sovrapponibili nei pazienti con e senza MRGE (21). Un altro studio ha evidenziato l'inefficacia del trattamento con omeprazolo sui sintomi dell'asma, sulla qualità della vita, sulla funzione polmonare e sull'utilizzo dei beta2-agonisti in bambini con asma e MRGE (4). Anche la terapia prolungata ad alti dosaggi con IPP in pazienti asmatici adulti ha mostrato minima o nessuna efficacia. In un vasto studio doppio-cieco, placebo-controllato sull'uso dell'esomeprazolo in adulti asmatici non è stato riscontrato alcun miglioramento nel picco mattutino di flusso espiratorio, ma l'analisi *post-hoc* ha rilevato un modesto miglioramento del FEV₁ tra i pazienti con asma notturno (22). Successivamente, alcuni ricercatori hanno dimostrato una diminuzione del 4% del numero di esacerbazioni asmatiche e del 14% dell'uso di corticosteroidi orali in pazienti adulti con asma moderato-severo e piroso gastrica trattati con lansoprazolo per 24 settimane, ma nessun miglioramento dei sintomi e della funzione polmonare, né diminuzione dell'uso del salbutamolo (4). Uno studio pediatrico non controllato ha rilevato che i bambini con asma moderato persistente e RGE che ricevevano terapia anti-reflusso utilizzavano significativamente meno farmaci per controllare l'asma (23). Un altro studio doppio-cieco, placebo-controllato non ha mostrato, invece, alcuna riduzione nella frequenza del *wheezing* tra i bambini trattati con lansoprazolo rispetto al placebo per 4 settimane (24). Uno studio controllato in adulti con MRGE e asma ha valutato i parametri asmatici dopo 2 anni di terapia continua con ranitidina e dopo la chirurgia anti-reflusso; l'intervento chirurgico ha determinato una maggiore riduzione dei sintomi, ma nessuno dei 2 trattamenti ha avuto un impatto clinicamente significativo sulla funzione polmonare o sull'uso di farmaci per l'asma (4). Infine, alcuni *case reports* non controllati che utilizzavano parametri non oggettivi hanno mostrato un notevole miglioramento dei sintomi dell'asma nei bambini dopo l'intervento chirurgico anti-reflusso (4). Sebbene le analisi sulla popolazione adulta mostrino benefici limitati della terapia medica e chirurgica anti-reflusso, è possibile che pazienti selezionati con piroso gastrica, asma notturno o asma di difficile controllo e/o steroide-dipendente possano trarne qualche beneficio. La segnalazione del sintomo è meno affidabile nei neonati e nei bambini rispetto agli adulti. Una recente revisione pediatrica sul rapporto tra asma e RGE ha concluso che esiste un'associazione tra queste due condizioni, ma la natura e la direzione di questa associazione non sono chiare, principalmente a causa di mancanza di studi longitudinali e di gruppi controllo, *bias* di campionamento e variabilità dei criteri diagnostici (25). Non c'è una forte evidenza a sostegno dell'uso empirico dei farmaci IPP in pazienti pediatriche non selezionati con *wheezing* e asma. Il riscontro di un'anormale esposizione acida esofagea prima di considerare un trial terapeutico con IPP a lungo termine o la chirurgia può essere utile, anche se il valore predittivo di questo test non è stato stabilito per questo scopo. Infine, l'efficacia relativa della terapia medica rispetto alla terapia chirurgica della MRGE nei bambini asmatici non è nota.

LE POLMONITI DA ASPIRAZIONE

Le polmoniti ricorrenti e la malattia polmonare interstiziale possono essere complicanze del RGE, presumibilmente come risultato del fallimento dei meccanismi di protezione delle vie aeree nei confronti del contenuto gastrico aspirato (4). Polmoniti ricorrenti causate dal reflusso sono state riportate in lattanti e bambini peraltro sani (4). In uno studio retrospettivo sono state analizzate le cause di polmonite ricorrente in un gruppo eterogeneo di 238 bambini (26). Le cause princi-

pali erano rappresentate da aspirazione durante la deglutizione (48% dei pazienti), disordini immunologici (14%), problemi cardiaci congeniti (9%), asma (8%), anomalie anatomiche del tratto respiratorio (8%) e RGE (6%). Alcuni *case reports* suggeriscono che il reflusso possa provocare o esacerbare disturbi polmonari interstiziali, come la fibrosi polmonare idiopatica (27). Nessun test è però attualmente in grado di determinare se il reflusso sia causa di polmoniti ricorrenti. Un esame pH-impedenzometrico esofageo anormale può aumentare la probabilità che il reflusso sia la causa delle polmoniti, ma non lo prova con certezza. Viceversa, un esame pH-impedenzometrico esofageo normale non esclude il reflusso come causa della polmonite in quanto, se i meccanismi di protezione delle vie respiratorie sono compromessi, anche brevi episodi di reflusso possono essere associati con l'aspirazione.

L'aspirazione durante la deglutizione è molto più comune dell'aspirazione di materiale refluito (28). La presenza di macrofagi alveolari pieni di lipidi è stata usata come un indicatore di aspirazione, ma la sensibilità e la specificità come indicatore di malattia polmonare RGE-correlata sono scarse (29). Un altro indicatore utilizzato per documentare l'aspirazione di contenuto gastrico è il contenuto di pepsina nel liquido di lavaggio broncoalveolare. La concentrazione di pepsina è elevata nel lavaggio polmonare di pazienti con reflusso, ma vi è una sostanziale sovrapposizione con i controlli (30).

La scintigrafia nucleare è in grado di rilevare il contenuto gastrico aspirato quando le immagini sono ottenute per 24 ore dopo la somministrazione enterale di un pasto marcato. Uno studio ha riportato che il 50% dei pazienti con una varietà di sintomi respiratori aveva riscontro di aspirazione alla scintigrafia, ma tale dato non è mai stato replicato (31). È importante riconoscere che l'aspirazione si verifica anche in soggetti sani, soprattutto durante il sonno; di conseguenza la soglia dell'aspirazione patologica di saliva o di contenuto gastrico non è facilmente definibile (4). Non sono disponibili dati relativi al valore predittivo di qualsiasi test diagnostico per determinare quali pazienti risponderanno alla terapia medica o chirurgica della MRGE. La terapia sia medica sia chirurgica della MRGE riduce i sintomi polmonari in bambini con polmoniti ricorrenti (32). Tuttavia, in uno studio su bambini di età superiore a 4 anni di età, il numero di ricoveri per eventi correlati con le vie respiratorie risulta essere aumentato dopo l'intervento chirurgico anti-reflusso (33).

La nutrizione enterale fornisce un approccio alternativo per prevenire la polmonite correlata al reflusso nei bambini con grave disabilità neuromotoria. Una recente revisione di bambini con gravi handicap neuromotori e MRGE ha riscontrato che la terapia chirurgica può migliorare diverse complicanze, ma non modifica il rischio di polmonite (34). I potenziali benefici della terapia antisecretoria nei bambini con problemi neurologici e polmoniti ricorrenti devono essere bilanciati con il rischio che la terapia con IPP possa aumentare l'incidenza di polmonite acquisita in comunità in questi pazienti così come nei bambini sani (4). Ad oggi manca un vasto studio doppio-cieco, placebo-controllato per determinare il ruolo della terapia con IPP nei bambini con disabilità. In molti casi il medico deve prendere decisioni in merito alla gestione di questi problemi sulla base di test diagnostici inconcludenti, con nessuna certezza per quanto riguarda il risultato.

Nei pazienti con funzione polmonare compromessa può essere necessario procedere con la chirurgia anti-reflusso nel tentativo di prevenire un ulteriore danno polmonare, nonostante la mancanza di evidenze certe che il reflusso sia la causa della malattia polmonare (34). In alternativa, se la malattia polmonare è minima, deve essere considerata la terapia medica con un attento *follow-up* della funzione polmonare, anche se il rapporto rischio-beneficio dei farmaci IPP non è chiaro (34). L'efficacia delle terapie conservative, come i cambiamenti dello stile di vita, e dei farmaci procinetici non è stata studiata adeguatamente. Un tentativo con alimentazione naso-gastrica può essere effettuato per escludere l'aspirazione durante la deglutizione come causa potenziale di polmoniti recidivanti, mentre l'alimentazione naso-digiunale può essere utile per determinare se la terapia chirurgica anti-reflusso possa essere di beneficio.

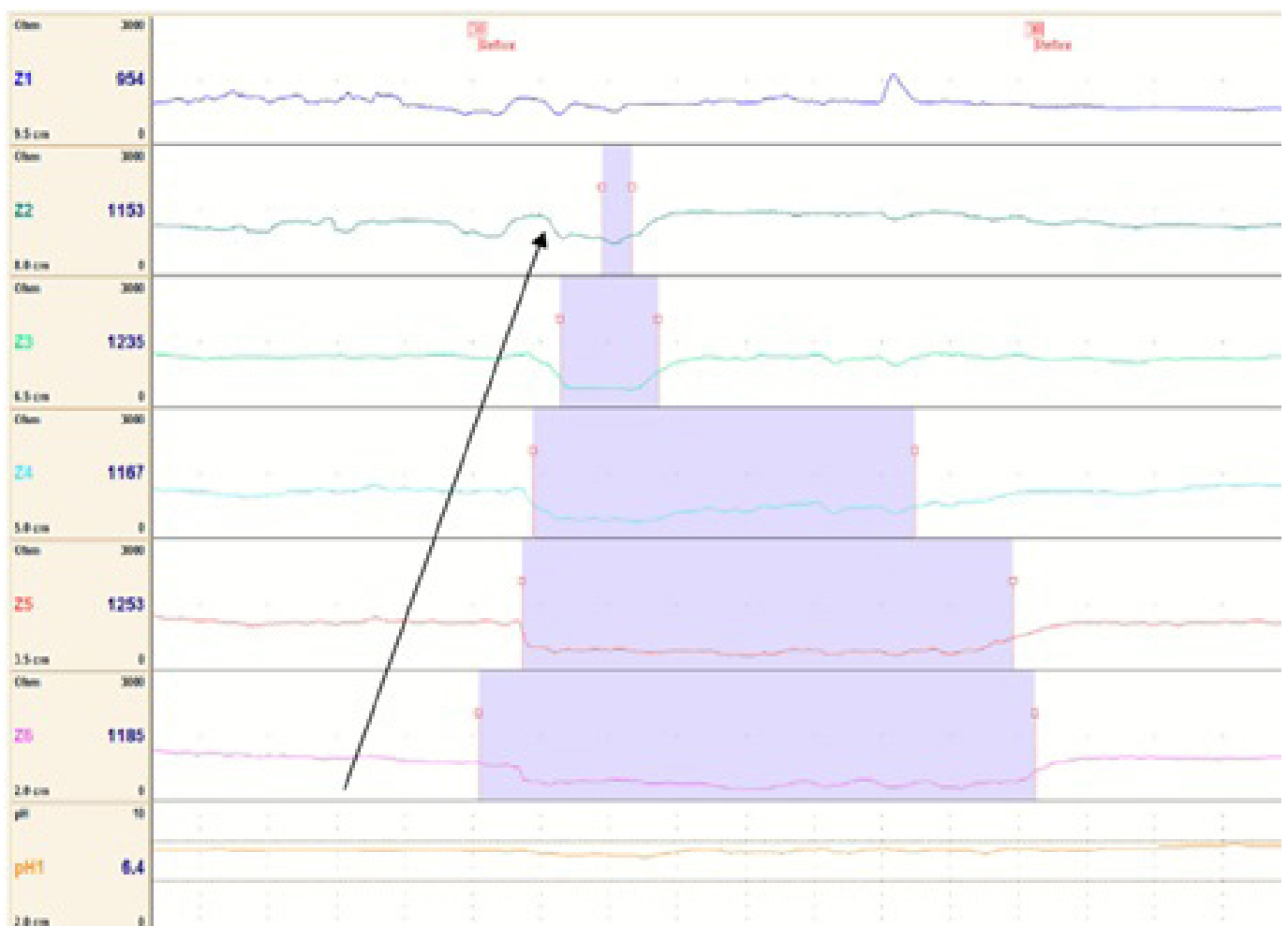
CONCLUSIONI

L'analisi della letteratura medica concernente il rapporto tra RGE e sintomi respiratori mette in luce una vasta mole di evidenze spesso discordanti e contrapposte tra di loro, che quasi mai

consentono di trarre conclusioni univoche da utilizzare nella pratica clinica. La ragione di questa variabilità dei risultati è probabilmente legata alla modesta qualità metodologica degli studi clinici, che spesso mancano di un disegno prospettico, di un campionamento rigoroso, di un gruppo di controllo e di accurati criteri diagnostici delle diverse condizioni analizzate. Inoltre, l'utilizzo di metodiche diagnostiche relativamente recenti, come l'impedenzometria esofagea, ha permesso di indagare per la prima volta i reflussi alcalini o debolmente acidi, ridimensionando il ruolo dell'acidità nella genesi dei disturbi respiratori e contraddicendo i risultati di numerosi studi che si basavano sul solo riscontro pH-metrico di reflussi acidi (Figura 1).

Nei prossimi anni l'utilizzo della pH-impedenzometria, combinata con la manometria o con il monitoraggio cardiorespiratorio, in studi clinici longitudinali, doppio-cieco, placebo-controllati potrà contribuire a chiarire i principali aspetti fisiopatologici che legano, con modalità attualmente ancora poco note, il RGE e le vie respiratorie, fornendo al clinico basi scientifiche fondamentali nelle scelte diagnostiche e terapeutiche.

Fig 1. Tracciato pH-impedenzometrico di un episodio di reflusso gastro-esofageo non acido in un bambino di 6 anni d'età (si noti la deflessione delle linee dell'impedenza dei sensori 2-6 e la stabilità della sottostante linea arancione del pH su valori > 4).



BIBLIOGRAFIA

- (1) Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, et al. *Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique.* *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 144-149.
- (2) Mousa H, Woodley FW, Metheney M, et al. *Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 169-177.
- (3) Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, et al. *Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship.* *Pediatrics* 2002; 109: 8-1.
- (4) Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. *Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN).* *North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498-547.
- (5) Menon AP, Schefft GL, Thach BT. *Apnea associated with regurgitation in infants.* *J Pediatr* 1985; 106: 625-629.
- (6) Cote A, Hum C, Brouillette RT, et al. *Frequency and timing of recurrent events in infants using home cardiorespiratory monitors.* *J Pediatr* 1998; 132: 783-789.
- (7) Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M, et al. *Lack of temporal relation between acid reflux in the proximal oesophagus and cardiorespiratory events in sleeping infants.* *Eur J Pediatr* 1992; 151: 208-212.
- (8) Sahewalla R, Gupta D, Kamat D. *Apparent Life-Threatening Events: An Overview.* *Clin Pediatr (Phila)* 2015.
- (9) Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. *The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease.* *Laryngoscope* 2002; 112: 1019-1024.
- (10) McMurray JS, Gerber M, Stern Y, et al. *Role of laryngoscopy, dual pH probe monitoring, and laryngeal mucosal biopsy in the diagnosis of pharyngoesophageal reflux.* *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:299-304.
- (11) Yellon RF, Coticchia J, Dixit S. *Esophageal biopsy for the diagnosis of gastroesophageal reflux-associated otolaryngologic problems in children.* *Am J Med* 2000;108:131S-138S.
- (12) Halstead LA. *Gastroesophageal reflux: a critical factor in pediatric subglottic stenosis.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:683-688.
- (13) Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, et al. *A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough.* *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131-3138.
- (14) Fortunato JE, Troy AL, Cuffari C, et al. *Outcome after percutaneous endoscopic gastrostomy in children and young adults.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 390-393.
- (15) Field SK. *A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults.* *Chest* 1999; 115: 848-856.
- (16) Herve P, Denjean A, Jian R, et al. *Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects.* *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 986-989.
- (17) Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, et al. *Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma.* *Chest* 2002; 121: 625-634.
- (18) Scarupa MD, Mori N, Canning BJ. *Gastroesophageal reflux disease in children with asthma: treatment implications.* *Paediatr Drugs* 2005;7:177-186.
- (19) Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, et al. *The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children.* *J Asthma* 2002; 39: 135-142.
- (20) Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, et al. *Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring.* *J Pediatr* 2006; 149: 216-219.

- (21) Ozcana C, Erkok M, Civelek E, et al. *The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and asthma during childhood*. Allergol Immunopathol 2014; 42: 109-114.
- (22) Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. *Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebocontrolled trial*. Am J Respir Crit Care Med 2006: 1091-1097.
- (23) Khoshoo V, Le T, Haydel RM, et al. *Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma*. Chest 2003; 123: 1008-1013.
- (24) Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, et al. *Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing efficacy & safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease*. J Pediatr 2009;154:514-520.
- (25) Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, et al. *Gastroesophageal Reflux and Asthma in Children: A Systematic Review*. Pediatr 2010; 125: 925-930.
- (26) Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. *Underlying causes of recurrent pneumonia in children*. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 190-194.
- (27) Raghu G, Yang ST, Spada C, et al. *Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series*. Chest 2006; 129: 794-800.
- (28) Sheikh S, Allen E, Shell R, et al. *Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants*. Chest 2001; 120: 1190-1195.
- (29) Rosen R, Fritz J, Nurko A, et al. *Lipid-laden macrophage index is not an indicator of gastroesophageal reflux-related respiratory disease in children*. Pediatr 2008; 121: 879-884.
- (30) Starosta V, Kitz R, Hartl D, et al. *Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease*. Chest 2007; 132: 1557-1564.
- (31) Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, et al. *Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease*. Chest 2006;130:1520-1526.
- (32) Wilkinson JD, Dudgeon DL, Sondheimer JM. *A comparison of medical and surgical treatment of gastroesophageal reflux in severely retarded children*. J Pediatr 1981; 99: 202-205.
- (33) Goldin AB, Sawin R, Seidel KD, et al. *Do antireflux operations decrease the rate of reflux-related hospitalizations in children?* Pediatr 2006; 118: 2326-2333.
- (34) Cheung KM, Tse HW, Tse PW, et al. *Nissen fundoplication and gastrostomy in severely neurologically impaired children with gastroesophageal reflux*. Hong Kong Med J 2006; 12: 282-288.

Asma e anafilassi in età pediatrica

Asthma and anaphylaxis in childhood

Giampaolo Ricci, Costanza Di Chiara, Francesca Cipriani

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Corrispondenza: Giampaolo Ricci email: giampaolo.ricci@unibo.it

Riassunto L'anafilassi è una grave reazione allergica che può insorgere rapidamente ed essere potenzialmente fatale. Spesso questa condizione è associata ad asma allergico. Tuttavia sono pochi i dati della letteratura che approfondiscono questo legame e spesso risultano disomogenei, in particolare in riferimento all'età pediatrica, nella quale l'allergia alimentare rappresenta la causa scatenante più frequente dei casi di anafilassi. Questa revisione si propone di chiarire, attraverso i dati disponibili, se e quanto questa associazione sia casuale o rappresenti un fattore di rischio associato ad una maggior severità del quadro clinico, da tenere in considerazione quando si ha di fronte un bambino con asma e allergia alimentare.

Parole chiave: anafilassi, asma, rischio, allergia.

Key words: anaphylaxis, asthma, risk, allergy.

INTRODUZIONE

La relazione fra asma ed anafilassi è ampiamente descritta nelle più recenti linee guida internazionali. In particolare, nel recente documento EAACI sull'anafilassi, nel sottocapitolo riguardante le malattie concomitanti, l'asma viene descritta come un fattore di rischio indipendente, soprattutto se severa e non controllata (1). Inoltre, l'asma instabile o l'asma persistente da moderata a severa con associata allergia alimentare, esclusa la sindrome orale allergica, viene elencata tra le indicazioni assolute alla prescrizione dell'adrenalina autoiniezzabile (livello di evidenza IV, grado C) (1). Anche tra le indicazioni alla prescrizione di una seconda adrenalina autoiniezzabile vengono riportate l'asma instabile e l'asma moderata fino a severa persistente con associata allergia alimentare (livello di evidenza IV, grado C). Queste sono indicazioni di rilievo, per le quali si apre un vasto scenario dato l'ampio numero di possibili soggetti interessati se si considera anche l'asma moderata persistente con allergia alimentare associata e per il quale, come viene detto nell'*International Consensus on anaphylaxis*, vi è la necessità di ulteriori studi prospettici per chiarire la relazione fra asma e anafilassi (2).

Purtroppo, ad oggi i dati disponibili sull'argomento sono pochi a causa della notevole carenza di dati epidemiologici sull'anafilassi. L'obiettivo di questa revisione è quello di delineare un panorama dettagliato dei fattori di rischio per insorgenza e severità dell'anafilassi nel paziente asmatico, con riferimento particolare all'età pediatrica. Abbiamo pertanto analizzato i principali studi della letteratura che direttamente o indirettamente forniscono dati su questo legame, cercando di individuare le condizioni che costituiscono per il bambino asmatico i fattori determinanti nella stima del rischio di sviluppare anafilassi.

EPIDEMIOLOGIA

L'anafilassi è definita come una "grave reazione allergica sistemica o generalizzata pericolosa per la vita, caratterizzata da rapida insorgenza dei sintomi, con compromissione delle vie aeree, della respirazione e del circolo; è frequentemente, ma non sempre, associata a modificazioni della cute e delle mucose" (1).

Negli ultimi anni è stato registrato un aumento dei ricoveri per anafilassi, soprattutto nella

popolazione pediatrica, per ragioni non ancora del tutto chiare. La prevalenza stimata si aggira tra lo 0.09% ed il 2.1% (0.3% in Europa), con un'incidenza annua di 1.5-7.9/100000 nella popolazione generale e di 10.5/100.000 nella popolazione pediatrica (3) e con tassi di mortalità che oscillano tra lo 0.000002% e lo 0.0001% (in media una reazione fatale ogni tre milioni di abitanti ogni anno) (4-6). Nonostante l'aumento della prevalenza, ad oggi sono ancora limitate non solo le conoscenze dei cofattori che aumentano il rischio di reazione anafilattica, ma anche dei fattori correlati ad una maggiore severità e fatalità delle reazioni.

Diversi elementi della storia clinica del paziente possono predire un più alto rischio di anafilassi. È noto infatti, dai dati della letteratura, che i pazienti con asma allergico, soprattutto in caso di scarso controllo dei sintomi, sono soggetti ad un più alto rischio di reazione anafilattica dopo esposizione ai diversi trigger e a reazioni più severe, richiedendo approcci più prudentiali nella gestione terapeutica.

ANAFILASSI: QUALI DATI ABBIAMO

Pur essendo una condizione severa, la complessità di inquadramento e di definizione tiene conto della difficoltà nell'ottenere dati omogenei, in particolare in età pediatrica. Per questa ragione, è stato opportuno analizzare singolarmente e in dettaglio i lavori pubblicati negli ultimi 20 anni in cui fosse presente o almeno esplicitato il dato riferito a casistiche pediatriche. Dibs e Baker hanno descritto i casi di anafilassi sistemica non fatale osservati presso il *Children's Hospital* di Philadelphia fra il 1990 e il 1994 (7). La casistica è costituita di 50 pazienti di età compresa fra 1 e 19 anni, 23 dei quali (42%) fra 1 e 5 anni e 18 (33 %) fra 12 e 19 anni, per i quali sono stati registrati 55 episodi di reazioni anafilattiche. In 14 casi (28%) era segnalata la presenza di asma nella storia precedente l'episodio di anafilassi, in particolare nel gruppo di soggetti in cui il fattore scatenante erano alimenti o veleno di insetti. In 11 casi (22%) è stata necessaria la permanenza in reparti di terapia intensiva, specialmente nei casi legati ad allergia a lattice o farmaci.

Novembre et al. hanno studiato, mediante un apposito questionario, i casi di anafilassi osservati fra il 1994 ed il 1996 presso l'ospedale pediatrico Meyer di Firenze, dove hanno registrato 95 episodi in 76 bambini (età, 1-16 anni) (8). In 62 episodi (65%) i pazienti sono stati gestiti e trattati in Pronto Soccorso o all'interno della struttura ospedaliera, ma nessun caso è risultato mortale o ha richiesto un trattamento in terapia intensiva. L'età media nei casi associati agli alimenti era nettamente inferiore (5.1 anni) rispetto a quella dei casi non associati ad alimenti. La presenza di asma era riportata in anamnesi in 31 casi (40.8%), senza differenze tra i casi scatenati o meno da alimenti (39% versus 44%), associati o meno ad esercizio fisico (60% versus 34%) e correlabili o meno all'assunzione di farmaci (50% versus 39%).

I dati inglesi provenienti dall'*Office of National Statistics* su 164 casi mortali registrati nel periodo 1992-1998 ed in cui l'anafilassi fosse identificata come probabile causa determinante sono stati descritti da Pumphrey nel 2000 (9). Non sono riportati risultati per l'età pediatrica, ma un dato interessante fornito da questo lavoro è quello relativo alla causa del decesso, riconducibile nell'86% dei casi ad un arresto respiratorio quando era presente come fattore scatenante un alimento e allo shock cardio-circolatorio quando l'evento era associato a puntura di imenotteri o ad assunzione di farmaci.

Bock et al. hanno analizzato 32 casi di anafilassi mortale dovuta ad assunzione di cibo registrati fra il 1994 e il 1999 in un database proposto dal *Food Allergy and Anaphylaxis Network* (10). I dati sono stati in parte raccolti mediante un questionario telefonico predisposto *ad hoc*. L'età dei soggetti variava fra i 2 e i 33 anni, ma solo 3 casi (9.3%) erano di età inferiore ai 10 anni, mentre 14 (43.7%) avevano una età compresa fra 11 e 18 anni. In 2 dei 3 bambini sotto i 10 anni (età, 2 e 3 anni rispettivamente) non era segnalata la presenza di asma associato, a differenza dell'altro dei 3 casi (età, 6 anni). Invece, 12 dei 14 bambini (85.7%) di età tra 11 e 18 anni avevano una storia precedente d'asma. Complessivamente, dunque, i soggetti asmatici tra i casi al di sotto dei 18 anni erano 13 (76.5%). Considerando anche i 16 pazienti di età compresa tra 19 e 33 anni, il numero totale di asmatici era 24 (75%).

Facendo seguito allo studio di Novembre e collaboratori (8), Cianferoni et al. hanno descritto le caratteristiche cliniche e allergologiche di 76 bambini di età compresa tra 1 e 18 anni affetti da anafilassi ed afferiti presso l'ospedale pediatrico Meyer di Firenze (11). Dopo un periodo medio di 7 anni, i pazienti sono stati intervistati telefonicamente da un allergologo pediatra con l'obiettivo di valutare:

1. il numero di pazienti che avevano avuto una successiva reazione anafilattica e, nei casi fatali, il numero di pazienti che avevano prescrizione di adrenalina e in quanti casi era stata utilizzata;
2. il numero di pazienti con diagnosi di patologia allergica (asma, rinocongiuntivite, dermatite atopica);
3. il numero di pazienti a dieta priva di un alimento;
4. il numero di pazienti che avevano effettuato immunoterapia per veleno di imenotteri e l'eventuale terapia anti-allergica in atto.

Hanno risposto all'intervista 46 pazienti (61% del totale) e tra questi 10 (13%) erano ancora seguiti presso l'ospedale Meyer. Dei 46 pazienti intervistati, 14 (30%) hanno avuto successivi episodi di anafilassi, in nessun caso fatale ma in 9 casi è stata necessaria osservazione in ospedale per 24-48 ore. Inoltre, 12 pazienti avevano ricevuto adrenalina entro 30 minuti dall'episodio, di cui 5 mediante auto-iniezione e 7 in ospedale. Venti pazienti su 46 (43%) avevano una diagnosi di asma, ma senza evidenza di un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di asma e anafilassi ricorrente; infatti, 13 dei 32 pazienti (41%) senza anafilassi ricorrente presentavano asma mentre erano asmatici soltanto 7 pazienti su 14 (50%) nel gruppo con anafilassi ricorrente.

Successivamente, Pumphrey et al. hanno studiato i casi di anafilassi fatale da alimenti, riscontrando 48 decessi tra il 1996 e il 2006 (12). L'età dei pazienti era compresa tra 5 mesi e 85 anni (età media, 21 anni), di cui 7 casi tra 0 e 10 anni, 26 tra 11 e 30 anni e 15 di età superiore a 30 anni. Non sono riportate differenze nei dati in base all'età dei pazienti. La maggior parte dei casi è deceduta per arresto respiratorio. Alla comparsa dei sintomi, 19 pazienti (40%) hanno utilizzato adrenalina autoiniettabile, mentre circa la metà non aveva a disposizione adrenalina auto-iniettabile in quanto le pregresse reazioni erano state definite come lievi e non vi era indicazione alla prescrizione di adrenalina. Quarantatré pazienti su 48 (89.5%) effettuavano terapia farmacologica giornaliera anti-asmatica e solo per 32 è stato possibile ricostruire lo stato di salute nei giorni precedenti il decesso, riscontrando un'esacerbazione asmatica per 10 di essi, il che conferma come tale associazione possa aumentare il rischio di anafilassi severa. Di notevole interesse sono i dati mostrati da Calvani et al. derivanti da uno studio prospettico multicentrico nazionale promosso dalla Commissione *Allergia Alimentare e Anafilassi* della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), condotto negli anni 2005-2006 e che ha coinvolto 29 centri allergologici pediatrici italiani (13). Sono stati arruolati in totale 163 bambini (età media, 4 anni) quasi tutti con storia di anafilassi cibo-indotta (solo 2 casi sono stati definiti esercizio-dipendenti). Il 36% dei bambini aveva presentato almeno un episodio di asma nella propria vita. Distinguendo gli episodi di anafilassi in lieve (n= 10; 17%), moderata (n= 29; 49%) e severa (n= 20; 34%), è stato possibile osservare come la presenza di asma fosse significativamente associata ad una maggiore severità della reazione anafilattica ($p = 0.01$). È importante sottolineare come la presenza di una pregressa storia di asma possa raddoppiare il rischio di sintomi respiratori quali dispnea e *wheezing* e aumentare di 7 volte il rischio di arresto respiratorio; infatti, 7 dei 9 pazienti che avevano avuto arresto respiratorio presentavano storia di asma.

Hoffer et al. hanno analizzato la storia clinica dei pazienti con diagnosi di anafilassi ricoverati da gennaio 1993 a dicembre 2004 presso l'ospedale pediatrico Schneider in Israele (14). Durante tale periodo di tempo sono stati osservati 92 pazienti di età compresa tra 14 giorni e 18 anni (età media, 7.4 anni). Di questi, 16 pazienti (17%) avevano già avuto un precedente episodio di anafilassi e solo uno aveva fatto uso di adrenalina auto-iniettabile durante il secondo attacco. Nessun episodio era stato fatale, ma in 7 casi è stato necessario il ricovero in terapia intensiva pediatrica con intubazione da 1 fino a 4 giorni. Quarantotto pazienti (52%) presenta-

vano in anamnesi una patologia allergica e, in particolare, la diagnosi di asma era presente in 32 di essi (35%). La presenza di patologie atopiche in questa casistica era comune nei pazienti con anafilassi cibo-indotta ma non in quella scatenata dal veleno di imenotteri.

Un'altra importante ed ampia casistica è quella descritta da Worm et al., che hanno preso in esame una popolazione di 1985 pazienti, provenienti da 83 centri allergologici di Germania, Austria e Svizzera, con età compresa tra 0 e 87 anni, per un totale di 2012 reazioni anafilattiche, di cui nessuna fatale (15). Il questionario compilato al termine dello studio evidenzia che il principale *trigger* era rappresentato dalle punture di insetto (50%), seguite da alimenti (24%) e farmaci (17%). I pazienti avevano presentato con maggior frequenza reazioni cutanee (84%), seguite da quelle cardiovascolari (72%) e respiratorie (40%), riscontrando una maggiore prevalenza di manifestazioni cardiovascolari nei casi in cui il *trigger* era rappresentato dalla puntura di insetto e di sintomi respiratori nei casi di anafilassi cibo-indotta. I principali fattori di rischio erano rappresentati dall'età, con aumento del rischio al progredire dell'età, e dalla presenza di concomitanti allergopatie; il 15% dei pazienti presentava asma concomitante e il 32% altre allergopatie, sottolineando l'importanza anche della rinocongiuntivite (22% dei pazienti) e della dermatite atopica (8% dei pazienti) tra i fattori di rischio per anafilassi.

Ricci et al. hanno condotto uno studio retrospettivo su 65 bambini e adolescenti con diagnosi di reazione anafilattica seguiti da gennaio 2000 a giugno 2013 presso l'Ambulatorio di Allergologia pediatrica dell'ospedale Sant'Orsola-Malpighi di Bologna (16). L'età media in cui si era verificato il primo episodio di anafilassi era di 6 anni; 30 episodi (43%) si sono verificati in bambini di età compresa tra 0 e 5 anni, 29 (41%) tra 6 e 11 anni e 11 (16%) in adolescenti (12-16 anni). Di questi episodi, 32 (46%) sono stati definiti come lievi, 34 (49%) moderati e 4 (6%) severi, di cui solo 1 è stato fatale. Sessantuno pazienti (94%) presentavano anamnesi positiva per una malattia allergica ed in particolare 22 (34%) avevano asma. Cinquantasette episodi (81%) sono stati scatenati dal cibo e vi era un'associazione statisticamente significativa con la presenza di sintomi respiratori durante gli attacchi e di diagnosi di asma ($p = 0.003$). La presenza di asma è risultata infine significativamente associata con reazioni anafilattiche moderate e severe ($p = 0.008$), evidenziando una maggior severità delle reazioni anafilattiche nei pazienti asmatici. Infine, 5 episodi (7%) sono stati indotti dal veleno di imenotteri, 1 da farmaci, 1 da lattice ed 1 da immunoterapia specifica.

Xu et al. hanno eseguito un'analisi retrospettiva dei 92 casi di morte per anafilassi registrati in Ontario tra il 1986 e il 2011 (17). Il *range* di età era compreso tra 9 e 86 anni; 79 erano adulti (età media, 52 anni), mentre i casi pediatrici erano 12 (10 di età compresa tra 11 e 18 anni). Il principale *trigger* era rappresentato dal cibo (43%), seguito da punture di insetto (33%) e farmaci e mezzi di contrasto (17%), mentre nel 7% dei casi non è stato possibile identificare l'agente scatenante. I casi pediatrici erano tutti cibo-indotti. Il *range* di età per le anafilassi da alimenti era di 9-78 anni, 25-77 anni per quelle da puntura di insetto, 39-86 anni per quelle da farmaci e 51-83 anni per le idiopatiche. I pazienti con una sicura diagnosi di asma erano 26 (28%), di cui 8 (9%) con scarso controllo dei sintomi e 3 con asma lieve e ben controllato; per 64 pazienti (70%) non era riportata alcuna informazione in merito all'asma, mentre per 15 pazienti non era noto il grado di severità dell'asma; infine, in 2 casi la diagnosi di asma era stata esclusa. Non è stata effettuata un'analisi dei soli casi pediatrici.

Turner et al. hanno studiato l'andamento dei ricoveri per anafilassi e della severità degli episodi nel Regno Unito tra il 1992 e il 2012 (18). Mentre il numero di casi di anafilassi è risultato in aumento nel tempo, quello dei decessi correlati è invece risultato stabile, con un'incidenza dello 0.047 per 100.000 abitanti/anno. In 124 casi era riportata un'anafilassi mortale da alimento, ma il *trigger* specifico è stato identificato solo in 95 (77%), di cui 69 (73%) con anafilassi da arachidi o frutta secca in pazienti che presentavano una concomitante diagnosi di asma erano 97 (78%). Quando il fattore scatenante era un alimento, il rapporto fra ricoveri in ospedale ed episodi fatali era più elevato nel gruppo di età fino a 4 anni (quasi 6:1), valore che tendeva a diminuire nelle età successive per arrivare ad 1 nel gruppo 10-14 anni, individuando questa fascia di età pediatrica come quella maggiormente a rischio.

L'importanza della presenza in anamnesi di una patologia allergica quale fattore di rischio per anafilassi è indiscussa (6, 19), come sottolineato in tutte le linee guida sull'anafilassi, compresa quella recente dell'EAACI (1). La presenza di malattie atopiche, in particolare di asma, può essere un predittore clinico del rischio di anafilassi. Asma e anafilassi condividono nella maggior parte dei casi la patogenesi allergica IgE-mediata; questo aspetto evidenzia già uno stretto legame tra le due patologie, in quanto lo stesso allergene può costituire un fattore che può scatenare l'una o l'altra o entrambe contemporaneamente.

Nella casistica di Gonzalez-Perez et al, costituita di 177.000 e 200.000 pazienti con e senza asma rispettivamente, sono stati registrati 382 episodi di anafilassi ed è stato rilevato che l'incidenza di reazioni sistemiche era maggiore nei pazienti con asma (20). Infatti, 262 episodi sono stati registrati in pazienti asmatici e 120 in pazienti non asmatici, con un'incidenza di 50.45 casi di anafilassi ogni 100,000 pazienti nel primo gruppo e di 21.28 casi ogni 100,000 pazienti nel secondo gruppo.

Nonostante l'associazione tra asma e anafilassi sia ormai universalmente nota, sono ancora pochi in letteratura gli studi che riportano chiari dati a riguardo, specie in riferimento all'età pediatrica. Dai dati riportati in tabella 1 è possibile notare come la percentuale di pazienti con anafilassi che presenta una concomitante diagnosi di asma è estremamente variabile e legata, in molti casi, al disegno dello studio e alle modalità di raccolta dati; se si analizzano i casi mortali, la presenza di asma è estremamente elevata, mentre negli studi senza episodi mortali è decisamente più bassa.

Tab. 1. Casistiche di pazienti con reazione anafilattica per le quali è disponibile il dato anamnestico dell'associazione con asma e del numero di anafilassi fatali.

Autore	N° episodi di anafilassi	N° pazienti	Età (anni)	% pazienti asmatici	N° anafilassi fatali
<i>Dibs et al. 1997 (7)</i>	55	50	1-19	28.0	0
<i>Novembre et al. 1998 (8)</i>	95	76	0-16	40.8	0
<i>Bock et al. 2001 (10)</i>	32	32	2-33	75.0	32
<i>Cianferoni et al. 2004 (11)</i>	46	46	1-18	43.0	0
<i>Pumphrey et al. 2007 (12)</i>	48	48	0-85	89.5	48
<i>Calvani et al. 2011 (13)</i>	163	163	0-18	36.0	0
<i>Hoffer et al. 2011 (14)</i>	92	92	0-18	35.0	0
<i>Worm et al. 2012 (15)</i>	2012	1985	0-87	15.0	0
<i>Ricci et al. 2014 (16)</i>	65	65	0-18	34.0	1
<i>Xu et al. 2014 (17)</i>	92	92	52 (media)	28.0	92
<i>Turner et al. 2015 (18)</i>	124	124	25 (media)	78.0	124

Differenze significative e degne di nota si riscontrano anche all'interno del gruppo dei pazienti asmatici. Tra di essi infatti vanno distinti i casi con asma lieve da quelli con asma severo. Diversi studi evidenziano come la più stretta associazione tra anafilassi ed asma si riscontri in quei pazienti con asma scarsamente controllato. Nello studio condotto da Gonzalez-Perez et al., tra i pazienti asmatici 131,872 (74,5%) presentavano asma non severo, mentre i restanti 45,103 (25,5%) avevano asma severo (20). La prevalenza dei 262 episodi di anafilassi era pari

a 43.01 casi su 100,000 e 65.35 su 100,000 pazienti nei gruppi con asma non severo e severo rispettivamente, confermando il fatto che i pazienti con asma severo sono più a rischio di anafilassi rispetto ai pazienti con asma non severo.

Un ulteriore dato indiretto è l'analisi dell'associazione tra asma e prescrizione di adrenalina o ricoveri ospedalieri per anafilassi. Lo studio di Elizur et al. ha dimostrato che i pazienti con allergia alle proteine del latte vaccino e concomitante diagnosi di asma sottoposti a immunoterapia orale oltre ad avere più frequentemente anafilassi rispetto ai pazienti non asmatici ($p = 0.003$), hanno anche fatto uso maggiore di adrenalina iniettabile ($p = 0.004$) (21). Nei pazienti con asma sono inoltre risultati più frequenti l'accesso in Pronto Soccorso (68.3% *versus* 51.6%; $p = 0.002$) ed i ricoveri ospedalieri (32.7% *versus* 18.3%; $p = 0.003$) rispetto ai non asmatici.

ANAFILASSI, ASMA E ALLERGIA ALIMENTARE

Il legame tra asma e anafilassi si accentua in particolare quando è presente in concomitanza l'allergia alimentare, soprattutto alle arachidi e alla frutta secca. L'allergia alimentare sembra essere un fattore di rischio per l'insorgenza di un'asma potenzialmente fatale e, viceversa, l'asma sembra essere un fattore di rischio per una severa reazione sistemica, anche fatale, agli allergeni alimentari. Dal confronto con i bambini non asmatici, quelli con asma hanno un rischio quattordici volte maggiore di avere una reazione severa agli alimenti. Inoltre, i pazienti allergici a più di un alimento, necessitano più frequentemente di ricoveri ospedalieri ed accessi in Pronto Soccorso e presentano un maggior utilizzo di steroidi (22-24).

Rudders et al. hanno identificato tutti i bambini che si sono presentati al pronto soccorso dell'ospedale del Massachusetts o all'ospedale Pediatrico di Boston con una reazione allergica acuta scatenata da un alimento tra gennaio 2001 e dicembre 2006, valutando così la storia clinica di 605 bambini (25). Centonovantuno avevano età inferiore ai 2 anni (di cui 22% con asma), 171 un'età compresa tra 2 e 5 anni (42% con asma), 150 dai 6 agli 11 anni (73% con asma) e 145 dai 12 ai 18 anni (54% con asma).

In uno studio effettuato su 194 bambini di età inferiore ai 6 anni con allergia alle proteine del latte vaccino sottoposti ad immunoterapia, 101 avevano asma (21). Gli Autori concludevano che i pazienti con allergia alimentare ed asma presentavano più frequentemente reazioni anafilattiche rispetto ai pazienti con allergia alimentare isolata (84.2% *versus* 64.5%; $p = 0.003$). È emersa inoltre una differenza statisticamente significativa anche nelle percentuali di accessi in pronto soccorso (68.3% *versus* 51.6%; $p = 0.02$) e di ricoveri ospedalieri (32.7% *versus* 18.3%; $p = 0.03$). I pazienti asmatici avevano quindi un maggior rischio di anafilassi ed avevano maggior necessità di adrenalina durante la fase di induzione dell'immunoterapia ($p = 0.004$).

DISCUSSIONE

Seppure siano ancora pochi gli studi in letteratura ed effettuati su casistiche numericamente limitate, sono nettamente prevalenti i dati a favore dell'associazione tra asma e anafilassi. Tuttavia dobbiamo distinguere 3 tipi di studi: quelli che analizzano i casi di anafilassi mortale, quelli che studiano le casistiche di centri di allergologia (da soli o associati) e quelli che ricavano dati da diagnosi di anafilassi oppure di allergia alimentare effettuate durante accessi in ospedale o dipartimenti di emergenza. È evidente che, essendo diverso il tipo di popolazione studiata, anche le percentuali di associazione fra le due condizioni possono essere nettamente diverse.

L'analisi dei dati ricavati da casistiche allergologiche pediatriche evidenzia una percentuale di associazione fra il 30 ed il 40 %, con una tendenza a osservare percentuali più basse nella fascia di età minore (25). L'associazione però non sembra casuale, ma costituisce un elemento aggravante il quadro di anafilassi (16); confrontando la frequenza di asma nei casi di anafilassi lieve, moderata e severa arruolati da Calvani et al. ($n = 163$), si osserva un progressivo incremento della prevalenza di asma con l'aumentare della severità del quadro anafilattico (27%

nelle forme lievi, 32% nelle moderate e 57% nelle severe; $p = 0.01$) (13). Una pregressa storia di asma raddoppia il rischio di sintomi respiratori quali dispnea e *wheezing* ed aumenta di sette volte il rischio di un arresto respiratorio (13).

Un'ulteriore conferma di questa associazione proviene dagli studi in cui sono stati analizzati episodi di anafilassi fatale, con percentuali di associazione che oscillano tra il 75% ed il 90% (tabella 1). L'unico dato discordante deriva dallo studio di Xu et al., in cui però soltanto per 26 pazienti su 92 (28%) è stato possibile accertare la presenza di una storia di pregressa asma, mentre per il 70% dei casi non vi erano elementi di certezza (17). Ciò potrebbe spiegare come mai la percentuale di soggetti asmatici in questa casistica si discosti da quella di altri studi incentrati su casi di anafilassi fatale.

Poiché l'anafilassi in età pediatrica è prevalentemente indotta da alimenti, ci sono dati che sembrano orientare per la presenza di fattori di rischio aggiuntivi. Dal confronto con i bambini non asmatici, quelli con asma hanno un rischio quattordici volte maggiore di avere una reazione severa agli alimenti. Inoltre, i pazienti allergici a più di un alimento necessitano più frequentemente di ricoveri ospedalieri ed accessi in Pronto Soccorso e presentano un maggior utilizzo di steroidi. L'allergia alimentare sembra essere un fattore di rischio per l'insorgenza di un'asma potenzialmente severa e, viceversa, l'asma sembra essere un fattore di rischio per una severa reazione sistemica, anche fatale, agli allergeni alimentari (22-24). Inoltre, i pazienti con allergia alimentare ed asma presentano più frequentemente reazioni anafilattiche rispetto ai pazienti con allergia alimentare isolata (21). Vi è inoltre un'aumentata prevalenza del numero di accessi in pronto soccorso e di ricoveri ospedalieri. In pazienti asmatici hanno quindi un maggior rischio di anafilassi e necessitano più frequentemente di adrenalina durante l'induzione dell'immunoterapia.

In conclusione, pur essendo pochi e disomogenei, come già sottolineato, i dati in letteratura sembrano sufficienti, a nostro avviso, per confermare un legame fra anafilassi ed asma. Meno robuste, anche se molto probabili, sono le evidenze a supporto dell'ipotesi che l'asma possa rappresentare un ulteriore fattore di rischio per anafilassi in presenza di allergia alimentare. Molto c'è tuttavia ancora da indagare, specie in età pediatrica, che costituisce l'unica fascia di età da cui può prendere avvio una campagna di prevenzione. Per le ragioni esposte, considerando che l'anafilassi è fortunatamente un quadro clinico relativamente raro, è importante impostare studi prospettici numericamente significativi, probabilmente attraverso la creazione di registri nazionali, per ottenere dati più robusti a supporto delle evidenze e per il miglioramento della gestione clinica dei pazienti a rischio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. *Anaphylaxis: guidelines from European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy 2014; 69: 1026-1045.
- (2) Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. *International consensus on (ICON) anaphylaxis*. World Allergy Organization Journal 2014;7: 9.
- (3) Panesar SS, Javad S, De Silva D, et al. *The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review*. Allergy 2013; 68: 1353-1361.
- (4) Simons FE. *Anaphylaxis*. J Allergy Clin.Immunol 2010; 125: 161-181.
- (5) Pumphrey RS, Roberts IS. *Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions*. J Clin Pathol 2000; 53: 273-276.
- (6) Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter*. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: S483-523.

- (7) Dibs S, Baker MD. *Anaphylaxis in Children: A 5-Year Experience*. Pediatrics 1997; 99: E7.
- (8) Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. *Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features*. Pediatrics 1998; 101: E8.
- (9) Pumphrey RS. *Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions*. Clin Exp Allergy 2000; 30: 1144–1150.
- (10) Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson H. *Fatalities due to anaphylactic reactions to food*. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 191-193.
- (11) Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, et al. *Anaphylaxis: a 7-years follow-up survey of 46 children*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 464-468.
- (12) Pumphrey RS, Gowland MH. *Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006*. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1018-1019.
- (13) Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy*. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 813-819.
- (14) Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, et al. *Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children*. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22:172-177.
- (15) Worm M, Edenharter G, Ruëff F, et al. *Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe*. Allergy 2012; 67: 691-698.
- (16) Calamelli E, Mattana F, Cipriani F, et al. *Management and treatment of anaphylaxis in children: still too low the rate of prescription and administration of intramuscular epinephrine*. Int J Immunopathol Pharmacol 2014; 27: 597-605.
- (17) Xu YS, Kastner M, Harada L, et al. *Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011*. Allergy Asthma Clin Immunol 2014; 10: 38.
- (18) Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. *Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012*. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 956-963.
- (19) Tang ML, Osborne N, Allen K. *Epidemiology of anaphylaxis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 351-356.
- (20) Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, et al. *Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review*. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1098-1104.
- (21) Elizur A, Goldberg MR, Levy MB, et al. *Oral Immunotherapy in cow's milk allergic patients: course and long-term outcome according to asthma status*. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 114: 240-244.
- (22) Beausoleil JL, Fiedler J, Spergel JM. *Food intolerance anche childhood asthma: what is the link?* Paediatr Drugs 2007; 9: 157-163.
- (23) Rance F, Micheau P, Marchac V, et al. *Food allergy and asthma in children*. Rev Pneumol Clin 2003; 59: 109-113.
- (24) Wang J, Visness CM, Sampson HA. *Food allergen sensitization in inner-city children with asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1076-1080.
- (25) Rudders SA, Banerji A, Clark S, et al. *Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis*. J Pediatr 2011; 158: 326-328.

Anomalie di crescita nei bambini e adolescenti con patologie respiratorie croniche

Growth abnormalities in children and adolescents with chronic respiratory diseases

Marina Attanasi, Maria Loredana Marcovecchio, Sabrina Di Pillo, Francesco Chiarelli
Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti

Corrispondenza: MariaLoredana Marcovecchio **email:** m.marcovecchio@unich.it

Riassunto: I bambini e gli adolescenti con patologie croniche possono presentare gradi variabili di compromissione dell'accrescimento staturale, che possono contribuire ad una riduzione dell'altezza finale. La tematica "patologie respiratorie croniche e crescita" presuppone lo studio di due aspetti principali:

- l'influenza che le patologie respiratorie croniche possono avere sulla crescita staturale-ponderale;
- le conseguenze che uno scarso accrescimento può esercitare sullo sviluppo dell'apparato respiratorio.

Per quanto riguarda il primo aspetto, è ben noto che l'esordio di malattie respiratorie croniche, come l'asma e la Fibrosi Cistica, durante l'infanzia e l'adolescenza può influire negativamente sulla crescita staturale-ponderale e sullo sviluppo puberale, attraverso diversi meccanismi connessi alla patologia stessa, allo stato nutrizionale e alla terapia. In questo articolo tratteremo le variazioni del modello di accrescimento in bambini e adolescenti affetti da patologie respiratorie croniche, con particolare riferimento all'asma bronchiale e alla Fibrosi Cistica.

Parole chiave: asma, Fibrosi Cistica, bambini, adolescenti, malattie respiratorie, ritardo di crescita

Key words: asthma, cystic fibrosis, children, adolescents, respiratory diseases, growth failure

INTRODUZIONE

La crescita durante l'infanzia e l'adolescenza è un processo strettamente regolato da fattori genetici, ormonali, nutrizionali e ambientali. Tra i fattori ormonali, un ruolo principale è svolto dall'asse ormone della crescita (GH)/fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1), dagli ormoni tiroidei e dagli steroidi sessuali. Mentre nella prima infanzia l'accrescimento dipende in maniera prioritaria dalla nutrizione, dopo i due anni di vita il fattore più importante è rappresentato dal GH. Durante la fase di sviluppo puberale, un ruolo importante sull'accrescimento staturale è anche svolto dagli ormoni sessuali.

MECCANISMI ALLA BASE DI ANOMALIE DELLA CRESCITA NELLE PATOLOGIE CRONICHE

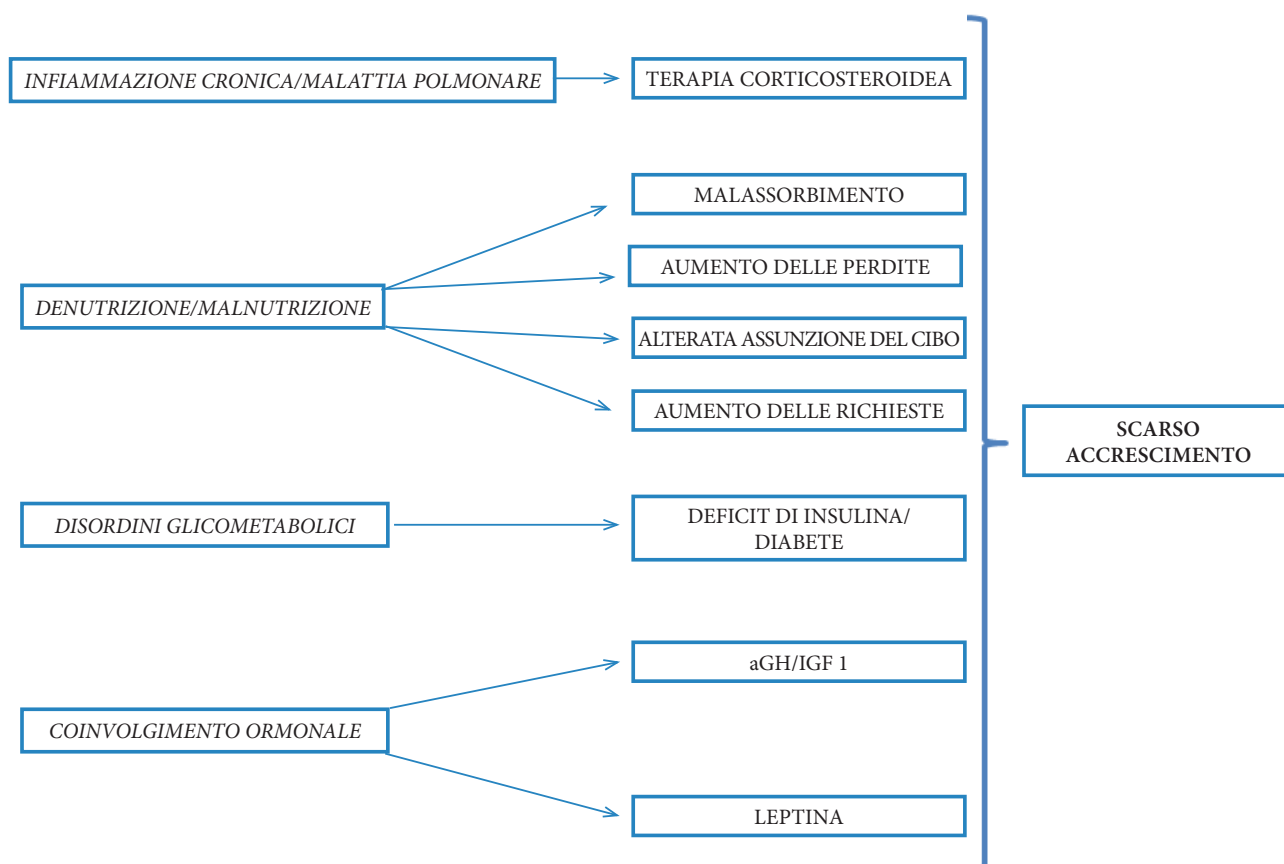
Lo scarso accrescimento è una importante complicanza delle malattie croniche con esordio durante l'infanzia e l'adolescenza e la sua eziologia è multifattoriale. I principali fattori coinvolti sono: denutrizione e/o malnutrizione, infiammazione cronica e malattia polmonare, nonché terapia corticosteroidica orale e/o inalatoria (1). Fattori genetici e disordini metabolici ed endocrini possono avere un ruolo nella patogenesi del difetto di crescita anche nel contesto di patologie croniche (figura 1).

Sebbene sia opportuno considerare i meccanismi specifici di ogni singola patologia, esistono elementi in comune che contribuiscono alle anomalie di crescita, come le terapie farmacologiche, la patologia stessa e la combinazione di entrambi. Questi fattori in associazione ad altri elementi, quali la durata, la gravità e l'attività della malattia, la malnutrizione e la ridotta attività fisica, possono spiegare lo scarso accrescimento nei bambini e negli adolescenti con patologie croniche respiratorie (1,2). Varie citochine infiammatorie, in particolar modo l'interleuchina-1 β (IL-1 β), il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) e l'interleuchina-6 (IL-6), possono modulare individualmente o in associazione la crescita nei bambini. Queste molecole possono agire mediante meccanismi sistemici e/o locali sulla cartilagine di accrescimento delle ossa

lunghe (3). Infine, anche il trattamento utilizzato in diverse patologie croniche, in particolare quello corticosteroidico, può influenzare il metabolismo osseo e conseguentemente avere un effetto negativo sulla crescita somatica di bambini e adolescenti (4).

Per quanto riguarda la relazione tra crescita e patologie respiratorie croniche, essa è stata studiata principalmente per l'asma e la Fibrosi Cistica (FC), le due patologie croniche dell'apparato respiratorio più frequentemente associate a disturbi della crescita e pubertà, sebbene tra queste vadano anche annoverati la discinesia ciliare primitiva, il sequestro polmonare e le pneumopatie interstiziali. Nell'asma i dati in merito a tale relazione sono talora contrastanti, data la presenza di diversi fattori che possono intervenire, come la gravità della malattia e la terapia corticosteroidica. Nella FC il malassorbimento rende ancor più complesso lo studio degli effetti della malattia sull'accrescimento (2).

Fig 1. Patogenesi dello scarso accrescimento nelle patologie respiratorie croniche [modificata da Scaparrotta et al. (21)].



CRESCITA NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI CON ASMA BRONCHIALE

L'asma bronchiale è la malattia cronica più frequente tra i bambini in età scolare. La *World Health Organization* (WHO) include l'asma tra i maggiori disordini patologici cronici, considerandola un problema di salute pubblica mondiale di prioritaria importanza. Nelle ultime due decadi la prevalenza dell'asma è stata in costante aumento raggiungendo proporzioni epidemiche.

Il Programma di Sorveglianza Nazionale per l'asma dei Centri per il controllo e la prevenzione della malattia ha rivelato che la prevalenza di tale patologia nei bambini di età compresa tra 0-17 anni è incrementata con un tasso dell'1.4 % per anno dal 2001 al 2010 (5).

I primi autori a descrivere l'associazione tra asma e compromissione dell'accrescimento staturale furono Cohen *et al* nel 1940, riportando un rilevante ritardo nell'accrescimento in bam-

bini affetti da asma, che in un primo momento si manifestava con perdita di peso e, successivamente, con un rallentamento dell'accrescimento staturale e della maturazione scheletrica (6). Tali alterazioni venivano a riequilibrarsi con il controllo della malattia. Altri autori hanno evidenziato come l'asma di grado moderato-severo possa determinare un ritardo nella comparsa dello scatto di crescita puberale, indipendentemente dal trattamento (7).

L'asma può compromettere la crescita nei bambini attraverso diversi meccanismi; alcuni di questi sono direttamente legati alla malattia, come un suo esordio precoce, la sua durata e gravità, mentre altri sono correlati alla presenza di deformità toraciche, all'ipossiemia, all'alterata funzione polmonare, all'incrementata domanda metabolica per l'aumento del lavoro respiratorio e ai processi allergici sottostanti (8).

Per cogliere meglio i rapporti fra asma e accrescimento non basta tenere conto solo delle diverse espressioni cliniche della malattia, ovvero delle forme lievi, moderate e gravi o intermittenti e persistenti, ma è necessario ricordare che l'accrescimento non segue un andamento perfettamente lineare, ma presenta due periodi di accelerazione, uno nei primi due anni di vita e l'altro durante la pubertà. Dati questi presupposti si può prevedere che una forma di asma lieve avrà un'influenza modesta o nulla fra i 2 e i 10 anni, quando la velocità di crescita è più lenta, mentre le ripercussioni sulla crescita saranno maggiori per forme di asma grave durante fasi di accelerato accrescimento, come la pubertà. In effetti da una indagine longitudinale della durata di 10 anni condotta da Martin *et al* emergeva non solo che è l'asma persistente a ridurre la crescita, ma anche che il blocco si verifica soprattutto a partire dai 10 anni, con un picco a 14 anni (9).

Sembra, inoltre, che l'atopia possa avere un ruolo nelle turbe di crescita dei bambini asmatici. In uno studio che comprendeva bambini e adolescenti con asma o rinite allergica, infatti, si evidenziava che la bassa statura era più frequente nei soggetti atopici rispetto a quelli non atopici, anche se questi dati non sono stati confermati da tutti gli studi presenti in letteratura (10). Di particolare importanza è anche l'effetto che l'asma può avere sulla produzione del GH. È stato ipotizzato, infatti, che i bambini asmatici, soprattutto se presentano sintomi notturni e disturbi del sonno, possono avere alterazioni del rilascio del GH (1).

Ad oggi, uno dei più importanti fattori implicati nello scarso accrescimento nei bambini e adolescenti asmatici è il trattamento con corticosteroidi. L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree ed i corticosteroidi inalatori rappresentano i principali farmaci in grado di ridurre il processo infiammatorio alla base di tale patologia. Nonostante ciò, è noto che i corticosteroidi inalatori sono in grado di inibire molti mediatori chiave coinvolti nella crescita, determinando una riduzione della secrezione e azione del GH, dell'azione dei fattori insulino-simili, della sintesi di collagene e della produzione degli androgeni surrenalici (2). Si è dimostrato che nei bambini in età prepuberale l'utilizzo di corticosteroidi inalatori determinava una riduzione della velocità di crescita, risultante in una diminuzione della crescita lineare di circa 0.5-3.0 cm (in media, circa 1 cm) (11). Sebbene sia stato documentato che la velocità di crescita ritorna a valori normali entro qualche anno dalla sospensione della terapia corticosteroidica, non è ancora noto l'effetto a lungo termine che tale riduzione della velocità di crescita può avere sull'altezza finale (12).

Il "Childhood Asthma Management Program" è il primo studio randomizzato controllato che presenti come principale *outcome* la valutazione dell'influenza che il trattamento corticosteroidico ha sulla crescita (11).

In questo studio, i bambini venivano assegnati in modo casuale al gruppo di trattamento con budesonide (200 µg) o con nedocromile sodico (8 mg) o al gruppo placebo, somministrati due volte al giorno. Si osservava che i soggetti trattati con budesonide presentavano un incremento medio in altezza di 1.1 cm in meno rispetto al gruppo placebo e che tale differenza era principalmente documentata durante il primo anno di trattamento steroideo.

I dati attualmente disponibili che studiano la relazione tra l'asma e la crescita sono influenzati da numerose variabili, come il quadro clinico, l'opzione di trattamento e la differente metodologia utilizzata negli studi, che rendono molto più complicato distinguere quali siano i fattori realmente responsabili del ritardo di crescita nei bambini e negli adolescenti con asma. Per

questo sono necessari ulteriori studi longitudinali correttamente disegnati per poter chiarire quanto l'asma o il trattamento corticosteroideo possano influenzare direttamente la crescita.

CRESCITA NEI BAMBINI E ADOLESCENTI CON FIBROSI CISTICA

Ridotto accrescimento staturale e inadeguato incremento ponderale sono problemi comuni nei bambini con FC, che rappresenta il più comune disordine genetico tra i caucasici, determinato da mutazioni del gene CFTR, localizzato sul cromosoma 7. Tali mutazioni si traducono in una ridotta o assente attività della proteina CFTR, una proteina canale di membrana AMP ciclico-dipendente regolatrice del trasporto epiteliale dello ione Cl⁻ e dell'H₂O principalmente nelle cellule degli apparati respiratorio, gastrointestinale, epatobiliare e riproduttivo e delle ghiandole sudoripare (2).

La valutazione della crescita nei bambini con FC è essenziale per il monitoraggio dell'attività di malattia e la risposta alla terapia. Già nel 1950 si documentava una riduzione del peso alla nascita nei bambini con FC rispetto ai controlli, confermata successivamente da altri studi. Lo scarso accrescimento è, infatti, una delle caratteristiche di presentazione della malattia dopo il periodo neonatale (13). Nei bambini affetti da FC identificati con lo *screening* neonatale, la crescita era alterata già all'età di 6 settimane, con una riduzione della lunghezza in media intorno al 35° percentile e una riduzione del peso anche maggiore (14). Il difetto di crescita nei bambini con FC risultava essere più marcato durante l'adolescenza rispetto all'epoca pre-puberale (10°-25° percentile) e si associava ad un ritardo di maturazione scheletrica, esordio puberale, scatto di crescita puberale e raggiungimento dell'altezza finale (13).

Byard definiva lo scarso accrescimento nella FC come "una serie di piccoli deficit negli incrementi della crescita", concludendo che l'effetto cumulativo del malfunzionamento cronico digestivo e polmonare, piuttosto che il deficit metabolico di base, erano responsabili del ritardo di crescita osservato nella FC (15). In vari studi si documentava l'esistenza di un recupero del deficit di crescita dopo la diagnosi (13). Secondo alcuni autori, il recupero di crescita staturale avviene intorno a 1-2 anni, mentre quello ponderale si normalizza intorno a 1-5 anni (16). Secondo altri, nonostante un buon management, un corretto supporto nutrizionale e il recupero del ritardo di crescita, il deficit staturale-ponderale tende a persistere fino all'età adulta (17).

Nessuno studio ha osservato possibili correlazioni tra lo scarso accrescimento nei bambini con FC e specifiche mutazioni del gene CFTR. Nonostante ciò, il variabile quadro clinico dei pazienti con FC può essere attribuito, almeno in parte, a specifici genotipi del locus CFTR. La mutazione $\Delta F508$ è la principale alterazione genica causa della FC. Una stretta associazione si osserva tra la mutazione $\Delta F508$ e l'insufficienza pancreatica, relazione che potrebbe spiegare il difetto di crescita nei pazienti con questa mutazione, specialmente nei bambini omozigoti per tale alterazione genica (18). Attualmente sono necessari ulteriori studi per chiarire se esiste una specifica mutazione che si possa associare al difetto di crescita nei bambini con FC. La denutrizione e la malnutrizione nella FC possono risultare da un malassorbimento, da un incremento delle perdite, da un intake inappropriato o ridotto oppure da un aumento delle richieste (2).

La perdita dell'energia in tali pazienti ha diverse cause:

- una inadeguata secrezione enzimatica da parte del pancreas;
- una ridotta permeabilità intestinale ai nutrienti dovuta all'alterata secrezione dello ione cloro e all'aumentata viscosità del muco nel lume intestinale;
- una diminuzione dell'area di assorbimento;
- un'alterata motilità intestinale nei pazienti con resezione intestinale (specialmente in quelli con ileo da meconio e volvolo) (16).

La perdita di energia osservata nei bambini con FC è dovuta quindi alla steatorrea, al ridotto *intake* di cibo e alle aumentate richieste energetiche, che possono portare all'instaurarsi di un circolo vizioso caratterizzato da malnutrizione, immunodepressione e un sempre più alto rischio di infezioni (16). In uno studio condotto da Lai et al si osservava che i bambini con ileo da meconio, rispetto ai pazienti con FC senza tale complicanza, presentavano un significativo

difetto di crescita staturale-ponderale dalla nascita e una concentrazione plasmatica anomala di acidi grassi essenziali, con bassi livelli di acido linoleico (19).

La malnutrizione calorica e proteica può determinare rallentamento della crescita e ritardo puberale mediante un meccanismo di adattamento all'assenza di nutrienti. Diversi sono infatti gli ormoni implicati in questo processo, in particolar modo l'insulina, il cortisolo, il GH, gli ormoni tiroidei e l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (20). L'ipoinsulinemica è probabilmente il segnale d'inizio di tale processo. Una tipica caratteristica della malnutrizione cronica è la riduzione dei livelli sierici della 3,5,3-triiodotironina (T3), che aiuta a ridurre il consumo di energia da parte dell'organismo, mentre l'aumento dei livelli sierici del GH accelerano la lipolisi con liberazione di acidi grassi liberi e glicerolo. Molto probabilmente i livelli di GH sono aumentati in seguito a modificazioni della secrezione dell'ormone di rilascio del GH/somatostatina dall'ipotalamo, oltre al diminuito meccanismo di *feedback* negativo innescato da parte dell'IGF-1 (2).

I livelli sierici di leptina, ormone prodotto dal tessuto adiposo ed implicato nel bilancio energetico, sono diminuiti nei pazienti con malnutrizione. Tale ormone potrebbe essere considerato uno dei mediatori principali tra l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e lo stato nutrizionale e tra quest'ultimo e l'asse del GH, tenendo inoltre presente la correlazione tra i suoi livelli e quelli degli IGFs e del suo possibile ruolo nella regolazione della secrezione del GH. I livelli di leptina e IGF-1 nei bambini con FC sono spesso più bassi rispetto ai controlli e risultano correlati con le condizioni cliniche e la composizione corporea (20). Alcuni studi riportano, invece, livelli di leptina più alti nei bambini con FC, i quali sembrano connessi con gli effetti stimolatori delle citochine infiammatorie. Gli autori di tali studi hanno ipotizzato che questi livelli possano sopprimere l'appetito e ridurre la secrezione di insulina. I pazienti con FC hanno elevati livelli sierici di citochine che possono ridurre la secrezione di GH e perciò la crescita somatica.

La ridotta funzionalità polmonare, le ripetute infezioni respiratorie e la severità della broncopneumopatia cronica sono coinvolti nel ritardo di crescita nei bambini affetti da FC (2). La malnutrizione e la malattia respiratoria sono inestricabilmente connesse; in particolare, le condizioni di malnutrizione possono avere significativi effetti negativi sulla funzionalità polmonare e le malattie respiratorie croniche possono determinare una scarsa crescita e ad un ritardo di sviluppo (16). Allo stesso modo, una deficienza nutrizionale può esitare in scarsa crescita polmonare, aumentato rischio di infezioni e compromessa funzione polmonare, che possono causare a loro volta un incremento dell'utilizzo di energia e un difetto di crescita (16). Vanno tenute inoltre in considerazione, nei pazienti con FC, le implicazioni del trattamento a lungo termine con i corticosteroidi, adottato per i benefici in termini di funzione respiratoria. Tra esse, la più comune è il difetto di crescita, che varia in relazione alla modalità di somministrazione, alla durata della terapia ed al tipo e alla dose di corticosteroidi (21).

Alcuni autori supportano la possibilità che anche il diabete correlato alla FC possa avere un impatto sulla crescita durante l'infanzia e l'adolescenza, con una riduzione della velocità di crescita staturale entro due anni dalla diagnosi (22).

La relativa deficienza di insulina piuttosto che la deprivazione nutrizionale o le scarse condizioni cliniche sembra essere implicata nello scarso accrescimento di questi bambini in presenza di malattia polmonare relativamente stabile (22).

In conclusione, lo scarso accrescimento è un problema molto comune nei pazienti con FC e la sua eziologia è multifattoriale (denutrizione/malnutrizione, infiammazione cronica, malattia polmonare, terapia corticosteroidica, fattori genetici, disordini dei carboidrati e coinvolgimento ormonale). Una diagnosi precoce è essenziale per assicurare una crescita migliore e uno stato nutrizionale adeguato, in maniera tale da avere anche una migliore funzione polmonare e prognosi.

CONCLUSIONI

L'esordio di patologie croniche durante l'infanzia comporta effetti negativi sull'accrescimento somatico. Le anomalie di crescita nel contesto di patologie respiratorie croniche, quali l'asma e la FC, sono state ampiamente documentate e possono presentarsi con diversi livelli di gravità.

Lo scarso accrescimento dipende da una combinazione di meccanismi intrinseci alla patologia di base (esordio, durata e gravità) e di effetti delle terapie, soprattutto di quelle corticosteroidi, sulla crescita ossea. La conoscenza dei meccanismi alla base dei difetti di crescita in bambini e adolescenti con patologie respiratorie croniche è fondamentale e richiede ulteriori studi al fine di poter instaurare una diagnosi precoce e appropriate strategie preventive e terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. *Growth abnormalities in children with type 1 diabetes, juvenile chronic arthritis, and asthma*. Int J Endocrinol 2014; 2014: 265954.
- (2) Battistini A, Criscione S, Imperato C. *Growth and chronic bronchopneumopathies*. Pediatr Med Chir 1985; 7: 341-350.
- (3) MacRae VE, Wong SC, Farquharson C, et al. *Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases*. Int J Mol Med 2006; 18: 1011-1018.
- (4) Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. *Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview*. Open Respir Med J 2014; 8: 59-65.
- (5) Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, et al. *National surveillance of asthma: United States, 2001-2010*. Vital Health Stat 3 2012; 35: 1-67.
- (6) Cohen MB, Welles RR, Cohen S. *Antropometry in children: progress in allergic children as shown by increments in height, weight and maturity*. Am J Dis Child 1940; 60: 1058-1066.
- (7) Monteiro-Antonio M, Ribeiro JD, Toro AA, et al. *Linear growth evaluation of asthmatic children*. Rev Assoc Med Bras 2002; 48: 145-150.
- (8) Preece MA, Law CM, Davies PS. *The growth of children with chronic paediatric disease*. Clin Endocrinol Metab 1986; 15: 453-477.
- (9) Martin AJ, Landau LJ, Phelan PD. *The effect on growth of childhood asthma*. Acta Ped Scand 1981; 70: 683.
- (10) Baum WF, Schneyer U, Lantzsich AM, et al. *Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2002; 110: 53-59.
- (11) The Childhood Asthma Management Program Research Group. *Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma*. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med 2000; 343: 1054-1063.
- (12) Strunk RC, Sternberg AL, Szeffler SJ, et al. *Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents*. J Pediatr 2009; 154: 682-687.
- (13) Haeusler G, Frisch H, Waldhör T, et al. *Perspectives of longitudinal growth in cystic fibrosis from birth to adult age*. Eur J Pediatr 1994; 153: 158-163.
- (14) Laursen EM, Koch C, Petersen JH, et al. *Secular changes in anthropometric data in cystic fibrosis patients*. Acta Paediatr 1999; 88: 169-174.
- (15) Byard PJ. *Early childhood growth in patients with cystic fibrosis*. Ann Hum Biol 1990; 17: 483-499.
- (16) Gaskin KJ. *The impact of nutrition in cystic fibrosis: a review*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988; 7: S12-17.
- (17) Morison S, Dodge JA, Cole TJ, et al. *Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study*. Arch Dis Child 1997; 77: 497-500.
- (18) Kerem E, Corey M, Kerem BS, et al. *The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis—analysis of the most common mutation ($\Delta F508$)*. N Engl J Med 1990; 323: 1517-1522.
- (19) Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, et al. *Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening*. Pediatr 2000; 105: 53-61.
- (20) Argente J, Barrios V, Chowen JA, et al. *Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity and adolescents with anorexia and bulimia nervosa*. J Pediatr 1997; 131: 833-838.
- (21) Scaparrotta A, Di Pillo S, Attanasi M, et al. *Growth failure in children with cystic fibrosis*. J Pediatr Endocr Met 2012; 25: 393-405.
- (22) Hameed S, Morton JR, Jaffé A, et al. *Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain*. Diabetes Care 2010; 33: 221-226.

Novità in tema di prevenzione e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale

Respiratory syncytial virus: what's new in prevention and treatment?

Alessandra Mayer, Susanna Esposito

Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Grande, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Corrispondenza: Susanna Esposito email: susanna.esposito@unimi.it

Riassunto Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è la prima causa di infezioni della basse vie aeree e una delle prime cause di ospedalizzazione nella prima infanzia. Costituisce, quindi, una voce significativa all'interno della spesa sanitaria totale attribuibile alla fascia d'età pediatrica e un fattore di forte impatto emotivo sulle famiglie. Al momento non sono disponibili misure terapeutiche specifiche e la gestione dei piccoli pazienti affetti da bronchiolite o polmonite da VRS è prettamente di supporto. Per questi motivi, lo sviluppo di misure preventive e terapeutiche efficaci rimane di prioritaria importanza. Scopo del seguente lavoro è fornire una visione d'insieme delle misure preventive e terapeutiche in sviluppo per limitare e trattare le infezioni da VRS in età pediatrica. In particolare, verrà descritto il panorama attuale delle misure di immunoprofilassi disponibili e in sviluppo, oltre alle strategie vaccinali e antivirali oggetto di studi clinici.

Parole chiave: VRS, profilassi, vaccini, antivirali.

Key words: Keywords: RSV, prophylaxis, vaccines, antivirals.

INTRODUZIONE

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) e le infezioni ad esso correlate rappresentano ancora oggi un tema di estrema attualità in ambito pediatrico. Il VRS, infatti, costituisce globalmente la prima causa di infezione delle basse vie aeree ed una delle principali cause di ospedalizzazione nei bambini di età inferiore a 12 mesi (1,2). In un report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si stima che nel 2005 in tutto il mondo si siano verificati 33.8 milioni di episodi di infezioni delle basse vie aeree sostenute da VRS in bambini di età inferiore a 5 anni, di cui 3.4 milioni hanno richiesto l'ospedalizzazione e almeno 66 mila hanno causato l'*exitus* del paziente (2). Inoltre, secondo uno studio promosso dal *Centers for Disease Control and Prevention*, ogni 1000 bambini di età inferiore a 24 mesi di vita, 5.2 sono stati ospedalizzati per infezione da VRS nel periodo compreso dal 2000 al 2005, con un maggior rischio di ospedalizzazione per bambini di età inferiore o uguale a 2 mesi di vita (3).

Nonostante l'impatto sociale ed economico delle infezioni da VRS in età pediatrica, ad oggi non esistono terapie specifiche e, pertanto, lo sviluppo di misure preventive efficaci rimane una priorità. In particolar modo, lo sviluppo di un vaccino sicuro ed immunogenico contro il VRS si è rivelato fino ad ora fallimentare e rimane una delle sfide vaccinali dei nostri giorni.

Scopo del seguente lavoro è fornire una visione d'insieme delle misure preventive e terapeutiche in sviluppo per limitare e trattare le infezioni da VRS in età pediatrica. In particolare verrà descritto il panorama attuale delle misure di immunoprofilassi disponibili e in sviluppo, oltre alle strategie vaccinali e antivirali oggetto di studi clinici.

PROFILASSI PASSIVA

Probabilmente il principale successo ottenuto fino ad ora nella battaglia contro il VRS è stato lo sviluppo di una sicura ed efficace profilassi passiva. Il Palivizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato autorizzato fin dal 1998 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per

la profilassi dei bambini ad elevato rischio di infezione severa da VRS. La scheda prevede la somministrazione del palivizumab per via intramuscolare a cadenza mensile a partire dall'inizio del periodo epidemico, al dosaggio di 15 mg/kg/dose per un totale massimo di 5 dosi (4). Nel 2014 l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) ha pubblicato le nuove linee guida sulla profilassi con palivizumab, in sostituzione delle raccomandazioni del 2012 presenti sul *Red Book*, stabilendo criteri più rigidi per l'identificazione dei soggetti cui offrire l'immunoprofilassi. Attualmente, la profilassi è raccomandata solo per bambini nel primo anno di vita nati prima della 29^o settimana di gestazione oppure affetti da malattia polmonare cronica della prematurità con necessità di ossigenoterapia per almeno 28 giorni dopo la nascita ed età gestazionale inferiore a 32 settimane. Non è più raccomandata la profilassi nel secondo anno di vita eccetto per bambini affetti da malattia polmonare cronica della prematurità che continuano a richiedere terapia medica. La profilassi, inoltre, può essere presa in considerazione, pur non essendo strettamente raccomandata, in bambini con cardiopatia emodinamicamente significativa nel primo anno di vita (5). Le linee guida dell'AAP risultano di fondamentale importanza, in quanto l'autorizzazione da parte della FDA si limita ad indicare come beneficiari della profilassi con palivizumab i soggetti "ad elevato rischio" per infezione da VRS. Da qui la necessità da parte dell'AAP di meglio definire questa categoria di pazienti, dato l'elevato costo del medicinale (una fiala da 50 mg costa poco meno di 900€). Le indicazioni da parte dell'AAP sono state revisionate già quattro volte dal 1998, alla luce di nuovi studi che evidenziano limitati benefici clinici dell'immunoprofilassi nel secondo anno di vita nei cardiopatici (6) ed altri che sottolineano come i costi dell'immunoprofilassi, soprattutto se prolungata nel secondo anno di vita, eccedano di gran lunga il vantaggio economico che deriva dal prevenire l'ospedalizzazione nei soggetti a rischio (7).

Una limitazione della profilassi con palivizumab è rappresentata dal fatto che, utilizzando il dosaggio raccomandato, la concentrazione plasmatica di immunoglobuline specifiche dopo la prima somministrazione scende sotto il livello protettivo in più della metà dei pazienti, esponendoli al rischio di contrarre l'infezione da VRS (8). Per questo motivo, a partire dal palivizumab, è stato sintetizzato il motavizumab, un anticorpo monoclonale completamente umanizzato, dotato di un'affinità significativamente maggiore per la proteina di fusione F. Posto a confronto con il palivizumab, infatti, il motavizumab si è dimostrato essere 20 volte più potente negli studi di microneutralizzazione. In uno studio randomizzato controllato in doppio cieco di fase III si è verificata la non inferiorità del motavizumab rispetto al palivizumab, con una riduzione del 26% delle ospedalizzazioni rispetto al palivizumab (9). Ciò nonostante, nel 2010 l'FDA ha deciso di non autorizzare l'immissione in commercio del motavizumab, sollevando dei dubbi riguardo alla sicurezza del farmaco, dato il riscontro di un aumento significativo delle reazioni di ipersensibilità cutanea. Negli anni successivi sono stati condotti alcuni studi riguardo un possibile ruolo terapeutico del motavizumab. Nel 2014, *Ramilo et al* (10) hanno però dimostrato l'inefficacia del motavizumab sia nel migliorare l'outcome clinico sia nel ridurre la carica virale nelle alte vie aeree di bambini ospedalizzati per infezione da VRS.

È attualmente in fase di reclutamento uno studio randomizzato controllato in doppio cieco di fase I, sponsorizzato dalla MedImmune, per la valutazione di sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica di un nuovo anticorpo monoclonale contro il VRS (MEDI8897), dotato di una maggiore emivita rispetto al palivizumab. Lo studio, iniziato nel gennaio 2015, con conclusione prevista nel giugno 2016, prevede l'arruolamento di 90 neonati pretermine sani, nati ad un'età gestazionale compresa tra 32 e 34⁺⁶ settimane e con meno di 12 mesi di vita al momento dell'arruolamento (*ClinicalTrials.gov* ID:NCT02290340). Nell'aprile 2015, MEDI8897 ha ricevuto la cosiddetta designazione *fast track*, la quale rappresenta la procedura di revisione accelerata dell'FDA che facilita lo sviluppo di farmaci destinati al trattamento di condizioni gravi per cui manca una terapia efficace, con l'obiettivo di renderli al più presto disponibili per il paziente.

Lo sviluppo di un anticorpo monoclonale contro il VRS, dotato di un'emivita maggiore rispetto al palivizumab e in grado di coprire con un'unica somministrazione l'intera stagione di massima diffusione del virus, da novembre ad aprile, porterebbe ad un'ottimizzazione e ad

una ridefinizione dell'immunoprofilassi in quanto, limitandone i costi, renderebbe il farmaco utilizzabile anche nei paesi in via di sviluppo, gravati tutt'oggi da una mortalità elevata (2), e consentirebbe in futuro di estendere la profilassi anche ai neonati sani, i quali costituiscono ben i 4/5 delle ospedalizzazioni causate da VRS (3).

PROFILASSI ATTIVA

La svolta definitiva nel ridurre il peso sociale ed economico delle infezioni da VRS nella prima infanzia può essere segnata solo dallo sviluppo di un vaccino efficace. Purtroppo i tentativi che si sono susseguiti fino ad ora sono risultati fallimentari. Nello sviluppo di un vaccino anti-VRS infatti sussistono molteplici problematiche. Innanzitutto, data la fascia di età maggiormente a rischio di infezione grave, il vaccino andrebbe somministrato alla nascita, rischiando però una ridotta risposta anticorpale data l'immaturità del sistema immune. Inoltre, neonati e lattanti di età inferiore a 6 mesi possono presentare anticorpi materni circolanti, i quali, pur conferendo una protezione parziale dall'infezione, a loro volta possono interferire con l'immunogenicità del vaccino. Infine, il primo vaccino anti-VRS sviluppato, un vaccino inattivato in formalina, causò, nella stagione invernale 1966-1967, in seguito all'infezione naturale con il VRS, un decorso più grave della patologia e due decessi, con un tasso di ospedalizzazione dell'80% contro il 5% dei soggetti non vaccinati. Questa reazione avversa colpì esclusivamente i bambini di età inferiore a 2 anni, verosimilmente perché i soggetti *naïve* per l'infezione svilupparono una risposta immune alterata, con una prevalenza di risposta mediata dai linfociti Th2. Per questo motivo, lo sviluppo di vaccini anti-VRS per soggetti *naïve* si è successivamente orientato verso vaccini a virus vivo attenuato, i quali necessitano però di essere adeguatamente inattivati senza perdere la loro immunogenicità (11).

Dalla fine degli anni '60 in poi sono stati sviluppati diversi vaccini a virus vivo attenuato per somministrazione intra-nasale. Il primo vaccino vivo attenuato fu ottenuto negli anni '70 mediante multipli passaggi a temperature progressivamente minori, il cosiddetto *cold passage* (*cp*). Il vaccino *cpVRS* fu testato in bambini sieronegativi di età inferiore a 2 anni causando, nella metà dei pazienti, una lieve infezione delle vie aeree (12). Successivamente, negli anni '90, una serie di vaccini ulteriormente attenuati fu derivata dal *cpVRS* tramite processi di mutagenesi chimica atti a generare dei mutanti termosensibili (*ts*), incapaci cioè di crescere a temperature elevate (superiori a 35°C). Il vaccino *cpts248/404* è stato il primo vaccino a risultare altamente attenuato e immunogenico in bambini sieronegativi ed il primo vaccino ad essere somministrato a lattanti di età compresa tra 1 e 2 mesi di vita. Tuttavia, in quest'ultima categoria di pazienti il vaccino provocò febbre e congestione nasale, un evento avverso inaccettabile in lattanti così piccoli poiché interferisce con la normale assunzione del pasto di latte (13). La nuova frontiera della vaccinazione anti-VRS è rappresentata dallo sviluppo di vaccini vivi attenuati geneticamente modificati.

La disponibilità di un sistema di genetica inversa ha infatti permesso da una parte di identificare le mutazioni presenti nei mutanti attenuati *cpVRS* e *cptsVRS* e dall'altra di inserire delezioni di specifici geni in modo tale da creare vaccini ricombinanti maggiormente immunogenici e attenuati. Questo sistema, in particolare, permette di creare un virus geneticamente modificato a partire da una copia di DNA circolare del genoma del VRS e ha consentito di sviluppare un nuovo mutante derivato dal *cpts248/404*. A quest'ultimo, infatti, oltre alle cinque mutazioni missense responsabili del fenotipo attenuato *cp* e alle due mutazioni *ts248* e *ts404*, sono state aggiunte la delezione del gene SH e un'ulteriore mutazione *ts*, ottenendo il vaccino ricombinante *rA2cp248/404/1030ΔSH*. Quest'ultimo è risultato essere maggiormente attenuato, ben tollerato ed immunogenico anche nei bambini. Infatti, il 100% dei bambini di età maggiore a 6 mesi a cui è stato somministrato ha sviluppato una risposta anticorpale significativa. Inoltre, anche se solo il 44% dei lattanti di 1-2 mesi di età ha sviluppato una risposta anticorpale significativa, la replicazione virale dopo la seconda dose di vaccino si è dimostrata essere ampiamente ridotta, indicando l'avvenuta induzione di una immunità protettiva (14). Nel 2008, MediImmune

ha quindi avviato uno studio randomizzato controllato in doppio cieco di fase I per stabilire la sicurezza e l'immunogenicità di un equivalente biologico del rA2cp248/404/1030ΔSH (detto MEDI-559) in bambini sieronegativi da 5 a 23 mesi di età e in lattanti di 1 o 2 mesi indipendentemente dal loro stato anticorpale. Al momento sono stati resi noti solo i risultati per la fascia di età compresa tra 5 e 23 mesi. Lo studio ha dimostrato l'efficacia e l'immunogenicità di MEDI-559 nella popolazione in oggetto. Tuttavia, l'aumentata incidenza di infezioni delle basse vie aeree nel gruppo di bambini vaccinati rende necessari ulteriori studi di sicurezza (15). Già Karron et al. (14), d'altra parte, avevano evidenziato una certa instabilità genetica di rA2cp248/404/1030ΔSH; su 141 campioni di lavaggio nasale ottenuti dai soggetti vaccinati, 28 mostravano la presenza di virus in grado di replicare anche a 36-37°C in seguito alla reversione delle mutazioni ts248 o ts1030 (14). Per questo motivo una versione geneticamente stabilizzata di MEDI-559, detta cps2 (16), è attualmente in corso di sperimentazione clinica in bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi (ClinicalTrials.gov ID:NCT01852266).

Grazie alla genetica inversa è stato possibile creare altri due vaccini anti-VRS molto promettenti, attualmente in corso di sperimentazione clinica. Il primo dei due candidati si caratterizza per la delezione del gene ΔM2-2. Questo gene agisce come fattore regolatore dell'RNA virale e la sua delezione causa, da un lato, una riduzione della replicazione del genoma virale e, dall'altro, un'aumentata trascrizione dell'mRNA virale, provocando una maggiore espressione degli antigeni virali del VRS (soprattutto le proteine F e G) rispetto agli altri vaccini vivi attenuati (17). Ad oggi, lo studio randomizzato controllato in doppio cieco di fase I per la valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità del vaccino VRS ΔM2-2 è in fase di reclutamento. Lo studio prevede l'arruolamento di soggetti in diverse fasce di età: adulti, bambini sieropositivi di età compresa tra 12 e 59 mesi e bambini sieronegativi di età compresa tra 6 e 24 mesi (ClinicalTrials.gov ID:NCT01459198).

Altri promettenti candidati per lo sviluppo di un vaccino anti-VRS definitivo sono stati ottenuti mediante delezione dei geni NS1 e NS2, i quali codificano per proteine virali che inibiscono la risposta dell'ospite mediata dall'interferone α e β. Mentre il mutante derivato dalla delezione del gene NS1 (rΔNS1) è risultato essere sufficientemente attenuato (18), non si è ottenuto altrettanto per il mutante derivato dalla delezione del gene NS2, il quale ha necessitato di essere ulteriormente attenuato mediante aggiunta di altre mutazioni (19). Tuttavia, mentre non sono attualmente in corso studi clinici che prevedano la sperimentazione del mutante ΔNS1, è in fase di reclutamento uno studio di fase I per valutare sicurezza ed immunogenicità del mutante ΔNS2 Δ1313 I1314 in bambini sieropositivi di età compresa tra 12 e 59 mesi e in bambini sieronegativi di età compresa tra 6 e 24 mesi (ClinicalTrials.gov ID:NCT01893554).

Uno dei problemi connessi allo sviluppo di vaccini vivi attenuati contro il VRS è dato dal fatto che il virus può rapidamente perdere virulenza e immunogenicità. Per ovviare a questo problema, si è pensato di utilizzare virus maggiormente stabili, nello specifico i virus parainfluenzali, modificati geneticamente in modo da esprimere gli antigeni virali F e G del VRS. In particolare, un vaccino costituito da un virus parainfluenzale di tipo 3 chimerico umano/bovino, ingegnerizzato in modo da esprimere l'antigene F, è stato sperimentato (con il nome di MEDI-534) in uno studio clinico di fase I in due differenti popolazioni pediatriche, una costituita di bambini di età compresa tra 1 e 9 anni e successivamente un'altra costituita di bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi. In quest'ultima popolazione, tuttavia, pur dimostrando un buon profilo di sicurezza, il vaccino si è dimostrato minimamente immunogenico, dal momento che, dopo tre dosi di vaccino, solo il 50% dei pazienti aveva sviluppato una risposta anticorpale significativa nei confronti del VRS (20).

I vaccini vivi basati su vettori virali ricombinanti rappresentano un'altra opzione vaccinale estremamente attraente, poiché permettono di ovviare alla problematica dell'instabilità connessa ai vaccini anti-VRS fornendo allo stesso tempo l'immunità nei confronti di un altro virus spesso causa di infezioni delle basse vie aeree nei bambini. Tuttavia si rendono necessari ulteriori studi per ottenere il giusto profilo di immunogenicità, soprattutto nella prima infanzia. Parallelamente a quanto descritto fino ad ora, un differente filone di ricerca si sta dedicando allo sviluppo di vaccini a subunità virali per l'immunizzazione delle donne in gravidanza. Il

VRS presenta due glicoproteine di superficie altamente antigeniche, la glicoproteina di fusione F e la glicoproteina di attacco G, le quali sono le uniche responsabili della sintesi di anticorpi neutralizzanti da parte dell'ospite. In particolare, la glicoproteina di fusione F rappresenta il target principale dei vaccini a subunità virali, dal momento che risulta essere altamente conservata e maggiormente immunogenica rispetto alla glicoproteina di attacco G (11). Tuttavia, i primi esemplari di vaccini a subunità virali anti-VRS (PFP-1,-2,-3 e RSV F,G,M) non sono stati in grado di indurre la sintesi di elevati titoli di anticorpi neutralizzanti (21).

Negli anni seguenti, la migliore comprensione della struttura della glicoproteina F ha guidato il successivo sviluppo di questa tipologia di vaccini. La proteina di fusione F esiste, infatti, in due conformazioni differenti, una pre- ed una post-fusione. La conformazione post-fusione è in grado di elicitare una risposta anticorpale imponente, con la produzione di elevati titoli di anticorpi neutralizzanti (22). Novavax sta al momento conducendo uno studio di fase II per valutare sicurezza e immunogenicità di un vaccino VRS F a nanoparticelle in donne nel terzo trimestre di gravidanza e per determinare l'effetto dell'immunizzazione materna sulla salute del nascituro durante il primo anno di vita (*ClinicalTrials.gov* ID:NCT02247726). Dalla fine del 2014 lo studio ha ricevuto la designazione *fast track* dell'FDA e risulta uno dei candidati più promettenti nel panorama dei vaccini anti-VRS attualmente in studio.

TERAPIA SPECIFICA CON ANTIVIRALI

Ad oggi l'unico antivirale approvato per il trattamento delle infezioni da VRS è la ribavirina. Tuttavia, gli studi condotti sino ad ora hanno mostrato risultati contraddittori e le linee guida del 2014 dell'AAP, inerenti a diagnosi e gestione delle bronchioliti, non ne prevedono l'uso nei bambini (23). Nel tentativo di arrivare ad una terapia specifica per le infezioni sostenute da VRS, sono attualmente in corso diversi studi clinici per valutare l'efficacia di alcune molecole con effetto antivirale. In particolare, per quanto concerne l'ambito pediatrico, è in fase di arruolamento uno studio di fase I che mira a stabilire sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica ed effetto antivirale dell'inibitore della polimerasi virale ALS-008176 in lattanti di età compresa tra 1 e 12 mesi ospedalizzati per infezione da VRS (*ClinicalTrials.gov* ID:NCT02202356).

CONCLUSIONI

Il VRS rappresenta la prima causa di infezione delle basse vie aeree e di ospedalizzazione nella prima infanzia. L'assenza di una terapia specifica rende di grande interesse lo sviluppo di adeguate misure preventive. Ad oggi l'unica strategia preventiva approvata, cioè l'immunoprofilassi passiva con palivizumab, è indicata solo in bambini ad elevato rischio di contrarre l'infezione. Questa categoria di pazienti, tuttavia, incide solo in minima parte sul totale delle infezioni e delle ospedalizzazioni da VRS. Inoltre, è ormai nota la correlazione tra infezioni da VRS nella prima infanzia e successivo sviluppo di wheezing ricorrente. Pertanto, risulta evidente come lo sviluppo di misure preventive e terapeutiche diventi fondamentale per ridurre sia il peso sociale sia il carico economico che le infezioni da VRS causano nell'età pediatrica. Da anni la ricerca è particolarmente attiva in questo campo e il presente vede, soprattutto per quanto concerne l'ambito vaccinale, numerosi promettenti candidati, che rendono tangibile la possibilità di disporre di una misura di profilassi attiva in un futuro non così lontano.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. *Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996*. *Jama* 1999; 282: 1440-1446.
- (2) Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. *Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet* 2010; 375: 1545-1555.

- (3) Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. *Respiratory syncytial virus–associated hospitalizations among children less than 24 months of age*. Pediatrics 2013; 132: 341-348.
- (4) The IMPact-RSV Study Group. *Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants*. Pediatrics 1998; 102: 531-537.
- (5) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. *Updated guidance for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection*. Pediatrics 2014; 134: 415-420.
- (6) Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, et al. *Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease*. Arch Dis Child 2004; 89: 961-965.
- (7) Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, et al. *Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications*. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165: 498-505.
- (8) Piedimonte G, Perez MK. *Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis*. Pediatr Rev 2014; 35: 519-530.
- (9) Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, et al. *Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial*. Pediatrics 2010; 125: e35-e51.
- (10) Ramilo O, Lagos R, Sáez-Llorens X, et al. *Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness*. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 703-709.
- (11) Anderson LJ, Dormitzer PR, Nokes DJ, et al. *Strategic priorities for respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development*. Vaccine 2013; 31S: B209-B215.
- (12) Kim HW, Arrobbio JO, Pyles G, et al. *Clinical and immunological response of infants and children to administration of low-temperature adapted respiratory syncytial virus*. Pediatrics 1971; 48: 745-755.
- (13) Wright PF, Karron RA, Belshe RB, et al. *Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy*. J Infect Dis 2000; 182: 1331-1342.
- (14) Karron RA, Wright PF, Belshe RB, et al. *Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants*. J Infect Dis 2005; 191: 1093-1104.
- (15) Malkin E, Yogev R, Abughali N, et al. *Safety and immunogenicity of a live attenuated RSV vaccine in healthy RSV-seronegative children 5 to 24 months of age*. PLoS One 2013; 8: e77104.
- (16) Luongo C, Winter CC, Collins PL, et al. *Increased genetic and phenotypic stability of a promising live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate by reverse genetics*. J Virol 2012; 86: 10792-10804.
- (17) Bermingham A, Collins PL. *The M2–2 protein of human respiratory syncytial virus is a regulatory factor involved in the balance between RNA replication and transcription*. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 11259-11264.
- (18) Teng MN, Whitehead SS, Bermingham A, et al. *Recombinant respiratory syncytial virus that does not express the NS1 or M2-2 protein is highly attenuated and immunogenic in chimpanzees*. J Virol 2000; 74: 9317-9321.
- (19) Luongo C, Winter CC, Collins PL, et al. *Respiratory syncytial virus modified by deletions of the NS2 gene and amino acid S1313 of the L polymerase protein is a temperature-sensitive, live-attenuated vaccine candidate that is phenotypically stable at physiological temperature*. J Virol 2013; 87: 1985-1996.
- (20) Yang CF, Wang CK, Malkin E, et al. *Implication of respiratory syncytial virus (RSV) F transgene sequence heterogeneity observed in Phase 1 evaluation of MEDI-534, a live attenuated parainfluenza type 3 vectored RSV vaccine*. Vaccine 2013; 31: 2822-2827.
- (21) Girard MP, Cherian T, Pervikov Y, et al. *A review of vaccine research and development: human acute respiratory infections*. Vaccine 2005; 23: 5708-5724.
- (22) Swanson KA, Settembre EC, Shaw CA, et al. *Structural basis for immunization with postfusion respiratory syncytial virus fusion F glycoprotein (RSV F) to elicit high neutralizing antibody titers*. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108: 9619-9624.
- (23) Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. *Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis*. Pediatrics 2014; 134: e1474-e1502.

La terapia inalatoria nel primo anno di vita... tra incubo delle mamme e nuove prospettive!

Aerosol therapy in the first year of life... between mothers' nightmare and new perspectives!

Alessandro Volpini¹, Maria Barbato², Clarita Costarelli², Paolo Simone², Luciana Migliozi¹

¹U.O.C di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Principe di Piemonte, Area Vasta 2, Senigallia

²Pediatra di libera scelta, Area Vasta 2, Senigallia

Corrispondenza: Alessandro Volpini email: alessandro.volpini@sanita.marche.it

Riassunto Obiettivi dello studio. valutare l'efficacia della terapia inalatoria con PediNeb™ (ampolla per aerosolterapia con pacificatore) in bambini 0-12 mesi affetti da bronchiolite e determinare il livello di accettazione/gradimento della terapia con PediNeb™ attraverso un questionario compilato dai genitori dei bambini.

Metodi. 24 lattanti reclutati nel periodo gennaio-maggio 2015 da Pediatri di famiglia e ospedale di riferimento sono stati sottoposti a terapia inalatoria (4-8 somministrazioni giornaliere) mediante PediNeb™ con soluzione ipertonica al 3% e/o soluzione fisiologica da sola o in associazione con steroide inalatorio per 7 giorni e sono stati poi rivalutati al termine della terapia. Al termine dello studio è stata effettuata compilazione del questionario da parte di medico e genitori.

Risultati. Hanno terminato lo studio 22 lattanti (età media, 6.68 mesi; rapporto M:F, 1:1). Dall'utilizzo di PediNeb™ ha tratto giovamento secondo il giudizio dei genitori l'82% dei lattanti. Il 64% ha dovuto utilizzare un edulcorante. L'82% dei casi ha mostrato un miglioramento clinico. L'indice di *compliance* è stato pari all'81.8% per quanto concerne l'accettazione dell'ampolla, all'80.3% per il mantenimento del succhiotto in bocca ed al 79.5% per l'assenza di pianto.

Conclusioni. L'utilizzo dell'ampolla a succhiotto nei lattanti di età ≤12 mesi può, nella pratica clinica, costituire un notevole vantaggio per contenere i disagi della terapia inalatoria, aumentando la *compliance* del bambino e riducendo il senso di inadeguatezza dei genitori.

Parole chiave: aerosolterapia, bronchiolite, ampolla a succhiotto.

Key words: aerosol, bronchiolitis, ampoule pacifier.

INTRODUZIONE.

Principi di Aerosolterapia

Per aerosol s'intende una sospensione di particelle liquide o solide disperse in un mezzo aereo (1). All'interno di queste particelle, che per essere inalate devono risultare sufficientemente piccole da rimanere stabilmente sospese, può essere veicolata una serie di farmaci. È convinzione universalmente condivisa che, nel trattamento delle patologie respiratorie, la via inalatoria rappresenti la modalità più razionale per la somministrazione dei farmaci, poiché consente di trattare direttamente l'organo bersaglio, evitando la somministrazione sistemica ed i problemi legati all'assorbimento gastrico e/o alla funzione epato-renale (2-4).

Le ragioni che inducono a somministrare una sostanza per via aerosolica sono quindi essenzialmente due:

- ottenere rapidamente elevate concentrazioni del farmaco nelle vie aeree;
- ottimizzare il rapporto tra effetto clinico ed effetto sistemico.

Rispetto alle altre vie di somministrazione, l'aerosolterapia ha dimostrato di avere un'attività terapeutica assai più rapida poiché il farmaco viene assorbito velocemente direttamente dalla mucosa respiratoria. L'efficacia di tale metodica è pertanto ottenuta con l'impiego di **basse dosi di farmaco** che permettono di raggiungere comunque **alte concentrazioni locali**, mantenendo **bassi livelli sistemici** e determinando, di conseguenza, una minor incidenza degli effetti collaterali (1).

I principali svantaggi che limitano l'uso della somministrazione inalatoria sono:

- difficoltà a stabilire la dose reale di farmaco che si deposita nelle vie aeree;
- scarsa conoscenza da parte dei pazienti (e genitori), ma a volte anche del personale sanitario, per quanto concerne l'uso dei *device*;
- mancanza di un'informazione tecnica standardizzata.

La deposizione delle particelle nelle vie aeree segue precise leggi della dinamica fisica, che fanno sì che queste si localizzino nelle diverse parti dell'albero respiratorio in funzione delle loro dimensioni. Sono stati individuati tre modelli cinetici d'interazione tra particelle dell'aerosol e vie aeree:

- impatto inerziale;
- sedimentazione gravitazionale;
- diffusione (5).

L'impatto inerziale si verifica con le particelle più grandi ($>8 \mu\text{m}$), che viaggiano a velocità elevata. In presenza di rapide modificazioni della conformazione anatomica (come può accadere nelle cavità nasali) queste proseguono il loro moto rettilineo ed impattano sulla superficie della mucosa per inerzia.

Nella sedimentazione gravitazionale le particelle di minor diametro (tra 1 e $8 \mu\text{m}$) sospese in un flusso aereo laminare a bassa velocità si depositano per effetto di gravità, raggiungendo così le vie aeree di grande, medio e piccolo calibro. La sedimentazione delle particelle è condizionata dalla loro dimensione: tanto minore è la grandezza delle particelle, tanto maggiore è la loro capacità penetrativa bronchiale.

La diffusione si verifica con le particelle più piccole di $1 \mu\text{m}$, che possono giungere a livello dei bronchioli respiratori e degli alveoli (3).

Esiste una proporzionalità inversa tra dimensioni delle particelle e profondità di penetrazione nelle vie respiratorie. La frazione di aerosol terapeuticamente utile per il trattamento delle vie aeree superiori è quindi quella con particelle superiori a $5 \mu\text{m}$, mentre quella che ha come obiettivo la terapia delle vie aeree distali, definita anche frazione respirabile, deve avere particelle comprese tra 0.5 e $5 \mu\text{m}$, poiché particelle con diametro inferiore a $0.5 \mu\text{m}$ hanno scarsa importanza terapeutica. Quando si parla di terapia inalatoria, è importante avere chiaro il concetto di **diametro mediano aerodinamico di massa (MMAD)**, che può essere definito come il *valore al di sopra e al di sotto del quale è contenuto il 50% delle particelle*. Quindi, maggiore è il MMAD, più grande è il diametro delle particelle (1).

La dose nominale di un principio attivo da somministrare per via inalatoria indica la quantità di farmaco inizialmente contenuta nel sistema di erogazione ed è *diversa da quella rilasciata* dal sistema di erogazione, che è diversa a sua volta dalla dose che arriva alla bocca, che infine è differente dalla dose che si deposita nelle vie aeree inferiori; quest'ultima può variare enormemente (dall'1 al 57% della dose iniziale). È *la quantità di farmaco che si deposita lungo le vie aeree e non quella inizialmente presente nel sistema di erogazione* che condiziona l'effetto clinico e quindi l'indice terapeutico (6). A livello pratico, i fattori che influenzano l'efficacia della terapia inalatoria possono essere distinti in due grandi categorie:

- **fattori tecnici.** Sono legati principalmente a caratteristiche del farmaco (ad esempio, solubilità, igroscopicità, temperatura e carica elettrostatica) e dell'erogatore [nebulizzatori pneumatici e/o a ultrasuoni; inalatori predosati pressurizzati (MDI); erogatori di polvere secca].
- **fattori soggettivi.** Comprendono essenzialmente
 - *il pattern respiratorio in rapporto al device.* Ad esempio, nel caso si utilizzino nebulizzatori classici o MDI il bambino deve inspirare lentamente ed in modo profondo;
 - *i parametri respiratori.* La deposizione nelle vie aeree inferiori di una sostanza inalata è correlata al tipo di flusso inspiratorio applicato. Ad esempio, un aumento della frequenza respiratoria comporta un accumulo di particelle a livello dell'orofaringe;
 - *il calibro delle vie aeree.* Nei primi 5 anni di vita, infatti, le vie aeree sono notevolmente ridotte di diametro, soprattutto per quanto riguarda le vie aeree più periferiche oltre la sedicesima generazione. Ciò comporta un aumento delle resistenze;
 - *la compliance* (7).

È proprio la mancanza di *compliance* al trattamento aerosolico, soprattutto nel primo anno di vita, che limita fortemente questo tipo di terapia e genera forte senso di frustrazione ed inadeguatezza da parte dei *caregivers* e dei genitori, con ripercussioni spesso negative anche sul rapporto pediatra/famiglia (8). È risaputo, infatti, che l'aerosolterapia nei lattanti è spesso compromessa dal rifiuto della maschera, dal pianto e dallo stato di agitazione (9). Pertanto, nei neonati che piangono la deposizione nel tratto respiratorio inferiore può essere notevolmente ridotta (10-12). La suzione calma i lattanti e ciò può significare che essi dovrebbero accettare più facilmente l'aerosolterapia mentre usano il succhiotto; ciò però comporta una respirazione esclusivamente nasale, con il limite che il naso presenta più alta resistenza al flusso e turbolenza nel sistema respiratorio, il che potrebbe inficiare la deposizione polmonare e l'efficacia del trattamento (13). Amirav e collaboratori in un recente studio hanno valutato la deposizione polmonare di aerosol in lattanti che eseguivano la terapia con la *SootherMask*, una speciale maschera contenente un succhiotto, rispetto a quelli che eseguivano il trattamento con maschera tradizionale, utilizzando per il trattamento 0,5 ml di salbutamolo 0.5% in 2 ml di soluzione fisiologica (Technetium^{99m}_{DTPA}) (14). Questo tipo di maschera permetteva al piccolo di succhiare durante la somministrazione del trattamento aerosolico, consentendogli di accettare meglio la terapia, con conseguente miglioramento della deposizione polmonare del farmaco rispetto alla tradizionale maschera facciale. Nel lattante quindi, a differenza dei bambini più grandi e degli adulti, la respirazione nasale non riduce la deposizione di farmaco a livello polmonare e questo molto probabilmente perché i lattanti per i primi 12-18 mesi respirano preferibilmente con il naso (15). Si pensa che questo sia dovuto a ragioni anatomiche (come la prossimità dell'epiglottide al palato molle) e funzionali; pertanto, le particelle aerosolizzate con il nebulizzatore pneumatico ed inalate sia attraverso la forcilla nasale sia con la maschera raggiungono le basse vie aeree distribuendosi in maniera decisamente omogenea (16,17). L'utilizzo del succhiotto inoltre ha mostrato alcuni effetti benefici, come ad esempio una minor incidenza della *sudden death syndrome* (18), e non compromette in nessun modo l'allattamento al seno, a differenza di quanto impropriamente asserito da pediatri e genitori (19).

MATERIALI E METODI

Gli obiettivi del nostro studio osservazionale erano:

- **valutare l'efficacia della terapia inalatoria effettuata mediante PediNeb™ (ampolla per aerosolterapia con pacificatore) in lattanti di età 0-12 mesi affetti da bronchiolite**, definita (in accordo con la definizione Europea e Neozelandese) come infezione virale acuta delle vie respiratorie in bambini di età ≤12 mesi clinicamente caratterizzata da segni prodromici quali rinite, febbre, tosse, tachipnea, rientramenti della parete toracica, alitamento delle pinne nasali e reperto auscultatorio di sibili e/o rantoli crepitanti (20);
- **valutare il livello di accettazione e/o gradimento della terapia eseguita con ampolla PediNeb™** attraverso la compilazione di un questionario da parte dei genitori dei bambini e del medico curante (figura 1).

Sono stati esclusi dallo studio bambini con storia, segni o sintomi di malformazioni delle vie aeree (bocca, palato, naso, faringe e trachea), pregressa chirurgia delle vie aeree, tracheotomia, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno e malattie cardio-polmonari croniche come la broncodisplasia, le cardiopatie congenite, le immunodeficienze o la fibrosi cistica.

Lo studio prevedeva il reclutamento di 20-25 bambini nel periodo gennaio-maggio 2015 da parte di Pediatri di libera



Fig 1. Lattante di 3 mesi in terapia con PediNeb™.

scelta e ospedale di riferimento. Essi sono stati sottoposti a terapia inalatoria con una frequenza di 4-8 somministrazioni giornaliere mediante ampolla PediNeb™ con soluzione ipertonica al 3% (21,23) e/o soluzione fisiologica da sola o in associazione con steroide inalatorio, a discrezione del pediatra curante. Al termine del trattamento i piccoli sono stati rivalutati con successiva compilazione del questionario da parte di medico e genitori.

Il questionario di valutazione prevedeva, oltre alla rilevazione dei dati antropometrici (età, sesso e peso), le seguenti domande:

- Ha pianto durante la terapia? Un punteggio di 4 indicava l'assenza di pianto, 3 pianto per meno di un terzo della durata della seduta, 2 pianto per più della metà della durata della seduta, 1 pianto continuo;
- Ha tenuto il succhiotto in bocca per gran parte del tempo? Un punteggio di 3 indicava che il piccolo aveva tenuto sempre il succhiotto, 2 che il succhiotto era stato tenuto per più della metà della seduta, 1 che il bambino aveva tenuto il succhiotto per meno della metà della seduta;
- Si è agitato rifiutando l'ampolla? Uno score di 3 indicava una situazione di tranquillità del paziente, 2 uno stato di agitazione che però non ha compromesso l'esecuzione della terapia, 1 indicava il rifiuto dell'ampolla.

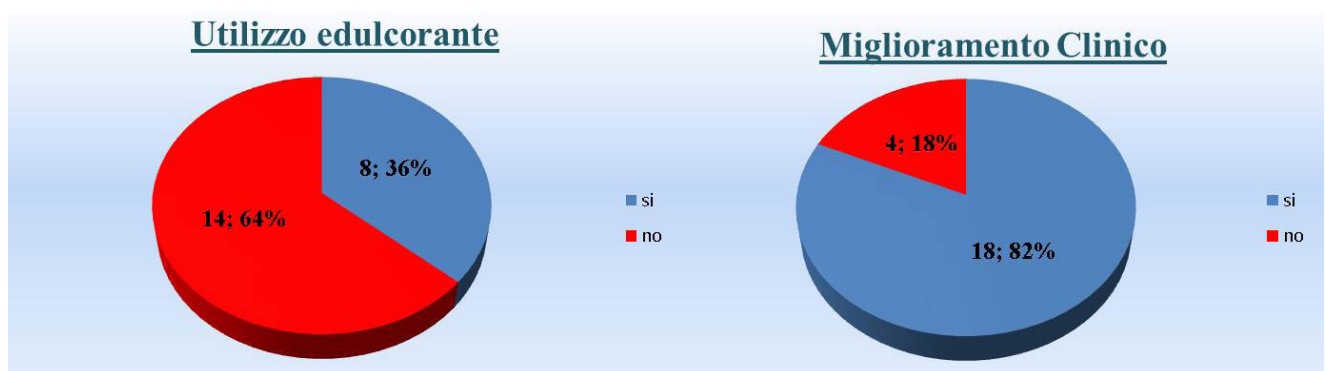
Abbiamo inoltre chiesto ai genitori dei bambini se a loro avviso avessero trovato giovamento dall'utilizzo di quest'ampolla e se fosse stato necessario utilizzare un edulcorante per favorire l'inizio della suzione. Infine, il medico curante del bambino alla visita di controllo dopo sette giorni ha valutato il miglioramento dello score clinico (21, 22) e l'eventuale assunzione concomitante di farmaci non per via inalatoria (antibiotici, steroidi per os, ecc).

RISULTATI E DISCUSSIONE

Hanno terminato lo studio 22 lattanti (età media, 6.68 mesi; range, 2-12 mesi; peso medio, 7.7 Kg; 11 maschi e 11 femmine), di cui 6 ricoverati in ospedale e 16 trattati a domicilio dai propri Pediatri di libera scelta, appartenenti ad una popolazione estremamente omogenea. Dall'analisi dei dati è emerso che, secondo i genitori, l'82% (18 su 22) dei lattanti ha tratto giovamento dall'utilizzo di PediNeb™ (figura 2).

Il 64% dei bambini ha avuto la necessità di stimolare l'inizio della suzione del *device* con l'utilizzo

Fig 2. Distribuzione dei pazienti in base alla necessità di utilizzo di edulcoranti ed al riscontro di miglioramento clinico da parte del medico.



di edulcoranti (miele o soluzione glucosata al 5%) (figura 3). Il miglioramento clinico definito alla visita di controllo dal Pediatra curante è stato ottenuto nell'82% (18 su 22) dei casi.

Per quanto riguarda, invece, il gradimento da parte del bambino e dei genitori rispetto a questo tipo di *device*, abbiamo valutato "l'indice di *compliance*", che è risultato essere rispettivamente pari all'81.8% per quanto concerne l'accettazione dell'ampolla, all'80.3% per il mantenimento del succhiotto in bocca ed al 79.5% per quanto riguarda l'assenza di pianto (figura 4).

Sebbene il nostro studio presenti una numerosità campionaria esigua, ci sono alcune importanti osservazioni che riteniamo opportuno fare. A differenza dello studio di Amirav, nel quale sono

Fig 3. Percentuale di pazienti che ha tratto giovamento dall'utilizzo dell'ampolla PediNeb™ secondo il giudizio dei genitori.

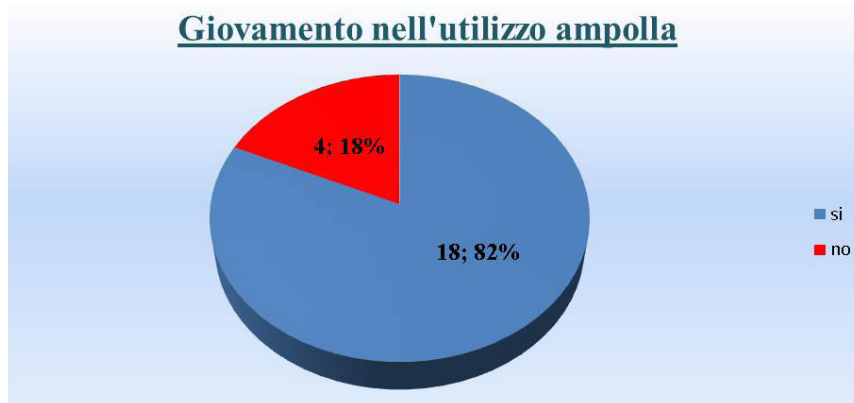


Fig 4. Indice di compliance.

Criteri di valutazione della compliance	punteggio massimo	punteggio ottenuto	Indice di compliance
Assenza di pianto durante la terapia	88	70	79,5 %
Mantenimento del succhiotto in bocca	66	53	80,3 %
Accettazione dell'Ampolla	66	54	81,8%

per quanto concerne la valutazione della *compliance* al trattamento sono stati ottenuti nei lattanti con età superiore ai 6 mesi. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che probabilmente i bambini più grandi hanno sviluppato il senso del “proprio succhiotto” e di conseguenza rifiutano, in quanto “estraneo”, il succhiotto contenuto nel *device*. Inoltre, i genitori dei pazienti più grandi riferiscono eccessiva rigidità delle alette laterali, che renderebbero il *device* poco anatomico provocando nel bambino rifiuto e sensazione di vomito. Riteniamo queste “osservazioni pratiche” utili poiché potrebbero fornire indicazioni per un eventuale futuro miglioramento tecnico dell'ampolla.

È importante sottolineare che nel 32% (7 su 22) dei bambini trattati il pediatra curante ha ritenuto necessario associare al trattamento aerosolico ulteriori trattamenti, quali salbutamolo MDI con distanziatore e/o antibioticoterapia per os (amoxicillina protetta con acido clavulamico, claritromicina o azitromicina). Ciò potrebbe aver interferito sui dati relativi al miglioramento del score clinico ma non su quelli inerenti la *compliance* al trattamento.

A tutt'oggi la terapia aerosolica, nonostante i miglioramenti tecnici con macchine sempre più potenti ed efficaci (ad esempio, nebulizzatori pneumatici “*breath enhanced*” e “*breath actuated*”, nebulizzatori *mesh* e *Adaptive Aerosol Delivery* di terza generazione), è ancora fonte di disagio per i genitori e gli operatori sanitari, rivelandosi un compito arduo e spesso ingrato a causa della scarsa *compliance* dei piccoli pazienti. Di conseguenza riteniamo che ogni miglioramento in grado di rendere il trattamento più confortevole ad accettabile debba essere preso in considerazione. In conclusione, l'utilizzo dell'ampolla a succhiotto nei lattanti di età ≤12 mesi (in particolar modo

stati arruolati esclusivamente bambini che usavano regolarmente il succhiotto e che erano stati sottoposti già in precedenza a trattamento aerosolico con maschera facciale (14), l'arruolamento dei nostri lattanti è stato puramente casuale, basato soltanto sulla necessità dei soggetti di eseguire terapia aerosolica. Sono stati quindi arruolati anche lattanti che non usavano abitualmente il succhiotto; inoltre, i pazienti sono stati inclusi a prescindere dal fatto che avessero o meno già eseguito terapia aerosolica con maschera facciale in precedenza. Questo, a nostro avviso, rende ancora più significativi i risultati riguardanti l'aderenza al trattamento con ampolla a succhiotto, in quanto l'effetto calmante della suzione migliora l'esecuzione del trattamento aerosolico anche nei bambini che non utilizzano abitualmente il succhiotto.

Va inoltre sottolineato che, ad un'analisi più dettagliata dei risultati, gli score peggiori

in quelli con età ≤ 6 mesi) può, nella pratica clinica, costituire un notevole vantaggio per contenere i disagi legati alla terapia inalatoria, aumentando la *compliance* del bambino e riducendo il senso di inadeguatezza e frustrazione molto spesso provato dai *caregivers* e dai genitori.

Si ringrazia l'azienda TRED®medical srl (distributore per l'Italia di PediNeb™) per la fornitura delle ampole a succhiotto necessarie per l'esecuzione dello studio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Zanasi A, Morelli A, Boldrini R. *Manuale di terapia Inalatoria*. Edizioni ScriptaManent 2013.
- (2) Ari A, Hess D, Myers TR, et al. *Guida ai Dispositivi per l'Aerosolterapia per i Terapisti Respiratori*. 2ª Edizione. American Association for Respiratory Care 2009.
- (3) Boe J, Dennis JH, O Driscoll BR, et al. *European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers: Guidelines prepared by a European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers*. Eur Respir J 2001; 18: 228-242.
- (4) Dolovich MB, Dhand R. *Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use*. Lancet 2011; 377: 1032-1045.
- (5) Heyder J, Svartengren MU. *Basic principles of particle behavior in the human respiratory tract*. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, (eds). "Drug delivery to the lung". New York, NY: Marcel Dekker Inc 2002; 21-45.
- (6) Altieri RJ, Thompson DC. *Physiology and pharmacology of the airways*. In: Hickey AJ (ed). "Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy". New York, NY: Marcel Dekker Inc 2007; 83-126.
- (7) Stocks J, Hislop AA. *Structure and function of the respiratory system. Developmental aspects and their relevance to aerosol therapy*. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, (eds). "Drug delivery to the lung". New York, NY: Marcel Dekker Inc 2002; 47-104.
- (8) Everard ML. *Trying to deliver aerosols to upset children is a thankless task*. Arch Dis Child 2000; 82: 428.
- (9) Amirav I, Newhouse MT. *Review of optimal characteristics of face-masks for valved-holding chambers (VHCs)*. Pediatric Pulmunol 2008; 43: 268-274.
- (10) Tal A, Golan H, Grauer N, et al. *Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction*. J Pediatr 1996; 128: 479-484.
- (11) Amirav I, Balanov I, Goremberg M, et al. *Nebulized hood compared to mask in wheezy infants: aerosol therapy without tears!* Arch Dis Child 2003; 88: 719-723.
- (12) Iles R, Lister P, Edmunds AT. *Crying significantly reduces absorption of aerolised drug in infants*. Arch Dis Child 1999; 81: 163-165.
- (13) Cockcroft DW, MacCormack DW, Tarlo SM, et al. *Nasal Airway inspiratory resistance*. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 921-926.
- (14) Amirav I, Luder A, Chleenchel A, et al. *Lung Aerosol deposition in suckling infants* Arch Dis Child 2012; 97: 497-501.
- (15) Bergeson PS, Shaw JC. *Are infants really obligatory nasal breathers?* Clin Pediatr (Phila) 2001; 40: 567-569.
- (16) Belussi I, Dentici R, Di Bernardino L, et al. *Aerosol terapia delle alte vie aeree: confronto tra un nebulizzatore pneumatico e la doccia nasale micronizzata*. Riv Orl Aud Fon 1996; 2: 93-96.
- (17) Di Blasi RM. *Clinical Controversies in Aerosol Therapy for Infants and Children*. Respir Care 2015; 60: 894-916.

- (18) Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics* 2005; 116: 716-723.
- (19) Jaafar SH, Jahanfar S, Angolkar M, et al. Pacifier use versus no pacifier use in breastfeeding term infants for increasing duration of breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD007202.
- (20) Paediatric Society of New Zealand. *Best Practice Evidence Based Guideline: Wheeze and Chest Infection in Infants Under 1 Year in The Society, 2005*. <http://www.paediatrics.org.nz/files/guidelines/Wheezeendorsed.pdf>
- (21) Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD006458.
- (22) Sarrel EM, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002; 122: 2015-2020.
- (23) Everard ML, Hind D, Ugonna K, et al. *SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis*. *Thorax* 2014; 12: 1105-1112.

ERRATA CORRIGE

Con riferimento all'articolo pubblicato sul numero 58 del giugno 2015, "Il lattante con atelettasia che non si risolve", a firma di Elisabetta Bignamini e collaboratori, l'autore ci scrive: Ci viene segnalato dai colleghi della Basilicata che questa Regione ha introdotto lo screening per la fibrosi cistica nel 2013. Ci scusiamo con gli interessati della informazione diversa che in buona fede abbiamo inserito nel nostro manoscritto originale. Le Regioni che devono ancora introdurre lo screening neonatale per la fibrosi cistica sono Puglia, Abruzzo e Sardegna, ed i Centri Regionali di riferimento per la diagnosi e cura della fibrosi cistica con le Associazioni locali dei pazienti si stanno adoperando per l'accettazione del programma in tempi brevi. Si rimanda all'articolo per le considerazioni relative.

Elisabetta Bignamini

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

Novità dal Congresso Simri 2015

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Ottobre 2015

IX CONGRESSO NAZIONALE FIMP. NON SI CRESCE DA SOLI

Roma 1-3 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: AIM group international
Firenze

Tel 055 233881 - Fax 055 3906908

Mail: fi mp2015@aimgroup.eu

XXII CONGRESSO NAZIONALE SIGENP

Bari 8-10 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: Biomedica - Milano

Tel. 02 45498282 - Fax: 02 45498199

Mail: bm@biomedica.net

III CONGRESSO SIAIP LOMBARDIA OPINIONI A CONFRONTO IN IMMUNO-PNEUMO_ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

Pavia, 9-10 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: Nadirex International
S.r.l Pavia

Tel. 0382 525714

Mail: info@nadirex.com

XXVII CONGRESSO NAZIONALE SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE (SIPPS) L'ACQUILONE IL SUO FILO E IL VENTO

Stresa (VB), 15-18 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: iDea congress Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

Mail: info@ideacpa.com

XIX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Torino, 22-24 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: Center Comunicazione e
Congressi Napoli

Tel 081195 78 490 Fa 081 195 78 071

Mail: info@centercongressi.com

XIV CONGRESSO NAZIONALE GDS REUMATOLOGIA PEDIATRICA

Trieste, 22-24 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: Quickline traduzioni &
congressi Trieste

Tel. 040 773737/335777350 - Fax 040 7606590

Mail: congressi@quickline.it

Novembre 2015

XVIII GIORNATA PEDIATRICA IRPINA

Serino (AV), 7 novembre 2015

Segreteria organizzativa: Cicala Conferences Events

Tel: 081 6580899

Mail: info@ccevents.it

5° CONGRESSO REGIONALE DELLA SIAIP - PEDIATRIA INNOVAZIONE

Napoli, 13-14 novembre 2015

Segreteria organizzativa: E meeting consulting
Roma

Tel: 06 80693320 - Fax: 06 3231136 –

mail: pediatriaeinnovazione@emec-roma.com

Dicembre 2015

18° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA PERINATALE VERSO UN'ECOLOGIA PERINATALE

Assisi, 3-5 dicembre 2015

Segreteria organizzativa: MCA Events Milano

Tel: 02 349 344 04 - Fax: 02 349 343 97

Mail: info@mcascientificevents.eu

SIRP- INTERNATIONAL COURSE IN PAEDIATRIC RESEARCH

Chieti 10-12 dicembre 2015

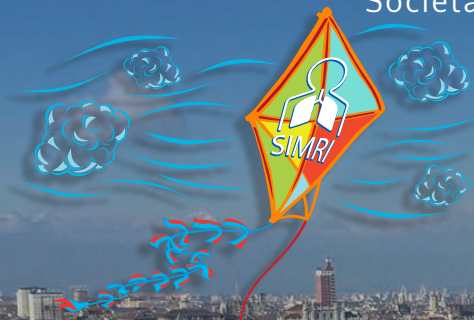
Segreteria organizzativa: Center Comunicazione e
Congressi Napoli

Tel: 081195 78 490 – Fax: 081 195 78 071

Mail: info@centercongressi.com

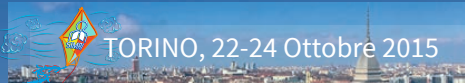
XIX Congresso Nazionale SIMRI

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili



TORINO, 22-24 Ottobre 2015
Centro Congressi Lingotto

Programma Preliminare Avanzato



Presidenti Onorari

Pier Angelo Tovo, Torino
Alberto G. Ugazio, Roma

Presidente del Congresso
Renato Cutrera, Roma

Coordinamento Scientifico
Elisabetta Bignamini, Torino
Massimo Landi, Torino

Comitato Scientifico
Consiglio Direttivo SIMRI

Segreteria Scientifica
Manuela Goia, Torino
Irene Esposito, Torino

Consiglio Direttivo SIMRI

Consiglio Direttivo SIMRI

Presidente
Renato Cutrera, Roma
Past President
Eugenio Baraldi, Padova
Vice Presidente
Massimo Pifferi, Pisa
Tesoriere
Fulvio Esposito, Napoli

Consiglieri

Elisabetta Bignamini, Torino
Carlo Capristo, Napoli
Salvatore Cazzato, Bologna
Massimo Landi, Torino
Deborah Snijders, Padova
Giancarlo Tancredi, Roma

Revisori dei Conti
Fabio Decimo, Napoli
Ahmad Kantar, Ponte San Pietro (BG)

Direttore Pneumologia Pediatrica
Francesca Santamaria, Napoli

Direttore Sito Web
Luigi Terracciano, Milano

16.00 Conferenza stampa

SALA 500

Moderatore: **M. Boldrini (Brescia)**

Tabagismo ed effetti sulla salute – **R. Cutrera (Roma)**

Le allergie respiratorie tra mito e realtà – **M. Duse (Roma)**

Vaccini e paura dei farmaci – **A. Ugazio (Roma)**

I bambini italiani di domani avranno un pediatra? – **G. Corsello (Palermo)**

La pediatria di famiglia del futuro - **G. Chiamenti (Verona)**

17.00 Sessione Inaugurale

SALA 500

Saluto Presidente SIMRI – **R. Cutrera (Roma)**

Saluto dei Coordinatori Scientifici – **E. Bignamini (Torino), M. Landi (Torino)**

Saluto Autorità

Saluto dei Presidenti delle Società

G. Corsello (SIP), G. Chiamenti (FIMP), F. De Michele (AIPO), G.W. Canonica (SIAAIC), R. Bernardini (SIAIP), A. Urbino (SIMEUP), G. De Vincentiis (SIOP), M. Alfieri (Federasma)

PREMIAZIONI:

- Soci Emeriti SIMRI (**R. Ronchetti, A.F. Capristo, A. Battistini, M.A. Castello**)
- Cinque migliori contributi scientifici (Premiano: **R. Cutrera, M. Pifferi, E. Bignamini, M. Landi**)

Lecture Magistrali

Introduce: **F. Bernardi (Bologna)**

Vaccini e patologia respiratoria

A.G. Ugazio (Roma)

Introduce: **R. Cutrera (Roma)**

From firefighting to tackling the underlying cause: lessons from CF

A. Bush (Londra)

Introduce: **F. Midulla (Roma)**

«Respirare» French Registry of Rare Pediatric Respiratory Diseases

A. Clement (Parigi)

19.30 Si respira aria di sport: Gigi Garanzini e Paolo Brusorio (La Stampa)

20.30 Cena di Benvenuto (Lingotto)

XIX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI TORINO, Venerdì 23 Ottobre

8.30-10.30

<p>SALA 500 IMAGING DEL POLMONE Moderatori: A Borrè (Torino) L. Da Dalt (Treviso)</p> <p>Pneumopatie croniche: quali domande al radiologo G.A. Rossi (Genova)</p> <p>RX torace vs ecografia polmonare P. Tomà (Roma)</p> <p>TC del torace C. De Filippi (Firenze)</p> <p>RMN del torace L. Menchini (Roma)</p>	<p>SALA LONDRA: CORSO 1 CITOLOGIA NASALE</p> <p>- Anatomia microscopica della mucosa nasale - Cellule e agenti della flogosi M. Gelardi (Bari)</p> <p>Il microscopio ottico - Sistemi di acquisizione e archiviazione delle immagini microscopiche M. Landi (Torino)</p> <p>- Prelievo citologico - Tecnica della processazione - Osservazione microscopica M. Gelardi (Bari)</p> <p>- Rinite allergica - Riniti non allergiche (NARNE, NARES, NARMA, NARESMA) - Rinosinusite - Rinite virale - Riniti sovrapposte M. Gelardi (Bari)</p> <p>Casi Clinici: M. Landi (Torino)</p> <p>Esercitazioni pratiche: Prelievo, colorazione e lettura ai microscopi M. Gelardi (Bari) M. Landi (Torino)</p>	<p>SALA MADRID: CORSO 2 COME SCRIVERE CON SUCCESSO UN ARTICOLO SCIENTIFICO</p> <p>Introduzione al corso e metodologia F. Santamaria (Napoli)</p> <p>How to write a scientific article & Tips of scientific English J.A. Gilder (Napoli)</p> <p>Come rispondere ai revisori: consigli ed altro F. Santamaria (Napoli)</p> <p>Come organizzare una presentazione orale e come realizzare un poster M. Maglione (Napoli)</p>	<p>SALA LISBONA: CORSO 3 ASMA: WHEEZING PRESCOLARE Moderatori: G.B. Pajno (Messina) S. Tripodi (Roma)</p> <p>Inquadramento clinico: quali fenotipi M. Miraglia Del Giudice (Napoli)</p> <p>Asthma/wheeze ed infezioni N. Oggiano (Ancona)</p> <p>Il ruolo della vitamina D S. Carraro (Padova)</p> <p>La terapia D. Peroni (Ferrara)</p>	<p>SALA PARIGI: CORSO 4 APPROCCIO INTEGRATO NELLE MALATTIE RESPIRATORIE</p> <p>Moderatori: E. Rufini (Roma) L. D'Isanto (Battipaglia – SA)</p> <p>Ossigenoterapia tra bassi ed alti flussi in ospedale S. Cazzato (Bologna)</p> <p>Triage infermieristico e monitoraggio condizioni cliniche P. Barbierato (Padova)</p> <p>Il bambino con tracheotomia in ospedale E. Rufini (Roma)</p> <p>Monitoraggio cardio respiratorio V. Caldarelli (Reggio Emilia)</p> <p>x Medico, infermiere e Fisioterapista</p>
---	---	---	--	---

XIX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI - TORINO, Venerdì 23 Ottobre

10.30-12.00

<p>SALA 500 CLINICAL GRAND ROUND</p> <p>Moderatori: M. La Rosa (Catania) M. Baldini (Cesena)</p> <p>Asma a decorso difficile N. Ullmann (Roma)</p> <p>Addensamento polmonare persistente M. Goia (Torino)</p> <p>Ippocratismo digitale e malattia polmonare C. Calogero (Firenze)</p> <p>Un caso di pneumopatia interstiziale di difficile gestione S. Montella (Napoli)</p>	<p>SALA LONDRA: CORSO 1 PEDIATRI ED OTORINI A CONFRONTO</p> <p>Moderatori: P. Tavormina (Torino) A. Capristo (Napoli)</p> <p>Le rinosinusiti G. Succo (Torino)</p> <p>Le otiti N. Mansi (Napoli)</p> <p>Antibioticoterapia ragionata C. Caffarelli (Parma)</p> <p>Aspetti chirurgici G. De Vincentiis (Roma)</p> <p>Sessione congiunta SIMRI- SIOP</p>	<p>SALA MADRID: CORSO 2 DALLE LINEE GUIDA AL PDTA</p> <p>Moderatori: A. Brach del Prever (Torino) V. Castella (Tortona – AL)</p> <p>Elementi costitutivi del PDTA D. Tangolo (Torino)</p> <p>PDTA: dalla teoria alla pratica P.D. Artoni (Torino)</p> <p>La cassetta degli attrezzi S. Giordano (Torino)</p> <p>Esemplificazioni pratiche: Linee Guida Polmoniti Acquisite in Comunità: aspetti infettivologici S. Garazzino (Torino)</p>	<p>SALA LISBONA: CORSO 3 ASMA: QUANDO NON RISPONDE ALLA TERAPIA</p> <p>Moderatori: E. Novembre (Firenze) A. Martelli (Milano)</p> <p>Asma grave: il database SIMRI F. Rusconi (Firenze)</p> <p>La diagnosi differenziale F. Cardinale (Bari)</p> <p>Il ruolo dell'endoscopia delle vie aeree A. Barbato (Padova)</p> <p>L'asma nel bambino poliallergico A. Fiocchi (Roma)</p>	<p>SALA PARIGI: CORSO 4 OSSIGENOTERAPIA E VENTILOTERAPIA DOMICILIARE</p> <p>Moderatori: R. Scisciola (Torino) S. Gambotto (Torino)</p> <p>L'organizzazione domiciliare: lavorare in rete M. Maspoli (Torino)</p> <p>La gestione dei bambini in ossigenoterapia a lungo termine M. Mancini (Bologna)</p> <p>La gestione dei bambini in ventilazione non invasiva S. Soldini (Roma)</p> <p>Modelli organizzativi per la patologia cronica: tra ospedale e territorio E. Pavesi (Torino)</p> <p>x Medico, infermiere e Fisioterapista</p>
---	---	---	--	---

12.00-12.30 LETTURA

Introduce: **M. Landi (Torino)**

Allergopatie respiratorie ed immunoterapia con allergeni

G. Passalacqua (Genova)

(con il contributo incondizionato di Stallergenes)

12.30-13.30 **AREA POSTER_1** - DISCUSSIONE POSTER CASI CLINICI

Moderatore: **R. Vitiello (Napoli)**

P_01 POLMONITI DELL'ALTRO MONDO
M. Arigliani, M.C. Canciani (Udine)

P_02 QUANDO IL PULSOSSIMETRO SUGGERISCE UNA DIAGNOSI
M. Arigliani, M.C. Canciani (Udine)

P_03 INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA DA PNEUMOCISTOSI IN LATTANTE CON AIDS
S. Baldini, G. Ferri, B. Gigantesco, M. Di Cicco, M. Piras, M. Rizzo, G. Saggese, R. Consolini, M. Pifferi (Pisa)

P_04 QUANDO NON SEMPRE E' UNA SEMPLICE BRONCHITE ASMATIFORME
O. Bologna, F. Greco, I. Sammartino, P. Alga, A. Lucania, A. Barone, M. Collura, P. D'Angelo (Palermo)

P_05 UNO STRANO CASO DI ASMA PROBLEMATICO: CASE REPORT
A.R. Cappiello¹, V. Mastrotrilli², M.F. Mastrototaro³, A. Goffredo², P. Passoforte², M. Pignatelli², F. Cardinale² (¹Scorrano-LE; ²Bari; ³Taranto)

P_06 QUANDO IL TRATTAMENTO PEGGIORA LA MALATTIA: UN CASO DI TB "PARADOSSO"
I. Corsini, C. Di Silverio Carulli, C. Misericocchi, M. Mancini, B. Romanin, R. Bergamaschi, F. Bernardi (Bologna)

P_07 POLMONITE DA "SPUTAFUOCO"
M. Ghezzi, J. Rocco, M. Odoni, D. Messina, O. Testagrossa, C. Lovati, A. Kantar (Bergamo)

P_08 SINDROME DI LOEFFLER IN BAMBINO CON TOXOCARIASI
B. Gigantesco, A. Scionti, F. Bruschi, S. Baldini, G. Ferri, M. Di Cicco, M. Piras, M. Rizzo, G. Saggese, D. Caramella, M. Pifferi (Pisa)

P_09 MALATTIA DI CHURG STRAUSS IN ETÀ PEDIATRICA: CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA
A. Goffredo¹, A.R. Cappiello², V. Mastrotrilli¹, M.F. Mastrototaro³, P. Passaforte¹, M. Pignatelli¹, F. Cardinale¹ (¹Bari; ²Scorrano-LE; ³Taranto)

P_10 TOSSE CRONICA AD ESORDIO IMPROVVISO E INFEZIONE DA MYCOPLASMA PNEUMONIAE IN ETÀ PEDIATRICA
V. Mastrotrilli¹, A.R. Cappiello², M.F. Mastrototaro³, A. Goffredo¹, P. Passoforte¹, M. Pignatelli¹, F. Cardinale¹ (¹Bari; ²Scorrano-LE; ³Taranto)

P_11 IL TRATTAMENTO CON IVACAFTOR IN UN BAMBINO CON MUTAZIONE G1349D/DF508: la storia di un anno
M.F. Mastrototaro¹, M. Sandri², L. Ratcliff³, P. Vitullo³, M. Gentile⁴, I. Chinellato¹ (¹Taranto; ²Brescia; ³Cerignola-FG; ⁴Bari)

P_12 L'AMBULATORIO INFERMIERISTICO DI PNEUMOLOGIA L'ARCOBALENO
C. Tinari, N. Annaloro, C. Badalotti, L. Bocco, D. Brandino, S. Fenu, T. Galiotta, R. Gualandi, A. Maggio, G. Plumari, R. Scisciola, M. Sacco (Torino)

12.30-13.30 Lunch

12.30-13.30 **AREA POSTER_2**- DISCUSSIONE POSTER FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA
Moderatore: **D. Snijders (Padova)**

- P_13 FUNZIONE RESPIRATORIA NORMALE NEI BAMBINI ANGOLANI
M. Arigliani¹, M.C. Canciani¹, A. Mangolato², P.H. Quanjer³ (¹Udine; ²Trieste; ³Rotterdam-NL)
- P_14 STENOSI BRONCHIALE ASSOCIATA AD ANOMALIA SPIROMETRICA
A. Boccaccino¹, A. Bodini², R. Aralla¹, L. Tenero², I. Bertozzi¹, C. Avoscan¹, S. Costella¹, G. Piacentini² (¹Misurina-BL; ²Verona)
- P_15 STUDIO DELLA FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA IN BAMBINI LATE PRETERM (LT) DI ETÀ PRESCOLARE SENZA BRONCODISPLASIA POLMONARE (SBP)
S. D'Arpa, V. Scavone, G. Cilluffo, G. Ferrante, G. Corsello, S. La Grutta (Palermo)
- P_16 RIDOTTA FITNESS CARDIORESPIRATORIA NEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA: QUAL E' IL RUOLO DELLA FUNZIONALITÀ CARDIACA?
A. Favoriti, C. Lambiase, G. Cimino, P. Versacci, V. Tromba, V. Rizzo, R. Lanzano, D. Mollicone, G. Tancredi (Roma)
- P_17 UTILIZZO DELLA FRAZIONE DI OSSIDO NITRICO ESALATO (FENO) COME MARCATORE PREDITTIVO DI ASMA NON CONTROLLATO IN ETÀ PEDIATRICA
G. Ferrante, G. Cilluffo, V. Malizia, L. Montalbano, G. Corsello, S. La Grutta (Palermo)
- P_18 STRUCTURED LIGHT PLETHYSMOGRAPHY (SLP): VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ POLMONARE IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA ASMA
M. Ghezzi¹, M. Piazza², L. Tenero², A. Bodini², G. Piacentini² (¹Bergamo; ²Verona)
- P_19 INFLUENZA DELL'ATTIVITÀ FISICA SULLA FITNESS CARDIORESPIRATORIA IN PAZIENTI CON TETRALOGIA DI FALLOT
C. Lambiase, A. Favoriti, V. Tromba, V. Rizzo, R. Lanzano, G. Bosco, D. Mollicone, A. Di Rocco, A. De Luca, G. Tancredi (Roma)
- P_20 L'EFFICIENZA FISICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA: QUAL'E' RAPPORTO CON L'OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE?
C. Lambiase, A. Favoriti, G. Cimino, P. Versacci, A. De Luca, L. Lebone, D. Mollicone, M. Cammarano, A. Di Rocco, G. Tancredi (Roma)
- P_21 DIMETILARGININA ASIMMETRICA (ADMA) NEL CONDENSATO DELL'ESALATO (EBC) DEI BAMBINI CON FIBROSI CISTICA (FC)
F. Lucca¹, M. Ros², S. Carraro¹, A. Gucciardi¹, G. Giordano¹, L. Da Dalt², E. Baraldi¹ (¹Padova; ²Treviso)
- P_22 UN MODELLO DI REGRESSIONE BAYESIANA PER CONFRONTARE LA FUNZIONE POLMONARE IN BAMBINI AFFETTI DA DEFICIT DELL'ORMONE DELLA CRESCITA
L. Maniscalco¹, A. Abbruzzo¹, A. Ciresi¹, C. Giordano¹, N. Scichilone¹, I. Cardillo¹, G. Ferrante¹, G. Tancredi², S. La Grutta¹ (¹Palermo; ²Roma)

- P_23 VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITA' RESPIRATORIA IN SOGGETTI CON RINITE E ASMA
F. Mulè, F. Ardolino, G. Cilluffo, G. Ferrante, V. Malizia, L. Montalbano, G. Corsello, S. La Grutta (Palermo)
- P_24 FOLLOW UP DI UNA COORTE DI 300 PAZIENTI IN ETA' PEDIATRICA: VANTAGGI E LIMITI DELL'APPLICAZIONE DEL CHILDHOOD ASTHMA CONTROL TEST
M.P. Natale, V. Tranchino, L. Brunetti (Bari)
- P_25 VALUTAZIONE DELLA FRAZIONE DI OSSIDO NITRICO ESALATO E DELLA RISPOSTA AL BRONCODILATATORE IN SOGGETTI CON ASMA O CON RINITE
E. Parisi, G. Cilluffo, L. Montalbano, S. Fasola, G. Ferrante, V. Malizia, G. Corsello, S. La Grutta (Palermo)
- P_26 FATTORI DI RISCHIO PER GENERE DI RIDOTTA FUNZIONE POLMONARE
V. Pavone, G. Cilluffo, L. Montalbano, S. Fasola, G. Ferrante, V. Malizia, G. Corsello, S. La Grutta (Palermo)
- P_27 STRUCTURED LIGHT PLETHYSMOGRAPHY (SLP): MANAGEMENT E FOLLOW-UP IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA BRONCOPOLMONITE
M. Piazza, M. Ghezzi, L. Tenero, A. Bodini, G. Piacentini (Verona)
- P_28 UTILIZZO ED EFFICACIA DI UNO SPIROMETRO PORTATILE, DOTATO DI TUTOR ED INCENTIVATORE PEDIATRICO SU IPAD, NEL FOLLOW-UP DI PAZIENTI ASMATICI NEGLI AMBULATORI DEI PEDIATRI DEL TERRITORIO
C. Pizziconi, I. Tagliente, F. Lombardi, N. Ullmann, F. Giovannini, R. Cutrera (Roma)
- P_29 EVALUATION OF BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS BY RINT AND METHACOLINE CHALLENGE TEST IN PRESCHOOL CHILDREN
D. Rapino, B. Martin, M. Attanasi, A. Scaparrotta, P. Di Filippo, M.I. Petrosino, D. Panichi, S. Di Pillo, F. Chiarelli (Chieti)
- P_30 IPERREATTIVITA' BRONCHIALE IDENTIFICATA MEDIANTE TEST AL MANNITOLO ED ATOPIA NELL'ASMA IN ETA' PEDIATRICA
A. Scaparrotta, M. Attanasi, V. Verrotti, D. Rapino, P. Di Filippo, M.I. Petrosino, D. Panichi, S. Di Pillo, F. Chiarelli (Chieti)

12.30-13.30 Lunch

12.30-13.30 **AREA POSTER_3-** DISCUSSIONE POSTER RICERCA CLINICA GRUPPO A
Moderatore: **C. Capristo (Napoli)**

- P_31 MALFORMAZIONI POLMONARI: LA NOSTRA CASISTICA
F. Antonelli, P. Cavaliere, L. Masini, E. Melillo, A. Naclerio, M. Petagna, F. Esposito (Napoli)
- P_32 L'INFLUENZA DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI SULLA CRESCITA PUBERALE E L'ALTEZZA FINALE NEI BAMBINI ASMATICI
M. Attanasi¹, C. De Leonibus¹, Z. Roze², M.L. Marcovecchio¹, S. Di Pillo¹, F. Chiarelli¹, A. Mohn¹ (¹Chieti; ²Lettonia)
- P_33 L'OLFATTO NELLA DISCINESIA CILIARE PRIMARIA
S. Baldini, M. Rizzo, A. Tonacci, D. Caramella, G. Ferri, B. Gigantesco, M. Di Cicco, M. Piras, A. Scionti, G. Saggese, M. Pifferi (Pisa)
- P_34 DECORSO ANOMALO DELL'ARTERIA ANONIMA CON COMPRESSIONE SECONDARIA DELLA TRACHEA IN PAZIENTE CON SINDROME DI TURNER: IL RUOLO DIAGNOSTICO DELL'ANGIO-TC
A. Bartuli, M. Scalzone, M. Macchiaiolo, P.S. Buonuomo, I. Rana, G. Mastrogiorgio, A. Toscano, S. Bottero, R. Cutrera (Roma)
- P_35 DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO IN BAMBINI CON SINDROME DI DOWN: STAGIONALITÀ E CARDIOPATIA COME FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI
S. Bianchi, D. Valentini, E. Verrillo, A.C. Vittucci, C. Di Camillo, N. Cima, R. Cutrera, A. Villani (Roma)
- P_36 LA BRONCHIOLITE: ANALISI DI 10 STAGIONI CONSECUTIVE
G. Cangiano, R. Nenna, A. Frassanito, A. Nicolai, L. Petrarca, E. Mancino, S. Papasso, C. Selvaggi, C. Scagnolari, A. Pierangeli, C. Moretti, F. Midulla (Roma)
- P_37 ALICE E LE DUE FACCE DELLA STESSA MEDAGLIA: FIBROSI CISTICA E TRISOMIA 21
I. Chinellato¹, M.F. Mastrototaro¹, P. Vitullo², F. Cardinale³, L. Ratclif² (¹Taranto; ²Ferignola-FG; ³Bari)
- P_38 METODOLOGIE DI INDIVIDUAZIONE DEI LIVELLI DI CONTROLLO DELL'ASMA AL BASELINE: ANALISI DELLE COMPONENTI PRINCIPALI E ALBERI DI CLASSIFICAZIONE
G. Cilluffo, S. Fasola, L. Montalbano, G. Ferrante, V. Malizia, S. La Grutta (Palermo)
- P_39 VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI DEL TRATTAMENTO CON MASCHERA A PRESSIONE ESPIRATORIA POSITIVA SULLA DISTRIBUZIONE REGIONALE DELLA VENTILAZIONE POLMONARE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA: RISULTATIPRELIMINARIDIUNMONITORAGGIOELETTROIMPEDENZIOMETRICO
F. De Gregorio, A. Di Pasqua, A. Tosco, M. Di Pietro, C. Smaldone, G. Napoletano, M. d'Ippolito, M. Di Pasqua, B. Cipolletta, G. Fiorentino, P. Buonpensiero, V. Raia (Napoli)
- P_40 NON È SEMPRE ASMA
P. Di Filippo, A. Scaparrotta, M. Attanasi, M.I. Petrosino, D. Panichi, S. Di Pillo (Chieti)

- P_41 RILIEVO DEI FATTORI AMBIENTALI E DELLE COMORBIDITA' IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA ASMA PROBLEMATIC
A. Di Marco, A. Mosca, M.C. De Angelis, R. Cutrera (Roma)
- P_42 IDENTIFICAZIONE DELL'ETEROGENEITA' CLINICA DI BAMBINI CON RINITE E ASMA MEDIANTE CLUSTER ANALYSIS
S. Fasola, G. Cilluffo, L. Montalbano, G. Ferrante, V. Malizia, S. La Grutta (Palermo)
- P_43 PREVALENZA DELLE CARDIOPATIE CONGENITE NELLA DISCINESIA CILIARE PRIMARIA
G. Ferri, M. Di Cicco, S. Baldini, B. Gigantesco, M. Piras, M. Rizzo, G. Federico, G. Saggese, M. Pifferi (Pisa)
- P_44 CONSIDERAZIONI SU 22 CASI DI PNEUMOMEDIASTINO
S. Formicola, F. Antonelli, P. Cavaliere, E. Melillo, A. Naclerio, M.C. Petagna, F. Esposito (Napoli)
- P_45 INFEZIONI RESPIRATORIE ACUTE VIRALI IN BAMBINI CON MENO DI 3 ANNI
A. Frassanito, A. Nicolai, R. Nenna, G. Cangiano, L. Petrarca, C. Di Mario, G. Faiola, S. Sirianni, C. Scagnolari, A. Pierangeli, C. Moretti, F. Midulla (Roma)
- P_46 MIGLIORAMENTO DEI SINTOMI RESPIRATORI ALLERGICI DOPO L'INTERVENTO DI MANUTENZIONE DEL VERDE (IMV) SCOLASTICO: STUDIO PILOTA IN DUE SCUOLE ELEMENTARI DI PALERMO
C. La Mattina, L. Montalbano, V. Malizia, G. Cilluffo, V. Muggeo, S. La Grutta (Palermo)

12.30-13.30 **AREA POSTER_3-** DISCUSSIONE POSTER RICERCA CLINICA – GRUPPO B
Moderatore: **A.A. Niccoli (Spoleto)**

- P_47 TERAPIA CON OMALIZUMAB NEL BAMBINO CON ASMA ALLERGICO GRAVE PERSISTENTE: STUDIO POLICENTRICO ITALIANO REAL LIFE IN ETÀ PEDIATRICA
A. Licari¹, R. Castagnoli¹, E. Anastasio², C. Caffarelli³, F. Cardinale⁴, A. Cirisano⁵, M. Duse⁶, R. Cutrera⁶, G. Di Cara⁷, A. Di Marco⁶, A. Fiocchi⁶, A. Flores D'Arcais⁸, M. Leone⁸, G. Pajno⁹, G. Crisafulli⁹, G. Pellegrini¹⁰, A. Volpini¹¹, G.L. Marseglia¹
(¹Pavia; ²Catanzaro; ³Parma; ⁴Bari; ⁵Crotone; ⁶Roma; ⁷Perugia; ⁸Legnano-MI; ⁹Messina; ¹⁰Sondrio; ¹¹Senigallia-AN)
- P_48 INDAGINE PILOTA SULLA CONOSCENZA, L'ATTEGGIAMENTO E LE PRATICHE IN GENITORI DI BAMBINI ASMATICI
L. Mancuso, S. Fasola, G. Cilluffo, L. Montalbano, G. Ferrante, V. Malizia, S. La Grutta (Palermo)
- P_49 VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE ENDOTELIALE IN BAMBINI AFFETTI DA ASMA BRONCHIALE
V. Mirra, L.L. Di Micco, F. Sperli, S. Montella, A. Ruvolo, R. Napoli, F. Santamaria (Napoli)
- P_50 UNA STRANA DISPNEA
A.D. Morale, A. Laccisaglia, S.Soldano, P. T. Capalbo (Torino)
- P_51 SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE (OSAS) E REFLUSSO GASTROESOFAGEO (GER): UTILITA' DELLA TERAPIA CON OMEPRAZOLO
M.P. Natale, V. Tranchino, L. Brunetti (Bari)
- P_52 CARICA VIRALE DEL VRS NEI BAMBINI OSPEDALIZZATI PER BRONCHIOLITE E BRONCHITE ASMATICA RICORRENTE A 36 MESI DI FOLLOW-UP
R. Nenna, A. Nicolai, A. Frassanito, G. Cangiano, C. Schiavariello, M.E. Grande, C. Scaglioni, A. Pierangeli, C. Moretti, F. Midulla (Roma)
- P_53 WHEEZING RICORRENTE DOPO INFEZIONI RESPIRATORIE VIRALI IN BAMBINI < 3 ANNI
A. Nicolai, A. Frassanito, R. Nenna, G. Cangiano, L. Petrarca, E. Mancino, S. Sirianni, G. Di Mattia, C. Scagnolari, A. Pierangeli, C. Moretti, F. Midulla (Roma)
- P_54 RELAZIONE TRA INQUINANTI AMBIENTALI E DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO NEL BAMBINO
A.C. Niespolo¹, L. Nosetti¹, A. Monestier¹, F. Manzoni², S. Tentoni², C. Montomoli², L. Nespoli¹ (¹Varese, ²Pavia)
- P_55 RICERCA DI UN MARKER PER IDENTIFICARE DIVERSI FENOTIPI NEI DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA
L. Nosetti, **A.C. Niespolo**, M.V. Cairati, V. Spica Russotto, A. Spanevello, L. Nespoli (Varese)

- P_56 POLMONITE NECROTIZZANTE DA MYCOPLASMA PNEUMONIAE: CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA
P. Passaforte¹, A.R. Cappiello², M.F. Mastrototaro³, V. Mastroilli¹, A.Goffredo¹, F. Cardinale¹ (¹Bari; ²Scorrano-LE; ³Taranto)
- P_57 RIACUTIZZAZIONI POST-BRONCHIOLITE. ANALISI DI UNA CASISTICA
M. Spatafora, F. Greco, A. Tricarico, G. D'Antona, M.F. D'Anna, G. Panasci; M. Collura (Palermo)
- P_58 ANALISI DI ELABORAZIONE DI UN PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO SULLA BRONCHIOLITE
F. Greco, F. D'Aiuto, M.A. Cangemi, E. Di Francisca, G. Ferrante, M. Di Gangi, A. Giglio,
M. Spatafora, O. Bologna, G. Amella, A. Capodicasa, M. Collura (Palermo)
- P_59 STUDIO DI PREVALENZA DELL'ASMA DA ALIMENTI IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA
V. Tranchino, M.P. Natale, L. Brunetti (Bari)
- P_60 FATTORI CHE INFLUENZANO NEGATIVAMENTE L'EVOLUZIONE CLINICA DELLA POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITA' IN UN PAESE A SCARSE RISORSE ECONOMICHE (ITIGI-TANZANIA)
N. Ullmann¹, S. Caggiano¹, F. Ursitti¹, M. Podagrosi¹, C. Bertolaso¹, C. Putotto¹, M. Unolt¹, M.Trivelli¹, C. Mariani¹, P. Pansa¹, A. Pietravalle¹, K.A. Mphayokulela², M.I. Lemmo², M. Mkwambe², J. Kazaura², M. Duse¹, R. Cutrera¹ (¹Roma; ²Itigi-Tanzania)
- P_61 TOSSE E DISPNEA IN PAZIENTE CON CARDIOPATIA COMPLESSA: QUANDO LA PNEUMOPATIA DIPENDE DALL'INTERVENTO CORRETTIVO
F. Vendemini, B. Romanin, I. Corsini, R. Bergamaschi, L. Ragni, M. Fabi, A. Pession, F. Bernardi (Bologna)
- P_62 LA TERAPIA INALATORIA NEL PRIMO ANNO DI VITA...TRA INCUBO DELLE MAMME E NUOVE PROSPETTIVE!
A. Volpini, M. Barbato, C. Costarelli, P. Simone, L. Migliozi (Senigallia-AN)
- P_63 DIFFICOLTA' LEGATE ALL'ADERENZA AL TRATTAMENTO: TRA VERGOGNA, CONFLITTO E RICERCA DI AUTONOMIA. STUDIO PILOTA CONDOTTO ATTRAVERSO LE NARRAZIONI DI UN GRUPPO DI ADOLESCENTI ASMATICI
A. Xodo, A. Boccaccino (Misurina-BL)

12.30-13.30 Lunch

12.30-13.30 **AREA POSTER_4-** DISCUSSIONE POSTER SONNO E VENTILAZIONE
Moderatore: **M. Pavone (Roma)**

- P_64 SLEEP CLINICAL RECORD NEI BAMBINI CON DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO
M. Evangelisti, J. Rabasco, N. Pietropaoli, M. Montesano, S. Martella, M.P. Villa (Roma)
- P_65 STUDIO RETROSPETTIVO OSSERVAZIONALE SU UNA POPOLAZIONE DI 86 PAZIENTI CON SOSPETTA OSAS
M. Gallucci, E. di Palmo, A. Mazzotta, C. Di Silverio Carulli, G. Graziani, F. Visciotti, F. Camela, I Corsini, S. Cazzato, A. Pession (Bologna)
- P_66 UN CASO DI OSAHS CON QUALCHE APNEA CENTRALE DI TROPPO: UTILITÀ DELLA DIAGNOSTICA POLIGRAFICA
L. Masini, F. Antonelli, P. Cavaliere, E. Melillo, A. Naclerio, M. Petagna, F. Esposito (Napoli)
- P_67 RUOLO DELLA SATURIMETRIA NOTTURNA CONTINUATIVA NELLA DIAGNOSI DI OSAS : DATI DELLA NOSTRA ESPERIENZA CLINICA
A.A. Niccoli, E. Longo, S. Ceccarelli, L. Tosti, M. Tancredi, E. Cortis (Spoleto-PG)
- P_68 APPARENT LIFE -THREATENING EVENTS (ALTE) POSSONO PREDISPORRE AI DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO NEI BAMBINI IN ETÀ PRE-SCOLARE
J. Rabasco¹, A. Vigo², M. Evangelisti¹, S. Noce², M. Montesano¹, M.P. Villa¹ (¹Roma; ²Torino)
- P_69 DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO E ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA: QUALE LINK?
V. Tranchino, M.P. Natale, L. Brunetti (Bari)
- P_70 VENTILAZIONE A LUNGO TERMINE IN ETÀ PEDIATRICA: UNA ESPERIENZA DI 15 ANNI
E. Verrillo, M. Pavone, T. Salerno, M.G. Paglietti, M. Unolt, S. Soldini, F. Lombardi, R. Cutrera (Roma)
- P_71 LA SINDROME DI ROHHAD: APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE BRONCOPNEUMOLOGICO ED ENDOCRINOLOGICO
E. Verrillo, C. Giacomozzi, M.G. Paglietti, P. Cambiaso, M. Pavone, M. Cappa, R. Cutrera (Roma)

12.30-13.30 Lunch

SALA 500

Introduce: **G. Longo (Trieste)**

Lettura SIMRI: La ricerca in pneumologia pediatrica

F.M. de Benedictis (Ancona)

Introduce: **R. Cutrera (Roma)**

Lettura: Steroidi per via sistemica e patologia respiratoria

M. Cappa (Roma)

(con il contributo incondizionato di Dompè)

Introduce: **A. Capristo (Napoli)**

Lettura: La febbre: tra diagnosi e terapia

A. Villani (Roma)

(con il contributo incondizionato di Chiesi)

Introduzione: **E. Baraldi (Padova)**

Lettura: Asma grave: dalla definizione del controllo al ruolo centrale delle IgE

G. Piacentini (Verona)

(con il contributo incondizionato di Novartis)

SALA PARIGI

Tavola Rotonda

**PAZIENTE IN SUB INTENSIVA
RESPIRATORIA: ASPETTI
ORGANIZZATIVI**

Moderatori: **M. Sacco (Torino)– D. Tangolo (Torino)**

C. Tinari (Torino)

E. Rufini (Roma)

M. Mancini (Bologna)

M. Rubin (Padova)

R. D'Amodio (Napoli)

Solo x Infermiere e Fisioterapista

XIX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI - TORINO, Venerdì 23 Ottobre

15.30 – 17.00

<p>SALA 500 LE VIE AEREE UNITE Moderatori : R. Cutrera (Roma) - R. Bernardini (Empoli) Apnee ostruttive nel sonno: polisomnografia e non solo M. P. Villa (Roma)</p> <p>La rinite allergica G.L. Marseglia (Pavia)</p> <p>Il challenge alimentare: sempre necessario? I. Dello Iacono (Benevento)</p> <p>L□allergia ai farmaci: perché, quando, e come desensibilizzare R. Bernardini (Empoli) SESSIONE CONGIUNTA SIMRI – SIAIP</p>	<p>SALA LONDRA LA TOSSE Moderatori: E. Malorgio (Torino) – L. Morcaldi (Eboli- SA)</p> <p>Esistono i fenotipi della tosse ? A. Kantar (Ponte San Pietro – BG)</p> <p>Ha senso parlare di pertosse ancora oggi? E. Chiappini (Firenze)</p> <p>La tosse psicogena F. Macrì (Roma)</p> <p>Quali farmaci per la tosse F. Santamaria (Napoli)</p>	<p>SALA PARIGI PRESIDI E DEVICE: ASPETTI EDUCAZIONALI Moderatori: C. Carena (Torino) - L. Pescollderungg (Bressanone- BZ)</p> <p>L'educazione alla terapia dell'asma L. Capra (Ferrara)</p> <p>Utilizzo Aerosolterapia e distanziatori A. Volpini (Senigallia – AN)</p> <p>Nozioni di fisioterapia respiratoria A. Grandis (Torino)</p> <p>Utilizzo device e assistenti tosse A.R. Berghelli (Torino)</p> <p>x Medico, Infermiere e Fisioterapista</p>
--	---	---

XIX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI - TORINO, Venerdì 23 Ottobre

17.00-17.30 LETTURA

Introduzione: **E. Novembre (Firenze)**

Una doppia opportunità per il pediatra nel bambino allergico: AIT registrata
S. Barberi (Milano)

(con il contributo incondizionato di Alk Abellò)

17.30 - 19.00

<p>SALA 500 INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI Moderatori: L. Vivalda (Cuneo) – R. Turra (Torino)</p> <p>Virus ed infezioni L. Indinnimeo (Roma)</p> <p>Quando preoccuparsi C. Capristo (Napoli)</p> <p>Terapia P. Marchisio (Milano)</p>	<p>SALA LONDRA INFEZIONI POLMONARI GRAVI Moderatori: P.A. Tovo (Torino) - M. Canciani (Udine)</p> <p>Le polmoniti con complicanze A. Villani (Roma)</p> <p>La fibrosi cistica E. Bignamini (Torino)</p> <p>La discinesia ciliare primaria M. Pifferi (Pisa)</p> <p>La TBC C. Scolfaro (Torino)</p>
---	--

19.15 **Assemblea Soci SIMRI**

SALA 500

LA TERAPIA DELLE MALATTIE
RESPIRATORIE: VECCHI E NUOVI
RIMEDI

Moderatori: **G.W. Canonica (Genova) –
V. Moschese (Roma)**

Le nuove terapie dell'asma
U. Pelosi (Iglesias – CA)

Le nuove linee guida dell'asma
G. Piacentini (Verona)

La bronchiolite: nuove linee guida
E. Baraldi (Padova)

L'immunoterapia specifica
M. Duse (Roma)

SALA LONDRA

MALATTIE POLMONARI COMPLESSE
Moderatori: **A. Barbato (Padova) – A.
Bartuli (Roma)**

Il polmone nelle ipereosinoflie
G. Rolla (Torino)

Le malattie interstiziali polmonari
D. Snijders (Padova)

Il polmone nelle malattie sistemiche
O. Sacco (Genova)

Problemi respiratori nelle malattie
neuromuscolari: l'esempio della malattia di
pompe
M.B. Chiarini Testa (Roma)

10.30-11.30

SALA 500

COMUNICAZIONI ORALI

Moderatori: **S. Cazzato (Bologna) - M. Landi (Torino)**

C_01 PROFILO METABOLOMICO DI BAMBINI CON INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

S. Bozzetto¹, M. Berardi¹, L. Cesca¹, G. Giordano¹, M. Stocchero², P. Pirillo¹, M.E. Blanco¹, S. Zanconato¹, S. Carraro¹, E. Baraldi¹ (¹Padova; ²Vicenza)

C_02 ANALISI EZIOLOGICA DELLE POLMONITI IN UN PAESE A BASSE RISORSE: NECESSARIO IL POTENZIAMENTO DEL PIANO DI PREVENZIONE VACCINALE LOCALE

S. Caggiano¹, N. Ullmann¹, M. Trivelli¹, C. Mariani¹, M. Podagrosi¹, F. Ursitti¹, C. Bertolaso¹, C. Putotto¹, M. Unolt¹, A. Pietravalle¹, P. Pansa¹, E. De Vitis², F. Nieddu², K.A. Mphayokulela³, M.I. Lemmo³, M. Mkwambe³, J. Kazaura³, C. Azzari², M. Duse¹, R. Cutrera¹
(¹Roma; ²Firenze, ³Itigi-Tanzania)

C_03 FATTORI PREDITTIVI DI ESACERBAZIONI ASMATICHE IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON ASMA PERSISTENTE IN TERAPIA CRONICA

E. di Palmo, S. Cazzato, M. Gallucci, C. Di Silverio Carulli, A. Mazzotta, G. Graziani, F. Visciotti, F. Camela, A. Pession (Bologna)

C_04 COSTRUZIONE DI UN INDICATORE COMPOSTO (IC) PER LA VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE DELL'IMPATTO DELL'ASMA AL BASELINE IN PAZIENTI AMBULATORIALI

L. Montalbano, G. Cilluffo, S. Fasola, G. Ferrante, V. Malizia, S. La Grutta (Palermo)

C_05 VALUTAZIONE DEI LIVELLI DI LEPTINA NEL CONDENSATO DELL'ARIA ESALATA E NEL SIERO DI BAMBINI ASMATICI E OBESI: UNO STUDIO PILOTA

L. Tenero, A. Bodini, L. Zanoni, M. Piazza, G. Piacentini (Verona)

XIX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI –TORINO, Sabato 24 Ottobre

11.30-13.00

SALA 500

IL PEDIATRA ED IL FUMO DI TABACCO

Moderatori: **F. Beatrice (Torino) - G. Cavagni (Roma)**

La BPCO: una malattia pediatrica?

R. Cutrera (Roma)

Le patologie respiratorie fumo correlate

F. De Michele (Napoli)

Disassuefazione al fumo di tabacco tra farmaci e tecniche psicologiche

A. Serafini (Genova)

Fumo attivo e passivo: un ruolo per il pediatra?

L. Terracciano (Milano)

Il ruolo dei centri antifumo

R. Pacifici (Roma)

SESSIONE CONGIUNTA SIMRI – AIPO

13.00 Conclusioni ed appuntamento a Roma, 13-15 ottobre 2016

Ore 14.00- 17.00

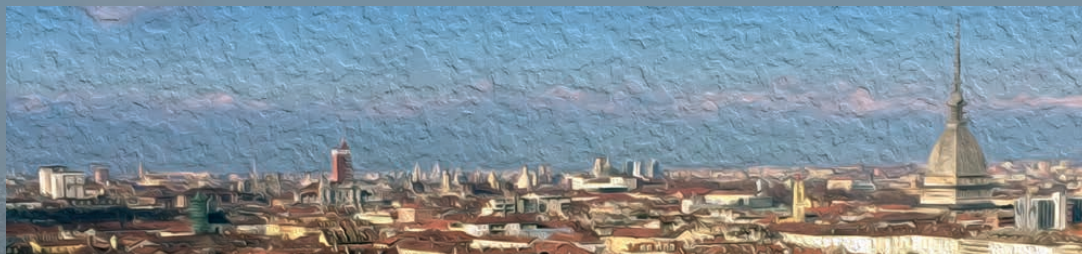
CAMPAGNA EDUCAZIONALE

VIVERE BENE PER RESPIRARE MEGLIO: “DAI UN CALCIO AL FUMO”



XIX Congresso Nazionale SIMRI

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili



PATROCINI RICHIESTI

Presidenza del Consiglio dei Ministri

Ministero della Sanità

Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca

Regione Piemonte

Comune di Torino

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Società Italiana di Pediatria - SIP

Federazione Italiana Medici Pediatri - FIMP

Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - AIPO

Società Italiana di Allergologia, Asma ed immunologia Clinica - SIAAIC

Società Italiana Allergologia ed Immunologia Pediatrica - SIAIP

Società Italiana Medicina Emergenza Pediatrica - SIMEUP

Società Italiana di Otorinolaringologia Pediatrica - SIOP

Federasma e Allergie



XIX Congresso Nazionale SIMRI

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

TORINO, 22-24 Ottobre 2015
Centro Congressi Lingotto

Segreteria Organizzativa e Provider ECM



Via G. Quagliariello, 27 • 80131 Napoli
ph 081.19578490 • info@centercongressi.com
www.centercongressi.it/simri2015

