

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

XXVII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI
ROMA, 21-23 SETTEMBRE 2023

Apnee ostruttive del sonno in età pediatrica:
analisi dei cambiamenti prima e dopo la
pandemia da SARS-COV-2

TPTEF/TE: indice prognostico di wheezing
ricorrente nei bambini ricoverati per bronchiolite

Complicanze respiratorie
di pazienti pediatriche affetti da acondroplasia

Andamento dei ricoveri
per bronchiolite dopo il covid

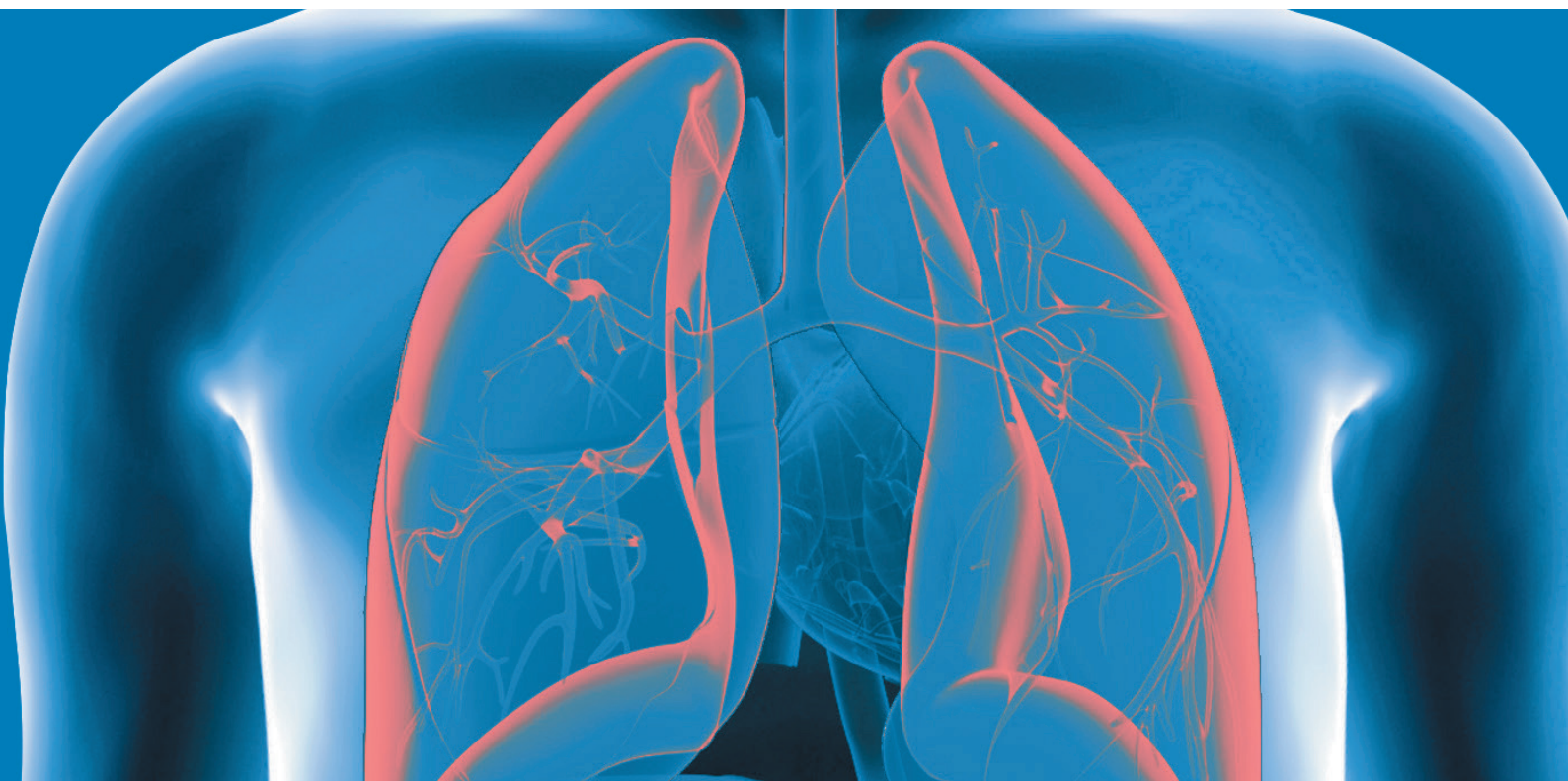
Il coinvolgimento del polmone
nelle malattie sistemiche

L'interessamento respiratorio
nelle malattie da accumulo

Le cure palliative nei bambini
medicinalmente complessi

Asma grave e comorbidità

Novità sulla tubercolosi



COMUNICAZIONI PREMIATE

Apnee ostruttive del sonno in età pediatrica: analisi dei cambiamenti prima e dopo la pandemia da SARS-CoV-2

Claudia Ivonne Tavernelli, Giulio Beretta, Daniela Simoncini,
Valeria Spica Russotto, Luana Nosetti, Massimo Agosti

4

TPTEF/TE: indice prognostico di wheezing ricorrente nei bambini ricoverati per bronchiolite

Chiara Maggiulli, Laura Petrarca, Alice Grelloni, Maria Giulia Conti,
Domenico Paolo La Regina, Greta Di Mattia, Fabiola Del Parco,
Antonella Frassanito, Luigi Matera, Enea Bonci, Enrica Mancino,
Raffaella Nenna, Fabio Midulla

7

Complicanze respiratorie di pazienti pediatrici affetti da acondroplasia

Veronica Fasoli, Mara Lelii, Lucia Cerrato, Marta Piotto, Agata Capodiferro, Adriano La Vecchia, Eleonora Cirilli, Barbara Madini,
Antonella Gambadauro, Beatrice Andrenacci, Francesca Maria Bedeschi,
Alessia Rocchi, Paola Marchisio, Maria Francesca Patria

12

Andamento dei ricoveri per bronchiolite dopo il COVID

Elettra Zuliani, Sergio Chirardo, Nicola Ullmann, Alessandro Zago,
Michele Ghezzi, Marta Minute, Barbara Madini, Enza D'Auria,
Cecilia Basile, Francesca Castelletti, Federica Chironi,
Agata Capodiferro, Beatrice Andrenacci, Francesco Maria Risso,
Salvatore Aversa, Laura Dotta, Antonella Coretti, Anna Chiara Vittucci,
Raffaella Badolato, Alessandro Amaddeo, Egidio Barbi, Renato Cutrera

17

HIGHLIGHT

Il coinvolgimento del polmone nelle malattie sistemiche

Salvatore Michele Carnazzo, Desirée Balconara, Laura Sciuto,
Maria Papale, Sara Manti, Giuseppe Fabio Parisi, Salvatore Leonardi

22

L'interessamento respiratorio nelle malattie da accumulo

Marta Piotto, Lucia Cerrato, Antonella Gambadauro, Veronica Fasoli,
Letizia Ciliberti, Youssra Belhaj, Agata Capodiferro, Mara Lelii,
Barbara Madini, Alessia Rocchi, Maria Francesca Patria

24

Le cure palliative nei bambini medicalmente complessi

Elisabetta Bignamini

27

Asma grave e comorbidità

Beatrice Andrenacci, Giulia Roberto, Amelia Licari

30

Novità sulla tubercolosi

Laura Lancella, Laura Corsi, Martina Di Giuseppe,
Arianna Turriziani Colonna

32

Pneumologia Pediatrica

Volume 23, n. 92 - dicembre 2023

Direttore Responsabile

Stefania La Grutta (Palermo)

Associate Editors

Maria Elisa Di Cicco (Pisa)

Enrico Lombardi (Firenze)

Raffaella Nenna (Roma)

Giampaolo Ricci (Bologna)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Nicola Ullmann (Roma)

Editorial Board

Marina Attanasi (Chieti)

Silvia Bloise (Latina)

Valeria Caldarelli (Reggio Emilia)

Antonino Francesco Capizzi (Empoli)

Carlo De Pieri (Treviso)

Emanuela di Palmo (Bologna)

Paola Di Filippo (Chieti)

Valentina Fainardi (Parma)

Grazia Fenu (Firenze)

Giuliana Ferrante (Verona)

Antonella Frassanito (Roma)

Maria Furno (Empoli)

Michele Ghezzi (Milano)

Mara Lelii (Milano)

Giuseppe Fabio Parisi (Catania)

Laura Petrarca (Roma)

Marianna I. Petrosino (Latina)

Federica Porcaro (Roma)

Giulia Roberto (Pavia)

Valentina Tranchino (Bari)

Alessandro Volpini (Ancona)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninisp.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazione e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Impaginazione e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2023 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di dicembre 2023

Registrazione del Tribunale di Pisa
n. 12 del 2002

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione degli articoli

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

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

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini, soprattutto se coperte da Copyright, in forma scritta. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione delle eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator® o in .eps. Nelle foto di pazienti va oscurato il volto. La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo. Le dimensioni massime per le immagini sono in cm: 8x6; 8x11.5 in verticale; 16x11.5; 7x14.5 in orizzontale.

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

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

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

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

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

I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

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

LIBRI

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

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmptotic-Nemanic J., et al. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J., Dickinson J.T., (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

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

NORME EDITORIALI PER RUBRICHE SCIENTIFICHE

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

SENZA assegnazione codice DOI: Novità dalla letteratura – Largo ai Giovani – Bacheca della pneumologia pediatrica – Cosa dicono gli altri (società scientifiche ed associazioni):
Novità dalla letteratura – max 5.000 battute (spazi inclusi); max 2 figure o tabelle; max 3 referenze bibliografiche da includere nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143").
Largo ai Giovani – Bacheca della pneumologia pediatrica – Cosa dicono gli altri – max 3.000 battute, spazi e bibliografia inclusi nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143"), senza figure o tabelle.

NORME EDITORIALI PER ALTRE RUBRICHE

Novità dal mondo – Rubrica Educazionale – Impariamo a... – Brevi pillole – Ask the expert – L'intervista/Sezioni Regionali SIMRI
Novità dal mondo – max 8.800 battute (spazi inclusi); max 2 figure o tabelle; max 5 referenze bibliografiche da includere nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143").
Rubrica Educazionale – Impariamo a... – Brevi pillole – max 5.500 battute (spazi inclusi); max 2 figure o tabelle; max 3 referenze bibliografiche da includere nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143").
Ask the expert – L'intervista/Sezioni Regionali SIMRI – max 3.300 battute (spazi inclusi) – non sono previste figure o tabelle o referenze bibliografiche.

I LAVORI VANNO INVIATI A:

Redazione di Pneumologia Pediatrica
e-mail redazionePP_SIMRI@centercongressi.com

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI A:

Prof.ssa Stefania La Grutta
e-mail: stefania.lagrutta@cnr.it

Carissimi,

come di consueto il numero di fine anno è interamente dedicato ai principali contenuti del Congresso Nazionale SIMRI, svoltosi a Roma dal 21-23 Settembre 2023.

Il fascicolo si apre con i contributi scientifici dei giovani ricercatori vincitori dei 4 premi per le migliori comunicazioni, confermando l'impegno della nostra Società sul riconoscimento del valore della ricerca clinica in Pneumologia Pediatrica.

Nell'ambito dei numerosi contributi scientifici presentati al congresso nelle sessioni ECM, il Comitato Editoriale ha scelto due speciali argomenti "*Il coinvolgimento del polmone nelle malattie sistemiche*" e "*L'interessamento respiratorio nelle malattie da accumulo*", che evidenziano come le conoscenze di Pneumologia Pediatrica siano essenziali nella gestione globale di malattie sistemiche e/o rare.

La prima comunicazione sulle apnee ostruttive del sonno suggerisce l'ipotesi di un ruolo delle infezioni respiratorie nella genesi dei disturbi respiratori del sonno in età pediatrica ed apre nuove prospettive di ricerca e di anticipazione della diagnosi nell'ambito di questo disturbo, che influisce negativamente sulla vita del bambino.

La seconda comunicazione sul ruolo delle prove di funzionalità respiratoria nel primo anno di vita, riporta che i bambini con episodi di wheezing nei mesi dopo l'infezione acuta delle basse vie respiratorie hanno una funzionalità polmonare ridotta, rispetto ai bambini che non riferiscono wheezing e i bambini sani. Tale riduzione del valore medio di TPTEF/TE, indicativa di un intrappolamento sottostante di aria e di un'ostruzione delle basse vie aeree, suggerisce l'importanza di eseguire il monitoraggio della funzionalità polmonare nei bambini sintomatici, al fine di individuare precocemente le sequele respiratorie e consentire un approccio terapeutico adeguato.

La terza comunicazione conferma per i bambini acondroplasici l'importanza dell'aspetto respiratorio e la necessità di una corretta valutazione e gestione dei Disturbi Respiratori del Sonno. Il follow-up pneumologico a lungo termine e la stesura di protocolli standardizzati per uniformare i timing di esecuzione degli accertamenti, possono garantire il miglior outcome respiratorio possibile ed evitare future complicanze.

La quarta comunicazione descrive un aumento significativo del numero di ricoveri per bronchiolite nella stagione invernale 2022-2023, con associato incremento dei giorni di degenza per tale causa ed anche la loro maggiore severità con necessità di ricorso a supporto respiratorio sia non invasivo che invasivo. Gli Autori suggeriscono l'ipotesi di un debito immunologico, nel cui contesto potrebbero aver svolto un ruolo importante le coinfezioni virali.

Il pregevole contributo sulle *Cure Palliative Pediatriche* (CPP) focalizza l'attenzione sulla complessità clinica assistenziale della persona, minore di età, e della sua famiglia e sulle interazioni tra questi, l'equipe multidisciplinare e interdisciplinare, la società civile e religiosa e, in generale, il contesto in cui vive. Sulla base di queste premesse la CPP deve centrarsi sul miglioramento della qualità della vita del bambino/a e della sua famiglia, valutando attentamente i bisogni e il coordinamento della care, nella prospettiva concreta di proporre soluzioni, sistematiche, eque e ripetibili.

Completa questo numero l'ultimo highlight "*Asma grave e comorbidità*", che sottolinea come le comorbidità siano estremamente frequenti nell'ambito dell'asma grave, seppur ancora ampiamente sottostimate. Inoltre, sulla base di numerose evidenze scientifiche riportate, è ben confermato il loro impatto in termini di controllo dei sintomi e di qualità di vita, nonché il loro ruolo nel determinare un maggior rischio di esporre i pazienti a terapie non necessarie a causa di mis-diagnosi.

L'ultimo contributo su "*Novità sulla tubercolosi*" riporta in evidenza che la tubercolosi non è ancora una malattia sconfitta, ma è necessario mantenere alta l'attenzione. Pur se la disponibilità di nuovi biomarker promettenti per la diagnosi e l'ottimizzazione del trattamento favoriscono oggi il miglioramento della diagnosi e della terapia, è ancora indispensabile proseguire nella ricerca di nuovi regimi terapeutici più sicuri, più semplici e più brevi con formulazioni pediatriche, e vaccini efficaci pre- e post- esposizione.

Buona lettura a tutti ed arrivederci al prossimo Congresso Nazionale SIMRI che si terrà a Torino il 10-12 ottobre 2024.

Apnee ostruttive del sonno in età pediatrica: analisi dei cambiamenti prima e dopo la pandemia da SARS-CoV-2

Obstructive sleep apnea in pediatric age: analysis of changes before and after SARS-CoV-2 pandemics

Claudia Ivonne Tavernelli^{*1}, Giulio Beretta¹, Daniela Simoncini², Valeria Spica Russotto², Luana Nosetti^{&1}, Massimo Agosti^{&1}

¹Università degli Studi Dell'Insubria UOC Pediatria, Ospedale Filippo Del Ponte, Varese

²UOC Pediatria, Ospedale Filippo Del Ponte, Varese

*primo autore; &autore senior

Corrispondenza: Claudia Ivonne Tavernelli **e-mail:** citavernelli@studenti.uninsubria.it

Riassunto: Le apnee ostruttive del sonno (OSA) sono un disturbo molto frequente in età pediatrica. Scopo del lavoro è valutare l'andamento di OSA e il loro grado di severità nel periodo pre e post diffusione del virus SARS-CoV-2 reclutando 1409 pazienti sottoposti a polisomnografia domiciliare da gennaio 2018 a dicembre 2022. Nel periodo post pandemico si è assistito a un aumento significativo dei casi di OSA e delle forme più severe, probabilmente dovuto alla diffusione delle infezioni respiratorie.

Parole chiave: sindrome delle apnee ostruttive, infezioni respiratorie, SARS-CoV-2, polisomnografia, età pediatrica.

Summary: *Obstructive sleep apnea is very common during the pediatric age, therefore we decided to evaluate its severity in the pre and post pandemic period. We've recruited 1409 patients undergoing home polysomnography from January 2018 to December 2022. We found a significant increase in OSA cases and severity in the post-pandemic period, probably due to the spread of respiratory infections.*

Keywords: *obstructive sleep apnea, respiratory infections, SARS-CoV-2, polysomnography, pediatric age.*

INTRODUZIONE

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSA) è un disturbo respiratorio che si verifica nel sonno ed è caratterizzata da episodi prolungati di parziale ostruzione e/o di ostruzione completa intermittente (apnea ostruttiva) delle alte vie aeree che disturbano la ventilazione notturna. L'OSA è un disturbo molto frequente in età pediatrica, con una prevalenza che si attesta intorno al 2-4%.

L'OSA influisce negativamente sulla vita del bambino in quanto può condurre allo sviluppo di disturbi neurocomportamentali, quali deficit dell'attenzione, comorbidità cardiovascolari, alterazioni endocrinologiche e rallentamento della crescita (1). Risulta quindi importante effettuare una diagnosi tempestiva in tutti i bambini che presentano sintomi clinici tipici diurni, quali respiro orale, secchezza delle fauci, rinolalia, rinorrea cronica, irritabilità, cefalea mattutina e scarsa concentrazione scolastica e sintomi notturni, come russamento, apnee, agitazione notturna e risvegli con senso di soffocamento (2). La diagnosi viene effettuata attraverso esecuzione di polisomnografia notturna, che rappresenta il gold standard, in regime ospedaliero o talvolta domiciliare.

L'OSA si verifica in seguito ad un restringimento funzionale o anatomico di un tratto delle vie aeree superiori (naso, nasofaringe/orofaringe, ipofaringe). A livello nasale, tra le cause principali, si riscontrano la rinite cronica allergica, la deviazione del setto nasale, lesioni occupanti spazio nel naso, quali polipi, corpi estranei e stenosi/atresia delle coane, mentre a livello del nasofaringe e/o ipofaringe le cause principali risiedono nell'ipertrofia adeno-tonsillare, nella macroglossia e nell'edema reattivo faringeo da reflusso gastroesofageo. Hanno un ruolo importante anche le anomalie craniofacciali, quali micrognazia/retrognazia, ipoplasia dell'osso mascellare e mandibolare (come in alcune sindromi genetiche, quali la Sindrome di Down o la Sindrome di Treacher Collins) e il sovrappeso e l'obesità, che possono determinare un incremento della resistenza delle vie aeree superiori (2).

Tra tutte le cause elencate la principale in età pediatrica è sicuramente l'ipertrofia adeno-tonsillare, che si può sviluppare in seguito al ricorrere di infezioni virali (Virus Respiratorio Sinciziale, Influenza A-B, Parainfluenza, Rhinovirus, Enterovirus, Metapneumovirus e Coronavirus) per una risposta infiammatoria inadeguata a livello di tonsille-adenoidi.

Secondo una revisione sistematica di *Aïem E. et al.* (3), tali virus respiratori possono essere implicati nello sviluppo dell'ipertrofia adeno-tonsillare, con conseguente sviluppo di OSA pediatrica. Tuttavia, una presunta associazione tra storia di infezioni virali e OSA pediatrica è scarsamente caratterizzata in Letteratura. Per tale motivo abbiamo voluto valutare l'andamento dei casi di OSA e il loro grado di severità nel periodo precedente e seguente la diffusione del virus SARS-CoV-2.

METODI

Nel nostro studio sono stati inclusi tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio del Centro dei Disturbi del Sonno dell'Ospedale di Varese da gennaio 2018 a dicembre 2022, che sono stati sottoposti a una polisonnografia domiciliare tramite Poligrafo NoxT3.

Da linee guida ERS (4), le OSA vengono classificate in tre diversi gradi di severità (lieve, moderato e grave) in base all'indice di ipoapnea (AHI), ovvero il numero di apnee-ipopnee per ora.

Abbiamo considerato OSA di grado lieve gli episodi con AHI tra 1 e 5 e SaO₂ media >97%; OSA di grado moderato quelli con AHI tra 5-10 e SaO₂ media >95% e infine OSA di grado severo episodi con AHI > 10 o con SaO₂ media <95%. Inoltre, nel nostro studio sono stati inclusi pazienti affetti da russamento primario, disturbo respiratorio del sonno caratterizzato da frequenti episodi di respiro rumoroso (3-4 notti a settimana), senza riscontro di anomalie respiratorie nel polisonnogramma, quali apnee o ipoapnee.

I dati raccolti sono stati analizzati statisticamente utilizzando il test chi-quadrato "χ²".

RISULTATI

I pazienti inclusi nello studio sono stati 1409, di cui 867 (61.5%) erano maschi, con un'età media di 5.5 anni ± 3.1 (95% CI 5.3-5.7).

Nel periodo pre-pandemico sono stati arruolati 264 (2018) e 269 (2019) pazienti; nel periodo del lockdown (2020) invece sono stati registrati 186 pazienti e nel periodo post-pandemico 332 (2021) e 358 (2022) pazienti.

Per ogni periodo abbiamo stratificato i pazienti in base al grado di severità riscontrato alla polisonnografia e abbiamo osservato: una diminuzione netta dei casi di russamento primario (si è passati da 273 pazienti -51% dei casi- nel periodo pre-COVID-19 a 176 pazienti pari al 26% nel post-COVID-19) e un aumento dei casi totali di OSA con un incremento sostanziale di casi di OSA lieve (n= 146,27% vs n=300, 43%) e soprattutto di OSA severa (n=46, 9% vs n=96, 14%) (p<0.001) (Tabella 1).

Tab. 1: Confronto dell'evoluzione dei gradi di severità nel periodo pre-pandemico, durante il lockdown e nel periodo post-pandemico.

Comparison of the evolution of severity levels during the pre-pandemic, lockdown and post-pandemic periods.

TIPOLOGIA	PRE-COVID (2018-2019)	LOCKDOWN (2020)	POST-COVID (2021-2022)
RUSSAMENTO	273 (51%)	117 (63%)	176 (26%)
OSA LIEVE	146 (27%)	39 (21%)	300 (43%)
OSA MODERATA	68 (13%)	19 (10%)	118 (17%)
OSA SEVERA	46 (9%)	11 (6%)	96 (14%)

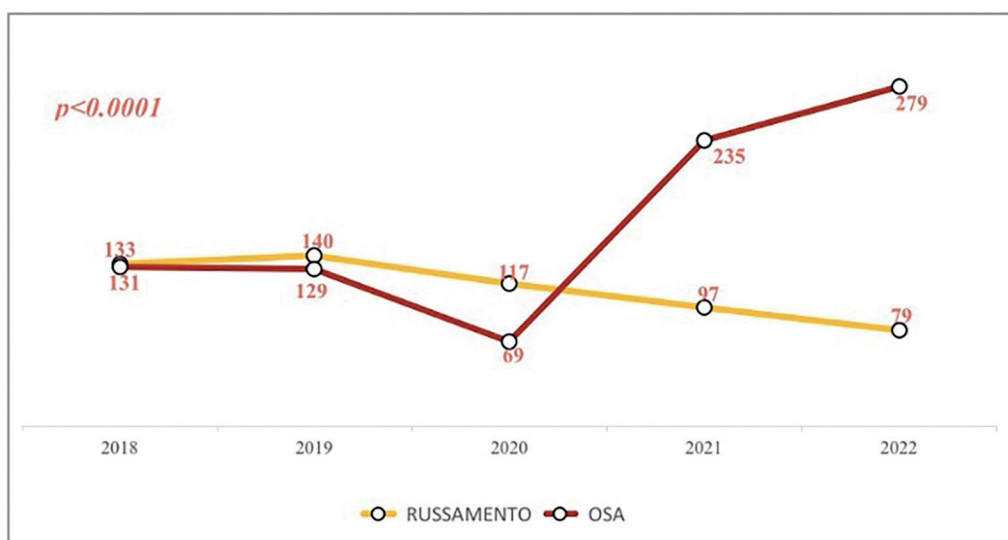


Fig. 1: Confronto dei casi di russamento primario e di OSA totali.
Comparison of primary snoring and total OSA cases.

Confrontando inoltre l'andamento dei casi di russamento (566 totali; 40%) e di OSA (843 totali; 60%) anno per anno si è osservato come i primi si siano progressivamente ridotti, passando da un totale di 133 (9%) pazienti nel 2018 fino a un totale di 79 (6%) nel 2022; mentre i casi complessivi di OSA siano nettamente aumentati dopo la comparsa del SARS-CoV-2 (131 casi pari al 9% nel 2018 vs 279 casi pari al 20% nel 2022) (Figura 1).

DISCUSSIONE

Come si evince dai dati ottenuti il numero di pazienti affetti sia da russamento che da OSA è risultato maggiore nel periodo successivo la pandemia da SARS-CoV-2, con un numero totale di pazienti pari a 690 (49%) rispetto al periodo pre-pandemico, che ha registrato 533 (38%) casi totali. Si è notato come nel periodo del lockdown (2020) si sia registrato il minor numero di casi, ovvero 186 (13%). Questo dato si può correlare sia a un minor accesso in ospedale, sia soprattutto a una minor circolazione di infezioni respiratorie tra i piccoli grazie alle misure di prevenzione attuate. Analizzando nello specifico i gradi di severità delle OSA è emerso un aumento statisticamente significativo (p value < 0.001) dei casi di OSA severa con un incremento dal 9% al 14% dei casi durante il periodo post-COVID-19. Un aumento importante si è notato anche nei casi di OSA di grado lieve: nel periodo post-COVID-19 si sono registrati 300 (43%) casi, mentre nel periodo precedente la pandemia solamente 146 (27%). Al contrario, durante il periodo del lockdown si è potuto osservare un numero totale sia di russamento che di OSA nei vari gradi inferiore rispetto ai due periodi precedenti e successivi la pandemia. In tale periodo si sono riscontrati casi maggiori di russamento primario ($n = 117$; 63%) rispetto ai casi di OSA ($n = 69$; 37%).

Per poter valutare l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulle apnee ostruttive del sonno nei periodi studiati sono stati confrontati gli andamenti epidemici dei virus respiratori quali il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) e influenzale, come riportato dallo studio *Mondal et al.* (5), con i dati ottenuti dal nostro studio. È emerso un aumento dei casi di OSA nel 2021 corrispondente alla ripresa della circolazione delle infezioni virali, sia da RSV sia da Influenza. È difficile valutare l'effetto, invece, determinato dal ritardo diagnostico causato dal ridotto accesso alla polisonnografia in corso di pandemia, in quanto nel nostro ospedale abbiamo continuato a eseguire tali esami anche durante il periodo di lockdown.

CONCLUSIONE

Il nostro studio ha evidenziato come le apnee ostruttive del sonno siano aumentate nel periodo post-pandemia, soprattutto i casi di OSA di grado severo. È probabile che le variazioni dell'epidemiologia delle infezioni respiratorie dopo la pandemia da SARS-CoV-2, insieme al ritardato accesso agli esami diagnostici durante la prima fase della pandemia, abbiano influito sia sulla presenza che sulla severità di tali disturbi respiratori.

Sarebbe interessante svolgere ulteriori studi per valutare l'impatto e il ruolo delle infezioni respiratorie nella genesi dei disturbi respiratori del sonno in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bitners A.C., et al. *Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. Lung. 2020 April; 198(2): 257–270.
- (2) Owens J.A. *Sleep Medicine*. In: Kliegman R.M. "Nelson textbook of pediatrics". 21th ed., Vol. I. Philadelphia, 2023, 111-123.
- (3) Aïem E., et al. *Is There an Association between Viral Infections and Risk for Pediatric Obstructive Sleep Apnea? A Systematic Review*. Children 2023, 10, 487.
- (4) Kaditis A.G., et al. *ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children*. Eur. Respir. J. 2017; 50: 1700985.
- (5) Mondal P., et al. *The Influence of COVID-19 on Influenza and Respiratory Syncytial Virus Activities*. Infect. Dis. Rep. 2022, 14, 134–141.

TPTEF/TE: indice prognostico di wheezing ricorrente nei bambini ricoverati per bronchiolite

TPTEF/TE: prognostic index of recurrent wheezing in children diagnosed with bronchiolitis

Chiara Maggiulli, Laura Petrarca, Alice Grelloni, Maria Giulia Conti, Domenico Paolo La Regina, Greta Di Mattia, Fabiola Del Parco, Antonella Frassanito, Luigi Matera, Enea Bonci, Enrica Mancino, Raffaella Nenna, Fabio Midulla

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

Corrispondenza: Chiara Maggiulli **e-mail:** maggiullichia@gmail.com

Riassunto:

Obiettivi Valutare l'andamento delle curve TV-FV eseguite nel primo anno dopo il ricovero per bronchiolite di 129 pazienti arruolati e correlare i valori TPTEF/TE con gli episodi di wheezing durante un follow-up di 12 mesi.

Risultati La correlazione tra TPTEF/TE a T6 e a T12 è statisticamente significativa e il 65% dei soggetti che riferiscono wheezing a T6 hanno un TPTEF/TE medio < 25% sia a T6 che a T12. Il TPTEF/TE a T1 correla con la comparsa di ≥ 3 episodi di wheezing a T12.

Conclusioni Il monitoraggio della funzionalità respiratoria nei bambini con bronchiolite si dimostra un possibile strumento per prevedere le sequele a distanza.

Parole chiave: bronchiolite, wheezing, TPTEF/TE, indice prognostico, curva TV-FV.

Abstract:

Aims of the study Evaluating the trend of TV-FV loops performed in the first year after hospitalization for bronchiolitis of 129 enrolled patients and correlating the values of TPTEF/TE with wheezing episodes during a 12-month follow-up.

Results The correlation between TPTEF/TE at T6 and T12 is statistically significant and 65% of subjects reporting T6 wheezing have an average TPTEF/TE < 25% at both T6 and T12. The TPTEF/TE at T1 correlates with the occurrence of ≥ 3 episodes of wheezing at T12.

Conclusions Monitoring of respiratory function in children with bronchiolitis proves to be a possible tool for predicting sequelae in the long-term.

Keywords: bronchiolitis, wheezing, TPTEF/TE, prognostic index, TV-FV loop.

INTRODUZIONE

La bronchiolite è l'infezione acuta più comune del tratto respiratorio inferiore nei neonati e la prima causa di ospedalizzazione in questa fascia di età (1). Il suo decorso clinico è imprevedibile ed estremamente eterogeneo: è stato dimostrato che le infezioni acute del tratto respiratorio inferiore (ALRTI) causate da RSV e hRV durante l'infanzia sono associate alla comparsa di wheezing ricorrenti nei due decenni successivi all'infezione, ed è stato stimato che il 50% dei bambini che hanno bronchiolite svilupperà l'asma più tardi nella vita. (2, 3). Il wheezing è la più importante manifestazione clinica di una parziale ostruzione delle vie aeree e i bambini risultano essere più suscettibili a motivo delle ridotte dimensioni delle vie aeree (4). Tuttavia, Martinez et al. hanno dimostrato che man mano che le vie aeree dei neonati aumentano di dimensioni in corso di crescita, possono diventare meno inclini a presentare episodi di wheezing durante le infezioni virali (5). Ad oggi, non esistono validi indici prognostici che possano aiutarci ad orientare sull'esito clinico a lungo termine della bronchiolite e numerosi studi oggi si concentrano generalmente su analisi di laboratorio o test di natura funzionale, come la curva Flusso-Volume a volume corrente: questa è una prova di funzionalità respiratoria rivolta ai pazienti più piccoli che, non essendo collaboranti, non sono capaci di eseguire una spirometria tradizionale. Questo esame, eseguito per valutare un'analisi del respiro corrente, è una metodologia rapida, non invasiva e ripetibile che consente di misurare il grado di ostruzione delle vie aeree durante la respirazione spontanea. Viene eseguito mentre il bambino è sdraiato supino con la linea mediana della testa e il collo leggermente esteso per ridurre al minimo l'ostruzione, preferibilmente quando dorme (6). È stato dimostrato che i parametri della curva TV-FV possono subire delle variazioni a seconda che il neonato sia sveglio o dormiente: in particolare si è osservato che i soggetti testati durante uno stato di veglia presentavano un minore tempo espiratorio e dunque un TPTEF/TE maggiore rispetto al gruppo dormiente (7). I principali parametri misurati dal test sono i seguenti: volume corrente (VT), frequenza respiratoria (RR), il tempo del picco di flusso espiratorio (TPTEF), il picco di flusso espiratorio (PEF),

il picco di flusso inspiratorio (PIF), tempo per raggiungere il picco di flusso espiratorio rapportato al tempo espiratorio totale (TPTEF/TE), il tempo espiratorio (TE), il tempo inspiratorio (TI), il volume espiratorio (VE) e il volume inspiratorio (VI) (8). Il risultato del test è un ciclo “*Tidal breathing Flow-Volume*”, ottenuto tracciando flusso e volume l’uno contro l’altro in un diagramma del piano di fase. Valori di TPTEF/TE inferiori al 25% sono indicativi di ostruzione delle basse vie aeree.

OBIETTIVI

Gli obiettivi principali sono stati quelli di valutare l’andamento delle curve TV-FV eseguite nel primo anno dopo il ricovero per bronchiolite e di correlare i valori TPTEF/TE con gli episodi di wheezing durante un follow-up di 12 mesi.

METODI

Da ottobre 2021 a dicembre 2021 sono stati arruolati 129 neonati di età inferiore a 1 anno ricoverati presso il Pronto Soccorso Pediatrico del “Policlinico Umberto I” di Roma con diagnosi di bronchiolite. All’ingresso in reparto, è stato effettuato un aspirato nasofaringeo per la ricerca di 15 virus respiratori. I pazienti sono stati seguiti attraverso follow-up prestabiliti precisamente a 1 mese di distanza dal ricovero per bronchiolite (T1), a 6 (T6) e a 12 mesi di vita (T12).

Sono state eseguite prove di funzionalità respiratoria in dimissione (To) e durante i follow-up a T1, a T6 e a T12 tramite la misurazione di curve Flusso-Volume a volume corrente che sono state registrate attraverso l’ausilio del dispositivo “*Exhalyzer and Spiroware, ECO MEDICS*” per testare la funzionalità polmonare infantile. Lo studio funzionale delle vie aeree è stato eseguito durante un sonno tranquillo o uno stato di veglia calmo, in posizione supina con la testa in linea mediana e il collo leggermente esteso per ridurre al minimo l’ostruzione delle vie aeree o della glottide. La macchina è stata calibrata in base al peso e alla lunghezza del neonato ad ogni test. Sono stati registrati almeno tre respiri consecutivi come minimo richiesto per avere un test valido.

In parallelo, in sede di follow-up, sono stati conteggiati anche gli episodi di wheezing che si sono eventualmente manifestati nei mesi precedenti a ciascuna visita tramite un questionario standardizzato.

I tutori legali dei bambini sono stati informati che i dati ottenuti sarebbero stati conservati e utilizzati in conformità con le leggi e i regolamenti vigenti ed è stato ottenuto il consenso informato. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell’Ospedale “Policlinico Umberto I”.

ANALISI STATISTICA

L’analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software statistico SPSS (versione 27, IBM, New York, USA). Per tutte le variabili studiate è stata eseguita un’analisi descrittiva utilizzando valori percentuali per le variabili qualitative e valori medi e relative deviazioni standard per le variabili quantitative. Per le variabili discrete sono stati utilizzati test statistici univariati non parametrici (test X² e test esatto di Fischer per frequenze molto basse). Il test di Spearman o di Pearson è stato utilizzato per studiare la correlazione tra le variabili quantitative. Per avere una significatività statistica, sono stati considerati valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Nel nostro studio sono stati arruolati 129 neonati con diagnosi di bronchiolite, di cui 70 (54,3%) maschi e 59 (45,7%) femmine, con un’età media di 3,16 mesi ($\pm 1,3$ DS), peso medio di 5,92 kg ($\pm 2,19$ DS) e lunghezza media di 60,32 cm ($\pm 8,84$ DS).

Abbiamo osservato che tra i 129 pazienti arruolati, 87 (67,4%) sono stati sottoposti al test di funzionalità respiratoria alla data di dimissione (To); 86 si sono presentati al follow-up a un mese di distanza dall’episodio di bronchiolite, dei quali 73 (56,6%) hanno eseguito la prova di funzionalità respiratoria (T1); a 6 mesi di vita 62 pazienti su 129 si sono presentati in visita pneumologica e 57 (44,2%) di questi hanno eseguito il test di valutazione della curva Flusso-Volume (T6); infine, al compimento dell’anno di età, 70 pazienti su 129 si sono presentati in visita, di cui 41 (31,8%) sono stati sottoposti alla prova di funzionalità respiratoria (T12). Sul totale dei pazienti, il 17% ha effettuato tutte e quattro le prove di funzionalità respiratoria, mentre il 40% ha compilato il questionario standardizzato per il conteggio degli episodi di wheezing ad ogni follow-up. Abbiamo osservato l’andamento generale dei parametri principali che descrivono la curva del test (Tabella 1).

Tab. 1: Andamento generale dei valori medi dei parametri principali della curva TV-FV.
General trend of average values of the main parameters of the TV-FV loop.

	T0	T1	T6	T12
Visita	129	86	62	70
TV-FV loop	87 (67,4%)	73 (56,6%)	57 (44,3%)	41 (31,8%)
VE ml	37,36 (±14,34 DS)	52,52 (±19,08 DS)	75,08 (±19,48 DS)	94,68 (±32,51DS)
PEF ml/s	86,35 (±29,94 DS)	101,91 (±32,89 DS)	127,25 (±38,14 DS)	151,85 (±63,03 DS)
TPTEF/TE %	26,12 (±9,95 DS)	24,05 (±7,98 DS)	28,27 (±17,27 DS)	31,64 (±14,65 DS)
VT/Kg ml/Kg	6,82 (±2,06 DS)	8,42 (±2,78 DS)	9,25 (±2,21 DS)	9,61 (±3,38 DS)
RR apm	49,46 (±13,97 DS)	42,55 (±13,09 DS)	37,35 (±10,94 DS)	37 (±15,48 DS)

In particolare, valutando i valori medi del parametro TPTEF/TE, è stato osservato un nadir in corrispondenza del follow-up a 1 mese di distanza rispetto al ricovero per bronchiolite, stesso andamento che si presenta anche in relazione al 17% dei pazienti che hanno seguito tutti i follow-up, che a T1 riportano un valore medio di 24,77% (±6,14DS) <25%, dunque indicativo di ostruzione delle basse vie aeree (Figura 1).

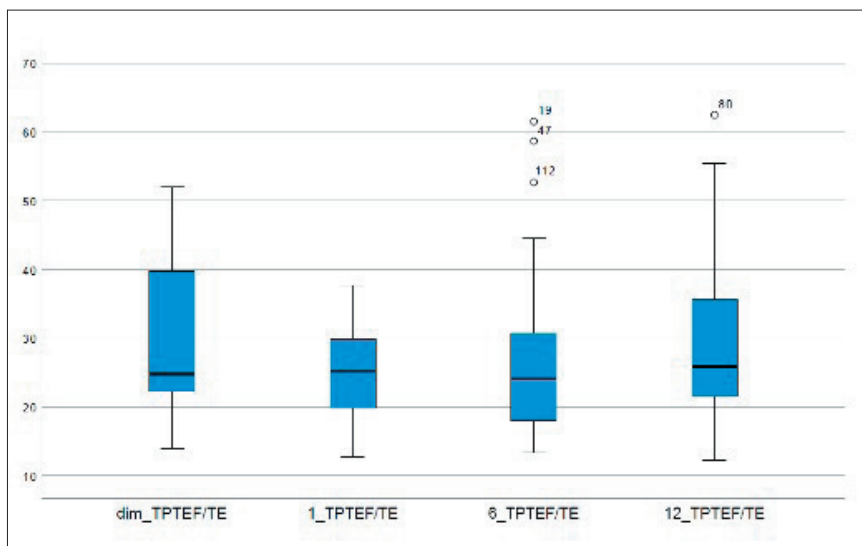


Fig. 1: Andamento dei valori medi del parametro TPTEF/TE delle curve TV-FV eseguite a T0, T1, T6 e T12 in riferimento al 17% dei pz che hanno eseguito tutte le 4 prove.

Trends of the mean values of the TPTEF/TE parameter of the TV-FV curves performed at T0, T1, T6 and T12 concerning the 17% of the patients who performed all 4 tests.

Durante le visite pneumologiche di controllo i genitori hanno riferito gli episodi di wheezing verificatisi nei mesi precedenti: complessivamente abbiamo osservato che il 62% del totale dei pazienti riferisce almeno un episodio di wheezing nel corso dell'anno.

CORRELAZIONE TRA TPTEF/TE E GLI EPISODI DI WHEEZING

È risultata una correlazione statisticamente significativa tra i valori medi del parametro TPTEF/TE rilevato nel corso del follow-up a 6 mesi e quello rilevato nel follow-up a 12 mesi di vita, riportando un p-value = 0,014. Inoltre, il 65% dei pazienti che a T6 riferisce episodi di wheezing, presenta un TPTEF/TE <25% sia a T6 che a T12, indicativo di ostruzione delle basse vie aeree (Figura 2).

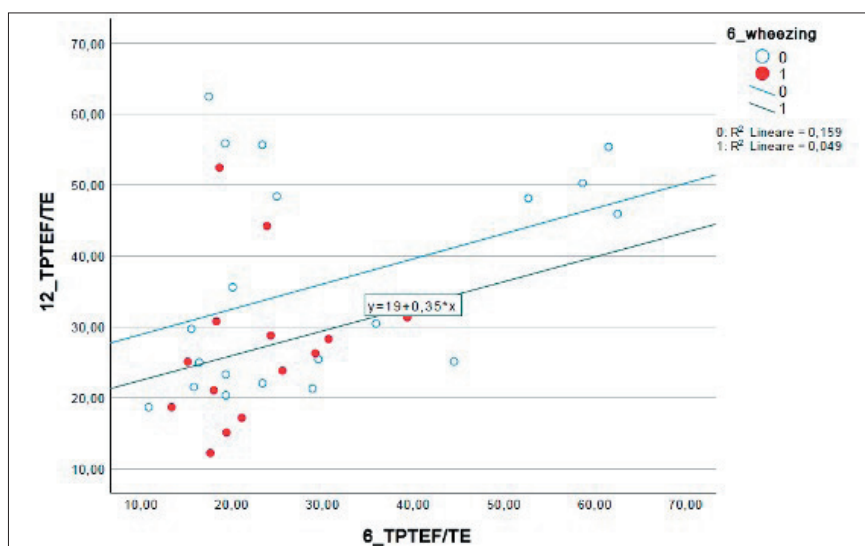


Fig. 2: Correlazione tra TPTEF/TE a T6 e a T12 e i wheezing a T6: il 65% dei pz con wheezing a T6 ha un TPTEF/TE < 25% sia a T6 che a T12.

Correlation between TPTEF/TE at T6 and at T12 and wheezing at T6: 65% of patients with wheezing at T6 have a TPTEF/TE < 25% at both T6 and T12.

CONFRONTO TRA GRUPPO DI CONTROLLO E GRUPPO IN STUDIO

Abbiamo confrontato il nostro gruppo di pazienti con un gruppo di controllo preso dalla letteratura [7], simile per peso, altezza ed età, e che aveva eseguito la stessa prova di funzionalità respiratoria. In particolare, abbiamo messo a confronto i pazienti sani con i pazienti dello studio (n 55) che avevano eseguito la prova di funzionalità respiratoria a T1 e che avevano compilato il questionario standardizzato dei wheezing a T12.

Abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa tra il valore medio di TPTEF/TE rilevato nel test a T1 del nostro gruppo di pazienti (24,22% ±8,1 DS) e il valore medio del TPTEF/TE del gruppo di controllo (34,0% ±7 DS).

Successivamente, abbiamo distinto i nostri 55 pazienti in base alla ricorrenza di wheezing a T12, notando che la differenza rispetto al TPTEF/TE medio del gruppo di controllo è più marcata in riferimento a quel gruppo di pazienti che riferiscono un numero di episodi di wheezing ricorrente (≥3) e che riportano un TPTEF/TE pari a 21,24 ±9,13 DS, inferiore a 25% e, dunque, indicativo di ostruzione delle basse vie aeree (Tabella 2).

Tab. 2: Confronto tra un gruppo di controllo [8] e il gruppo di pazienti (n55) che ha eseguito la curva TV-FV a T1 e il conteggio dei wheezing a T12.

Comparison between a control group [8] and the group of patients who performed TV-FV loop at T1 and counted T12 wheezing.

	TPTEF/TE %
GRUPPO DI CONTROLLO* 3,0 mesi (±1DS) (n=91)	34,0 (±7 DS)
PAZIENTI T1 3,6 mesi (±1,3 DS) (n=55)	24,22 (±8,1 DS)
WHEEZING 0 (n=36)	23,74 (±6,9 DS)
WHEEZING 1-2 (n=12)	26,73 (±9,21 DS)
WHEEZING ≥3 (n=7)	21,24 (±9,13 DS)

DISCUSSIONE

In questo studio è stato valutato il ruolo delle prove di funzionalità respiratoria nel primo anno di vita, attraverso l'esecuzione di una curva TV-FV in tempi definiti del follow-up. È stato osservato che i bambini che hanno episodi di wheezing nei mesi dopo l'infezione acuta delle basse vie respiratorie hanno una funzionalità polmonare ridotta rispetto ai bambini che non riferiscono wheezing e i bambini sani: la riduzione dei valori di questo parametro all'interno di un range patologico è indicativo di un intrappolamento sottostante di aria e di un'ostruzione delle basse vie aeree. Il valore medio di TPTEF/TE rilevato a T1 correla con il numero di episodi di wheezing ricorrente (≥ 3) a T12 e la differenza rispetto al valore medio del parametro del gruppo di controllo è statisticamente significativa. Tuttavia, resta ancora ignoto se la riduzione del calibro delle vie aeree sia una caratteristica congenita di alcuni pazienti più esposti all'infezione da bronchiolite o se sia una conseguenza diretta dell'infezione da RSV [9]. Nonostante ciò, possiamo comunque concludere che il monitoraggio della funzionalità polmonare nei bambini sintomatici si dimostra un possibile strumento per prevedere e potenzialmente prevenire le sequele respiratorie, aiutando ad indirizzare il bambino ad un approccio terapeutico adeguato.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia tutto il Consiglio Direttivo SIMRI e il Comitato Scientifico per l'opportunità e il premio ricevuto. Un ringraziamento particolare a tutto il Dipartimento Materno-Infantile del Policlinico Umberto I di Roma e ai Professori Fabio Midulla, Raffaella Nenna ed Enea Bonci per l'aiuto e il supporto continuo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Midulla F., et al. *Bronchiolitis clinics and medical treatment*. Minerva Pediatr. 2018 Dec;70(6):600-611
- (2) Bessa O.A., et al. *Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life*. J. Pediatr. (Rio J) 2014;90:190-6
- (3) Jartti T., et al. *The link between bronchiolitis and asthma*. Infectious disease clinics of North America 2005; 19: 667-89
- (4) Muglia C., et al. *Wheezing in Infancy: An Overview of Recent Literature*. Curr. Allergy Asthma Rep. 2017;17(10):1-6.
- (5) Martinez F.D., et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. The Group Health Medical Associates. New England Journal of Medicine 1995; 332:133-138
- (6) Leonhardt S., et al. *Novel Features for Automated Lung Function Diagnosis in Spontaneously Breathing Infants*. AIME 2007; 4594: 195-9.
- (7) Bains K.E.S., et al. *Infant tidal flow-volume parameters and arousal state*. ERJ Open Res. 2022;8(4):00163-2022
- (8) Qi Y.Y., et al. *Lung Function in Wheezing Infants after Acute Lower Respiratory Tract Infection and Its Association with Respiratory Outcome*. Chinese Medical Journal 2017; 130: 4-10.
- (9) Midulla F. *The wheezy legacy of infant bronchiolitis*. Thorax 2019; 74: 430-431.

Complicanze respiratorie di pazienti pediatriche affette da acondroplasia

Respiratory complications in children with achondroplasia

Veronica Fasoli^{*1}, Mara Lelii^{&2}, Lucia Cerrato¹, Marta Piotto¹, Agata Capodiferro¹, Adriano La Vecchia¹, Eleonora Cirilli¹, Barbara Madini¹, Antonella Gambadauro¹, Beatrice Andrenacci⁴, Francesca Maria Bedeschi³, Alessia Rocchi², Paola Marchisio², Maria Francesca Patria^{&2}

¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

²Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Pediatria Pneumoinfettivologia, Milano

³Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SSD Genetica Medica, Milano

⁴IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

*primo autore; &autore senior

Corrispondenza: Veronica Fasoli **e-mail:** veronica.fasoli@unimi.it

Riassunto: Nei bambini acondroplasi le complicanze respiratorie sono molto frequenti e rilevanti in termini di morbilità e mortalità. Si vuole, quindi, sottolineare l'importanza del follow-up pneumologico, comprendente lo studio del sonno, per identificare precocemente presenza e gravità di apnee ostruttive e/o centrali, e monitorare nel tempo l'efficacia degli interventi terapeutici.

Parole chiave: Acondroplasia, Bambini, Disturbi respiratori del sonno (DRS), Complicanze respiratorie

Abstract: *Respiratory complications are frequent in children with achondroplasia. We want to emphasize the importance of a regular pneumological follow-up, including sleep study, in order to early identify the presence and severity of obstructive and/or central apneas, and to monitor the effectiveness of therapies.*

Keywords: *Achondroplasia, Children, Sleep-disordered breathing (SDB), Respiratory symptoms*

INTRODUZIONE

L'acondroplasia è una condizione genetica rara causata da una mutazione nel gene codificante per il fattore fibroblastico di crescita 3 (FGFR3), la cui incidenza è stimata intorno a 1 su 10,000-30,000 nati vivi (1). Tra le manifestazioni extra-scheletriche è frequente un coinvolgimento respiratorio, con infezioni ricorrenti delle alte vie aeree, sindrome restrittiva polmonare, tracheo-bronco-laringomalacia e ipertensione polmonare. Si stima, inoltre, che un'elevata percentuale di pazienti acondroplasi (10% -93%) sia affetta da Disturbi Respiratori del Sonno (DRS), i quali costituiscono una delle principali cause di mortalità e morbilità (2). Le apnee di tipo ostruttivo (OSAS) sono determinate principalmente dall'ipoplasia del medio facciale, dall'appiattimento del profilo nasale con riduzione del calibro rino-oro-faringeo, dalla retrusione del mento, dall'ipertrofia adeno-tonsillare, dalla macroglossia relativa e dall'ipotonia dei muscoli delle vie aeree. La stenosi del forame dell'ipoglosso comporta inoltre una disfunzione motoria a carico delle alte vie aeree, che si aggiunge all'ipotonia globale e contribuisce alla compromissione respiratoria e all'insorgenza di OSAS. Il principale determinante delle apnee di tipo centrale sembra, invece, essere la stenosi del forame magno, che comporta compressione del midollo allungato in corrispondenza dei centri del respiro (3), correlandosi ad un aumentato rischio di morte improvvisa. La stenosi del forame occipitale è anche fattore di rischio per idrocefalo, che può, a sua volta, determinare apnee centrali per compromissione del drenaggio vascolare encefalico. Se non riconosciuti e trattati, i DRS portano a ipertensione polmonare, disordini neurocognitivi e squilibri metabolici, che complicano ulteriormente un quadro sindromico multisistemico. Secondo l'American Academy of Pediatrics (AAP) il *gold standard* per la diagnosi di OSAS è rappresentato dalla polisonnografia (PSG) (4), indagine complessa, poco diffusa sul territorio, che necessita di degenza ospedaliera. Stante questi oggettivi limiti, la poligrafia respiratoria (PG) domiciliare con monitoraggio dei soli parametri cardiorespiratori, senza valutazione dell'attività elettroencefalografica (EEG), viene considerata una metodica di screening valida e affidabile, sensibile e specifica nel sospetto di OSAS (rispettivamente 91% e 94%) (5). La prima opzione terapeutica in caso di riscontro di apnee correlate ad ipertrofia adeno-tonsillare consiste nell'intervento di adenotonsillectomia. Tuttavia, in alcuni casi possono persistere apnee ostruttive residue, che richiedono l'introduzione di supporti ventilatori non invasivi (CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*) in grado di mantenere la pervietà delle vie aeree superiori. Stante la complessità del quadro clinico, negli ultimi anni si è andata delineando la necessità di definire un protocollo operativo di follow-up che contempli le numerose criticità dei bambini acondroplasi, incluso l'aspetto respiratorio e lo studio dei DRS (6). Presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico) vige dal 2016

un Protocollo Diagnostico Terapeutico (PDTA) finalizzato alla standardizzazione del follow-up del bambino con acondroplasia e alla presa in carico da parte di diverse figure specialistiche, tra cui il pediatra pneumologo con competenze sui Disturbi Respiratori del Sonno.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio. Nello studio *Acondroresp2022* sono stati analizzati retrospettivamente i dati del follow-up pneumologico di 34 pazienti acondroplastici, seguiti presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano dal 2016 e indagati con almeno una PG al 30 aprile 2022. Sono stati analizzati i dati riguardanti l'aspetto respiratorio con particolare attenzione ai seguenti parametri poligrafici: indice di apnea/ipoapnea (AHI, *Apnea-Hypopnea Index*); indice di apnea/ipoapnea ostruttivo/mista (MOAHI, *Mixed Obstructive Apnea Hypopnea Index*), indice di apnea centrale (CAI, *Central Apnea Index*), SpO₂ media, SpO₂ minima.

Analisi statistica. Sono state condotte analisi descrittive del campione attraverso tabelle, con distribuzione di frequenza (numeri e percentuali) per le variabili categoriali e con valori medi e mediana per le variabili continue. Per il confronto dei parametri polisomnografici pre e post-intervento è stato usato il test di McNemar. Sono stati considerati significativi valori di *p-value* < 0,05.

RISULTATI

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 34 pazienti acondroplastici. Quindici bambini (44%) avevano, al momento dell'inserimento nello studio, un'età compresa tra i 0-5 anni, 15 (44%) tra i 6-10 anni, 3 (9%) tra i 11 e 15 anni e un caso (3%) tra i 16 e 17 anni (16 anni e 4 mesi). Dai dati anamnestici è emerso che 10/24 bambini (29,4%) presentavano una storia di infezioni respiratorie ricorrenti o wheezing e 3/34 pazienti (8,8%) avevano una diagnosi di sensibilizzazione allergica. Nove pazienti (26,5%) erano stati sottoposti nel corso della vita a prove di funzionalità respiratoria e 6 (17,6%) avevano necessitato di ventilazione non invasiva (CPAP). Analizzando i dati della prima poligrafia effettuata, emergeva che solo 2/34 bambini (6%) presentavano un AHI inferiore a 1, mentre 15/34 (46%) avevano un AHI compreso tra 1 e 4,9; 7/34 (21%) mostravano un AHI compreso tra 5 e 9,9 e i rimanenti 9 bambini (27%) presentavano AHI >10. Si è evidenziata una progressiva riduzione dell'età media all'esecuzione del primo studio poligrafico: nel 2016 l'età media di esecuzione dell'esame è stata di 7,8 anni, mentre nel 2022 i pazienti hanno eseguito la prima poligrafia ad un'età media di 1,5 anni. Nel campione analizzato, 16/34 bambini sono stati sottoposti a intervento di decompressione del forame magno, con un'età media di 20,9 mesi e una mediana di 13 mesi. Diciotto dei 34 bambini sono stati sottoposti a intervento di adenotonsillectomia, con un'età media di 50,8 mesi e una mediana di 36 mesi. Complessivamente nove bambini sono stati sottoposti unicamente ad intervento neurochirurgico, 11 unicamente a intervento otorinolaringoiatrico e 7 ad entrambi. Analizzando le poligrafie pre e post-operatorie dei pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico, si è registrato un valore medio di CAI pre-intervento di 3,4 eventi/h e post-intervento pari a 1,8 eventi/h (*p-value* 0,02) (Figura 1).

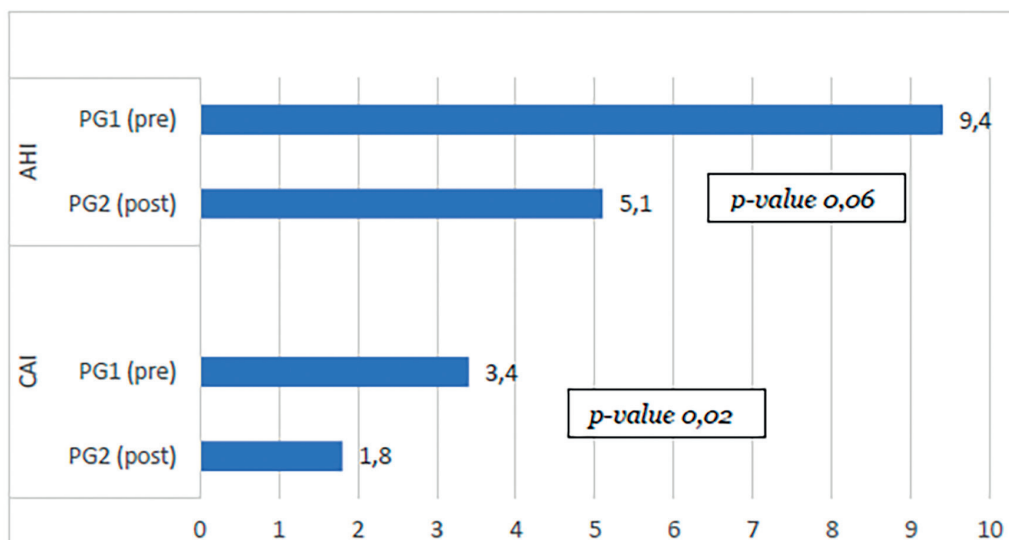


Fig. 1: Modifica dei valori di AHI e CAI pre e post-intervento NCH(9 pazienti).
Modification of AHI and CAI before and after neurosurgery (9 patients).

Anche in termini di AHI si è osservato un miglioramento a seguito dell'intervento NCH, con valore medio pre-operatorio di 9,4 eventi/h e post-operatorio di 5,1 eventi/h ($p\text{-value}=0,06$). Analizzando i dati poligrafici dei bambini sottoposti a intervento ORL riportati nel Figura 2, si è evidenziato un miglioramento significativo di MOAHI con valore medio pre-intervento pari a 9,2 eventi/h e un valore medio post-intervento di 1,7 eventi/h ($p\text{-value}=0,04$). Anche l'indice AHI ha subito una importante riduzione in seguito all'intervento ORL, con valore medio pre-operatorio di 10,4 eventi/h vs il valore medio post-operatorio di 2,6 eventi/h ($p\text{-value}=0,02$). L'indice CAI pre-operatorio è risultato pari a 1,2 eventi/h mentre il CAI post operatorio di 0,9 eventi/h.

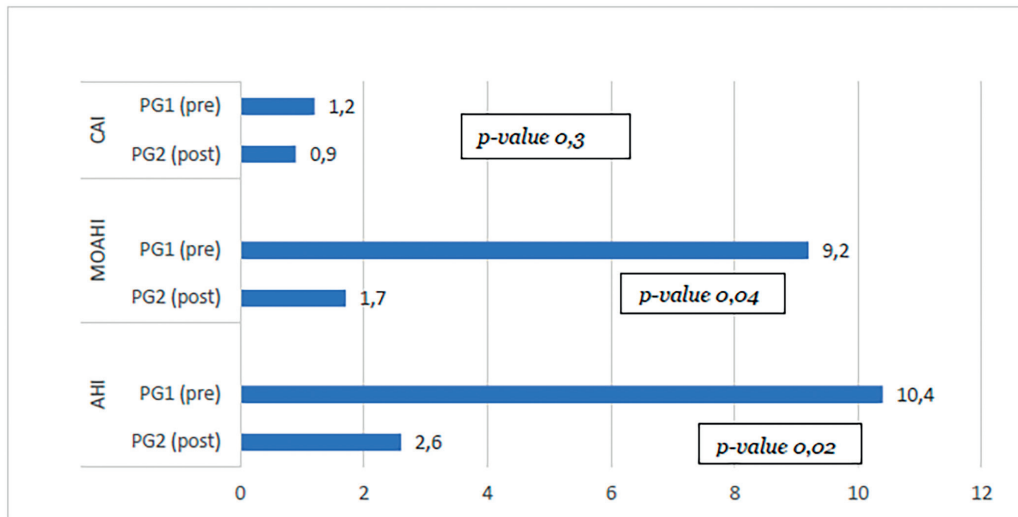


Fig. 2: Modifica dei valori di CAI, MOAHI e AHI pre e post-intervento ORL (11 pazienti).
Modification of CAI, MOAHI and AHI before and after adenotonsillectomy (11 patients).

In termini di SpO₂ (Figura 3) si è passati da un valore minimo di SpO₂ preoperatoria di 81% a un netto incremento a seguito dell'intervento ORL con SpO₂ minima post-operatoria pari a 89,2% ($p\text{ value} < 0,01$). La SpO₂ media pre-operatoria è risultata pari a 95,7%, con un leggero incremento in seguito all'intervento ORL (SpO₂ 96%).

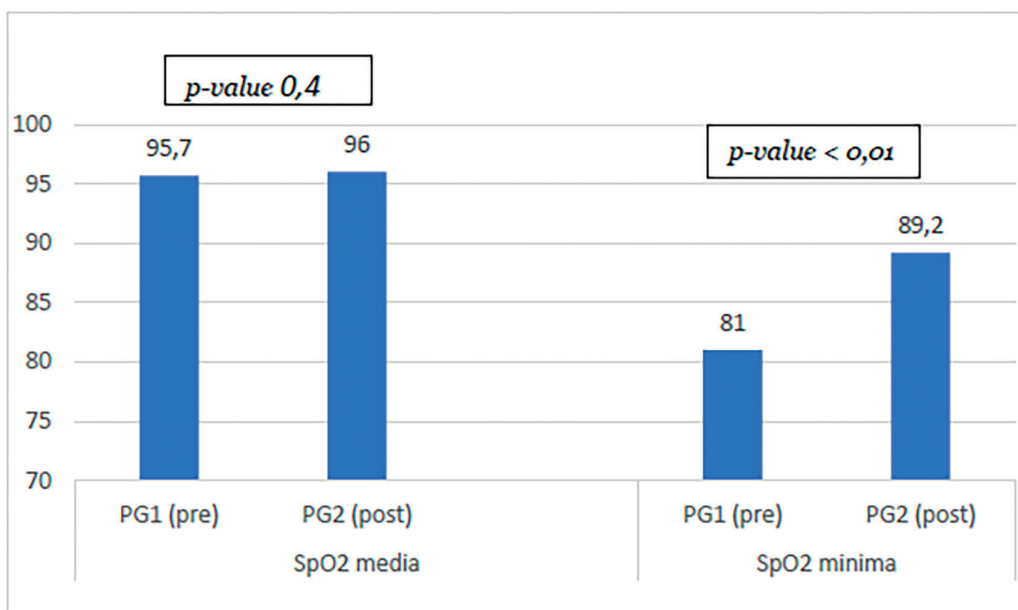


Fig. 3: Modifica dei valori di SpO₂ minima e media pre e post intervento ORL (11 pazienti).
Modification of average and minimum SpO₂ before and after adenotonsillectomy (11 patients).

DISCUSSIONE

Nei 6 anni di follow-up pneumologico di 34 pazienti pediatriche acondroplasiche sono emersi alcuni risultati degni di considerazione. Alla prima poligrafia il 94% dei pazienti risultava avere un AHI patologico (>1), dato in linea con i valori più alti riportati dalla letteratura che riporta un AHI patologico compreso tra il 22% e il 93% (7). Effettuare la prima poligrafia entro il primo anno di età, anche nei quadri asintomatici, si conferma essere un passaggio cruciale nel percorso di cura di questi bambini. Nel nostro campione l'età media alla prima poligrafia variava tra i 7 anni (nel 2016) e i 18 mesi (nel 2022), con l'evidente tendenza ad una maggiore precocità di indagine in linea con un'aumentata diffusione della metodica. Gli approcci chirurgici si sono riconfermati fondamentali nel management del bambino acondroplastico; nel nostro campione il 47,1 % dei pazienti era stato sottoposto a intervento NCH, dato leggermente più alto rispetto alla percentuale riportata in letteratura (25-40%). L'intervento è stato effettuato a un'età media di 20,9 mesi, inferiore rispetto alle raccomandazioni della letteratura (entro i 10 anni di vita), ma superiore rispetto a studi che riportano un'età media all'intervento di 13 mesi (8). Nella nostra casistica il 52,9% dei bambini aveva eseguito un intervento ORL, in accordo con la letteratura (30-47%) (8), ad una età media di 50,8 mesi.

I bambini sottoposti ad intervento NCH avevano indici AHI e CAI, dopo l'intervento, migliori rispetto al periodo preoperatorio e nei bambini sottoposti a intervento ORL si osservava un miglioramento importante di AHI e MOAHI, nonché un netto incremento della saturazione di ossigeno periferica minima. Questo dato dimostra la validità di tali interventi, fortemente sostenuti dagli studi in letteratura. Tuttavia, rimane necessario mantenere un costante follow-up, comprensivo di studi del sonno, perché un certo grado di malattia residua può persistere anche dopo l'intervento (nella nostra casistica il 45% dei bambini presentavano MOHAI >1 dopo l'adenotonsillectomia). Questo si correla probabilmente con la crescita ossea anomala tipica, l'ipoplasia facciale e l'ostruzione respiratoria tipica dell'acondroplasia (13). Come seconda linea di trattamento per OSAS, 6 pazienti dei 34 in studio sono stati posti in ventilazione non invasiva (modalità CPAP). Tale percentuale si conferma superiore (17,6%) rispetto all'utilizzo di CPAP riportato in letteratura (2,9%), ed è probabilmente riconducibile ad un intervento ORL eseguito nella nostra casistica ad un'età media superiore, e che ha richiesto l'utilizzo di una CPAP "a ponte" in attesa dell'intervento. Tre dei 18 bambini, sottoposti ad intervento ORL, hanno necessitato di ventilazione non invasiva anche dopo l'operazione; tuttavia, la compliance del bambino ha rappresentato il limite più rilevante nell'utilizzo della CPAP e per questo motivo tale supporto va considerato come seconda linea di trattamento dopo la chirurgia, in caso di OSAS residua o, transitoriamente, in attesa dell'intervento. Come riportato in letteratura, le infezioni respiratorie sono una delle principali complicanze pneumologiche dei pazienti acondroplastici; nel nostro campione è emerso che 10 dei 24 bambini (29,4%) avevano una storia di infezioni respiratorie ricorrenti delle alte vie aeree o di wheezing. In merito al quadro di sensibilizzazione allergica, solamente 3 dei 34 pazienti (8,8%) sono risultati positivi ai test allergologici.

Il nostro studio presenta alcuni limiti. Il disegno è di tipo retrospettivo, non tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno studio del sonno pre e post-intervento e il timing delle indagini può essere stato differente. Inoltre, alcuni pazienti hanno effettuato poligrafie presso altri centri e questo potrebbe aver prodotto, almeno in parte, discordanze nelle valutazioni dei dati. Infine, il campione studiato è numericamente limitato (34 pazienti) e si rendono quindi necessari studi prospettici più ampi per meglio comprendere la compromissione respiratoria e il ruolo dello studio del sonno nel follow up di questi pazienti.

CONCLUSIONI

Da questo lavoro si conferma per i bambini acondroplastici l'importanza dell'aspetto respiratorio, che includa una corretta valutazione e gestione dei DRS. I DRS in questi pazienti si inseriscono in un quadro multisistemico complesso, e l'intervento chirurgico nella maggior parte dei casi è migliorativo, ma non risolutivo della condizione. Diventa, quindi fondamentale un follow-up pneumologico a lungo termine, la stesura di protocolli standardizzati per uniformare i timing di esecuzione degli accertamenti, nell'ottica di garantire il miglior outcome respiratorio possibile ed evitare future complicanze.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Kubota T., *et al.* *Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia*. Clin. Pediatr. Endocrinol. 2020;29(1):25-42.
- (2) Piotto, M., *et al.* *Pediatric Sleep Respiratory Disorders: A Narrative Review of Epidemiology and Risk Factors*. Children. 2023, 10, 955.
- (3) Fremion A.S., *et al.* *Apnea as the sole manifestation of cord compression in achondroplasia*. J. Pediatr. 1984;104:398-401. 19.
- (4) Trotter T.T., *et al.* *Health supervision for children with achondroplasia*. Pediatrics. 2005;116(3):771-783.
- (5) Alonso-Álvarez M.L., *et al.* *Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children*. Chest. 2015;147:1020-1028.
- (6) White K.K., *et al.* *Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy*. Am. J. Med. Genet. A. 2016;170A: 42–51.
- (7) Sisk E.A., *et al.* *Obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: surgical and anesthetic considerations*. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1999;120(2):248-254.
- (8) Wright M.J., *et al.* *Clinical management of achondroplasia*. Arch. Dis. Child. 2012;97(2):129-134.

Andamento dei ricoveri per bronchiolite dopo il covid

Trend in hospitalizations for bronchiolitis after covid

Elettra Zuliani¹, Sergio Ghirardo¹, Nicola Ullmann², Alessandro Zago¹, Michele Ghezzi³, Marta Minute⁴, Barbara Madini⁵, Enza D'Auria³, Cecilia Basile³, Francesca Castelletti³, Federica Chironi⁶, Agata Capodiferro⁶, Beatrice Andreacci⁷, Francesco Maria Risso⁸, Salvatore Aversa⁸, Laura Dotta⁹, Antonella Coretti², Anna Chiara Vittucci², Raffaele Badolato⁹, Alessandro Amaddeo¹⁰, Egidio Barbi^{1,10}, Renato Cutrera²

¹Università di Trieste, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Scienze Umane, Trieste

²UOC Pneumologia e Fibrosi Cistica, Unità Operativa di Medicina del Sonno e Ventilazione a lungo termine, IRCCS Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

³Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano

⁴Ospedale Regionale Ca Foncello, Treviso

⁵S.C. Pediatria-Pneumoinfeziologia Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

⁶Dipartimento di Scienze Cliniche e di Salute Comunitaria, Università degli Studi di Milano

⁷Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa, Pisa

⁸Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia

⁹Dipartimento di Pediatria e Istituto di Medicina Molecolare "A. Nocivelli", Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, ASST Spedali Civili di Brescia, Università di Brescia, Brescia

¹⁰Istituto per la Salute Materna e Infantile IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Corrispondenza: Elettra Zuliani **e-mail:** elettra.zuliani@live.com

Riassunto: Le misure di contenimento del COVID hanno ridotto l'incidenza delle infezioni respiratorie nel 2020-2021, portando quasi alla scomparsa dei ricoveri per bronchiolite. L'allentamento di tali misure ha comportato un rebound: durante la stagione invernale 2022-2023 si è assistito ad un incremento del 75% del numero dei ricoveri per bronchiolite con conseguente aumento del 104% dei giorni di degenza; la patologia ha presentato un decorso più severo con maggior necessità di supporto respiratorio sia invasivo che non invasivo rispetto agli inverni precedenti.

Parole chiave: COVID, bronchiolite, supporto respiratorio, ricoveri.

Summary: COVID containment measures reduced the incidence of respiratory infections in 2020-2021, leading almost to the disappearance of hospitalizations for bronchiolitis. The easing of these measures led to a rebound: during winter season 2022-2023, the number of hospitalizations for bronchiolitis has increased by 75% with a consequent 104% increase of the hospitalization length; the disease presented a more severe course with greater need for both invasive and non-invasive respiratory support compared to previous winter seasons.

Keywords: COVID, bronchiolitis, respiratory support, hospitalizations.

INTRODUZIONE

La bronchiolite rappresenta la prima causa di ospedalizzazione nei bambini di età inferiore all'anno e la più comune infezione virale delle basse vie aeree nei paesi ad alto reddito (1).

Tale patologia è in larga misura causata dal virus respiratorio sinciziale (2) e, normalmente, presenta una stagionalità regione-specifica che in Italia vede il suo picco nei mesi compresi tra settembre e marzo, comportando un carico di lavoro (*burden*) rilevante (3) per i reparti di pronto soccorso e di degenza pediatrici, rendendo necessario l'impiego di supporti respiratori e il ricovero in unità di terapia intensiva pediatrica o neonatale nei casi più gravi (4).

Durante la pandemia SARS-COV-2, le misure di distanziamento sociale e l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale hanno portato ad una modificazione sostanziale della diffusione e della stagionalità dei virus respiratori, determinando una quasi completa scomparsa delle bronchioliti durante l'inverno 2020-2021 (5,6,7). Il progressivo allentamento di queste misure fino alla loro completa rimozione ha comportato nell'anno successivo un'insolita distribuzione stagionale dei ricoveri per bronchiolite con un picco precoce (8) rispetto a quello comunemente osservato, nonché un aumento del numero dei ricoveri stessi ai livelli pre-pandemici e un più frequente ricorso al supporto respiratorio (9). Questo studio si pone l'obiettivo di descrivere la severità e il *burden* ospedaliero della bronchiolite, confrontando le caratteristiche dei ricoveri per tale patologia verificatisi nella stagione epidemica durante il *lockdown* con quelli avvenuti successivamente alla sua cessazione.

MATERIALI E METODI

Questo è uno studio retrospettivo multicentrico coinvolgente sei ospedali italiani: IRCCS Istituto per la Salute Materno e Infantile Burlo Garofolo di Trieste, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma; Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi di Milano, ASST Spedali Civili di Brescia, Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Ospedale Regionale Cà Foncello di Treviso. Abbiamo esaminato retrospettivamente le cartelle cliniche di tutti i bambini di età inferiore all'anno ricoverati con diagnosi di bronchiolite tra il 1° settembre e il 31 marzo (stagione epidemica) di ogni anno successivo a partire dall'anno del *lockdown* (2020-2021).

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, età gestazionale, peso alla nascita e comorbidità. Abbiamo inoltre raccolto dati relativi a: risultati virologici dei pannelli molecolari multiplex PCR eseguiti su tamponi o aspirati nasali o faringei, data di ricovero e dimissione, ricovero in terapia intensiva e durata della degenza in terapia intensiva, necessità e giorni trascorsi in ossigenoterapia, naso cannule ad alti flussi (HFNC), supporto respiratorio non invasivo (NIV/CPAP) o invasivo (ventilazione meccanica, VM).

Abbiamo riportato le variabili discrete come numeri e percentuali. Le variabili continue distribuite normalmente sono state riportate come media e deviazione standard, mentre le variabili continue distribuite non normalmente sono state riportate come mediana con il primo e il terzo quartile. Abbiamo confrontato le varie stagioni invernali 2020-2021, 2021-2022 e 2022-2023 utilizzando l'ANOVA test. Abbiamo confrontato l'ultima stagione invernale (2022-2023) con quella precedente utilizzando il test Chi-quadrato per le variabili discrete e il test T di Student per le variabili continue. Abbiamo utilizzato il Log-rank test per l'analisi delle durate. Abbiamo considerato statisticamente significativi valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Numero di ospedalizzazioni, durata dei ricoveri e della degenza in terapia intensiva

Tra il 1° settembre 2022 e il 31 marzo 2023 nei sei ospedali sono stati ricoverati per bronchiolite un totale di 953 neonati, 563 nello stesso periodo nel 2021-2022, 34 nel 2020-2021.

Durante la stagione invernale 2022-2023 i pazienti hanno trascorso in ospedale una media di $7,2 \pm 6$ giorni di degenza, $5,7 \pm 4$ giorni nella stagione invernale 2021-2022, $5,3 \pm 4$ giorni nella stagione invernale 2020-2021. La durata del ricovero è stata significativamente più lunga nell'inverno 2022-2023 rispetto agli altri ($p < 0,001$).

Nell'inverno 2022-2023, 210 pazienti sono stati ricoverati in terapia intensiva per un totale di 1349 giorni, 122 pazienti (696 giorni) nell'inverno 2021-2022, 6 pazienti (17 giorni) nel 2020-2021. La percentuale di soggetti ricoverati e la durata della degenza in terapia intensiva non sono risultati differenti in modo statisticamente significativo.

Tab. 1: Numero di ricoveri in reparto e in terapia intensiva con relativa durata dell'ospedalizzazione. *Number and length of hospitalization and ICU admissions.*

	N° ricoveri	Durata ricoveri		N° TIP/TIN	Durata TIN/TIP	
	Pz n	Giorni media \pm SD	Giorni totali	Pz n (%)	Giorni media \pm SD	Giorni totali
2020-2021	34	5.3 ± 4	169	6 (18%)	2.8 ± 1.6	17
2021-2022	563	5.7 ± 4	3621	122 (22%)	5.7 ± 3.4	696
2022-2023	953	7.2 ± 6	7406	210 (22%)	6.4 ± 6.5	1349
p-value		$p < 0.001$		$p = 0.4$	$p = 0.068$	

Trend delle ospedalizzazioni

Applicando il Log-rank test, abbiamo notato un'anticipazione statisticamente significativa dei ricoveri per bronchiolite nella stagione invernale 2021-2022 ($p < 0,001$), con un raggiungimento più precoce del *plateau* di casi.

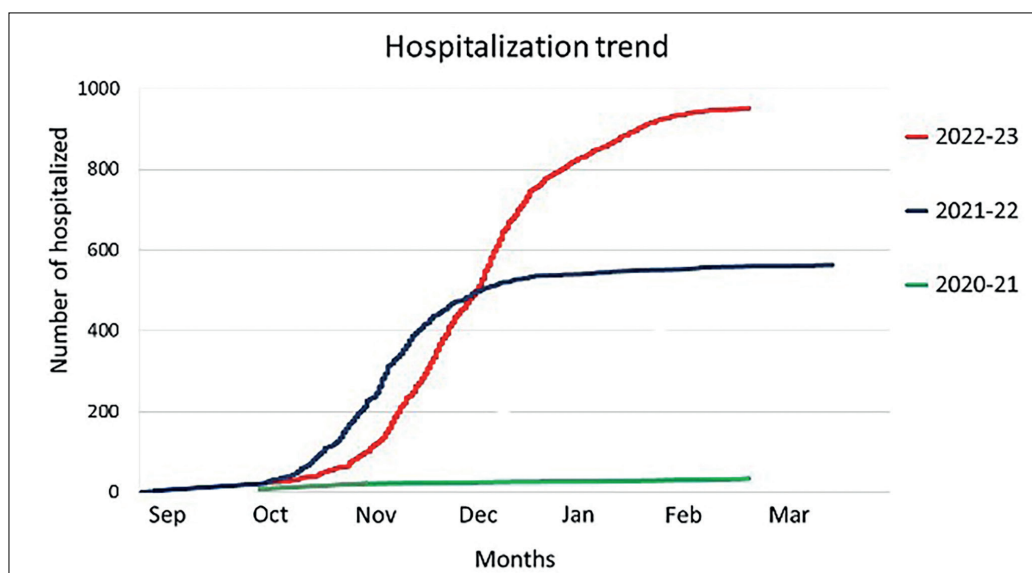


Fig. 1: Numero cumulativo di ricoveri per bronchiolite in ciascun anno dal 1° settembre al 31 marzo.
Cumulative number of hospitalizations for bronchiolitis every year from 1st September to 31st March.

Necessità di supporti respiratori

Il ricorso a HFNC, NIV/CPAP e VM è stato più frequente in modo statisticamente significativo nell'ultimo inverno rispetto ai precedenti ($p=0,001$ o $p<0.001$).

Tab. 2: Numero di pazienti necessitanti i diversi tipi di supporto respiratorio e durata degli stessi.
Number of patients requiring each type of respiratory support and duration of each of them

	Ossigeno bassi flussi		HFNC		NIV/CPAP		Intubazione	
	Pazienti n (%)	Giorni media \pm SD	Pazienti n (%)	Giorni media \pm SD	Pazienti n (%)	Giorni media \pm SD	Pazienti n (%)	Giorni media \pm SD
2020-2021	16 (47%)	3.6 \pm 3	10 (29%)	3.9 \pm 5	5 (15%)	2.0 \pm 1	0	NA
2021-2022	414 (73%)	4.6 \pm 3	300 (53%)	4.5 \pm 2	99 (18%)	4.0 \pm 3	6 (1%)	40.8 \pm 3
2022-2023	505 (53%)	4.4. \pm 3	585 (61%)	4.4 \pm 3	217 (23%)	3.7 \pm 2	38 (4%)	6.3 \pm 4
p-value	$p<0.001$	$p=0.18$	$p<0.001$	$p=0.59$	$p<0.001$	$p=0.29$	$p<0.001$	$p=0.71$

Risultati virologici

Nella stagione invernale 2022-2023 749/946 pazienti (79%) hanno avuto un tampone nasofaringeo positivo per RSV, 457/560 pazienti (81%) nel 2021-2022 e 3/34 pazienti (8%) nel 2020-2021; la prevalenza dell'RSV è stata statisticamente notevolmente inferiore durante la stagione invernale 2020-2021 ($p<0,001$). L'RSV è stato riscontrato insieme ad un altro virus o a più di un virus più frequentemente durante l'ultima stagione invernale (307 pari a 42% nel 2022-2023, 138 pari a 31% nel 2021-2022, 1 pari a 33% nel 2020-2021; $p=0,001$).

DISCUSSIONE

Questo studio descrive un marcato aumento del numero assoluto di ricoveri per bronchiolite durante l'ultima stagione invernale. Nello specifico, il numero di bambini ricoverati per bronchiolite nell'inverno 2022-2023 ha presentato un aumento del 70% rispetto alla stagione invernale 2021-2022.

Con tutta probabilità, tale fenomeno è stato ingaggiato dalla progressiva riduzione delle restrizioni precedentemente attuate per il contenimento della pandemia COVID, definitivamente abolite a partire dal 25 marzo 2022 in Italia.

Per quanto riguarda la severità delle bronchioliti, emerge che la percentuale di soggetti ricoverati in terapia intensiva, la durata della degenza e la necessità di supporto respiratorio hanno presentato un marcato aumento nell'ultimo anno, suggerendo una maggiore gravità del decorso della malattia. In

particolare, lo scorso inverno il numero di pazienti che hanno necessitato di intubazione è quadruplicato rispetto all'anno precedente. Gli HFNC sono stati utilizzati più frequentemente dell'ossigeno a bassi flussi (61% rispetto a 53%). La tendenza verso un approccio più aggressivo al trattamento della bronchiolite è stata recentemente dibattuta (9), delineando un trend attuale verso un più diffuso impiego di HFNC - nonostante i dati non univoci relativamente alla loro efficacia in questo contesto (10). Tale trend potrebbe essere dettato dalla maggiore disponibilità di supporto respiratorio avanzato al di fuori delle unità di terapia intensiva (11). Diversamente da quanto finora descritto in letteratura, però, il nostro studio ha mostrato un contestuale aumento del numero di pazienti che hanno necessitato di ventilazione meccanica e un prolungamento della durata delle degenze, fenomeni non spiegabili meramente in termini di maggior aggressività terapeutica, ma piuttosto suggestivi di un'effettiva maggiore severità della patologia stessa.

Al momento attuale ipotizziamo che alla base di questa maggiore severità vi sia un "debito immunologico" (12), derivante dalla marcata riduzione della circolazione dei virus respiratori durante la pandemia, con conseguente deficit dell'immunità protettiva sia diretta - tramite l'esposizione ai virus respiratori - che indiretta - mediante passaggio transplacentare degli anticorpi materni durante l'ultimo trimestre di gravidanza (13).

A sostegno di tale ipotesi si collocerebbe anche il riscontro dell'anticipazione della stagionalità epidemica del RSV, con un più precoce aumento delle ospedalizzazioni per tale infezione respiratoria e una altrettanto precoce riduzione del numero dei pazienti RSV positivi nel gennaio 2022, tale da comportare un periodo libero da RSV più prolungato, determinando un divario più ampio tra la possibile ultima infezione materna e il parto. Questo fenomeno potrebbe aver ridotto l'efficacia della protezione neonatale normalmente fornita dagli anticorpi materni per via transplacentare, causando un'immunizzazione passiva meno efficace dei neonati e favorendo così una presentazione più grave della malattia. Un altro elemento meritevole di attenzione è l'aumento delle coinfezioni registrato nell'ultimo inverno. I diversi virus respiratori si sono diffusi in una popolazione più suscettibile in ragione di una minor immunità adattativa. Tale fenomeno potrebbe aver favorito un'azione sinergica anziché competitiva tra i virus stessi (14), favorendo una maggior severità clinica della bronchiolite nei soggetti co-infetti.

CONCLUSIONI

Questo studio descrive un aumento significativo del numero di ricoveri per bronchiolite nella stagione invernale 2022-2023, con associato incremento drammatico dei giorni di degenza per tale causa; la patologia ha presentato un decorso più severo con maggiore necessità di ricorso a supporto respiratorio sia non invasivo che invasivo. A nostro parere tale maggiore severità non è giustificabile unicamente dal relativamente piccolo ulteriore aumento della prevalenza del RSV, né dal trend attuale verso una maggiore aggressività terapeutica. L'ipotesi di un debito immunologico pare al momento la più verosimile, nel cui contesto potrebbero aver svolto un ruolo importante le coinfezioni virali. Sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati e per verificare l'andamento della stagionalità della bronchiolite nei prossimi anni.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Dalziel S.R., et al. *Bronchiolitis*. *Lancet* (London, England). 2022;400(10349):392-406.
- (2) Meissner H.C., *Viral Bronchiolitis in Children*. Ingelfinger JR, ed. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(1):62-72.
- (3) Li Y., et al. *Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis*. *Lancet* (London, England). 2022;399(10340):2047.
- (4) Hansen C.L., et al. *Mortality Associated with Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the US, 1999-2018*. *JAMA Netw. Open.* 2022;5(2):1-14.
- (5) Di Mattia G., et al. *During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone?* *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(10):3106-3109.
- (6) Bardsley M., et al. *Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study*. *Lancet Infect. Dis.* 2023;23(1):56.
- (7) Ghirardo S., et al. *Delayed season's onset and reduction of incidence of bronchiolitis during COVID-19 pandemic*. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(8):2780-2781.

- (8) Redlberger-Fritz M., et al. *Respiratory syncytial virus surge in 2022 caused by lineages already present before the COVID-19 pandemic.* J. Med. Virol. 2023;95(6):e28830.
- (9) Ghirardo S., et al. *Increased use of high-flow nasal cannulas after the pandemic in bronchiolitis: a more severe disease or a changed physician's attitude?* Eur. J. Pediatr. 2022;181(11):3931-3936.
- (10) Moreel L., et al. *High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review.* Eur. J. Pediatr. 2020;179(5):711-718.
- (11) Mayordomo-Colunga J., et al. *Non-invasive ventilation practices in children across Europe.* Pediatr. Pulmonol. 2018;53(8):1107-1114.
- (12) Cohen R., et al. *Immune debt: Recrudescence of disease and confirmation of a contested concept.* Infect Dis. Now. 2023;53(2):104638.
- (13) Heath P.T., et al. *Group B streptococcus and respiratory syncytial virus immunisation during pregnancy: a landscape analysis.* Lancet Infect. Dis. 2017;17(7):e223-e234.
- (14) Wang W., et al. *Co-diffusion of social contagions.* New J. Phys. 2018;20(9):095001.

Il coinvolgimento del polmone nelle malattie sistemiche

Salvatore Michele Carnazzo^{1*}, Desirée Balconara¹, Laura Sciuto¹, Maria Papale¹, Sara Manti², Giuseppe Fabio Parisi^{1&}, Salvatore Leonardi^{1&}

¹UOC Broncopneumologia Pediatrica, AOU Policlinico – Catania, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

²Università degli studi di Messina, “G. Martino” Ospedale, Messina

*primo autore; &autore senior

Corrispondenza: Salvatore Michele Carnazzo **e-mail:** salvo.carnazzo@hotmail.it

INTRODUZIONE

Galeno, padre della medicina occidentale, individuò come organi nobili il cervello, il cuore e il fegato, relegando il polmone a un ruolo marginale. Di contro le attuali evidenze dimostrano che il polmone rappresenta un organo frequentemente interessato da malattie sistemiche in età pediatrica. Recenti stime della World Health Organization (WHO) suggeriscono come le più frequenti malattie sistemiche con riverbero sul sistema respiratorio siano rappresentate dall'obesità infantile e dalle malattie neuromuscolari, seguite dalla fibrosi cistica (FC) e dalle malattie del tessuto connettivo. Meno frequente risulta il coinvolgimento polmonare nelle immunodeficienze primarie e nelle malattie neoplastiche, spesso come effetto secondario del trattamento chemioterapico e/o per azione diretta della patologia di base. Con l'avvento della pandemia da SarsCov2 nel marzo 2020 si è assistito all'aumento in frequenza dei sintomi respiratori dovuti sia all'infezione acuta che alle complicanze, come il Long Covid. Da tali considerazioni si deduce la centralità del polmone nell'ambito delle malattie pediatriche sistemiche e come esso possa essere oggi annoverato tra gli “organi nobili”.

OBESITÀ ED APPARATO RESPIRATORIO

L'obesità infantile rappresenta la più frequente malattia sistemica ad esercitare effetti sul sistema respiratorio. L'accumulo di tessuto adiposo addominale e toracico altera la dinamica ventilatoria comportando una ridotta escursione diaframmatica, compliance del sistema respiratorio, della capacità funzionale residua (CFR) e in ultima analisi una riduzione della ventilazione alveolare e del tidal volume. L'alterazione delle proprietà elastiche della parete toracica, inficiando il corretto instaurarsi dei ponti di actina e miosina delle cellule muscolari lisce delle vie aeree, che in condizioni fisiologiche garantiscono la dilatazione bronchiale durante respiro a volume corrente (*deep inhalation effect*), comporta una restrizione delle vie aeree nel paziente obeso durante l'inspirazione profonda (Dixon A.E., *et al. Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):755-767.). Alcune evidenze suggeriscono come il pattern ostruttivo nel bambino obeso possa essere legato a una condizione definita “disanapsi”, ovvero una disomogenea crescita tra il parenchima polmonare e il calibro delle vie aeree, a favore del primo (Green M., *et al. J Appl Physiol* 1974; 37(1):67-74).

FENOTIPI RESPIRATORI E MALATTIE NEUROMUSCOLARI

Le malattie neuromuscolari agiscono sul sistema respiratorio a più livelli, coinvolgendo i centri nervosi deputati al controllo del respiro, il distretto muscolare e la parete toracica. È possibile individuare due fenotipi respiratori basati sul timing della comparsa della sintomatologia: un fenotipo con insufficienza respiratoria rapidamente progressiva e precoce sintomatologia e un fenotipo con insufficienza respiratoria lentamente progressiva con sintomi tardivi (Borrelli M., *et al. Pediatr Neonatol* 2023; 64(2):109-118). In particolare, la debolezza dei muscoli respiratori delle vie aeree superiori si traduce in aumentato rischio di inalazioni ricorrenti e di polmonite ab ingestis e l'inefficacia del meccanismo della tosse comporta una riduzione della clearance delle secrezioni bronchiali e aumento delle infezioni respiratorie. Inoltre, la debolezza dei muscoli inspiratori determina la riduzione della pompa ventilatoria con alterazione degli scambi gassosi. Recenti evidenze suggeriscono che il peggioramento della performance muscolare nel bambino con malattia neuromuscolare sia direttamente proporzionale al peggioramento dei parametri di funzionalità respiratoria e alla mortalità globale, rappresentando la prima evidenza di progressione della malattia.

MALATTIE RARE: FIBROSI CISTICA E MALATTIE DEL TESSUTO CONNETTIVO

Rispetto ai controlli sani, i neonati con screening positivo per FC presentano un aumento della frequenza respiratoria (Figura 2) anche in assenza di altre manifestazioni sintomatologiche (Korten I., *et al. J Cyst Fibros* 2019; 18(1):118-126). Tale dato è supportato da un aumento precoce del *Lung Clearance Index* nei pazienti FC rispetto ai controlli sani, a testimoniare una precoce disomogenea ventilazione polmonare. Allo stesso modo in alcune malattie del tessuto connettivo in età pediatrica (es. artrite idiopatica giovanile) le alterazioni delle prove di funzionalità respiratoria possono anticipare la sintomatologia sistemica. Inoltre, la sopravvivenza a lungo termine sia nella FC che nelle malattie del tessuto connettivo è inversamente correlata alla precocità dell'interessamento respiratorio.

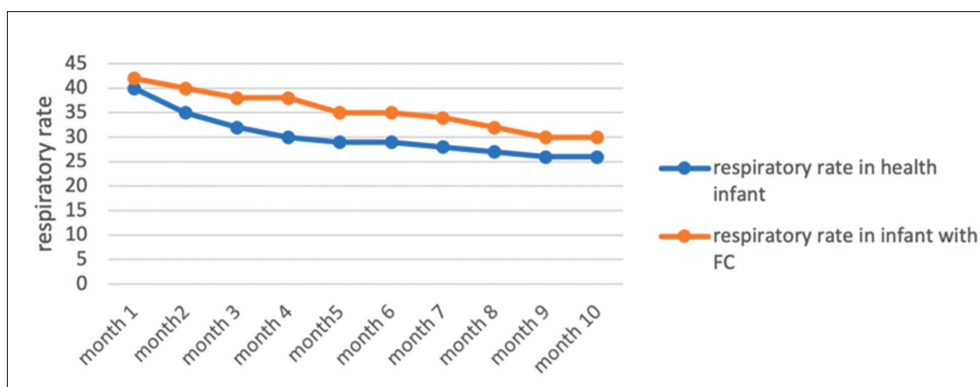


Fig. 1: Grafico modificato tratto da Korten I., *et al. J. Cyst. Fibros.* 2019; 18(1):118-126.

APPARATO POLMONARE E COVID-19

L'infezione da Sars-Cov-2 è decorsa generalmente in maniera paucisintomatica in età pediatrica. Il rischio di malattia grave e di ricovero in terapia intensiva è apparso più elevato nei pazienti di età inferiore a due anni con malattie polmonari pregresse, obesi o con malattie neurologiche. La persistenza di sintomi respiratori dopo la malattia acuta si manifesta nel 30% dei casi (Long Covid) e non è correlata alla gravità di malattia. Dati della letteratura non evidenziano alterazioni significative delle prove di funzionalità respiratoria a 3 mesi dall'evento acuto sebbene suggeriscano che alterazioni funzionali e strutturali polmonari abbiano una maggiore incidenza tra i 180 e i 360 giorni, sottolineando l'importanza del follow-up nel lungo periodo (Heiss R. *et al. Radiology.* 2023; 306(3):e221250).

L'IMPATTO DELLE MALATTIE RARE SUL POLMONE

L'insufficienza respiratoria rappresenta la prima causa di morte e ospedalizzazione in pazienti con malattie genetiche rare come le immunodeficienze primitive e le malattie metaboliche ereditarie. Le manifestazioni morbose più frequenti sono rappresentate da otiti, rinosinusiti, polmoniti, meno frequentemente bronchiectasie, ascessi polmonari, empiemi. Nelle malattie metaboliche ereditarie le manifestazioni respiratorie sono parte del quadro clinico e l'esordio può avvenire alla diagnosi o successivamente. Lo spettro di manifestazioni cliniche varia da malattia interstiziale polmonare, infezioni delle basse vie aeree, aspirazione cronica nelle vie aeree fino ad una ostruzione delle alte vie aeree. Nella prima infanzia, le neoplasie cerebrali e la leucemia acuta rappresentano cause frequenti di morbilità e mortalità respiratoria, in modo particolare le malattie respiratorie rappresentano le più frequenti complicanze a lungo termine e la prima causa di accesso in pronto soccorso. Un dato rilevante è rappresentato dalla riduzione della mortalità per malattia respiratoria nell'epoca della chemioterapia moderna (Parisi G.F., *et al. Pediatr Pulmonol* 2020; 55(12):3450-3456).

CONCLUSIONI

Il polmone rappresenta un organo frequentemente coinvolto nelle malattie sistemiche in pazienti pediatriche. Le malattie extra-polmonari possono condizionare la dinamica respiratoria a causa di alterazioni anatomiche sottostanti e/o interferenze funzionali. Sintomi e segni respiratori possono talora essere la prima espressione di una malattia sistemica, tali da ritardare la diagnosi della patologia di base. Dai dati presenti in letteratura si deduce che nei pazienti pediatriche con malattie sistemiche il declino della funzionalità polmonare globale sia correlata ad un aumento della morbilità e mortalità, configurandosi come indice di progressione nonché di peggioramento della patologia sottesa.

L'interessamento respiratorio nelle malattie da accumulo

Marta Piotto^{*1}, Lucia Cerrato¹, Antonella Gambadauro¹, Veronica Fasoli¹, Letizia Ciliberti¹, Youssra Belhaj¹, Agata Capodiferro¹, Mara Lelii², Barbara Madini², Alessia Rocchi³, Maria Francesca Patria^{&2}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano

²Fondazione IRCCS Ca' Granda, SC Pediatria Pneumoinfettivologia, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

³Fondazione IRCCS Ca' Granda, SC Pronto Soccorso Pediatrico, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

*primo autore; &autore senior

Corrispondenza: Marta Piotto **e-mail:** marta.piotto@unimi.it

INTRODUZIONE

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) sono un gruppo eterogeneo di patologie metaboliche ereditarie, caratterizzate da un difetto enzimatico nei processi di catabolismo di molecole complesse. L'accumulo del substrato non degradato causa una progressiva disfunzione cellulare con danno multiorgano. Trattandosi di patologie a decorso cronico e progressivo il quadro d'esordio è spesso sfumato e aspecifico, comportando un ritardo diagnostico. Talvolta è proprio l'interessamento tardivo di un singolo organo a rappresentare la chiave per la diagnosi. Il coinvolgimento respiratorio nelle LSD varia a seconda del tipo di molecola e del sito preferenziale di accumulo (vie aeree, parenchima polmonare) e riconosce per lo più tre meccanismi patologici:

- ostruzione delle vie aeree da accumulo e limitata mobilità della gabbia toracica (Mucopolisaccaridosi, MPS);
- debolezza muscolare e pattern restrittivo (malattia di Pompe, PD);
- patologia interstiziale da accumulo alveolare (Gaucher, Niemann-Pick).

La diagnosi precoce è importante in quanto per alcune forme è disponibile una terapia enzimatica sostitutiva (ERT) in grado di rallentare la progressione, senza però agire sul danno d'organo già instauratosi. In Italia lo screening metabolico neonatale non comprende le LSD, eccetto alcune regioni, nelle quali sono attivi progetti pilota di screening per alcune di queste (Fabry, Gaucher, PD, MPS I).

INTERESSAMENTO RESPIRATORIO NELLE MPS

I mucopolisaccaridi o glicosamminoglicani (GAG) sono componenti fondamentali del tessuto connettivo, con funzione di sostegno e regolazione dell'ambiente cellulare. Le MPS sono causate da accumulo di GAG a livello multisistemico. Sebbene siano distinti sette sottotipi, caratteristiche comuni a tutte le forme sono i dismorfismi facciali (tratti grossolani), le disostosi, la visceromegalia e il ritardo mentale. Il coinvolgimento respiratorio è riportato fino al 50-60% dei casi (Figura 1). L'aspetto cardine è un'ostruzione grave e progressiva delle vie aeree superiori e inferiori dovuta all'accumulo di GAG lungo le pareti dell'albero respiratorio e nei tessuti circostanti. Questa ostruzione è particolarmente critica nelle vie aeree superiori, dove l'accumulo di GAG nel tessuto linfatico porta a un'ipertrofia adenotonsillare (AT) severa, peggiorata dalla conformazione facciale caratteristica, che include zigomi prominenti, ispessimento di labbra e gengive, macroglossia, collo corto e radice nasale affossata. Il quadro è spesso complicato da ipoacusia trasmissiva secondaria a otiti effusive e deformità ossiculare. Il fenotipo clinico caratteristico è quello di un bambino che presenta un'ipertrofia AT grave, precoce (<2 anni) e, relativamente al tessuto adenoideo, recidivante al trattamento chirurgico. Le apnee ostruttive (OSAS) sono il disturbo respiratorio del sonno prevalente, colpendo il 70-95% dei pazienti; sono tuttavia descritte apnee centrali per compressione midollare cervicale e disfunzione dei centri regolatori del sonno. L'accumulo di GAG a livello laringo-tracheale provoca, inoltre, stenosi multilivello, peggiorate da una malacia di parete, presente fino all'87% dei casi, che può colpire qualsiasi tratto dell'albero respiratorio (Pires de Mello P., *et al.* *Diagnostics* 2020; 10:37). Il danno alle pareti delle piccole vie aeree porta a un quadro ostruttivo distale con ridotta clearance mucociliare e predisposizione a infezioni polmonari ricorrenti. Le anomalie descritte possono essere aggravate da deformità strutturali di parete toracica, come cifoscoliosi e *pectus carinatum*, e dalla visceromegalia, che compromettono la fisiologica espansione toracica e contribuiscono ad una sindrome restrittiva, anche severa. L'associazione di OSAS con sindrome restrittiva espone al rischio di ipoventilazione notturna e tali dati evidenziano l'importanza

di uno screening precoce. La ERT non ha una significativa efficacia sull'ipertrofia AT o sulle deformità cartilaginee delle vie aeree, ma sembra stabilizzare, almeno nei primi anni, la funzione polmonare, specie se iniziata precocemente. Tuttavia, nel lungo termine, i parametri spirometrici tendono a peggiorare anche in chi è stato sottoposto a regolare terapia (Parini R., *et al.* Int. J. Mol. Sci 2020;21:2975).

INTERESSAMENTO RESPIRATORIO NELLA PD

La PD è causata dal deficit dell'enzima lisosomiale α -glucosidasi acida, che scinde il glicogeno in glucosio. Tale difetto comporta non solo un accumulo di glicogeno ma anche un deficit energetico derivante dal suo mancato utilizzo. La forma "early-onset" si manifesta con interessamento cardiaco (cardiomiopatia ipertrofica), ad esito fatale nei primi anni di vita, se non riconosciuta. La forma "late-onset" è, invece, caratterizzata dal coinvolgimento prevalente di muscoli scheletrici prossimali e respiratori (inspiratori, espiratori, bulbari), oltre a cuore, neuroni e fegato, con gravità dipendente dall'attività enzimatica residua. Il coinvolgimento respiratorio è, in questa forma, sovrapponibile a quello di una malattia di tipo neuromuscolare, ma, a differenza delle forme neuromuscolari classiche, nella PD il coinvolgimento del diaframma è precoce e quello della muscolatura espiratoria, con deficit della tosse, è tardivo e successivo al deficit inspiratorio (Gaeta M., *et al.* Mol. Genet. Metab. 2013;110:290-6). Il deficit di pompa dei muscoli inspiratori e del diaframma porta a un quadro di ipoventilazione e sindrome restrittiva ingravescente. La cifoscoliosi può aumentare il carico respiratorio, precipitando l'ipoventilazione alveolare. Il declino della funzione respiratoria, che inizia con un'ipoventilazione notturna, può successivamente estendersi alle ore diurne, con crescente dipendenza dal supporto ventilatorio, fino a insufficienza respiratoria terminale, che è la prima causa di morte (Fauroux B., *et al.* Front. Pediatr. 2020;8:482). Inoltre, il coinvolgimento dei muscoli bulbari (facciali, faringei e laringei) comporta collasso delle vie aeree superiori in sonno (OSAS nel 30% dei casi) e disfagia, con aumentato rischio di sindrome da aspirazione (Figura 2). Il follow-up respiratorio con la misurazione della forza dei muscoli respiratori (MIP-MEP), dei volumi polmonari (Capacità Vitale con stima del *Postural Drop*; patologico se caduta CV seduto-supino >25%) e lo studio del sonno e della deglutizione, sono fondamentali per monitorare la progressione di malattia e valutare il *timing* di un supporto ventilatorio o di una PEG. Come per le MPS, anche nella PD, la ERT, disponibile dal 2006, è in grado di rallentare, ma non di arrestare, il progressivo declino della funzionalità respiratoria.

INTERESSAMENTO RESPIRATORIO NELLE LIPIDOSI

Le malattie di Gaucher (GD) e di Niemann-Pick (ASMD) sono caratterizzate da disfunzione dei macrofagi, il cui accumulo a livello polmonare comporta un quadro di interstiziopatia. L'interessamento polmonare è molto raro nella GD, ma può essere complicato da ipertensione polmonare e sindrome epatopolmonare secondarie all'infiltrazione vascolare di macrofagi patologici. Nella ASMD l'interstiziopatia si manifesta prevalentemente in età adulta con sintomatologia ingravescente. L'analisi del liquido di lavaggio broncoalveolare e la biopsia polmonare possono essere diagnostiche rilevando la presenza di cellule schiumose/macrofagi. Nella GD la ERT sembra essere poco efficace per scarsa capacità di penetrazione nel polmone, mentre nella ASMD sono in corso trial clinici su adulti sulla prima ERT (olipudase-a) (Borie R., *et al.* Eur. Respir. Rev. 2021;30:200363).

CONCLUSIONI

Le LSD presentano un coinvolgimento respiratorio eterogeneo e una diagnosi precoce, auspicabilmente neonatale, riveste un ruolo cruciale. Il pediatra pneumologo può essere determinante nel processo diagnostico oltre che giocare un ruolo fondamentale nel follow-up, spesso complicato dalla carenza di protocolli standardizzati e dalle difficoltà dei pazienti a eseguire i tradizionali test di funzionalità polmonare per le comorbidità associate. Attenzione va posta allo studio della funzionalità respiratoria, del sonno e, in caso di malattia muscolare, della deglutizione. Un follow-up a lungo termine sarà necessario per comprendere l'impatto della ERT sulla funzionalità respiratoria.

MPS	Ostruzione vie aeree superiori	Ostruzione vie aeree inferiori	Malattia polmonare ostruttiva/restrittiva
I (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)	+++	+++	+++
II (Hunter)	+++	+++	++
III (Sanfilippo)	minima	minima	minima
IV (Morquio)	++	+	+++
VI (Maroteaux-Lamy)	+++	+++	++
VII (Sly)	+++	+++	++
IX (Ialuronidasi-1)*			

Fig. 1: Interessamento respiratorio nelle MPS.

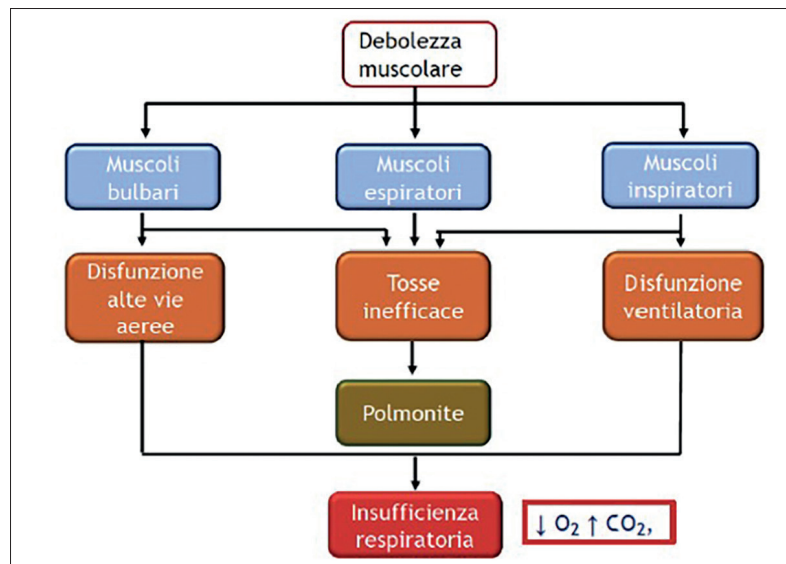


Fig. 2: Interessamento respiratorio nella PD.

Le cure palliative nei bambini medicalmente complessi

Elisabetta Bignamini

Già Direttore SC Pneumologia Pediatrica, AOU Regina Margherita, Torino

E-mail: elisabetta.bignamini@gmail.com

INTRODUZIONE

Le Cure Palliative Pediatriche (CPP), già nella definizione riportata dal documento WHO-IASP del 1998, “attiva presa in carico globale del corpo, della mente e dello spirito del bambino, che comprende il supporto attivo alla famiglia”, includevano il concetto di complessità, implicito nella descrizione della connessione, relazioni, tra i diversi bisogni della persona presa in carico.

La complessità può infatti essere definita come composta da diversi elementi, che tessono relazioni tra loro, costituendo così una nuova realtà, differente dai singoli elementi che la costituiscono, che risultano però determinanti nel definirla (Bellavite e M Zatti. Il paradigma della complessità nelle scienze e in Medicina Salute 1996.)

Si è quindi passati, negli ultimi anni, sempre più da una medicina che si occupava di patologie “complicate” a quella attuale, ove emerge la complessità della persona assistita, che assorbe elevate risorse cliniche, sociali, assistenziali ed economiche.

COMPLESSITÀ CLINICA E CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE

La complessità clinica assistenziale è descritta dai bisogni globali e complessi della persona, minore di età, eleggibile alle CPP e della sua famiglia e dalle interazioni tra questi, l'equipe multidisciplinare e interdisciplinare, la società civile e religiosa e, in generale, il contesto in cui vive.

Oggi un esempio di bambino/a con patologia complessa, può essere rappresentato, da una persona con patologia non guaribile, come una sindrome genetica o metabolica grave, una insufficienza respiratoria in ventilazione attraverso tracheostomia o per via non invasiva, una paralisi cerebrale o patologia neurologica epilettogena.

Questo bambino/a richiede le cure di più specialisti, un coordinamento delle cure stesse e della “care” da parte di una figura sanitaria, programmi di riabilitazione, terapie farmacologiche continue, sostegno nutrizionale, assistenza da parte di un caregiver esperto H24, 7/7, il coinvolgimento dei servizi territoriali sanitari sociali e scolastici, il sostegno psicologico ai fratelli, il sostegno ai caregiver familiare per impedire il burn out...

Nella Figura 1 sono rappresentate le caratteristiche dei bambini medicalmente complessi (*Children with Medical Complexity, CMC*).

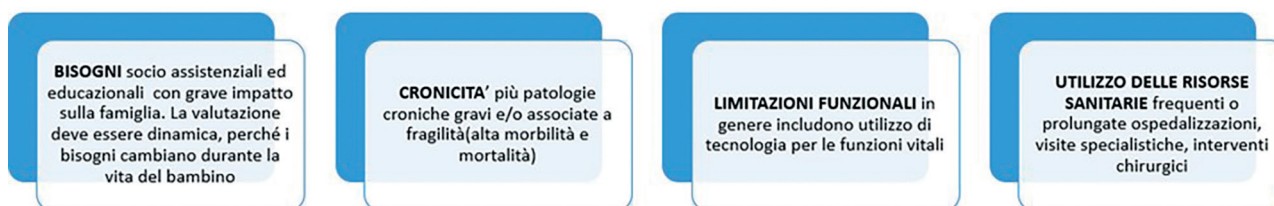


Fig. 1: CMC (mod da Cohen E., et al. Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives. Pediatrics. 2011;127(3):529-38.).

Si è cercato, negli anni, di ricondurre in classificazioni le patologie croniche complesse, raggruppandole per caratteristiche, con l'evidente scopo di fornire strumenti trasversali, per l'identificazione di questa popolazione nei diversi setting assistenziali.

La *Complex Chronic Condition (CCC)* (Feudtner C., et al. BMC Pediatr. 2014;14(1):199.), per esempio, include diagnosi di situazioni cliniche che si ritiene perdurino almeno nei 12 mesi successivi, che coinvolgono diversi organi o apparati oppure anche solo 1, ma che richiede alta specializzazione ed ospedalizzazione in sedi di terzo livello.

Il *Pediatric Medical Complexity Algorithm* (PMCA) (Simon T.D., *et al*, Acad. Pediatr. 2018;18(5):577.) valuta invece, come criterio di inclusione uno dei seguenti:

- significativa patologia cronica che coinvolge 2 o più organi/apparati;
- patologia progressiva, associata a deterioramento dello stato di salute e della aspettativa di vita;
- patologia associata con dipendenza da tecnologia che perdura da almeno 6 mesi;
- patologia metastatica o tumorale progressiva (esclusi pazienti in remissione da >5 anni).

PRINCIPALI STRUMENTI DI RACCOLTA DEI BISOGNI ASSISTENZIALI IN CPP

Le CPP offrono degli strumenti di raccolta “sistematica” dei differenti bisogni, in modo da non correre il rischio di far prevalere uno spontaneismo assistenziale, che non porta ad una risposta efficace e rischia di trascurare aspetti importanti della cura e della “care”.

I due principali strumenti a disposizione per la raccolta dei bisogni in CPP, sono riportati di seguito

AccaPed:Scala di Accertamento dei Bisogni Clinico Assistenziali Complessi in Pediatria.

AccaPed è una scala validata, introdotta da centro di CPP e Terapia del dolore di Padova.

È composta da dieci aree cliniche: respirazione, alimentazione, crisi convulsive o alterazione dello stato di coscienza, cute e integrità tissutale, stato di mobilità, comunicazione, sonno e riposo, continenza ed evacuazione, somministrazione di farmaci. Una ulteriore area contiene la valutazione della probabilità di eventi che possano minare la vita del bambino.

L'attribuzione dei vari punteggi definisce i bisogni, la gravità degli stessi, la loro importanza nella gestione e l'eleggibilità del bambino e della bambina alle CPP di Base, Generali o Specialistiche.

Un minore, indipendentemente dalla età è idoneo alle CPP Specialistiche se il punteggio finale della scala $> / = 50$ (Lazzarin, P. *et al*. “A Tool for the Evaluation of Clinical Needs and Eligibility to Pediatric Palliative Care: The Validation of the ACCAPED Scale.” *Journal of Palliative Medicine*. 2021;24 (2) : 205-210.)

Papas Scale: *Paediatric Palliative Screening Scale*

La PaPaS scale è una scala numerica in corso di validazione in lingua italiana, introdotta dalla University Children Hospital di Zurigo nel 2013, che permette di valutare i bambini, le bambine e gli adolescenti in età compresa tra 1 e 19 anni, che presentino una patologia inguaribile.

È suddivisa in 5 campi, che vengono definiti domini;

- la traiettoria della malattia e l'impatto sullo stile di vita, con attenzione alla limitazione nelle attività quotidiane e ai ricoveri ospedalieri;
- gli effetti terapeutici e collaterali delle terapie somministrate per la patologia di base;
- l'analisi della sintomatologia complessiva : difficoltà di gestione , invalidità, sintomi refrattari e stress indotto nei familiari;
- i bisogni del paziente e della famiglia;
- la stima della aspettativa di vita (“non sarei sorpreso se questo paziente morisse entro i 6 mesi”).

Un punteggio ≥ 25 , pone l'indicazione all'inserimento del bambino/a/adolescente e della sua famiglia in un programma di cure palliative pediatriche specialistiche.

L'analisi dei bisogni complessivi del nucleo familiare, in CPP, si rivolge, ovviamente, anche ai genitori/caregiver. Esistono test specifici finalizzati a valutare lo stress derivante dalla cura e dalla care ed anche l'empowerment dei caregiver e dei pazienti stessi. A mero titolo di esempio, ricordiamo il *Parenting Stress Index* (PSI) e *Family Empowerment Scale* (FES) (Lazzarin P., *et al*. “Strumenti per l'analisi dei bisogni assistenziali in cure palliative pediatriche” *Riv. It. Cure Palliative* 2021;23(1):36-40.)

Molto risalto, in CPP, nei CMC, si dà alla valutazione dell' “empowerment” considerato nella accezione letterale “La conquista della consapevolezza di sé e del controllo sulle proprie scelte, decisioni e azioni, sia nell'ambito delle relazioni personali sia in quello della vita politica e sociale.” (Oxford Languages dizionario)

COORDINAMENTO DELLA CARE

Le CPP hanno l'obiettivo di assicurare la migliore qualità della vita al minore ed alla sua famiglia, attuando piani di assistenza precoce nei pazienti eleggibili, ossia con malattia inguaribile e bisogni complessi. È stato riportato come il coordinamento della “care” sia uno dei capisaldi per la gestione di CMC in CPP.

Una risposta coordinata della care in CPP, è stata descritta migliorare la qualità della vita del paziente e della sua famiglia, in quanto porta ad una riduzione della gravità e del numero delle riacutizzazioni,

del dolore misurati e del “burden” del caregiver, aumentando il tempo trascorso fuori dall’ospedale e migliorando lo stato funzionale generale.

Il coordinamento della care deve coinvolgere la famiglia, richiede che l’equipe curante sia solida e ben strutturata, con identificazione di ruoli e responsabilità e comporta un processo di apprendimento progressivo, da un lato dei bisogni del bambino e della famiglia, che possono quindi modificarsi nel tempo, dall’altro dei percorsi da seguire, nell’ambito del sistema socio-sanitario, per rispondere ai bisogni stessi (de Banate M.A., *et al.* Curr. Opin. Pediatr. 2019, 31:575–582. e Jacobs S., *et al.* BMJ Paediatrics Open. 2023;7:e001866.).

IN CONCLUSIONE

Le CPP costituiscono un approccio globale all’assistenza del minore con patologia inguaribile, inclusivo della valutazione e presa in carico di aspetti fisici e di patologia, emozionali, sociali e spirituali, focalizzandosi sul miglioramento della qualità della vita del bambino/a e della sua famiglia.

I due elementi fondamentali per la presa in carico, nell’ambito delle CPP di un minore con patologia complessa, sono rappresentati da una attenta analisi dei bisogni e dal coordinamento della care.

Abbiamo il «dovere» di affrontare questo tema e proporre soluzioni, che siano sistematiche, eque e ripetibili.

Asma grave e comorbidità

Beatrice Andrenacci, Giulia Roberto, Amelia Licari

Unità di Pavia, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Corrispondenza: Amelia Licari **e-mail:** amelia.licari@unipv.it

Definite come “una o più condizioni che si verificano in concomitanza con un’altra malattia” (Bardin P.G., *et al. Med. J. Aust.* 2018;209:S11–7), le comorbidità sono estremamente frequenti nell’ambito dell’asma grave, seppur ancora ampiamente sottostimate. Il loro impatto in termini di controllo dei sintomi e di qualità di vita è ben noto, senza contare il rischio di esporre i pazienti a terapie non necessarie a causa di mis-diagnosi (Bardin P.G., *et al. Med. J. Aust.* 2018;209:S11–7). La recente creazione di database multicentrici sia internazionali che nazionali (es. il database Asma Grave della SIMRI) è estremamente utile al fine di ottenere dati epidemiologici aggiornati sulla prevalenza delle comorbidità asmatiche in pediatria. Oltre all’indubbia correlazione epidemiologica, in letteratura sono state fornite molte prove a sostegno dell’esistenza di meccanismi patogenetici comuni tra l’asma e le sue comorbidità. Un recente studio italiano monocentrico e trasversale ha documentato la presenza di comorbidità in quasi il 90% di un campione di 508 soggetti asmatici (età 5-17 anni), con una presenza di sole comorbidità respiratorie nel 37% dei casi e di comorbidità sia respiratorie che extra-respiratorie in un ulteriore 40% (Fasola S., *et al. Children (Basel).* 2022;9(7):1001). Lo stesso studio ha evidenziato la presenza di alcuni fattori di rischio favorevoli lo sviluppo di comorbidità, quali il sesso femminile, la presenza di anamnesi familiare materna per asma, e l’esposizione precoce a muffe e al fumo passivo (Fasola S., *et al. Children (Basel).* 2022;9(7):1001).

Guardando alle comorbidità respiratorie, come confermato dallo studio multicentrico e trasversale italiano Control’Asma, la rinite allergica risulta la comorbidità asmatica più frequente (87.9% di 471 pazienti pediatrici) (Tosca M.A., *et al. Children (Basel).* 2020 May 7;7(5):43). La correlazione tra asma e rinite è documentata sin dai primi anni 2000, quando è stato introdotto il concetto di “united airway disease”: una teoria secondo la quale lo stato di malattia delle vie aeree superiori influenza le vie aeree inferiori non solo per una questione di contiguità anatomica, ma anche per complessi fattori funzionali quali il riflesso naso-bronchiale, l’iperreattività secondaria a post-nasal drip, e una comune immunodisregolazione linfocitaria (Licari A., *et al. Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Anche per quanto riguarda l’associazione tra asma e rinosinusite cronica sono stati recentemente riconosciuti meccanismi infiammatori e di rimodellamento comuni sia alle alte che basse vie aeree, che a partire dal danno epiteliale portano in ultima analisi all’attivazione della transizione epitelio-mesenchimale (Licari A., *et al. Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). L’utilizzo di questionari validati per la valutazione della rinite e rinosinusite quali il Control of Allergic Rhinitis and Asthma test in kids (CARATkids) o il Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) può essere utile come test di screening per avviare questi pazienti a terapie personalizzate, quali l’immunoterapia specifica in caso di concomitante asma e rinite allergica o l’anti recettore dell’interleuchina 4 (IL-4R) negli adulti con rinosinusite cronica con poliposi nasale non responsivi ai tentativi di bonifica chirurgica.

Le alterazioni del pattern del respiro sono un’altra significativa comorbidità asmatica, dovuti a una disfunzione del diaframma e dei restanti muscoli respiratori. Tale condizione, più frequente nelle ragazze, negli adolescenti e nei soggetti obesi, deve essere sospettata in caso di esordio improvviso di dispnea e iperventilazione associati a uno stress emotivo e a una tipica disproporzione tra la gravità dei sintomi riferiti e i reperti identificabili all’esame obiettivo. L’attenta osservazione del pattern del respiro eventualmente supportata dalla valutazione degli scambi gassosi può rapidamente aiutare a identificare tali quadri, da destinare alla riabilitazione respiratoria fisioterapica (Licari A., *et al. Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Anche l’ostruzione laringea inducibile - caratterizzata da un’adduzione paradossa intermittente delle corde vocali durante l’inspirazione a seguito di trigger emotivi o ambientali - porta spesso a una mis-diagnosi di asma, per lo sviluppo di dispnea acuta e ostruzione al flusso respiratorio. Il riscontro di una curva inspiratoria appiattita alla spirometria può essere fortemente suggestivo, ma la diagnosi richiede l’esecuzione di una laringoscopia, possibilmente dinamica. Pertanto, soggetti con stridor inspiratorio scarsamente responsivo ai trattamenti antiasmatici devono essere inviati all’attenzione dei colleghi ORL, al fine di escludere tale comorbidità (Licari A., *et al. Expert Rev.*

Respir. Med. 2023;17(1):1-13). Non va dimenticato inoltre il ruolo di comorbidità a carico delle basse vie aeree – quali le bronchiectasie e le manifestazioni respiratorie fungine. Le bronchiectasie sono dilatazioni croniche e irreversibili dei bronchi, associate ad alterazioni della clearance muco-ciliare e rimodellamento delle vie aeree. L'identificazione di segni radiologici diretti e indiretti alla TC torace in soggetti asmatici che lamentino tosse cronica produttiva muco-purulenta e infezioni respiratorie ricorrenti consente di indirizzare rapidamente questi pazienti ad eventuali terapie aggiuntive (come agenti inalatori iperosmolari, fisioterapia respiratoria, macrolidi orali). Le manifestazioni respiratorie fungine includono invece molte differenti entità – dalla rinosinusite fungina allergica fino all'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA). Tali patologie dovranno essere sospettate in presenza di tosse produttiva con malessere generale, calo ponderale, febbre, emottisi e soprattutto la presenza di tappi di muco nerastri contenenti ife fungine – la più specifica delle stigmati di tali patologie. L'avvio di una terapia steroidea sistemica a lungo termine con lento *decalage* rappresenta il cardine terapeutico dell'ABPA. Di contro, l'associazione di antifungini sistemici come agenti *steroid-sparing* resta particolarmente controversa in pediatria e l'utilizzo di farmaci anti-immunoglobuline E (IgE) è promettente ma attualmente ancora in studio (Licari A., et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13).

Per quanto riguarda le comorbidità extra-respiratorie, l'utilizzo di anti-IgE è oggetto di studio anche per quanto riguarda i soggetti affetti concomitantemente da asma e allergia alimentare IgE mediata (Licari A., et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Oltre a mimare talora i sintomi d'asma, le allergie alimentari IgE-mediate si associano notoriamente a un maggior rischio di riacutizzazioni respiratorie gravi e di reazioni anafilattiche, per cui nei casi di asma moderato-grave non controllato associato ad allergia alimentare anche lieve è mandatoria la prescrizione di auto-iniettori di adrenalina a domicilio (Licari A., et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Nonostante sia stata in passato evidenziata una correlazione da reflusso gastro-esofageo e frequenti riacutizzazioni asmatiche (Denlinger L.C., et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017;195(3):302-313), studi recenti non hanno confermato una correlazione tra reflusso e *outcome* dell'asma, per cui l'utilizzo di inibitori di pompa protonica in presenza di sospetto reflusso gastro-esofageo non è indicata ai fini di un miglior controllo dell'asma (Licari A., et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). Di contro, l'interrelazione tra asma e obesità – sulla base di complessi fattori genetici, immunologici, infiammatori, metabolici, ormonali e meccanici – è confermata nell'ambito di numerosi studi clinici, senza dimenticare l'effetto confondente del decondizionamento all'esercizio fisico e la presenza alterazioni specifiche della funzionalità respiratoria (“disanapsi”) nei casi di obesità a esordio precoce (Licari A. et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023;17(1):1-13). La promozione di una dieta sana e di minor sedentarietà ha un effetto benefico sul controllo dell'asma in questi soggetti, che spesso presentano una flogosi bronchiale neutrofilica e steroide-resistente. Infine, l'alta prevalenza di sintomi ansiosi e depressivi sia negli adolescenti asmatici che nei loro caregivers è una ben nota comorbidità che impatta fortemente sulla qualità di vita dell'intero nucleo familiare, per cui interventi psicologici precoci devono essere considerati per un management ottimale (Licari A., et al. *Behav Sci (Basel)*. 2019;9(7):78). In conclusione, le comorbidità dell'asma grave pediatrico richiedono un approccio integrato e multi-disciplinare al fine di migliorare il controllo dei sintomi ed eventualmente prevenire l'insorgenza dell'asma attraverso l'identificazione precoce di fattori di rischio comuni.

Novità sulla tubercolosi

Laura Lancella¹, Laura Cursi¹, Martina Di Giuseppe¹, Arianna Turriziani Colonna²

¹ UOC Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

² UOC Pediatria, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma

Corrispondenza: Laura Lancella **e-mail:** laura.lancella@opbg.net

INTRODUZIONE

La tubercolosi (TBC) è una malattia infettiva causata dal batterio *Mycobacterium tuberculosis*, un bacillo aerobio anche noto come bacillo di Koch dal nome del medico tedesco che lo scoprì nel 1882. La tubercolosi rappresenta ancora una delle dieci principali cause di morte nel mondo. Nel 2022 è stata la seconda causa mondiale di morte provocata da un singolo agente infettivo, dopo la malattia da coronavirus (COVID-19), causando quasi il doppio del numero di morti rispetto all'HIV/AIDS. Più di 10 milioni di persone continuano a ammalarsi di tubercolosi ogni anno. Si stima che circa un quarto della popolazione mondiale sia stato infettato dal *Mycobacterium tuberculosis* (**WHO Global Tuberculosis Report 2023**). I bambini e i giovani adolescenti (di età inferiore ai 15 anni) rappresentano circa l'11% di tutte le persone affette a livello globale. Ciò significa che quasi 1,1 milioni di bambini ogni anno si ammalano di tubercolosi, la metà dei quali sotto i cinque anni di età. L'Italia, nello specifico, è un paese a bassa endemia tubercolare, in cui diventano quantitativamente sempre più importanti i casi di TBC nei pazienti provenienti da flussi migratori.

NOVITÀ IN CAMPO DIAGNOSTICO

La diagnosi di TBC nei bambini spesso si basa sulla combinazione di criteri clinici ed epidemiologici. La conferma microbiologica della tubercolosi polmonare (PTB) in età pediatrica spesso non è possibile, in particolare nei bambini piccoli che tipicamente presentano una malattia paucibacillifera. In campo diagnostico la ricerca è focalizzata sull'utilizzo di campioni biologici più facilmente accessibili e sempre disponibili: tra questi campioni di urine e feci. Le novità più importanti riguardano il dosaggio del lipoarabinomannano (LAM) su urine e dell'utilizzo del test Xpert® MTB/RIF Ultra su feci. Il LAM è un biomarcatore di tubercolosi attiva che può essere rilevato nelle urine con un test approvato dall'OMS. I ricercatori della George Mason University di Manassas, in Virginia, avvalendosi delle nanotecnologie, hanno sviluppato un test a base di nanoparticelle che catturano il LAM nelle urine. Ogni particella è una gabbia polimerica in miniatura contenente una "esca chimica" – un colorante a base di rame RB221 – capace di legare il LAM con un'affinità estremamente elevata. In un recente studio pubblicato su *Science Translational Medicine*, il test ha dimostrato una sensibilità del 95% ed una specificità dell'80% in 48 pazienti ospedalizzati HIV-negativi in Perù con tubercolosi attiva confermata in laboratorio (Paris L., *et al. Sci. Transl. Med.* 2017; 9:eaal2807.).

Nei bambini con malattia polmonare paucibacillifera non cavitaria la conferma batteriologica su espettorato/aspirato gastrico è presente in meno del 50% dei casi. La diffusione di tecniche molecolari rapide (Xpert® MTB/RIF e Xpert® MTB/RIF Ultra) ha migliorato la sensibilità diagnostica e attualmente la WHO le consiglia quale conferma microbiologica di PTB. Il test Xpert® è un test automatizzato di amplificazione degli acidi nucleici (NAA, *Nucleic Acid Amplification*) in grado di rilevare contemporaneamente microrganismi del complesso *Mycobacterium tuberculosis* e resistenza alla rifampicina. Esso è più sensibile della microscopia nei bambini. Nel 2021, l'OMS ha approvato l'uso di Xpert MTB/RIF Ultra anche su campione di feci come test diagnostico iniziale per la tubercolosi ed il rilevamento della resistenza alla rifampicina nei bambini di età <10 anni. Le feci sono un campione alternativo all'espettorato che può essere raccolto in modo non invasivo per bambini di tutte le età. I bambini deglutiscono le secrezioni respiratorie, il DNA del *Mycobacterium* sopravvive nel tratto gastrointestinale e può quindi essere ritrovato nelle feci.

NOVITÀ IN CAMPO TERAPEUTICO

Attualmente in ambito terapeutico si sta focalizzando sull'ottimizzazione della durata della terapia. Nel 2021 sul *New England Journal of Medicine* è stato pubblicato uno studio condotto su oltre 2000

pazienti affetti da tubercolosi multisensibile (Dorman SE., *et al.* N. Engl. J. Med. 2021;384:1705-1718.): lo schema di trattamento comprendente rifapentina-isoniazide-pirazinamide-moxifloxacin per la durata complessiva di 4 mesi è risultato non inferiore in termini di efficacia e sicurezza rispetto al classico schema isoniazide-rifampicina-etambutolo-pirazinamide della durata di 6 mesi.

Nelle linee guida per la gestione della tubercolosi pubblicate dall'OMS nel 2022 (WHO consolidated guidelines on tuberculosis) sono state formulate nuove raccomandazioni sulla durata del trattamento e sull'impiego della triplice o quadruplica terapia.

Nei pazienti dai 3 mesi ai 16 anni di vita con tubercolosi non grave e non farmaco-resistente è consigliato l'impiego di un regime terapeutico di 4 mesi: 2 mesi di isoniazide, rifampicina, pirazinamide seguiti da due mesi di isoniazide e rifampicina. L'etambutolo dovrebbe essere aggiunto nei primi due mesi solo in caso di zone ad alta prevalenza di HIV ed isoniazide-resistenza. Nei pazienti con forme gravi rimane invece raccomandato l'utilizzo della quadruplica terapia per 2 mesi seguita da isoniazide e rifampicina per 4 mesi (sei mesi in totale).

Nei casi di meningite tubercolare senza evidenza di farmaco-resistenza la terapia standard si basa su un regime di 12 mesi (2HRZE/10HR). L'OMS ha introdotto nel 2022 la possibilità di utilizzare come alternativa terapeutica in casi selezionati una "short therapy" intensiva di 6 mesi con una quadruplica terapia: isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etionamide (quest'ultima in sostituzione dell'etambutolo).

PROSPETTIVE FUTURE

In ambito diagnostico-terapeutico rimane di grande interesse la ricerca di marcatori specifici che possano supportare la diagnosi di infezione tubercolare, stimare il rischio di progressione da tubercolosi latente ad attiva o di risposta al trattamento. Su sangue, ad esempio, è possibile dosare le cellule dell'immunità adattativa e innata: le cellule T specifiche per *Mycobacterium tuberculosis* CD4+ che esprimono PD1 (*Death Protein*, una proteina espressa sulla superficie delle cellule T e B che ha un ruolo nella regolazione della risposta del sistema immunitario), cellule T che sono state esposte all'antigene e correlano direttamente con la carica micobatteriale. Allo stesso tempo, il numero di linfociti NK circolante diminuisce durante l'infezione attiva in caso di risposta positiva al trattamento; al contrario, la persistenza di un alto numero di neutrofili nel sangue corrisponde ad esito negativo del trattamento. Altra strada che si sta percorrendo è il dosaggio di composti metabolici nei campioni di espettorato/aspirato gastrico. Ad esempio, è possibile dosare il colestenone, un metabolita del colesterolo derivato da micobatteri: la sua quantità correla con la carica di *Mycobacterium tuberculosis* a livello polmonare. Le opzioni in studio sono varie e l'obiettivo è quello di creare test utili nella pratica clinica per il processo decisionale diagnostico-terapeutico, rapidi, economici e convalidati in popolazioni diverse (Chandra P., *et al.* Nat. Rev. Microbiol. 2022; 20:750-766.).

Tra le prospettive future l'utilizzo di vaccini a scopo non solo di profilassi ma anche come coadiuvanti alla terapia. In particolare in corso studi di fase 2 e di fase 3 che prevedono l'utilizzo di farmaci per immunizzazione sia attiva che passiva: vaccini con micobatteri attenuati, inattivati, con frammenti di microrganismo e con vettori virali, così come anticorpi monoclonali micobatterio-specifici. Le fasi iniziali dell'infezione da tubercolosi coinvolgono l'inalazione di bacilli nel polmone e la fagocitosi da parte di macrofagi alveolari residenti. È il sistema immunitario dell'ospite che determina la progressione a malattia attiva oppure riesce, nella maggior parte dei casi, a contenere l'infezione. I vaccini terapeutici in studio contro la tubercolosi si aggiungono alla duplice/triplice/quadruplica terapia antimicobatterica specifica e agiscono attraverso la modulazione dell'immunità anti-tubercolosi dell'ospite, potenziando l'azione del sistema immunitario in lotta contro la TBC attiva (M. vaccae, RUTI, MIP e AERAS-402) o prevenendo una eventuale riattivazione (H56:IC31, ID:GLA-SE, RUTI, il vaccino BCG ricombinante VPM1002 e MVA-85A) (Bouzeyen R., *et al.* Front. Immunol. 2022;13:878471).

In conclusione, la tubercolosi non è una malattia sconfitta e merita ancora molta attenzione. La prevenzione migliore del contagio consiste nel trattare le infezioni e fare diagnosi rapide di malattia, grazie anche a nuovi biomarker promettenti per la diagnosi e l'ottimizzazione del trattamento. Si stanno mettendo a punto regimi terapeutici più sicuri, più semplici e più brevi con formulazioni pediatriche, e vaccini efficaci pre- e post-esposizione.

