

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Il ruolo del microbiota nella malattia tubercolare

Tosse cronica e casts bronchiali: cosa si cela dietro?

Approccio al bambino asmatico
con Disturbo dello Spettro Autistico

Efficacia e sicurezza del dupilumab nella terapia
dell'asma moderato-severo nei bambini di età 6-11
anni: una nuova arma terapeutica e la necessità
emergente di una caratterizzazione sempre più
accurata dell'inflammatione nel paziente asmatico

Attività Junior Members SIMRI

Virtual academy of paediatric respiratory medicine
28-30 giugno 2022 - ERS Handbook of Paediatric
Respiratory Medicine (2nd Edition, 2021)

È tempo di rompere il fiato:
controlliamo l'asma e prescriviamo sport!

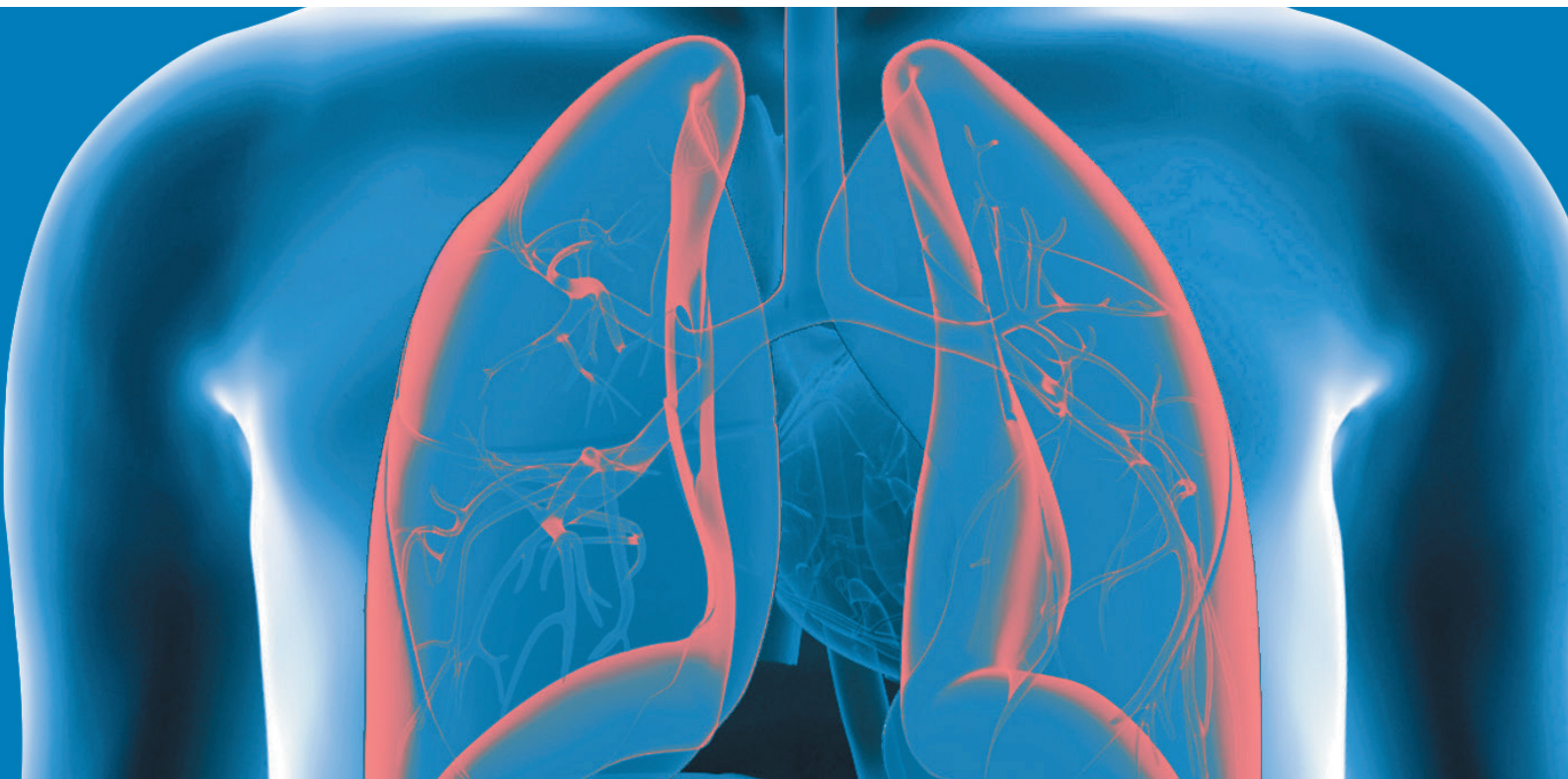
L'asma al tempo del Covid

Covid-19: importanza del vaccino
in età pediatrica

L'intervista al Professore Fabio Midulla:
7 domande e 7 risposte per conoscerci meglio!

La Tubercolosi

La Discinesia Ciliare Primaria



INDICE

RUBRICHE SCIENTIFICHE

Articolo di Revisione

- Il ruolo del microbiota nella malattia tubercolare** 4
Fernanda Chiera, Pasquale Comberiati, Alessandro Di Gangi, Stefania Arasi, Simona Barni, Davide Caimmi, Carla Mastrorilli, Francesco Paravati, Umberto Pelosi

Caso Clinico

- Tosse cronica e casts bronchiali: cosa si cela dietro?** 10
Federica Porcaro, Nicola Ullmann, Claudio Cherchi, Annalisa Allegorico, Renato Cutrera

Articolo di Aggiornamento

- Approccio al bambino asmatico con Disturbo dello Spettro Autistico** 13
Antonio Augusto Niccoli, Chiara Marcovecchio, Luigi Mazzone

Novità dalla Letteratura

- Efficacia e sicurezza del dupilumab nella terapia dell'asma moderato-severo nei bambini di età 6-11 anni: una nuova arma terapeutica e la necessità emergente di una caratterizzazione sempre più accurata dell'infiammazione nel paziente asmatico** 18
Giorgio Colletti, Antonella Frassanito

Largo ai Giovani

- Attività Junior Members SIMRI** 21
Michele Ghezzi, Valeria Caldarelli

Bacheca della Pneumologia Pediatrica

- Virtual academy of paediatric respiratory medicine 28-30 giugno 2022 - ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine (2nd Edition, 2021)** 22
Mara Lelii, Giulia Roberto

Cosa dicono gli altri

- È tempo di rompere il fiato: controlliamo l'asma e prescriviamo sport!** 23
Tommaso Zini

ALTRE RUBRICHE

Novità dal mondo

- L'asma al tempo del Covid** 24
Stefania Alessandra Bolognini

Brevi pillole

- Covid-19: importanza del vaccino in età pediatrica** 25
Marianna I. Petrosino, Silvia Bloise, Giancarlo Tancredi

L'intervista/Sezioni Regionali

- L'intervista al Professore Fabio Midulla: 7 domande e 7 risposte per conoscerci meglio!** 27
Alessandro Volpini, Mara Lelii

Rubrica Educazionale-Fact Sheet

- La Tubercolosi** 28
Maria Furno

La Discinesia Ciliare Primaria

- 30
Maria Elisa Di Cicco

Pneumologia Pediatrica

Volume 22, n. 85 - marzo 2022

Direttore Responsabile

Stefania La Grutta (Palermo)

Direzione Scientifica

Maria Elisa Di Cicco (Pisa)
Enrico Lombardi (Firenze)
Raffaella Nenna (Roma)
Giampaolo Ricci (Bologna)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Nicola Ullmann (Roma)

Comitato Editoriale

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)
Salvatore Fasola (Palermo)
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@gianninispa.it
www.giannineditore.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 2022 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di marzo 2022

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

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 – Bachecca 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 – Bachecca 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 Colleghi

A nome della nuova Redazione di *Pneumologia Pediatrica* siamo molto felici di presentare il primo fascicolo dell'organo ufficiale della SIMRI, snello e ricco di contenuti diversificati, per fornire un costante aggiornamento su temi attuali e portare all'attenzione dei lettori le numerose attività della Società.

In linea con l'impulso della SIMRI di operare un forte coinvolgimento dei Junior Members (JMs) nella vita scientifica della Società, il Comitato Editoriale è adesso totalmente costituito da JMs che già da tempo hanno dedicato interesse alle attività della Società e si sono distinti per il loro impegno costante, appassionato ed innovativo. Grazie ai loro suggerimenti, nei mesi precedenti la composizione di questo primo numero, nelle riunioni di coordinamento e con l'ausilio dei componenti della Direzione Scientifica, abbiamo messo a punto un format nuovo, che coniuga l'esigenza di aggiornamento su temi rilevanti della *Pneumologia Pediatrica*, con molte informazioni utili da tradurre nella pratica clinica.

In sintesi, l'indice del fascicolo riporta diversi tipi di contributi, indicati come Rubriche, per alcune delle quali – *Articoli di Revisione* – *Caso Clinico* – *Articolo di Aggiornamento* – la presenza del DOI (Document Object Identifier) sottolinea l'attrattiva della nostra Rivista per contributi originali.

Un segmento innovativo è costituito dalle Rubriche – *Novità dalla letteratura* – *Largo ai Giovani* – *Bacheca della pneumologia pediatrica* – *Cosa dicono gli altri* (società scientifiche ed associazioni), che documentano l'attenzione alla più recente letteratura scientifica, per fornire un costante aggiornamento sui temi di maggiore interesse concreto per i Soci, ed interpretano la *mission* di presenza attiva dei JMs nella SIMRI.

L'ultimo segmento di Rubriche – *Novità dal mondo* – *Rubrica Educazionale* – *Impariamo a...* – *Brevi pillole* – *Ask the expert* – *L'intervista/Sezioni Regionali SIMRI*, conferma l'impegno della SIMRI nel promuovere ed implementare le attività educazionali inerenti le principali procedure in uso in *Pneumologia Pediatrica*, anche attraverso interviste dedicate ad Esperti, allo scopo di accrescere le conoscenze e la competenza del "saper fare". La presenza della rubrica educazionale nel format del *Fact sheet* chiude il fascicolo, consegnando al lettore una sintesi efficace e fruibile per una facile consultazione.

Sperando che i lettori di questo numero della nostra rivista possano trovare interesse alla lettura dei diversi contributi, auguro buona lettura a tutti.

Stefania La Grutta

Il ruolo del microbiota nella malattia tubercolare

The role of microbiota in Tuberculosis

Fernanda Chiera^{1*}, Pasquale Comberiati^{2*}, Alessandro Di Gangi², Stefania Arasi³, Simona Barni⁴, Davide Caimmi⁵, Carla Mastrorilli⁶, Francesco Paravati^{1&}, Umberto Pelosi^{7&}

¹ UOC di Pediatria, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone

² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa

³ Area di Ricerca Traslationale in Specialità Pediatriche, Unità di Allergologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁴ Unità di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze

⁵ Unità di Allergologia, Centro Ospedaliero Universitario di Montpellier, Montpellier (Francia)

⁶ Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

⁷ UOC di Pediatria, Ospedale Santa Barbara, Iglesias

* primo autore

& autore senior

Corrispondenza: Fernanda Chiera **e-mail:** fernandachiera@hotmail.it

Riassunto: La tubercolosi è una delle malattie infettive più comuni al mondo. Il microbiota umano può avere un ruolo nella fisiopatologia della tubercolosi, nella risposta alla terapia, negli outcome clinici e post-trattamento. Questo lavoro esamina le risposte immunitarie dell'ospite verso l'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*, il ruolo del microbiota intestinale e polmonare nel modulare la suscettibilità alla tubercolosi, le alterazioni del microbiota durante la tubercolosi e in corso di terapia.

Parole chiave: Tubercolosi, microbiota, asse intestino-polmone.

Summary: Tuberculosis is one of the most common infectious diseases worldwide. Emerging evidences indicate a possible role of the human microbiota in the pathophysiology of tuberculosis, response to therapy, clinical and post-treatment outcomes. In this review, we focus on the host immune responses against *Mycobacterium tuberculosis* infection, role of gut and lung microbiota in modulating tuberculosis susceptibility, alterations of the microbiota and the effects of therapy on the microbiota.

Keywords: Tuberculosis, microbiota, gut-lung axis.

EPIDEMIOLOGIA DELLA TBC IN ETÀ PEDIATRICA E STORIA NATURALE DELLA MALATTIA

La tubercolosi (TBC) è una delle malattie infettive più diffuse nel mondo. Nel 2018 ci sono stati circa 10 milioni di nuovi casi con 1.4 milioni di morti. In età pediatrica, la TBC rappresenta circa il 10-20% di tutti i casi; la sua esatta prevalenza è ancora sottovalutata a causa di difficoltà diagnostiche. La fascia d'età 0-4 anni presenta un più elevato rischio di malattia disseminata (meningite, miliare) e di mortalità.

Il *Mycobacterium Tuberculosis* (MT), patogeno intracellulare, si trasmette da una persona adulta malata attraverso l'aria espirata, mediante l'emissione con gli starnuti e/o con i colpi di tosse di goccioline di secreto infetto. L'esposizione conduce a due eventi: l'eliminazione del germe e la sua persistenza; circa il 10% dei soggetti infettati ha una probabilità di sviluppare una malattia attiva. L'età, le ridotte difese immunitarie, la malnutrizione, il deficit della vitamina D, la carica batterica sono i più importanti fattori per la rapida replicazione del MT e la progressione della malattia (1).

Il microbiota polmonare

Il polmone dei soggetti sani è colonizzato da numerosi microorganismi: batteri, virus, funghi. Sono state identificate diverse specie di batteri: 1) phylum: Firmicutes, Bacteroides e Proteobacteria, 2) genere: *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Streptococcus*, con la presenza di

Tab. 1: Composizione del microbiota polmonare nel soggetto sano.
Composition of the pulmonary microbiota in healthy subjects.

Phylum	Bacteroides	Firmicutes	Proteobacteria
Genere	Prevotella Bacteroides	Veillonella Streptococcus Staphylococcus	Pseudomonas Haemophilus Moraxella Neisseria Acinetobacter

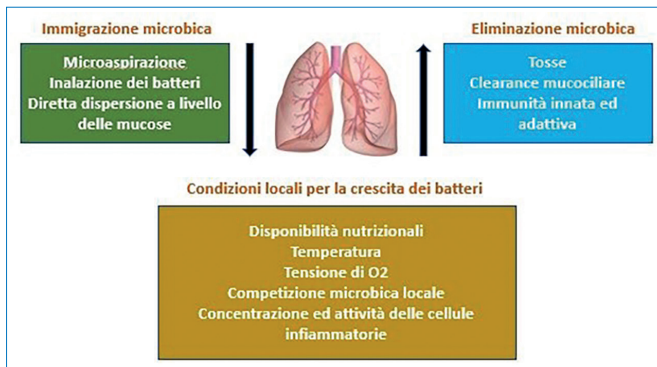


Fig. 1: Fattori che regolano il microbiota polmonare.
Factors modulating the lung microbiota.

piccole quantità di potenziali patogeni come Haemophilus, 3) e funghi: Aspergillus, Cladosporium, Penicillium e Eurotium (Tabella 1). La composizione del microbiota polmonare dipende da alcuni fattori: 1) immigrazione microbica (microaspirazione, inalazione di microorganismi, dispersione diretta mucosale), 2) eliminazione microbica (tosse, clearance mucociliare, immunità innata ed adattativa), 3) condizioni di accrescimento regionale (disponibilità nutrizionali, temperatura, tensione di O₂, competizione microbica locale, concentrazione ed attività delle cellule infiammatorie) (2) (Figura 1).

La perdita in ricchezza e in biodiversità del microbiota, un processo definito “disbiosi”, è associata ad una maggiore suscettibilità ai disturbi immuno-mediati nel corso della vita, quali le malattie infiammatorie intestinali e le malattie allergiche.

INFLUENZA DEL MICROBIOTA NELLA RISPOSTA IMMUNE

La colonizzazione da parte di un microbiota intestinale “sano” nei primi anni di vita rappresenta un fattore determinante per la maturazione del sistema immunitario e il mantenimento della tolleranza immunologica. Sono stati riconosciuti molteplici meccanismi che consentono al microbiota intestinale di regolare la risposta immunitaria e viceversa (3).

Interazioni tra microbiota intestinale e immunità innata

A livello intestinale, grazie all’azione del microbiota, si formano numerose molecole leganti i recettori toll-like (TLRs) e NOD-like (NLRs) e metaboliti ad azione immunomodulante, quali gli acidi grassi a catena corta (SCFA), che contribuiscono all’omeostasi immunitaria intestinale (4). I recettori TLRs sono coinvolti nella difesa dell’ospite contro microrganismi patogeni, regolano l’abbondanza e la composizione del microbiota intestinale e mantengono l’integrità dei tessuti e delle barriere mucose. I recettori NLRs contribuiscono a modulare la composizione del microbiota intestinale e l’omeostasi locale.

Interazioni tra microbiota intestinale ed immunità adattativa

La disbiosi intestinale è associata anche ad alterazioni della risposta immunitaria adattativa mucosale, sia di tipo umorale che cellulo-mediata. In particolare:

1. Il microbiota regola la risposta immune adattativa attraverso le IgA secretorie (5).
2. Alcuni metaboliti prodotti dai batteri, tra cui gli SCFA, possono favorire la differenziazione delle cellule T naïve CD4⁺ in Treg. Il sottogruppo Th17 è coinvolto sia nella protezione contro i patogeni che nei disordini infiammatori. La propensione infiammatoria dei Th17 è largamente determinata dal tipo di microbiota intestinale che ne induce la differenziazione (6).

3. I linfociti T CD8+ (citotossici), fondamentali nell'eliminazione di patogeni intracellulari e cellule tumorali per mezzo degli SCFA di derivazione microbiotica, sono coinvolti nell'acquisizione delle funzioni di memoria (7).

ASSE INTESTINO-POLMONE NELLA TBC

Il microbiota intestinale gioca un ruolo cruciale nelle infezioni polmonari confermando l'esistenza di un cross-talk tra l'intestino e il polmone, il cosiddetto "asse intestino-polmone". Le sue interazioni si basano su due presupposti:

1. Alcune malattie respiratorie (es. asma e influenza) sono correlate a una disbiosi intestinale.
2. La modulazione dell'immunità locale e sistemica può favorire la protezione da parte del microbiota intestinale verso le infezioni polmonari (8).

È ipotizzabile che un'alterazione dell'asse intestino-polmone sia coinvolta nella patogenesi della TBC (Figura 2).

L'infezione da MT si associa ad alterazioni del microbiota intestinale, consistenti in una riduzione dei batteri produttori di SCFA. Inoltre, sono stati riscontrati elevati livelli di Actinobacteria e Proteobacteria nel microbiota intestinale dei pazienti con TBC ricorrente e livelli ridotti di Prevotella e di Clostridiales in coloro che avevano TBC primaria o ricorrente rispetto

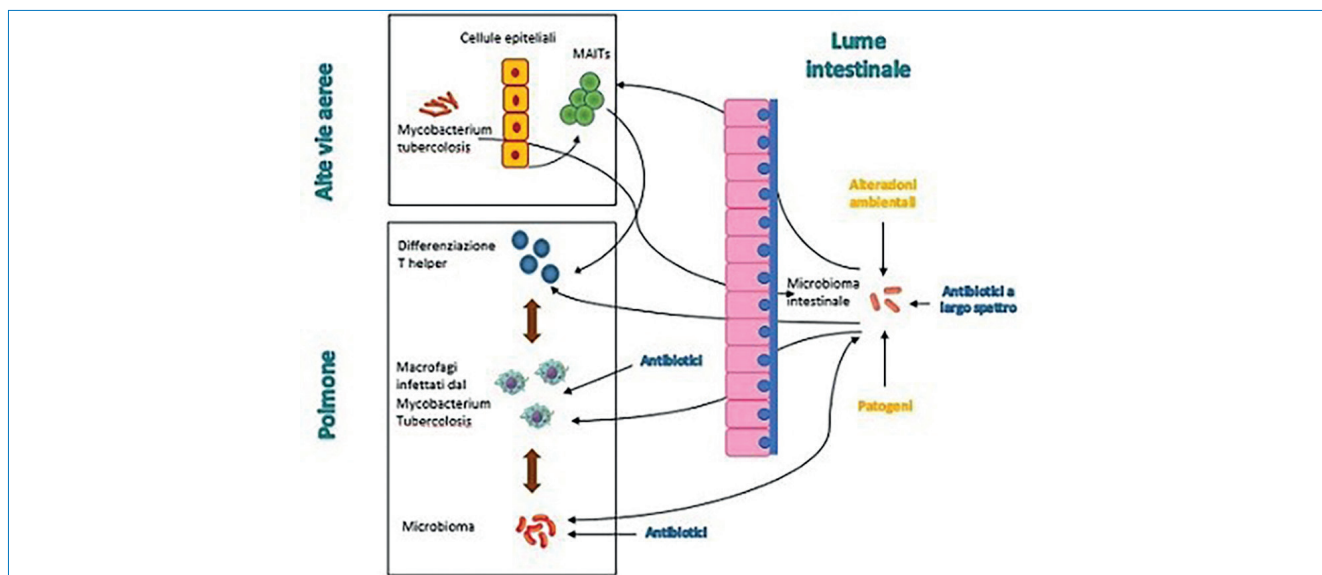


Fig. 2: Visione schematica dell'asse intestino-polmone nella TBC. Alterazioni ambientali quali la dieta, l'uso di antibiotici ad ampio spettro e la colonizzazione da parte di batteri patogeni possono alterare la normale composizione del microbioma intestinale. *Mycobacterium tuberculosis* (MT), tramite meccanismi per lo più sconosciuti, è anch'esso in grado di modulare la diversità della flora intestinale. La risposta delle cellule epiteliali delle alte vie e dei linfociti T invarianti residenti (MAITs) è modulata dal microbioma intestinale coadiuvando la risposta macrofagica all'infezione. Il microbioma intestinale è un forte modulatore della risposta T helper a livello polmonare e, come tale, potrebbe influire sulla capacità di eliminazione il MT da parte dei macrofagi attraverso l'aumento della produzione di IFN- γ , IL-12 e di specie reattive dell'ossigeno. Metaboliti e altri mediatori sono tra i responsabili del mantenimento dell'equilibrio dinamico tra microbioma intestinale e polmonare.

Schematic view of the gut-lung microbiota cross-talk in Tuberculosis. Environmental alterations such as diet, the use of broad-spectrum antibiotics, and colonization by pathogenic bacteria can alter the normal composition of the intestinal microbiota. Mycobacterium tuberculosis, through mostly unknown mechanisms, is also able to modulate the diversity of the intestinal flora. The response of upper pathway epithelial cells and resident invariant T lymphocytes (MAITs) is modulated by the gut microbiota supporting the macrophage response to infection. The intestinal microbiota is a strong modulator of the T helper response in the lung and, as such, could affect the ability of macrophages to eliminate Mycobacterium tuberculosis through the increase in the production of IFN- γ , IL-12 and reactive oxygen species. Bacterial-derived metabolites and other mediators are among those responsible for maintaining the dynamic balance between the intestinal and lung microbiota.

ai controlli sani. Il microbiota intestinale potrebbe influenzare la suscettibilità all'infezione tubercolare iniziale e la progressione da infezione latente a malattia attiva in diversi modi: (i) determinando differenze nei sottoinsiemi di cellule immunitarie o nella loro funzione, sia a livello intestinale che nelle vie aeree; (ii) influenzando l'assorbimento e l'efficacia dei farmaci usati per il trattamento della TBC; (iii) producendo antimicrobici o molecole immunomodulanti influenti sulla crescita del MT (9).

I dati disponibili sui cambiamenti nel microbiota polmonare indotti dall'infezione tubercolare sono limitati.

INFLUENZA DEL MICROBIOTA INTESTINALE E POLMONARE NELLA PATOGENESI DELLA TBC

L'immunopatogenesi della TBC dipende da una complessa interazione tra subset T cellulari e citochine, mentre l'immunità umorale è coinvolta nella resistenza alla disseminazione della TBC e nel potenziamento delle citochine down-regolatorie. Durante la TBC polmonare attiva, la risposta immunitaria è circoscritta al polmone e caratterizzata da un'esuberante risposta dei linfociti Th1, con alti livelli di IFN- γ , TNF- α e IL-12 (10).

Solo recentemente è stato dimostrato il ruolo del microbiota nella patogenesi della TBC, nella risposta alla terapia, negli outcome clinici e negli esiti post-trattamento. Questo ruolo è sostenuto da complesse interazioni multifattoriali tra il patogeno, la flora commensale e l'ospite (Figura 3). Risultano particolarmente importanti i seguenti fattori:

1. la suscettibilità all'infezione e la progressione verso la TBC attiva è modificata dalla co-infezione intestinale da *Helicobacter*;
2. l'infezione da MT per via aerea modifica il microbiota intestinale;
3. gli anaerobi presenti nel polmone e provenienti dal cavo orale per aspirazione producono metaboliti che riducono l'immunità polmonare;
4. l'aumentata suscettibilità alla reinfezione da MT è probabilmente dovuta alla deplezione degli epitopi antigenici per le cellule T nella flora intestinale commensale (micobatteri non tubercolari);
5. il trattamento antibiotico prolungato necessario per la cura della TBC ha effetti dannosi a lungo termine sul microbiota.

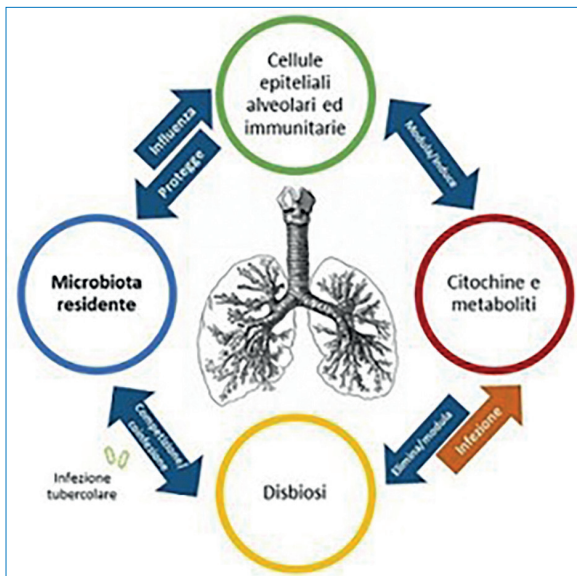


Fig. 3: Ruolo del microbiota polmonare nella patogenesi della Tuberculosis.

Role of the lung microbiota in the pathogenesis of Tuberculosis.

EFFETTI DELLA TERAPIA SUL MICROBIOTA

Numerosi studi hanno evidenziato che la somministrazione di antibiotici sia responsabile di alterazioni a carico del microbiota sia intestinale che polmonare. Gli effetti sul microbiota intestinale sono ben documentati mentre i dati relativi alla disbiosi polmonare sono scarsi. Gli effetti dei farmaci sul microbiota si manifestano sia durante la terapia (effetti acuti) che dopo la sua sospensione (effetti cronici) (11). La terapia con HRZE (isoniazide, rifampicina, pirazinamide, etambutolo) ha minimi effetti sulla diversità dei phyla del microbiota intestinale, ma determina alterazioni evidenti sulla loro distribuzione e quantità. Gli studi mostrano un aumento del genere dei phyla *Bacteroides* e *Proteobacteria* ed una significativa riduzione del phylum *Firmicutes* (*Clostridiales*).

Gli effetti cronici della terapia consistono nella persistenza della disbiosi a distanza di 1-3 anni dalla sospensione della stessa. Markers della disbiosi persistente sono la riduzione dei Bacteroides, dei Firmicutes (Clostridiales, Ruminococcus, Faecalibacterium) ed un aumento degli Actinobacteria e Proteobacteria (Escherichia, Salmonella, Yersinia, Helicobacter). Si è ipotizzato che la disbiosi acuta e cronica in corso di terapia possa essere responsabile di tre possibili condizioni: 1) alterazione della risposta immunitaria dell'ospite che può influenzare il decorso e la severità della malattia; 2) modificazione della risposta terapeutica; 3) aumentato rischio di reinfezione (12).

Alterazione della risposta immunitaria

La disbiosi riduce la risposta immunitaria nei confronti del MT e determina un aumento dell'infiammazione in corso di malattia. Responsabili di queste alterazioni sono la riduzione dei Bacteroides e dei Firmicutes, in particolare del Ruminococcus e del Coprococcus che regolano l'espressione della IL-1 e del IFN- γ e del Bifidobacterium che riduce l'attività dei Th17 (13).

Modificazioni della risposta terapeutica

Non sono presenti in letteratura significative evidenze che confermino l'importanza della disbiosi sulla efficacia dei farmaci, seppure si ipotizzi che le alterazioni a carico della mucosa intestinale e della sua funzione di barriera possano essere responsabili di un ridotto assorbimento e metabolismo dei farmaci (14).

Aumentato rischio di reinfezione

La persistenza della disbiosi a distanza di anni dalla sospensione della terapia sembra essere responsabile di un aumento del rischio di reinfezione. La minore resistenza dell'ospite nei confronti del MT è correlata ad un profilo individuale del microbiota, precedente la malattia o modificato dalla terapia, che intereagisce con specifici epitopi del patogeno (15).

CONCLUSIONI

Al momento attuale si ritiene che esista una interrelazione tra il microbiota, la malattia tubercolare e la terapia. L'infezione da MT è legata ad una risposta immunologica peculiare e complessa, che è microbiota-dipendente. Le modificazioni, prevalentemente a carico del microbiota intestinale, sono responsabili di una minore resistenza del soggetto nei confronti del MT, che può essere causa della ripresa della moltiplicazione dei micobatteri e della disseminazione extra-polmonare dell'infezione.

BIBLIOGRAFIA

- (1) World Health Organization. *Global tuberculosis report 2021*. Available online: Global tuberculosis report. 2021 (who.int). Accessed on 24/10/2021.
- (2) Dickson RP., et al. *The microbiome and the respiratory tract*. Annu Rev Physiol. 2016; 78: 481–504.
- (3) Zheng D., et al. *Interaction between microbiota and immunity in health and disease*. Cell Res. 2020; 30: 492-506.
- (4) Ramanan D., et al. *Bacterial Sensor Nod2 Prevents Inflammation of the Small Intestine by Restricting the Expansion of the Commensal Bacteroides vulgatus*. Immunity. 2014;41: 311-324.
- (5) Erturk-Hasdemir D., et al. *Symbionts exploit complex signaling to educate the immune system*. Proc Natl Acad Sci. 2019; 116: 26157-26166.
- (6) Gury-BenAri M., et al. *The Spectrum and Regulatory Landscape of Intestinal Innate Lymphoid Cells Are Shaped by the Microbiome*. Cell. 2016; 166: 1231-1246.e13.
- (7) Omenetti S., et al. *The Intestine Harbors Functionally Distinct Homeostatic Tissue-Resident and Inflammatory Th17 Cells*. Immunity. 2019; 51: 77-89.e6.

- (8) Bachem A., et al. *Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote the Memory Potential of Antigen-Activated CD8+ T Cells*. *Immunity*. 2019; 51: 285-297.e5.
- (9) Naidoo CC., et al. *The microbiome and tuberculosis: state of the art, potential applications, and defining the clinical research agenda*. *Lancet Respir Med*. 2019; 7: 892-906.
- (10) Namasivayam S., et al. *The microbiome and tuberculosis: early evidence for cross talk*. *mBio*. 2018; 9: e01420-18.
- (11) Wipperman MF., et al. *Antibiotic treatment for Tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed*. *Sci Rep*. 2017; 7: 10767.
- (12) Khan N., et al. *Alteration in the Gut Microbiota Provokes Susceptibility to Tuberculosis*. *Front Immunol*. 2016; 7: 529.
- (13) Arpaia N., et al. *Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation*. *Nature*. 2013; 504: 451-455.
- (14) Yang JH., et al. *Antibiotic-Induced Changes to the Host Metabolic Environment Inhibit Drug Efficacy and Alter Immune Function*. *Cell Host Microbe*. 2017; 22: 757-765.e3.
- (15) Verver S., et al. *Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 1430-14.

Tosse cronica e casts bronchiali: cosa si cela dietro?

Chronic cough and bronchial casts: what's behind it?

Federica Porcaro*, Nicola Ullmann*, Claudio Cherchi, Annalisa Allegorico, Renato Cutrera&

UOC di Broncopneumologia, Area Semiintensiva Pediatrica Respiratoria, UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

* primo autore

& autore senior

Corrispondenza: Federica Porcaro **e-mail:** federica.porcaro@opbg.net

Riassunto: Riportiamo il caso di un ragazzo con storia di tosse cronica esordita negli ultimi anni, associata ad espettorazione di casts bronchiali e quadro tomografico di bronchiectasie. Gli esami ematici mostravano una significativa eosinofilia ed un aumento delle IgE totali. La broncoscopia rilevava la presenza di casts bronchiali con ife di Aspergillo al lavaggio broncoalveolare. In ragione della storia clinica e della lunga durata dei sintomi, si avviava terapia steroidea e voriconazolo sistemici.

Parole chiave: tosse cronica, casts bronchiali, asma, aspergillosi broncopulmonare allergica.

Summary: We report the case of male patient with two years lasting history of wet cough leading to continuative expectoration of bronchial casts and bronchiectasis at the chest CT scan. Blood tests showed significant eosinophilia and elevation of IgE, whereas bronchoscopy identified several bronchial casts with Aspergillus-hyphae at bronchoalveolar lavage. We started prednisone plus voriconazole due to the severe clinical picture and long-lasting disease.

Keywords: chronic cough, bronchial casts, asthma, allergic bronchopulmonary aspergillosis.

IL CASO CLINICO

Un ragazzo di 14 anni giungeva in Italia dall'Albania per tosse persistente ed emissione di casts bronchiali. In anamnesi emergeva una storia di bronchite asmatica ricorrente in età pre-scolare. Gli accessi di tosse esordivano nei due anni antecedenti la nostra valutazione pneumologica e in tre occasioni veniva rilevato un quadro radiologico di broncopulmonite bilaterale. La TC torace eseguita lontano dagli episodi acuti mostrava la presenza di bronchiectasie bilaterali peri-ilari. La coltura dell'espettorato risultava positiva per *Pseudomonas A.*, motivo per il



Fig. 1: Cast bronchiale prelevato in corrispondenza del bronco inferiore sinistro.

Bronchial cast detected in the lower left lobe by airway endoscopy.

quale, sulla base dell'antibiogramma, veniva avviata terapia con ciprofloxacina con transitorio beneficio sui sintomi. All'esame obiettivo si rilevava la presenza di rantoli crepitanti diffusi in assenza di ippocratismo digitale e livelli di SaO₂ in aria ambiente nella norma. Alla luce della storia clinica si avanzavano le seguenti ipotesi diagnostiche: 1) infezione tubercolare (MBT); 2) fibrosi cistica (FC); 3) discinesia ciliare primaria (DCP); 4) disordini del sistema linfatico; 5) disordini del sistema immunitario. La ricerca del MBT su tre campioni di aspirato gastrico, l'intradermoreazione Mantoux, il Quantiferon TB gold, lo studio dell'assetto immunitario, il test del sudore, la misurazione di ossido nitrico (NO) nasale, lo studio di microscopia ottica ed elettronica su prelievo di brushing nasale, il test genetico per FC e DCP, la valutazione car-

diologica e la RMN toracica permettevano di escludere le ipotesi diagnostiche avanzate. L'incremento della conta degli eosinofili periferici (1980/mm³), i valori elevati delle IgE totali (1489 kU/L) e delle IgEs per acari della polvera domestica suggerivano la presenza di uno stato atopico sottostante. La spirometria mostrava un pattern ventilatorio ostruttivo (FVC 65%, 2.60 L/s; FEV₁ 49%, 1.68 L/s; FEV₁/FVC 75%) in presenza di broncoreversibilità (+13%). La misurazione del NO bronchiale risultava suggestiva di infiammazione bronchiale (46 ppb). In ragione dell'espettorazione di casts bronchiali, si eseguiva endoscopia delle vie aeree diagnostica e terapeutica: nel corso dell'esame si rimuovevano i casts bronchiali (Figura 1) la cui analisi elettroforetica (assenza di lipoproteine, normale rapporto trigliceridi/colesterolo) ed istologica (presenza di infiltrato neutrofilico, eosinofilo, spirali di Curschmann e cristalli di Charcot-Leyden) escludevano definitivamente l'origine linfatica del quadro clinico e denotavano un quadro infiammatorio. In ragione della presenza di ife di *Aspergillo fumigatus* su BAL, si effettuava dosaggio delle IgG (15.2 mgA/l), delle IgE (0.79 mgA/l) e delle precipitine classe IgG (negative) dirette contro il micete.

DISCUSSIONE

In accordo ai criteri di ISHAM (1) si poneva diagnosi di Aspergillosi Broncopolmonare Allergica (ABPA) in paziente con asma allergico misconosciuto. Si avviava duplice terapia con prednisone (0.5 mg/kg/die, con decalage in 16 settimane) e voriconazolo (200 mg/2 volte die per 16 settimane) con progressiva risoluzione della sintomatologia.

L'ABPA è la micosi broncopolmonare allergica più frequentemente descritta ed è determinata dall'*Aspergillo fumigatus*. Essa è maggiormente descritta nei pazienti affetti da patologie bronchiali croniche (asma, fibrosi cistica) nelle quali la compromissione della clearance muco-ciliare permette la colonizzazione e la successiva sporulazione fungina (2,3). Le reazioni immuno-mediate sottostanti il processo infettivo includono le reazioni di ipersensibilità di tipo I (immediate ed IgE-mediate) e di tipo III (secondarie alla formazione di immunocomplessi con anticorpi di classe IgG e IgA, alla quale seguono l'attivazione del sistema del complemento e l'avvio di una risposta infiammatoria tardiva) (1).

I sintomi si caratterizzano per dispnea, febbricola, e tosse cronica con espettorazione di secrezioni respiratorie dense e di colorito brunastro, il cui esame microscopico rivela la presenza di ife fungine ed eosinofili.

Il reperto tomografico toracico risulta variabile e si caratterizza per la presenza di bronchiectasie cilindriche centrali, ispessimento parietale bronchiale, segni di impatto mucoide, addensamenti periferici solidi o subsolidi, atelettasie, noduli centrolobulari, alterazioni "ad albero in fiore", perfusione a mosaico ed air trapping (4).

Tab. 1: Criteri di ISHAM per la diagnosi di ABPA (1).

ISHAM criteria for the diagnosis of Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA).

Condizioni predisponenti (1 deve essere presente)*
<ul style="list-style-type: none"> - Asma - Fibrosi cistica
Criteri obbligatori (entrambi devono essere presenti)
<ul style="list-style-type: none"> - Livelli di IgE contro <i>A. fumigatus</i> (>0.35 kU/L) o positività delle prove allergometriche cutanee per <i>A. fumigatus</i> - Livelli di IgE totali aumentati (>1.000 IU/mL), ma valori inferiori sono accettabili ai fini diagnostici in pazienti che presentano tutti gli altri criteri, specie se presenti livelli di IgG contro <i>A. fumigatus</i> >27 mg/L
Altri criteri (almeno 2 devono essere presenti)
<ul style="list-style-type: none"> - Precipitine sieriche dirette contro <i>A. fumigatus</i> o livelli elevati di IgG contro <i>A. fumigatus</i> (>27 mg/L) - Opacità polmonari compatibili con ABPA - Conta eosinofila >500 cellule/microL in pazienti non sottoposti a terapia steroidea

*raramente l'ABPA è stata rilevata in assenza di patologie respiratorie croniche sottostanti.

La presenza combinata di segni clinici, radiologici e laboratoristici permette la formulazione della diagnosi di ABPA (Tabella 1) (1).

La gestione terapeutica è finalizzata al controllo delle riacutizzazioni respiratorie e alla prevenzione della progressione delle bronchiectasie nonché del danno parenchimale polmonare. I corticosteroidi sistemici (prednisone orale al dosaggio di 0,5 mg/kg/die per 1-2 settimane, a seguire somministrazione del medesimo dosaggio a giorni alterni per 8 settimane, dunque lenta riduzione della posologia di 5-10 mg ogni due settimane sino alla completa sospensione) rappresentano il cardine terapeutico poiché in grado di migliorare la sintomatologia, ridurre le riacutizzazioni respiratorie e migliorare la funzionalità respiratoria (1). La contestuale somministrazione di itraconazolo/voriconazolo per 4-6 mesi contribuisce alla diminuzione della carica fungina, oltre che alla riduzione della durata della terapia steroidea. Infine, l'utilizzo dell'omalizumab (anticorpo monoclonale ricombinante anti IgE) è di recente risultato efficace nelle forme di asma difficile da trattare, associate ad ABPA e caratterizzate da steroide-dipendenza (5).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Agarwal R., et al. *Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Expert Rev Respir Med. 2016; 10(12):1317-1334.
- (2) Stevens DA., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference*. Clin Infect Dis. 2003; 37 Suppl 3:S225.
- (3) Agarwal R., *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Chest 2009; 135:805.
- (4) Buckingham SJ., et al. *Aspergillus in the lung: diverse and coincident forms*. Eur Radiol. 2003; 13:1786-800.
- (5) Wark P., et al. *Omalizumab Is an Effective Intervention in Severe Asthma with Fungal Sensitization*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020; 8(10):3428-3433.e1.

Approccio al bambino asmatico con Disturbo dello Spettro Autistico

Approach to the asthmatic child with Autism Spectrum Disorder

Antonio Augusto Niccoli^{1*}, Claudia Marcovecchio², Luigi Mazzone^{3&}

¹ Direttore U.O.C. Pediatria Polo unificato Frosinone-Alatri, ASL Azienda Frosinone

² Medico Chirurgo, Specializzando in Neuropsichiatria Infantile, Università Tor Vergata, Roma

³ Responsabile UOSD Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Tor Vergata, Roma

* primo autore

& autore senior

Corrispondenza: Antonio Augusto Niccoli **e-mail:** dr.aniccoli@gmail.com

Riassunto: L'articolo riporta la proposta di un "Vademecum", con il fine di creare un percorso che consenta un'interazione concreta ed efficace, anche in ambito pneumologico pediatrico, con bambini con Disturbo dello Spettro Autistico (ASD).

Parole chiave: asma; procedure; disturbo dello spettro autistico; comunicazione; gestione.

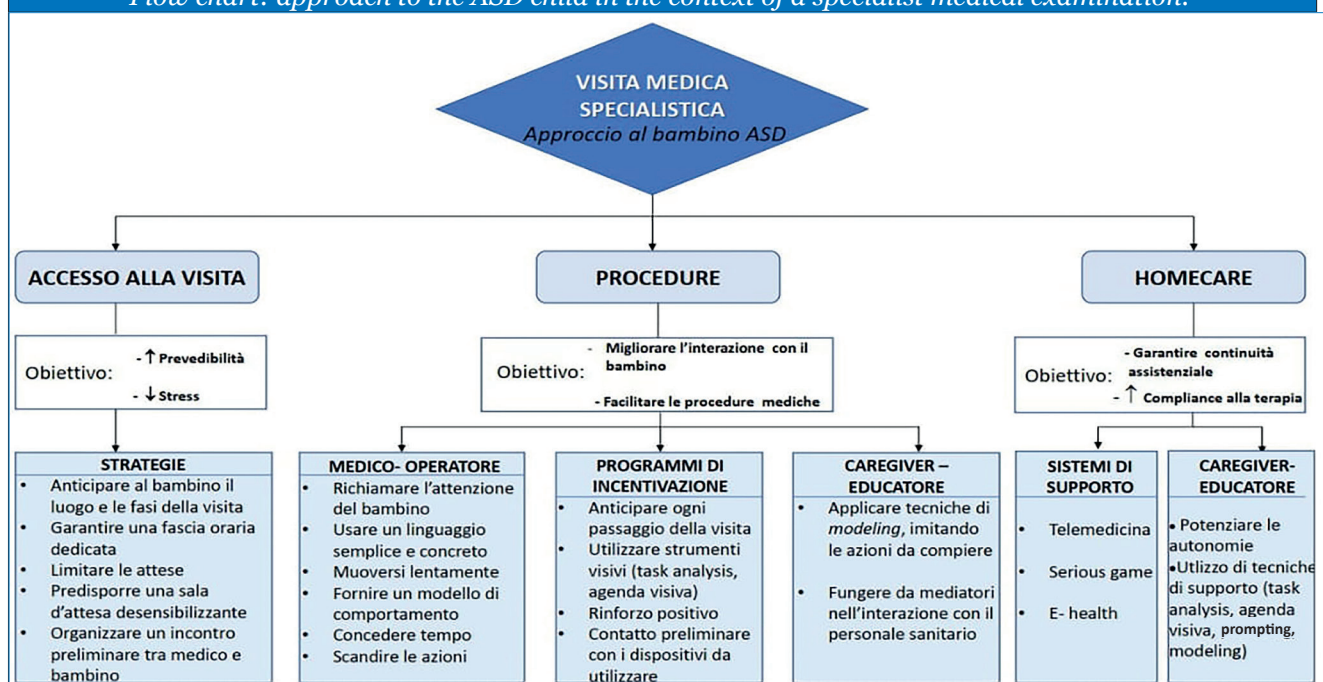
Summary: The article reports the proposal for a "Vademecum", with the aim of creating a path allowing a concrete and effective interaction with a child with Autism Spectrum Disorder (ASD), during a pediatric pulmonary evaluation.

Keywords: asthma; procedures; autism spectrum disorder; communication; management.

"Squilla il telefono, la madre di A., 8 anni mi riferisce che suo figlio ha spesso tosse, respiro corto e sibilo soprattutto quando corre, gioca, ride o piange. A. è un bambino nello spettro autistico (ASD) che soffre di asma bronchiale e come gli altri bambini asmatici necessita di una attenta valutazione clinica, strumentale e di un piano terapeutico adeguato".

La difficoltà di comunicazione e di interpretazione dell'ambiente circostante, l'incapacità di esprimere e gestire sensazioni dolorose, la tendenza a manifestare in queste circostanze comportamenti disfunzionali, rendono difficile l'interpretazione di sintomi di malessere fisico da

Tab. 1: Flow chart: approccio al bambino ASD nel contesto di una visita medica specialistica.
Flow chart: approach to the ASD child in the context of a specialist medical examination.



parte dei caregiver e degli operatori sanitari coinvolti nelle cure del bambino autistico. Ciò può essere causa di diagnosi tardive di condizioni mediche che possono essere alla base di un peggioramento del quadro comportamentale e clinico (1-5).

Lo scopo di questo lavoro, dunque, è quello di fornire al lettore strumenti e strategie utili per comprendere al meglio le caratteristiche neuropsicologiche e comportamentali di questi bambini e favorire la corretta gestione dei comportamenti problematici che un bambino ASD può presentare durante una valutazione medica pneumologica. Rispondendo a dieci semplici domande, analizzeremo tre ambiti: accesso alle visite, procedure mediche e gestione del piano di cura (Tabella 1).

ACCESSO ALLA VISITA

1. È consigliabile un accesso in fascia oraria dedicata?

I bambini ASD manifestano una eccessiva *aderenza alla routine e forte resistenza al cambiamento*; modifiche nella strutturazione della giornata e improvvise interruzioni delle loro attività, possono innescare reazioni di rabbia e aggressività. Pertanto, sarebbe utile **garantire l'accesso alla visita specialistica in una fascia oraria dedicata**, preferibilmente nella fascia oraria in cui il bambino è abituato a svolgere attività con operatori esterni alla famiglia e **limitando al minimo i tempi d'attesa**.

Inoltre, le persone ASD hanno difficoltà a prevedere ciò che accadrà e generalizzare le informazioni, sarebbe quindi utile consigliare ai genitori di **anticipare e spiegare in modo esplicito** il luogo in cui avverrà la visita e le fasi che questa prevede (es. mostrando una fotografia dell'edificio e del medico che effettuerà la visita) per favorirne la collaborazione.

2. È consigliabile avere una sala di attesa dedicata?

L'esposizione di un bambino ASD a situazioni caratterizzate da un eccesso di stimoli sensoriali (l'accesso agli ambienti ospedalieri sconosciuti, a luoghi molto affollati e rumorosi) può generare l'innalzamento dei livelli di stress che sfociano in imprevedibili scatti di rabbia e aggressività, compromettendo l'esito della visita medica. Sarebbe opportuno, dunque, **allestire un'area della sala d'attesa** specificatamente per i bambini ASD, **priva di stimoli sensoriali disturbanti e dotata di oggetti di interesse** (es. libri, giochi, iPad) al fine di impegnare il bambino in attività che possono aiutarlo a distrarsi, rilassarsi e familiarizzare con l'ambiente per ampliare la tollerabilità all'attesa.

3. È consigliabile un contatto preliminare durante l'attesa prima dell'ingresso nella stanza visita?

Il bambino potrebbe mostrare criticità o comportamenti disfunzionali in sala d'attesa. Sarebbe utile, dunque, un **contatto telefonico pre-visita** con la famiglia per raccogliere una serie di informazioni: il bambino potrebbe essere spaventato dal camice? Ha paura dei rumori? Quali sono i suoi interessi (animali, macchine, canzoncine...) o abitudini che potrebbero essere utilizzati per facilitare la visita? Tali informazioni, insieme alla possibilità di portare oggetti familiari per il bambino, potrebbero essere utilizzate dal personale sanitario nelle diverse fasi dell'intervento. Il bambino ASD generalmente mostra difficoltà ad instaurare e mantenere un contatto visivo e fisico con le persone che entrano in relazione con lui; l'operatore sanitario deve assumere un **atteggiamento di apertura e accoglienza** nei suoi confronti anche mediante il **contatto preliminare alla visita medica** nella sala d'attesa al fine di aiutare il bambino a familiarizzare con lui. In questa occasione l'operatore potrebbe descrivere i vari steps della visita medica attraverso supporti visivi.

PROCEDURE

4. Qual è il corretto comportamento del medico/operatore per eseguire le procedure di valutazione della funzionalità respiratoria?

Durante la visita è necessario che il medico/operatore sanitario utilizzi alcune strategie comportamentali. In particolare, sarebbe utile:

- **Richiamare l'attenzione** del bambino posizionandosi con il volto a livello dei suoi occhi e pronunciando il suo nome oppure utilizzando espressioni semplici (es. “guarda”, “ascolta”, “attento”) per aiutare il bambino a concentrarsi sull'interlocutore;
- **Utilizzare un linguaggio semplice e concreto**, composto da frasi brevi e chiare, evitando l'utilizzo di metafore, sarcasmo e modi di dire, in considerazione della difficoltà di questi bambini nel comprendere il significato implicito del linguaggio;
- **Muoversi lentamente e parlare con un tono basso**, in modo calmo e rassicurante, per diminuire lo stress ed evitare un sovraccarico di stimoli sensoriali;
- Concedere al bambino **tempo sufficiente** per l'esecuzione di determinate attività, senza manifestare impazienza che potrebbe generare in lui ansia e ridurre la sua collaborazione;
- **Scandire le azioni** contando ad alta voce poiché dare alle azioni e agli eventi una dimensione temporale definita può favorire la collaborazione;
- Interrompere la visita e **attendere il riequilibrio sensoriale** qualora il bambino manifesti irritabilità e comportamenti di auto o etero-aggressività.

5. È consigliabile disporre di programmi di incentivazione per facilitare l'esecuzione delle procedure di valutazione della funzionalità respiratoria?

La prevedibilità delle attività da svolgere risulta fondamentale; in particolare sarebbe opportuno:

- **Anticipare** in modo semplice ed essenziale, ad ogni passaggio della visita, quello che sta per accadere, per aumentare la prevedibilità e ridurre l'ansia;
- Se necessario, supportare il linguaggio verbale con l'uso di **strumenti di comunicazione visiva**, come la **Task Analysis**, che scomponendo l'azione principale in micro-attività, fornisce indicazioni in forma logica, strutturata e sequenziale (Figura 1);



Fig. 1: Task Analysis. Rappresentazione di un'attività scomposta in piccole unità.
Task Analysis. Representation of a task decomposed into small units.

- Consentire al bambino di **familiarizzare con gli strumenti** (es. fonendoscopio, spirometro) avvicinandoli lentamente a lui e permettendo un **contatto fisico preliminare**;

- Accompagnare la richiesta di effettuare una determinata attività con la *promessa di un premio motivante* e utilizzare la tecnica del **rinforzo positivo** (premiando un compito svolto adeguatamente con alimenti, video, giocattoli) per favorire il ripetersi del comportamento stesso;
- Fornire un **modello di comportamento** appropriato per incentivare la procedura di **imitazione** da parte del bambino, con l'utilizzo della tecnica del **modeling** attraverso l'osservazione di un'altra persona che lo mette in atto;
- Facilitare l'esecuzione di un compito attraverso la tecnica del **prompting**, cioè aiuti (verbal gestuali o fisici) per favorire l'emissione di una risposta. Servirsi della tecnica **shaping**, che permette la graduale acquisizione di un comportamento **gratificando ogni singolo atto comportamentale** che compare per la prima volta e che sia un'approssimazione sempre più simile al comportamento target.

6. È consigliabile avere la mediazione del genitore/caregiver per eseguire le procedure di valutazione della funzionalità respiratoria?

Il genitore/caregiver rappresenta la principale risorsa per relazionarsi con il bambino ASD (fonte di informazioni, mediatore): può, ad esempio, mettere in atto le strategie che solitamente utilizza per tranquillizzare il bambino, e *mostrare su di sé l'azione che si richiede di fare al bambino*.

7. È consigliabile avere la mediazione di un educatore dedicato per eseguire le procedure di valutazione della funzionalità respiratoria?

Nel caso di bambini ASD poco collaboranti e di difficile gestione, potrebbe essere utile coinvolgere durante la prestazione medica il terapeuta con il quale il piccolo normalmente svolge il percorso riabilitativo: la sua presenza (volto conosciuto e persona di fiducia) potrebbe **augmentare la collaborazione del bambino**, ridurre i livelli di stress e la sintomatologia ansiosa.

HEMOCARE

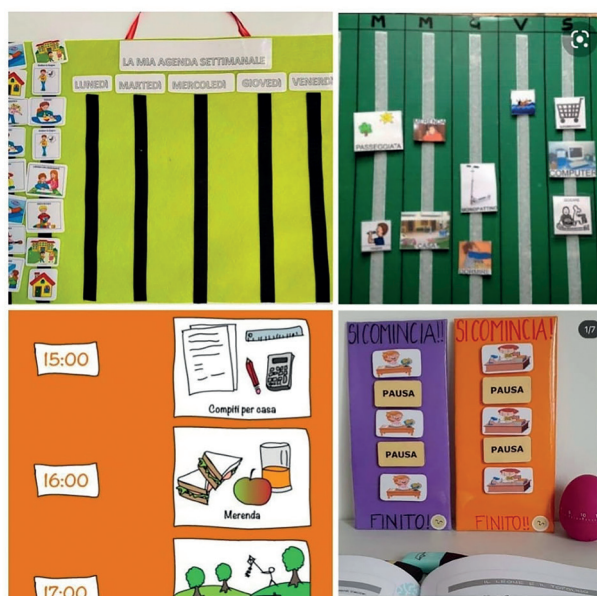


Fig. 2: Agenda visiva. Rappresentazione visiva giornaliera, settimanale o mensile.

Visual Diary. Daily, weekly or monthly visual representation.

8. È consigliabile utilizzare sistemi supporto (telemedicina, serious game, e-health) per eseguire il piano di cura?

L'impiego di sistemi di supporto tecnologici (telemedicina, serious game, e-health) **facilita il monitoraggio a distanza** del paziente e può rivelarsi un utile strumento al fine di **verificare la compliance alla terapia** e la corretta gestione dei devices respiratori. Altri vantaggi sono: limitare gli spostamenti del bambino e rispettive famiglie, non alterare la routine quotidiana riducendo lo stress.

9. È consigliabile avere la mediazione del genitore/caregiver per eseguire il piano di cura?

I bambini ASD manifestano generalmente un deficit del funzionamento adattivo (autonomia personale ed indipendenza) in relazione alla fascia d'età di appartenenza.

Il genitore/caregiver è essenziale, quindi, per potenziare e garantire una corretta aderenza al piano di cura attraverso l'utilizzo di **un'agen-**

da visiva giornaliera che può aiutare il bambino ad automatizzare l'attività prevista e permettere una costante aderenza alla terapia (Figura 2).

10. È consigliabile avere la mediazione di un educatore dedicato per facilitare l'esecuzione del piano di cura?

Qualora le abilità cognitive e di funzionamento adattivo fossero particolarmente compromesse può essere utile coinvolgere l'educatore con cui il bambino effettua terapia abilitativa per facilitare l'esecuzione del piano di cura attraverso le suddette **tecniche comportamentali che facilitano la comprensione e l'apprendimento dei compiti proposti**.

BIBLIOGRAFIA

- (1) American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5 Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (italiana ed.)*. (M. Biondi, A cura di) Raffaello Cortina Editore.
- (2) CDC - Centers for Disease Control and Prevention (2014). *Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years: Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010*; MMWR Surveillance Summaries, 63, 2, 1-21.
- (3) Mazzone L., et al. *The Relationship between Sleep Problems, Neurobiological Alterations, Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder, and Psychiatric Comorbidities.*; J Clin Med. 2018 May 3;7(5).
- (4) Gialloreti LE., et al. *Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations*. J. Clin. Med. 2019, 8, 217.
- (5) Woodman AC., et al. *Contextual Factors Predict Patterns of Change in Functioning over 10 Years Among Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorders*. J Autism Dev Disord. 2016 Jan;46(1):176-189.

Efficacia e sicurezza del dupilumab nella terapia dell'asma moderato-severo nei bambini di età 6-11 anni: una nuova arma terapeutica e la necessità emergente di una caratterizzazione sempre più accurata dell'infiammazione nel paziente asmatico

Giorgio Colletti¹, Antonella Frassanito²

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria – Facoltà di Farmacia e Medicina, Università La Sapienza, Roma

² Dipartimento Materno Infantile e Scienze urologiche, Università La Sapienza, Roma

Corrispondenza: Antonella Frassanito **e-mail:** antonellafras@libero.it

INTRODUZIONE

I bambini con asma moderato-severo, così come gli adulti e gli adolescenti, spesso continuano ad avere uno scarso controllo della malattia anche ricevendo una terapia allineata agli standard di cura (1).

Nonostante l'ingresso dei farmaci biologici nelle alternative terapeutiche per i pazienti con asma non controllato, la gestione dell'asma severo rappresenta ancora oggi una sfida: le attuali evidenze suggeriscono che biomarker come il numero di eosinofili nell'espettorato e nel sangue e la frazione di ossido nitrico esalato dovrebbero essere valutati in tutti i pazienti con asma severo per il loro valore prognostico e predittivo dell'efficacia delle terapie biologiche (1). Indipendentemente dai biomarker, l'asma severo dipendente dall'uso di corticosteroidi orali è un fenotipo utilizzabile per guidare la scelta del farmaco biologico: anti-IL5/5Ra o anti IL4/13 sono farmaci raccomandati per questi pazienti che spesso hanno un fenotipo eosinofilo (1). Appare sempre più evidente che la canonica divisione in fenotipi dell'asma allergico e non allergico non è più in grado di delineare adeguatamente le varie sfumature dell'infiammazione nella malattia asmatica, né i fenotipi basati sui livelli di granulociti nell'espettorato sono in grado di definire in maniera efficace il tipo di infiammazione se T2 o non-T2 (2).

La stessa dicotomia tra infiammazione T2 e non-T2 necessita di essere superata: la sovrapposizione fenotipica è estremamente comune nei pazienti asmatici e i fenotipi associati ad un'infiammazione mista T2/non-T2 potrebbero non rispondere adeguatamente alle terapie a causa dell'aumento dell'infiammazione non-T2 (3).

Diverse proteine legate agli sfingolipidi, al complemento e alla coagulazione, alle vie metaboliche, alla fibrosi delle vie aeree sono state associate alla gravità dell'asma e il loro ruolo come biomarker della malattia dovrebbe essere ulteriormente indagato (4).

È necessario pertanto indagare sempre più approfonditamente le nuance dei pathway implicati nello sviluppo dell'infiammazione nell'asma.

DUPILUMAB: ATTUALI INDICAZIONI

Un'importante novità nell'armamentario della gestione dell'asma moderato-severo non controllato nei bambini di età tra i sei e gli undici anni che sfrutta l'importanza dell'individuazione dei biomarker al fine di prevedere l'efficacia della terapia è il dupilumab (5).

Il Dupilumab, un anticorpo monoclonale interamente umano diretto contro il recettore alfa dell'interleuchina (IL)-4 che inibisce la trasmissione del segnale di IL-4/IL-13, è attualmente approvato per l'uso negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma severo con infiammazione di tipo 2, caratterizzata da un aumento degli eosinofili ematici e/o della frazione di ossido nitrico esalato

non adeguatamente controllati con corticosteroidi inalatori (ICS) a dosaggio alto e un altro prodotto medicinale per il trattamento di mantenimento.

La sicurezza e l'efficacia nella popolazione al di sotto dei sei anni non era stata ancora indagata.

Lo studio clinico

Obiettivi:

Nella fase 3 del trial VOYAGE, un trial internazionale, randomizzato, a doppio cieco, sono stati coinvolti 408 bambini dai 6 agli 11 anni con asma moderato-severo non controllato al fine di valutarne l'efficacia

Metodi:

271 bambini hanno ricevuto ogni due settimane un'iniezione sottocutanea di dupilumab in aggiunta alla loro terapia di fondo, 134 bambini hanno ricevuto il placebo.

Risultati:

L'outcome primario valutato è stato la riduzione del tasso di esacerbazioni severe esaminato in due popolazioni:

- Bambini con un fenotipo asmatico di tipo due: tasso di esacerbazioni severe nel gruppo di intervento pari a 0.31 [IC95% 0.22-0.42] e nel gruppo di controllo pari a 0.75 [IC95% 0.54-1.03] con una riduzione del rischio relativo nel gruppo di intervento pari al 59.3%; [IC 39.5-72.6; P<0.001]
- Bambini con eosinofili >300 mm³: tasso di esacerbazioni severe nel gruppo di intervento pari a 0.24 [IC95% 0.16-0.35] e nel gruppo di controllo pari a 0.67 [IC 95% 0.47-0.95] con riduzione del rischio relativo del 64.7% [IC95%, 43.8-77.8; P<0.001].

In entrambe le popolazioni il tasso di esacerbazioni è stato inferiore nei pazienti trattati con dupilumab.

L'outcome secondario valutato è stato il miglioramento del FEV1 basale predetto dopo dodici settimane di terapia: in entrambe le popolazioni studiate il miglioramento del FEV1 è stato superiore nei pazienti trattati con dupilumab: dalla baseline a dodici settimane l'incremento è stato del 10.5±1.01% nel gruppo di trattamento e 5.3±1.4% nel gruppo di controllo con una differenza media di 5.2 punti percentuali [IC95% 2.1-8.3; P<0.001].

L'incidenza di eventi avversi è stata simile nei due gruppi.

Conclusioni: in pazienti dai 6 agli 11 anni l'utilizzo di dupilumab in aggiunta alle terapie di fondo determina un ridotto tasso di esacerbazioni senza aumentare il rischio di effetti avversi.

Take home message

Una comprensione sempre più crescente dei pathway infiammatori e l'individuazione di biomarker con alto valore prognostico e predittivo dell'efficacia delle terapie sarà la chiave di volta nell'individuazione delle terapie personalizzate per la gestione dei pazienti asmatici complessi che non rispondono alle terapie standard, come nel caso dei pazienti con elevata frazione di ossido nitrico esalato che rispondono adeguatamente ad anti IL-4/IL-13.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Buhl R., et al. *Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022; 10(2), 422-432.
- (2) Seys SF. & Long MB., *The quest for biomarkers in asthma: challenging the T2 versus non-T2 paradigm*. Eur Respir J. 2022; 59(2), 2102669.

- (3) Han Y., et al. *Multidimensional Assessment of Asthma Identifies Clinically Relevant Phenotype Overlap: A Cross-Sectional Study*. *Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(1), 349-362.e18.
- (4) Sparreman Mikus M., et al. *Plasma proteins elevated in severe asthma despite oral steroid use and unrelated to Type-2 inflammation*. *Eur Respir J.* 2022; 59(2), 2100142.
- (5) Bacharier LB., et al. *Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma*. *N Engl J Med.* 2021; 385(24), 2230-2240.

Attività Junior Members SIMRI

Michele Ghezzi¹, Valeria Caldarelli²

¹ Clinica Pediatrica, Ospedale Vittore Buzzi di Milano

² UOC Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, USL-IRCCS Reggio Emilia

Corrispondenza: Michele Ghezzi **e-mail:** micheleghezzi83@yahoo.it

Vogliamo portare la vostra attenzione sul Forum degli Junior Members, nato nel 2016, con l'intento di promuovere la partecipazione attiva dei membri più giovani alle attività scientifiche ed educazionali promosse dalla SIMRI.

I membri SIMRI appartenenti al forum Junior Members (JMs) della Società hanno portato avanti numerose attività negli ultimi anni sia di tipo editoriale che educativo.

Gli JMs hanno preso parte alle attività dei Gruppi di Studio SIMRI (GdS), contribuendo in termini scientifici in vari ambiti: asma grave, discinesia ciliare primitiva, disturbi malformazioni polmonari, patologie delle alte vie aeree, riabilitazione respiratoria e ventilazione domiciliare in età pediatrica.

Sono stati inoltre coinvolti con diversi ruoli (come relatori e moderatori) non solo nell'ambito del Congresso Nazionale SIMRI, ma anche nei congressi internazionali: ERS, CIPP, ATS.

Sono nate varie occasioni di collaborazione con le società scientifiche internazionali come, ad esempio, alcune attività presentate all'interno del sito web dell'ATS (Fact Sheets).

Gli JMs sono stati coinvolti nella stesura di importanti consensus nazionali: "Consensus/linea guida sulla profilassi antibiotica perioperatoria in età neonatale e pediatrica" e "Consensus intersocietaria sull'uso dei corticosteroidi inalatori in età evolutiva".

All'interno del Comitato di Redazione del sito Web SIMRI, di cui alcuni membri del Forum ne fanno parte, sono presenti molte delle attività del nostro Forum di particolare interesse scientifico e divulgativo: news, quick case, FAQ e molto altro.

La pandemia, la rimodulazione delle attività e le criticità assistenziali vissute negli ultimi anni hanno creato difficoltà anche al nostro lavoro; tuttavia abbiamo presentato "da remoto" Webinar, come ad esempio "La diagnostica funzionale dei disturbi respiratori del sonno", "Farmaci biologici nell'asma pediatrico" e Journal Club sulle recenti pubblicazioni di colleghi Junior con grande partecipazione.

Finalmente nel 2021 le attività in presenza hanno lentamente ripreso il loro corso con il Congresso Nazionale SIMRI a Verona nel 2021 come prezioso momento di ritrovo per rinnovare le iniziative del Forum.

Recentemente sono state tradotte le recenti linee guida sull'asma: "Childhood Asthma Lay Guidelines". Inoltre, stiamo partecipando al restyling del Sito Web e alla preparazione dei successivi numeri della Rivista di Pneumologia Pediatrica.

Per la prima volta verrà stanziata una Borsa di Studio per una Fellowship in Pneumologia Pediatrica a favore di Junior Members della SIMRI.

Verranno presentati dei casi clinici da membri del Forum in un Webinar congiunto con l'ATS all'interno della VIPPN (Virtual International Pediatric Pulmonary Network) Clinical Case Series. Infine, il prossimo congresso di Palermo 2022 vedrà molte novità entusiasmanti che avremo modo di presentarvi nei prossimi numeri della rivista.

Virtual academy of paediatric respiratory medicine 28-30 giugno 2022

Mara Lelii

U.O.S.D. Pediatria - Alta Intensità di cura; Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

e-mail: mara.lelii@policlinico.mi.it

Dal 28 al 30 giugno 2022 si svolgerà l'annuale "Virtual academy of paediatric respiratory medicine" organizzata dall'European Respiratory Society (ERS). Anche quest'anno viene confermata la modalità online. Questo corso è un'ottima occasione soprattutto per chi vuole consolidare la sua preparazione in pneumologia pediatrica in previsione dell'esame HERMES pediatrico (European examination in paediatric respiratory medicine). L'evento, infatti, ha lo scopo di fornire una panoramica completa di ciascuno dei principali campi della pneumologia pediatrica proprio seguendo il programma dell'HERMES: infezioni respiratorie acute, asma e wheezing, insufficienza respiratoria cronica, fibrosi cistica e medicina del sonno sono solo alcune delle tematiche che verranno affrontate. Saranno incluse sessioni e discussioni interattive con un'ampia partecipazione diretta dei discenti che avranno anche la possibilità di presentare dei casi clinici. Il 30 giugno è previsto, inoltre, un corso di autovalutazione ERS HERMES (con iscrizione separata) con lo scopo di mettere alla prova quanto appreso durante il corso: sarà proposta una simulazione dell'esame di durata 60 minuti composto da 30 domande a risposta multipla seguito da una discussione di due ore con un esperto ERS.

Davvero un'occasione da non perdere!

Per maggiori dettagli: <https://www.ersnet.org/events/virtual-academy-of-paediatric-respiratory-medicine-2022/#Description>

ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine (2nd Edition, 2021)

Giulia Roberto

U.O.C. Pediatria - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Università degli Studi di Pavia

e-mail: giulia.roberto01@universitadipavia.it

Dopo la prima edizione pubblicata nel 2013, il manuale di pneumologia pediatrica ERS "Handbook of Paediatric Respiratory Medicine" è stato revisionato con l'intento di fornire un'ampia e dettagliata analisi sui principali capitoli della pneumologia pediatrica. Diviso in diciannove sezioni, questa seconda edizione permette di consultare l'intero spettro della pneumologia pediatrica, dall'anatomia e sviluppo dell'apparato respiratorio alla sua patologia, riabilitazione e trattamento. Si tratta di uno strumento di riferimento completo, facile da leggere con capitoli concisi e redatti dai massimi esperti del settore. Rappresenta inoltre una guida didattica ideale ed una risorsa preziosa per coloro che vogliono preparare l'esame HERMES pediatrico. Questo manuale in formato compatto fornisce un significativo contributo per incrementare il livello di formazione in pneumologia pediatrica con una prospettiva internazionale. L'aggiornamento continuo infatti rappresenta la base cardine per poter attuare la miglior gestione e cura dei bambini con patologie respiratorie.

Link: ersbookshop.com

È tempo di rompere il fiato: controlliamo l'asma e prescriviamo sport!

Tommaso Zini

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

e-mail: tommaso.zini@yahoo.it

L'attività fisica regolare migliora il controllo dell'asma, la funzionalità polmonare, il benessere psico-fisico e la qualità di vita. Tuttavia, molti bambini e adolescenti con asma non praticano sport, perché sono portati a credere che così facendo otterranno una vita libera da sintomi, senza limitazioni. È tempo di “rompere il fiato” e prescrivere sport! Il counseling sull'attività fisica deve essere parte integrante del trattamento dell'asma.

Noi medici dobbiamo avere le competenze necessarie per parlare dei benefici dello sport a tutti i pazienti. La letteratura su “sport e asma” è ampia; tra i contributi più recenti si segnala la revisione proposta dai membri dall'AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, che include un'analisi per sottopopolazioni quali bambini e adolescenti (Sharmilee M Nyenhuis, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(2):433-443). Il gruppo dell'AAAAI offre inoltre consigli pratici per il counseling e metodi per integrare questo momento nella pratica clinica.

Nel periodo invernale le famiglie tendono a limitare la vita all'aria aperta dei bambini con asma, per “non prender freddo”. Eppure, proprio per chi soffre di malattia polmonare cronica, l'alta quota e il clima alpino combinano le caratteristiche fisiche benefiche proprie dell'altitudine e la possibilità di evitare fattori scatenanti ambientali. Nei programmi di Alpine Altitude Climate Treatment (AACT) si dimostrano effetti immunomodulatori in pazienti con fenotipi di asma diversi. Sull'argomento è di recente pubblicazione il position paper dell'EAACI – European Academy of Allergy & Clinical Immunology (Karin B Fieten, et al. *Allergy* 2022. Online ahead of print.). La riduzione di pressione barometrica, pressione dell'ossigeno e densità dell'aria, insieme a temperature e tassi di umidità relativamente bassi, inducono risposte di adattamento fisiologico vantaggiose. Nel clima di alta montagna, a ciò si somma la minore esposizione all'inquinamento atmosferico e ad aeroallergeni quali acari della polvere domestica, pollini, funghi.

Dalla convinzione di questi benefici nascono le iniziative delle associazioni di bambini e adolescenti con asma, volte a promuovere gli sport in alta quota come “alleati della salute”. Si segnala il progetto “SCIvolare” 2021/2022, realizzato dalla Federazione Italiana Sport Invernali (FISI), col patrocinio dell'associazione “Respiriamo insieme”, nell'ambito della campagna di sensibilizzazione #holasmaefacciosport (<https://www.holasmaefacciosport.it/>). Pazienti, famiglie ed esperti sostengono l'importanza di un regolare esercizio fisico in sicurezza, anche in inverno, anche ai tempi del COVID-19. Tanta gratitudine va al terzo settore, attivo nella promozione della salute attraverso lo sport; alle realtà locali che rendono accessibile ai bambini con asma la pratica sportiva, che è una terapia per la vita.

A noi medici il compito di indicare come “rompere il fiato” regolarmente, per stare meglio. Controlliamo l'asma, prescriviamo sport!

L'asma al tempo del Covid

Stefania Alessandra Bolognini

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche – AOU Policlinico Umberto I Roma - Sapienza Università di Roma

e-mail: stefania_bolognini@yahoo.com

L'asma è una delle patologie croniche più diffuse che colpisce già in età pediatrica, caratterizzata da periodi di remissione alternati a fasi di riacutizzazione e con una significativa influenza nella qualità di vita delle persone che ne sono affette. Gli articoli di recente pubblicazione qui proposti mettono in evidenza alcuni degli aspetti più significativi di questa patologia.

Lo studio di Dondi e Coll. (1) si propone di analizzare quanto le norme restrittive adottate durante il periodo pandemico del 2020 abbiano influenzato la riduzione del numero e della gravità degli accessi in soccorso pediatrico correlati a riacutizzazioni asmatiche. È stata condotta una attenta disamina dei fattori ambientali coinvolti e sulle loro modifiche, inquinamento atmosferico in particolare, durante il lockdown del 2020, dimostrando il ruolo chiave tenuto da particelle ultrafini e da microinquinanti nella patogenesi delle malattie polmonari acute.

Utilissimo da un punto di vista pratico risulta essere lo studio pubblicato da Hauerslev e Coll. (2), che mira a definire, nei soggetti con asma lieve e moderata in buon controllo clinico, i parametri predittivi di rischio di riacutizzazione a lungo termine, sulla base dei quali diventa essenziale programmare controlli clinici più ravvicinati. Punti di forza dello studio sono la considerazione di multipli parametri e l'utilizzo di variabili misurabili, non solo questionari rivolti ai pazienti.

Un altro aspetto pratico legato all'attuale situazione pandemica viene affrontato nello studio pubblicato da Shi e Coll. (3), ossia identificare i pazienti pediatrici con asma che hanno un maggiore rischio di sviluppare una forma grave da SARS-CoV-2, in modo da identificare anche quelli che andrebbero vaccinati prioritariamente. Dalle conclusioni, corroborate dall'estensione dello studio con l'utilizzo di database nazionali, emerge che i pazienti con forme asmatiche poco controllate hanno sviluppato forme da SARS-CoV-2 più gravi.

Aspetti innovativi che portano a nuovi orizzonti verso cui indirizzare ulteriori studi sono trattati nell'articolo pubblicato dal gruppo di Rosenkranz e Coll. (4). Questo studio valuta una correlazione tra asma e infiammazione del tessuto nervoso (con conseguente neurodegenerazione). Tale correlazione viene definita mediante utilizzo di RMN, marker specifici di danno neuronale e marker specifici per asma. Uno degli aspetti più interessanti tra quelli considerati nell'articolo è la via di mediazione che correla l'infiammazione creata dall'asma e il coinvolgimento delle strutture nervose, non mediata dalla via T2 ma attraverso altri mediatori, in particolare il TNF α . Considerando che la terapia con inalatori non ha efficacia su quest'ultimo mediatore, questa deduzione apre la porta a nuove considerazioni di gestione della terapia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Dondi A., et al. *Understanding the environmental factors related to the decrease in Pediatric Emergency Department referrals for acute asthma during the SARS-CoV-2 pandemic.* *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57: 66-74.
- (2) Hauerslev M., et al. *Long-term predictors of loss of asthma control in school-aged well-controlled children with mild to moderate asthma: A 5-year follow-up.* *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57: 81-89.
- (3) Shi T., et al. *Risk of COVID-19 hospital admission among children aged 5-17 years with asthma in Scotland: a national incident cohort study.* *Lancet Respir Med.* 2022; 10: 191-198.
- (4) Rosenkranz MA., et al. *Neuroimaging and biomarker evidence of neurodegeneration in asthma.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149: 589-598.e6.

Covid-19: importanza del vaccino in età pediatrica

Marianna I. Petrosino^{1*}, Silvia Bloise^{2*}, Giancarlo Tancredi^{3&}

¹ UOC Pediatria e Neonatologia dell'Ospedale Dei Castelli, Ariccia (RM)

² Dipartimento Materno Infantile e di Scienze Urologiche, UOC di Pediatria e Neurologia-Polo Pontino, Roma

³ Docente master di Allergologia e Immunologia Pediatrica-Pneumologia Pediatrica, Università La Sapienza, Roma

* primo autore

& autore senior

Corrispondenza: Marianna I. Petrosino **e-mail:** marianna.petrosino@yahoo.it

L'infezione da SARS-CoV-2 può causare conseguenze gravi anche nei bambini, seppur rare, come la Sindrome Infiammatoria Multisistemica (*MIS-c*) o conseguenze a lungo termine come il Long-Covid. Vaccinare i bambini è importante non solo alla luce di queste possibili complicanze, ma anche perché la vaccinazione apre la strada verso il ritorno ad una vita normale, importante per lo sviluppo psichico e della personalità in questa fascia d'età. Inoltre, vaccinando i bambini aumenta la copertura vaccinale dell'intera popolazione con conseguente maggior protezione per i soggetti più fragili. Attualmente il tema della vaccinazione in età pediatrica è molto dibattuto. È necessario, pertanto, che i sanitari forniscano chiare informazioni per dimostrare quanto sia importante l'immunizzazione contro il Covid-19 e in particolare nei bambini con patologia respiratoria.

I BAMBINI ASMATICI E/O ALLERGICI SONO A RISCHIO DI REAZIONI ALLA VACCINAZIONE E QUINDI È SEMPRE CONTROINDICATO VACCINARLI. FALSO

I bambini che soffrono di asma sono soggetti fragili, per cui potrebbero presentare delle forme più gravi di infezione da SARS-CoV-2 e per loro la vaccinazione è indicata. *Raccomandazioni per la gestione di pazienti asmatici e allergici sono fornite dalla Società Italiana di Allergologia, Asma ed Immunologia Clinica (SIAAIC), dall'Associazione Allergologi ed Immunologi Italiani Territoriali ed Ospedalieri (AAIITO) e dalla Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP).* In generale, possono essere vaccinati tutti i bambini con *asma controllato*. Per chi soffre di *asma persistente grave ben controllato* dalla terapia è raccomandata la vaccinazione con osservazione prolungata. In caso di *asma non controllato*, la somministrazione del vaccino va rinviata fino al raggiungimento del controllo della malattia. In caso di *asma grave non controllato* nonostante terapia ottimale (biologica e/o farmacologica), la vaccinazione può essere eseguita, ma in ambiente protetto, con osservazione di 60 minuti. Le stesse precauzioni valgono per le persone affette da asma bronchiale grave (anche se controllato) che hanno avuto reazioni anafilattiche, con manifestazioni cardio-respiratorie, dopo esposizione a qualsiasi allergene. I bambini con sospetta allergia grave alle componenti del vaccino, devono essere indirizzati a uno specialista allergologo che fornirà le opportune indicazioni del caso.

I BAMBINI ASMATICI E/O ALLERGICI DEVONO SOSPENDERE LA TERAPIA PRIMA DELLA VACCINAZIONE. FALSO

La terapia antiallergica/antiasmatica va proseguita regolarmente. Nei pazienti affetti da asma grave trattati con biologici, tale terapia non deve essere sospesa e la vaccinazione deve essere posticipata di 48-72 ore. In corso di immunoterapia specifica, il vaccino va somministrato con un intervallo di 48-72 ore.

NON È NECESSARIO VACCINARE LA POPOLAZIONE PEDIATRICA PERCHÉ PRESENTA UN BASSO RISCHIO DI FORME GRAVI DI MALATTIA ACUTA. FALSO

Dati epidemiologici recenti suggeriscono che il rischio di ricovero in ospedale o in terapia intensiva per un bambino con infezione da SARS-CoV-2 sia maggiore di quanto ritenuto inizialmente (1). In uno studio che ha coinvolto 20.714 pazienti di età ≥ 18 anni con Covid-19, è stato riportato che l'11,7% dei bambini era ricoverato in ospedale, il 3,6% in terapia intensiva e lo 0,8% era ventilato meccanicamente. Inoltre, negli USA, al 23 settembre 2021, sono stati diagnosticati oltre 5,7 milioni di casi pediatrici, con 21.814 ricoveri e 498 decessi, numeri che hanno superato quelli riportati per influenza in un anno e hanno reso il Covid-19 uno delle prime 10 cause di morte nei bambini in quel paese. Di rilievo è che una parte notevole di ricoveri e decessi era dovuta alla MIS-c, condizione a volte molto grave che era sconosciuta all'inizio della pandemia (Principi N., et al. Ital. J. Pediatr. 2022;48:4).

EVIDENZE IN LETTERATURA SUGGERISCONO CHE LA VACCINAZIONE POSSA INFLUENZARE IL LONG-COVID. VERO

Dati recenti sugli adulti suggeriscono che la vaccinazione contro il Covid-19 sembrerebbe essere associata a un minor rischio di sequele post-infezione da SARS-CoV-2 (Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143), anche se ulteriori studi sono necessari. E nei bambini? Il Long Covid è una realtà anche in età pediatrica. È stato riportato che fino al 66% dei bambini con precedente infezione da SARS-CoV-2, anche asintomatici, presenta uno o più sintomi per diverse settimane o mesi dopo l'infezione acuta, con ridotta qualità della vita del paziente e della famiglia e un impatto rilevante sul sistema sanitario. Un recente studio italiano (Buonsenso D., et al. Acta Paediatr. 2021;110:2208-22113), che ha coinvolto 129 bambini con diagnosi di Covid-19, ha riportato che nel 35,7% dei bambini vi era persistenza di 1-2 sintomi e nel 22,5% di 3 o più sintomi a distanza dall'infezione. Tra i sintomi di Long-Covid più frequenti vi erano insonnia (18,6%), persistenza di sintomi respiratori, compresi dolore e senso di costrizione toracica (14,7%) e congestione nasale (12,4%). Di rilievo è il dato che anche i bambini asintomatici possono sviluppare sintomi cronici persistenti.

Alla luce dell'efficacia, sicurezza e tollerabilità del vaccino contro il Covid-19 in età pediatrica, la sua somministrazione è fortemente indicata anche in questa fascia d'età, in quanto potrebbe ridurre anche il rischio di sviluppo di complicazioni correlate al Covid-19.

L'intervista al Professore Fabio Midulla: 7 domande e 7 risposte per conoscerci meglio!

Alessandro Volpini¹, Mara Lelii²

¹ S.O.D di Pediatria Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale Pediatrico ad Alta Specializzazione "G. Salesi" AOU, Ancona

² U.O.S.D. Pediatria - Alta Intensità di cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Corrispondenza: Alessandro Volpini **e-mail:** alessandro.volpini@ospedaliriuniti.marche.it

Qual è stato il suo percorso nell'ambito della pneumologia pediatrica? Appena laureato, prima di entrare nella Scuola di Specializzazione in Pediatria, ho cominciato a lavorare presso il Servizio di Fisiopatologia Respiratoria (SFPRI) della Sapienza di Roma diretto dal Prof. Ronchetti. Sono stati periodi molto utili e formativi. Durante il periodo nel SFPRI ho cominciato ad apprezzare l'importanza della pneumologia pediatrica e il gusto per la ricerca. Ho avuto la fortuna negli anni di fare numerosi stages in centri europei e nord americani di pneumologia pediatrica. Molto formativi sono stati i due anni trascorsi come dottore di ricerca alla CASE Western Reserve University a Cleveland Ohio. Ho sempre creduto nell'importanza di aprire i miei orizzonti verso l'Europa e per 12 anni ho servito come Officer l'assemblea pediatrica della Società Europea di Malattie Respiratorie (ERS).

Come sta cambiando la pneumologia pediatrica negli anni? La pneumologia pediatrica negli anni è cambiata molto. I primi centri di pneumologia pediatrica si occupavano prevalentemente di asma bronchiale. Negli anni con la disponibilità di nuove tecniche diagnostiche e nuove terapie farmacologiche i Centri di pneumologia pediatrica sono diventati sempre più complessi e simili ai Centri dell'adulto. Un esempio su tutti la broncoscopia in pediatria: all'inizio era solo diagnostica e ora è anche operativa. Nuovi impulsi alla pneumologia sono arrivati dai nuovi farmaci biologici per la cura dell'asma bronchiale e dalla disponibilità di test genetici per la diagnosi di malattie rare come alcune polmoniti interstiziali croniche.

Quali ritiene che siano i punti più di forza della SIMRI? La Società scientifica deve dedicarsi alla ricerca, alla formazione e ai rapporti istituzionali. Penso che la nostra società svolga bene tutti questi aspetti. Punto di forza della SIMRI sono i giovani soci.

Ritiene che la pneumologia pediatrica debba comunicare di più con la pneumologia degli adulti? Sicuramente sì. Un esempio su tutti la Fibrosi Cistica dove la sopravvivenza dei pazienti è aumentata drasticamente. La transizione dei pazienti dalla pneumologia pediatrica a quella degli adulti è diventata prioritaria.

Che influenza ha avuto la pandemia da COVID-19 sulla gestione dei bambini con malattie respiratorie croniche? Ha influito poco sulla gestione dei bambini con malattie respiratorie croniche, e, incredibilmente, i nostri pazienti non hanno subito gravi problemi a causa della pandemia. Le misure di prevenzione primarie messe in atto per ridurre la diffusione della infezione da SARS-CoV-2 hanno avuto un effetto positivo anche sulla salute della maggior parte dei pazienti pediatrici con patologie respiratorie croniche.

Quali obiettivi si pone di realizzare entro la fine del suo mandato? Continuare a sviluppare le attività di ricerca, la formazione e i rapporti con le istituzioni cercando di coinvolgere sempre di più i giovani. È fondamentale valorizzare i Gruppi di Studio e lanciare la nuova rivista in inglese della società.

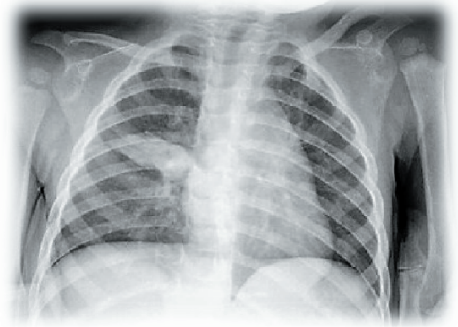
Quale messaggio vorrebbe mandare ai giovani che si avvicinano alla pneumologia pediatrica? Di essere curiosi e di continuare sempre a studiare e aggiornarsi.

Brochure informativa della SIMRI - disponibile per il download sul sito www.simri.it



La Tuberculosis

La **Tuberculosis** (TB) è una malattia infettiva causata dal *Mycobacterium tuberculosis* (MT) e si trasmette per via aerea. Colpisce prevalentemente i polmoni, ma può diffondersi in tutto l'organismo, soprattutto nelle persone immunodepresse e nei bambini. Poco diffusa nei Paesi Occidentali grazie a politiche sanitarie attente, rimane ancora oggi un'importante causa di morte nei Paesi a basso livello socio-economico.



Cos'è la Tuberculosis?

La TB è una malattia prevalentemente polmonare, ma può interessare anche altri organi. Nel polmone il batterio viene solitamente contrastato (ma non ucciso) dal sistema immunitario e rimane confinato in un agglomerato cellulare detto "granuloma", senza causare malattia (TB Latente, Infezione tubercolare). L'età (inferiore a 5 anni, anziani), le ridotte difese immunitarie e la malnutrizione sono importanti fattori per la rapida replicazione del MT, con progressione verso uno stato di Malattia e diffusione in altri organi (meningi, ossa). Se il soggetto con TB latente sviluppa in seguito un deficit immunitario, il MT può riattivarsi anche dopo decenni, causando malattia attiva e contagiosa.

Come si contrae la Tuberculosis?

Il MT si trasmette per via aerea, tramite le secrezioni respiratorie di una persona con malattia polmonare, emesse con starnuti o tosse. Il contagio avviene soprattutto in caso di contatto stretto con l'ammalato, che spesso è un convivente adulto (i bambini sono raramente contagiosi). Non esistono forme di prevenzione particolari se non l'isolamento del paziente a domicilio dal momento della diagnosi e l'utilizzo di dispositivi di protezione individuali (DPI) per il personale medico (mascherine).

Il rischio di infezione è maggiore nei Paesi ad alta endemia, dove il batterio circola in abbondanza. Per tale motivo, in questi Paesi si effettua la vaccinazione entro 10 giorni di vita con il Bacillo di Calmette-Guerin (BCG), una forma attenuata di batterio tubercolare.

Che sintomi può dare?

La TB nei bambini viene spesso diagnosticata dopo screening del Servizio di Igiene Pubblica in seguito a segnalazione del "caso indice" (la persona malata) e può quindi essere ancora asintomatica. In caso di TB latente in genere non ci sono sintomi particolari. Nella Malattia tubercolare attiva i sintomi dipendono dall'organo colpito: nella forma polmonare spesso si osserva febbre di lieve entità, tosse da oltre 4 settimane e che non risponde ai comuni antibiotici, perdita di peso, sudorazione notturna. L'età del bambino è importante perchè i sintomi possono essere più gravi, la malattia più estesa e a più rapida evoluzione in età < 5 anni, mentre sono più tipici in età adolescenziale (simili all'adulto).

Come si diagnostica la TB?

In caso di sospetta TB si effettuano degli esami per valutare se il soggetto è venuto a contatto con il MT. Test classico è l'intradermoreazione secondo Mantoux: viene iniettata sottocute una dose standard di un derivato proteico

tubercolare che causerà una reazione locale (rossore e indurimento) entro 72 ore in caso di contatto con il MT.

Questo test può essere “falso positivo” (come in seguito a vaccinazione), così come “falso negativo” (soggetti immunodepressi, bambini < 5 anni). Se negativo, può essere necessario ripeterlo dopo circa 8 settimane, per lasciare tempo al sistema immunitario di reagire. I test più recenti, su sangue, sono gli IGRA (Interferon Gamma Release Assay), che misurano la risposta dei linfociti T (un tipo di globulo bianco) dopo stimolo con antigeni tubercolari; anche questo test può non essere dirimente, soprattutto nei bambini in età prescolare.

La radiografia del torace serve per distinguere la TB Latente (assenza di alterazioni polmonari) dalla Malattia tubercolare (alterazioni presenti).

La diagnosi certa si ottiene isolando il MT dall'espettorato o da altri liquidi biologici; poiché difficilmente il bambino espettora, si esegue la ricerca su liquido gastrico aspirato. La coltura necessita di molto tempo e spesso è negativa per la scarsa quantità di batteri; anche la ricerca del materiale genetico può non dare risultati.

In età pediatrica la diagnosi è più difficile per quadro clinico ed esami spesso negativi, per cui in presenza di alto sospetto clinico può essere necessario iniziare comunque una terapia, secondo specifici protocolli.

Come si cura la TB?

La TB è una malattia che può essere curata, anche se necessita di terapia per molti mesi e spesso con più farmaci. I protocolli possono variare tra gli Stati, in base alla situazione epidemiologica.

Le brochure informative della SIMRI contengono informazioni unicamente a scopo educativo e non dovrebbero essere utilizzate in sostituzione del parere medico. Tutte le brochure sono liberamente scaricabili in pdf sul sito della SIMRI (www.simri.it) nella sezione «Informazioni per i pazienti» dell'area «Per la Famiglia». Alcune brochure vengono pubblicate anche sulla rivista Pneumologia Pediatrica, per la quale la rubrica educativa è curata dalla Dott.ssa Maria Furno e dal Dott. Salvatore Fasola, con il coordinamento della Dott.ssa Maria Elisa Di Cicco. Per ulteriori informazioni: segreteria@simri.it.

TB latente: si utilizza un solo farmaco (Isoniazide) per almeno 6 mesi (in genere 9), durante i quali si esegue un monitoraggio clinico e di laboratorio per la possibile comparsa di effetti collaterali.

Malattia tubercolare: in genere si utilizzano 3 o 4 farmaci per 2 mesi (Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide ± Etambutolo) e poi si continua con 2 farmaci (Isoniazide e Rifampicina) per altri 4 mesi, con protocolli che cambiano a seconda dell'organo colpito e della gravità della malattia; anche in questo caso vengono effettuati costanti controlli per valutare la tossicità farmacologica e lo stato clinico del paziente.

Esistono anche forme di TB resistenti ai farmaci più utilizzati (MDR, multi-resistente; XDR, estesamente resistente), diffuse soprattutto in alcuni Paesi a basso reddito e gravate ancora da alta mortalità. In queste forme, rare nel bambino, si usano altri farmaci per un periodo più lungo (18-24 mesi).

Autore: Maria Furno, MD

Revisore: Umberto Pelosi, MD

Ulteriori informazioni:

Istituto Superiore di Sanità

<http://www.epicentro.iss.it/problemi/Tubercolosi/tubercolosi.asp>

Ministero della Salute

<https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioScenedeMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=208&area=Malattie%20infettive&menu=indiceAZ&tab=1>

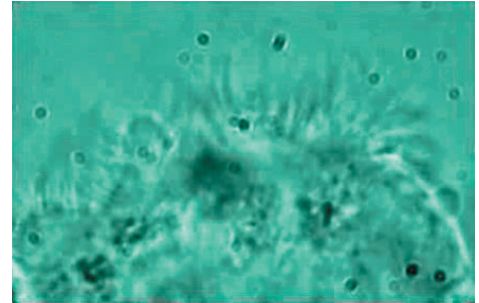
Ultimo
aggiornamento:
Febbraio 2022

Brochure informativa della SIMRI - disponibile per il download sul sito www.simri.it



La Discinesia Ciliare Primaria

La **Discinesia Ciliare Primaria** (DCP) è una condizione genetica rara, caratterizzata dal malfunzionamento delle ciglia che rivestono l'apparato respiratorio, con conseguenti infezioni ricorrenti che portano ad un progressivo peggioramento della funzione polmonare.



Che cosa sono le ciglia?

L'80% delle cellule che rivestono le vie respiratorie possiedono propaggini mobili, dette ciglia (circa 250 in ogni cellula): il loro movimento, simile a un colpo di frusta, trasporta verso la gola le secrezioni respiratorie, che trattengono virus, batteri, polveri e inquinanti che respiriamo. Il "trasporto muco-ciliare" è la prima forma di difesa contro le infezioni respiratorie e poiché nella DCP tale meccanismo è alterato, il muco ristagna e i pazienti affetti vanno incontro a infezioni respiratorie ricorrenti sin dall'infanzia.

Quando si deve sospettare la DCP?

Le manifestazioni cliniche della DCP possono variare nelle diverse epoche della vita. Il sospetto di malattia deve essere posto nei bambini che hanno almeno due tra:

- storia di difficoltà respiratoria dopo alcune ore dalla nascita e senza causa apparente
- raffreddore con ostruzione nasale e scolo di muco sin dai primi giorni di vita
- tosse catarrale quotidiana sin dai primi anni di vita
- alterata disposizione degli organi asimmetrici (come il *Situs Viscerum Inversus*, in cui gli organi toracici e addominali sono disposti in maniera speculare rispetto alla norma)

Queste caratteristiche sono incluse in un questionario di screening (il PICADAR) che permette di valutare in maniera più oggettiva la possibilità di essere affetti da questa malattia. I pazienti con DCP possono soffrire di episodi ricorrenti di otite, bronchite e broncopolmonite e, il ricorrere di tali infezioni, nel tempo, può causare la comparsa di bronchiectasie (dilatazioni dei bronchi), che facilitano ulteriormente il ristagno di muco e l'instaurarsi di nuove infezioni. Con la crescita, il ristagno di muco a livello nasale determina una sinusite cronica con interessamento di tutti i seni paranasali, a cui si può associare la poliposi. Negli uomini ci può essere infertilità (per immobilità degli spermatozoi), mentre nelle donne è aumentato il rischio di gravidanze extra-uterine (per l'alterazione delle ciglia nelle tube di Falloppio).

Quali sono gli esami da eseguire per la diagnosi?

Non esiste un unico esame per la diagnosi di DCP. E' disponibile un test di screening non invasivo costituito dalla misurazione a livello nasale di un gas, l'ossido nitrico, i cui valori sono solitamente molto bassi nella DCP. Per eseguire gli esami diagnostici è necessario sottoporre il bambino a un prelievo di mucosa nasale mediante uno spazzolino citologico

(brushing), dopo aver lavato le cavità nasali con soluzione fisiologica per ridurre il muco che riveste le cellule ciliate. E' un esame poco fastidioso, che non richiede anestesia. Una parte del campione viene utilizzato per valutare la velocità del battito ciliare, la presenza di movimenti anomali e di alterazioni morfologiche delle ciglia, tramite registrazione del movimento ad alta velocità per mezzo di una telecamera collegata al microscopio ottico. Un'altra parte del campione viene sottoposta ad esame ultrastrutturale, ovvero l'analisi della struttura interna delle ciglia ad ingrandimenti elevatissimi tramite microscopio elettronico a trasmissione. La combinazione di questi due esami è solitamente sufficiente per una diagnosi definitiva. Nei casi dubbi si possono eseguire esami più sofisticati (colture cellulari e immunofluorescenza), disponibili solo in pochi Centri.

E' possibile eseguire un test genetico?

La DCP può essere causata da mutazioni in centinaia di geni: ad oggi ne sono stati identificati più di 50 ed è possibile eseguire contemporaneamente la ricerca delle loro mutazioni attraverso tecniche di sequenziamento di nuova generazione. Tuttavia, poiché i geni coinvolti nella malattia sono stati descritti solo in parte, l'indagine genetica può dare risultati falsamente negativi e quindi può essere utilizzata come test di conferma, ma non come test diagnostico.

Esistono terapie per la DCP?

Ad oggi non è disponibile alcun trattamento risolutivo, ma è possibile ridurre la frequenza

delle infezioni e rallentare le complicanze ricorrendo a farmaci e a tecniche di fisioterapia respiratoria. A livello nasale è importante eseguire lavaggi con soluzioni saline più volte al giorno. Per facilitare la rimozione delle secrezioni presenti nei bronchi è necessario eseguire almeno due volte al giorno la fisioterapia respiratoria, meglio se preceduta dalla somministrazione di un broncodilatatore. Anche la regolare attività sportiva aerobica facilita la rimozione delle secrezioni. Altri farmaci per via inalatoria e gli antibiotici possono essere indicati in base alle condizioni e dell'andamento clinico del bambino. In caso di infezione cronica da parte di batteri aggressivi, come lo *Pseudomonas*, è possibile somministrare ciclicamente antibiotici per via inalatoria.

Mio figlio ha la DCP: quali controlli deve eseguire?

I bambini affetti da DCP dovrebbero eseguire controlli clinici presso un Centro di riferimento almeno due volte all'anno. Periodicamente dovrebbero essere sottoposti ad esame colturale dell'espettorato (o dell'aspirato faringeo) per individuare la presenza di infezioni batteriche e, se collaboranti, dovrebbero eseguire anche le prove di funzionalità respiratoria. La valutazione otorinolaringoiatrica con esame audiometrico sarebbe indicata almeno ogni 2 anni. Le indagini radiologiche invece dovrebbero essere effettuate solo quando utili per impostare o modificare i trattamenti.

Autore: Maria Elisa Di Cicco, MD

Revisore: Massimo Pifferi, MD - PhD

Ulteriori informazioni:

A.I.D.Kartagener - www.pcdkartagener.it

Le brochure informative della SIMRI contengono informazioni unicamente a scopo educativo e non dovrebbero essere utilizzate in sostituzione del parere medico. Tutte le brochure sono liberamente scaricabili in pdf sul sito della SIMRI (www.simri.it) nella sezione «Informazioni per i pazienti» dell'area «Per la Famiglia». Alcune brochure vengono pubblicate anche sulla rivista *Pneumologia Pediatrica*, per la quale la rubrica educativa è curata dalla Dott.ssa Maria Furno e dal Dott. Salvatore Fasola, con il coordinamento della Dott.ssa Maria Elisa Di Cicco. Per ulteriori informazioni: segreteria@simri.it.

*Ultimo
aggiornamento:
Aprile 2022*



XXVI Congresso Nazionale SIMRI

Un Mare di Innovazioni!



Palermo, 27-29 ottobre 2022

Si ricorda che il termine per la presentazione degli Abstract è fissata al 31 maggio 2022.

Per poter effettuare l'upload del proprio contributo cliccare al seguente link:

<https://simri2022.centercongressi.com/abstractFree.php>