

# INDICE

## Editoriale

---

### **Impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute respiratoria dei bambini**

---

Stefania La Grutta

### **Dal fumo di tabacco alle sigarette elettroniche: vecchi e nuovi nemici del polmone**

---

Andrea Zamunaro, Valentina Agnese Ferraro, Silvia Carraro, Stefania Zanconato

### **Long COVID**

---

Valentina Guarnieri, Matteo Cerutti, Chiara Azzari

### **Trattamento dell'asma bronchiale lieve: cosa c'è di nuovo?**

---

Maria Angela Tosca, Maria Elisa Di Cicco, Maddalena Leone, Amelia Licari

## PREMI SIMRI 2021

---

### **Survey Nazionale sulla Discinesia Ciliare Primaria: la realtà italiana su diagnosi e terapia**

---

Annalisa Allegorico, Nicola Ullmann, Giuseppe Fabio Parisi, Valentina Agnese Ferraro, Elena Proietti, Valentina Fainardi, Vittorio Romagnoli, Francesca Lucca, Marcella Gallucci, Luigi Mappa, Mara Lelii, Doriana Amato, Laura Petrarca, Giuseppe Cimino, Oliviero Sacco, Claudia Calogero, Francesca Patria, Angelo Acquafredda, Mirella Collura, Massimo Maschio, Ahmad Kantar, Francesca Santamaria, Renato Cutrera

### **Analisi di una coorte pediatrica di polmoniti necrotizzanti nel periodo 2005-2019 e impatto della vaccinazione pneumococcica**

---

Chiara Rubino, Ines Carloni, Silvia Ricci, Giovanni Cobellis, Giampaolo Rinaldelli, Chiara Azzari, Fernando M. de Benedictis

### **Impatto della pubblicazione delle linee guida italiane sulla gestione dei bambini ricoverati per bronchiolite presso la clinica pediatrica di Pisa**

---

Federica Abbate, Greta Depietri, Gabriele Massimetti, Diego Peroni, Maria Elisa Di Cicco

# Pneumologia Pediatrica

Volume 21, n. 84 - dicembre 2021

## Direttore Responsabile

Stefania La Grutta (Palermo)

## Direzione Scientifica

Nicola Ullmann (Roma)

## Segreteria Scientifica

Valentina Agnese Ferraro (Padova)

## Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)  
Filippo Bernardi (Bologna)  
Alfredo Boccaccino (Salerno)  
Attilio Boner (Verona)  
Mario Canciani (Udine)  
Carlo Capristo (Napoli)  
Fabio Cardinale (Bari)  
Salvatore Cazzato (Ancona)  
Renato Cutrera (Roma)  
Fernando M. de Benedictis (Ancona)  
Fulvio Esposito (Napoli)  
Mario La Rosa (Catania)  
Massimo Landi (Torino)  
Gian Luigi Marseglia (Pavia)  
Fabio Midulla (Roma)  
Luigi Nespoli (Varese)  
Giorgio Piacentini (Verona)  
Giovanni A. Rossi (Genova)  
Giancarlo Tancredi (Roma)  
Marcello Verini (Chieti)

## Editore

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

## Coordinamento Editoriale

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

## Impaginazione e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA  
Napoli

© Copyright 2021 by SIMRI  
Finito di stampare nel mese di febbraio 2022  
Registrazione del Tribunale di Pisa  
n. 12 del 2002

**Long COVID pediatrico: ruolo dell'ecografia polmonare nel *follow-up* dei pazienti con pregressa infezione da Sars-CoV-2**

---

Domenico Paolo La Regina, Chiara Tonnarini, Elio Iovine, Luigi Matera, Enrica Mancino, Greta Di Mattia, Valentina Rizzo, Alessandra Febbo, Fabrizio Virgili, Mattia Spatuzzo, Sara Ialongo, Laura Petrarca, Antonella Frassanito, Raffaella Nenna, Fabio Midulla

47

**Pletismografia a luce strutturata (SLP) nei bambini con COVID-19: focus sulla sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C)**

---

Emma Longoni, Martina Pascuzzi, Francesca Riccaboni, Marco Ugo Sartorio, Michele Chezzi, Andrea Farolfi, Michele Piazza, Laura Tenero, Giorgio Piacentini, Enza D'Auria, Gian Vincenzo Zuccotti

51

## 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, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

### NORME EDITORIALI GENERALI

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

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

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

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

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

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono: centimetri 8x6; centimetri 8x11,5 (in verticale); centimetri 16x11,5 (in orizzontale).

La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

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

Esempi di come citare la bibliografia:

#### ARTICOLI E RIVISTE

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

#### LIBRI

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

#### CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

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

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

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e Congressi all'indirizzo

**email:** redazionePP\_SIMRI@centercongressi.com.

### QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI A:

Prof.ssa Stefania La Grutta

**e-mail:** stefania.lagrutta@irib.cnr.it

### RICHIESTA ESTRATTI

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

Carissimi amici e colleghi, ecco il tanto atteso numero della nostra Rivista dedicata ad alcuni contributi del XXV congresso nazionale, svoltosi a Verona dal 24-26 Ottobre 2021. Anche quest'anno abbiamo dovuto selezionare solo i contributi di alcuni relatori che vorrei ringraziare per la grande disponibilità dimostrata. In particolare è stata affrontata la tematica della "Impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute respiratoria dei bambini" di estrema attualità ed interesse comune, considerando che il 22 settembre 2021 l'OMS ha rilasciato le linee guida globali aggiornate sulla qualità dell'aria con i nuovi valori di riferimento, notevolmente inferiori per la maggior parte degli inquinanti atmosferici rispetto alle precedenti linee guida. Il lettore troverà inoltre trattato il tema delle "Dal fumo di tabacco alle sigarette elettroniche: vecchi e nuovi nemici del polmone" che sottolinea i rischi connessi all'uso della sigaretta elettronica, che, sebbene inizialmente sia stata introdotta come prodotto per cessazione del tabagismo tra gli adulti, si è poi rapidamente diffusa tra gli adolescenti grazie a strategie di sviluppo dei prodotti e tattiche di marketing e al ruolo dei social media. Abbiamo trovato che il tema del "Long COVID" è particolarmente utile proprio alla luce della pandemia che stiamo vivendo. Tale argomento è ancora poco discusso e risulta complesso soprattutto all'interno della sfera psicologico-comportamentale conseguente al disagio psicologico legato al distanziamento sociale e alle restrizioni che la pandemia ha comportato. In questo numero inoltre è contenuto un contributo di ampio interesse sia in ambito ambulatoriale che in quello ospedaliero, ovvero il "Trattamento dell'asma bronchiale: le novità dagli aggiornamenti delle linee guida", che fornisce in modo dettagliato le nuove evidenze per il trattamento dell'asma nei pazienti pediatrici sulla base dei rilevanti cambiamenti nel documento *Global Initiative for Asthma* (GINA). Oltre agli argomenti sopra riportati, completano questo numero, gli articoli dei giovani medici ricercatori che sono risultati vincitori dei 5 premi per le migliori comunicazioni. Questa decisione, conferma quanto la nostra Società continui a puntare molto sui giovani che anche questo anno hanno saputo distinguersi presentando lavori di elevata fattura scientifica. Buona lettura a tutti ed arrivederci al prossimo congresso SIMRI che si terrà a Palermo il 27-29 ottobre 2022.

Stefania La Grutta

# Impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute respiratoria dei bambini

*Impact of environmental pollution on children's respiratory health*

**Stefania La Grutta, MD, PhD**

*Istituto di Farmacologia Traslazionale, IFT, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo, Italia*

**Corrispondenza:** Stefania La Grutta **e-mail:** stefania.lagrutta@cnr.it

**Riassunto:** La letteratura recente indica che esistono forti prove di relazioni causali tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico da  $PM_{2.5}$  e tutte le cause di mortalità, nonché infezioni acute delle vie respiratorie inferiori (ALRI), cardiopatia ischemica (IHD), ictus, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), e tumore polmonare. Vi è anche una crescente evidenza scientifica che suggerisce una relazione con l'asma, il diabete di tipo II nonché un impatto sulla mortalità neonatale da basso peso alla nascita e prematurità, ed effetti neurologici sia nei bambini che negli adulti. L'Italia, un paese dell'Europa meridionale, affronta una sfida più minacciosa di inquinamento atmosferico a causa degli effetti sia degli inquinanti antropici che delle polveri naturali (particolato, PM). Il Rapporto 2020 dell'Agenzia Europea dell'Ambiente ha evidenziato il numero di morti premature in Italia attribuibili ai principali inquinanti: 52'300 per  $PM_{2.5}$ , 10'400 per  $NO_2$  e 3'000 per  $O_3$  nel 2018. In Italia, gli studi epidemiologici analitici hanno mostrato un aumento dei ricoveri ospedalieri e della mortalità cardiorespiratoria e un aumento del rischio di malattie respiratorie nelle persone che vivono nelle aree urbane. Gli effetti nocivi sulla salute degli inquinanti atmosferici, anche a bassi livelli, sono stati confermati da recenti studi epidemiologici. Le società scientifiche respiratorie e le associazioni dei pazienti, come la società civile, devono aumentare il loro impegno nella promozione di politiche per l'aria pulita, soprattutto alla luce delle nuove linee guida sulla qualità dell'aria dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

**Parole chiave:** inquinamento atmosferico; bambini; malattie respiratorie croniche; epidemiologia.

**Summary:** There is strong evidence for causal relationships between  $PM_{2.5}$  air pollution exposure and all-cause mortality as well as mortality from acute lower respiratory infections, ischaemic heart disease, stroke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer. Moreover, a causal relationship has been suggested with asthma, type II diabetes and with neonatal mortality from low birth weight and short gestation, as well as neurologic effects in both children and adults. Italy, a Southern European country, faces a more threatening air pollution challenge because of the effects of both anthropogenic pollutants and natural dust (particulate matter, PM). The 2020 Report of the European Environment Agency highlighted the number of premature deaths in Italy attributable to main pollutants: 52.300 for  $PM_{2.5}$ , 10.400 for  $NO_2$  and 3.000 for  $O_3$  in 2018. In Italy, analytical epidemiological studies showed increased cardio-respiratory hospital admissions and mortality and increased risk of respiratory diseases in people living in urban areas. Adverse health effects by air pollutants, even at low levels, have been confirmed by recent epidemiological studies. The scientific respiratory societies and the patients' associations, as well as civil society, must increase their engagement in advocacy for clean air policies, especially in light of the new Air Quality Guidelines of the World Health Organization.

**Keywords:** air pollution; children; chronic respiratory diseases; epidemiology.

## INTRODUZIONE

L'inquinamento atmosferico è il principale fattore di rischio ambientale a livello mondiale. Vi è un ampio consenso di esperti sul fatto che l'inquinamento atmosferico sia un importante fattore di rischio per la salute pubblica globale e rappresenti un enorme onere finanziario per le società. L'inquinamento atmosferico esterno e domestico insieme hanno rappresentato circa il 12% di tutti i decessi nel 2019 e sono attualmente al 4° posto per malattie attribuibili e mortalità tra i 20 principali fattori di rischio valutati nello studio Global Burden of Disease (GBD), solo dopo ipertensione, fumo e fattori dietetici (1). Le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indicano che circa 7 milioni di decessi, principalmente per malattie non tra-

smissibili, sono attribuibili agli effetti congiunti dell'inquinamento atmosferico ambientale e domestico, con il maggior carico osservato nei paesi a basso e medio reddito (2, 3). In termini di onere economico, i costi esterni legati alla salute globale stimati (cioè quelli sostenuti dalla società nel suo insieme) sono stati di 5 trilioni di dollari nel 2013, con ulteriori 225 miliardi di dollari di perdita di produttività del lavoro. Per la regione europea dell'OMS, il costo economico annuo complessivo degli impatti sulla salute e della mortalità da inquinamento atmosferico, comprese le stime dei costi di morbidità, è stato di 1,575 trilioni di dollari USA (4).

La letteratura recente indica che esistono forti prove di relazioni causali tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico da  $PM_{2,5}$  e tutte le cause di mortalità, nonché infezioni acute delle vie respiratorie inferiori (ALRI), cardiopatia ischemica (IHD), ictus, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ridotta funzionalità polmonare, stress ossidativo e tumore polmonare (1). Vi è anche una crescente evidenza scientifica che suggerisce una relazione con l'asma, il diabete di tipo II nonché un impatto sulla mortalità neonatale da basso peso alla nascita e prematurità, ed effetti neurologici sia nei bambini che negli adulti. I bambini sono particolarmente vulnerabili agli effetti dannosi dell'esposizione al  $PM_{2,5}$  poiché i loro polmoni stanno ancora crescendo e sviluppandosi (5, 6).

Il Rapporto sulla qualità dell'aria in Europa - 2020 dell'Agenzia europea dell'ambiente (EEA) (<https://www.actu-environnement.com/media/pdf/36559.pdf>), ha evidenziato il numero di morti premature in Italia imputabili ai principali inquinanti nel 2018: 52.300 per il particolato con diametro aerodinamico inferiore a  $2,5\mu m$  ( $PM_{2,5}$ ), 10.400 per il biossido di azoto ( $NO_2$ ) e 3.000 per ozono ( $O_3$ ), evidenziando la necessità di essere informati sugli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute.

È importante sottolineare che, secondo il rapporto dell'EEA, la particolare posizione geografica dell'Italia nel Sud Europa può risentire di maggiori concentrazioni di inquinanti atmosferici esterni, nonché di maggiori incrementi percentuali di mortalità associati ad un aumento di  $PM_{10}$  rispetto ad altre aree europee (7). Ad esempio, in Italia, il numero di giorni con elevata polvere africana (fino a  $100\mu g/m^3$ ) varia dal 17% nella pianura padana al 37% a Palermo, in Sicilia, ed è stato riportato che ogni aumento di  $10\mu g/m^3$   $PM_{10}$  di sabbia del deserto (particolato con diametro aerodinamico inferiore a  $10\mu m$ ) è associato ad un aumento di ricoveri ospedalieri respiratori per bambini e adolescenti (2,38%, 95 % IC: 0,09 – 4,71) (8).

L'Ufficio regionale per l'Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), tenendo conto del corpo di prove relative all'inquinamento atmosferico e alle sue conseguenze sulla salute, ha pubblicato la prima edizione delle "Linee guida sulla qualità dell'aria per l'Europa" nel 1987 ed un successivo "aggiornamento globale" nel 2006 ([https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/78638/E90038.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf)). Queste linee guida hanno svolto un ruolo fondamentale nel fornire informazioni e orientamenti alle autorità coinvolte nel campo dell'inquinamento atmosferico e in Europa sono state considerate la fonte chiave su cui si è basata la direttiva della Commissione europea sulla qualità dell'aria. Le linee guida dell'OMS sono intese come raccomandazioni per gli operatori sanitari, gli specialisti e le autorità coinvolte nel campo dell'inquinamento atmosferico. Le linee guida sulla qualità dell'aria, associate al monitoraggio della qualità dell'aria, sono riuscite a indurre una diminuzione dei livelli di inquinamento atmosferico in molte città e paesi negli ultimi due decenni. Anche in Cina, nonostante gli alti livelli di inquinamento atmosferico, si è riusciti a ridurre sostanzialmente i livelli di inquinamento atmosferico nell'ultimo decennio, con conseguenti benefici per la salute della sua popolazione.

Gli obiettivi di questo documento sono: 1) riepilogare i punti salienti delle nuove linee Guida sulla qualità dell'aria dell'OMS; 2) riassumere i risultati dei più recenti studi epidemiologici sugli effetti sulla salute respiratoria dell'inquinamento atmosferico.

## NUOVE LINEE GUIDA GLOBALI SULLA QUALITÀ DELL'ARIA DELL'OMS

Dopo 16 anni dall'ultimo aggiornamento globale del 2005, il 22 settembre 2021 l'OMS ha rilasciato le linee guida globali aggiornate sulla qualità dell'aria (9, 10). I nuovi valori di riferimento sono notevolmente inferiori per la maggior parte degli inquinanti atmosferici rispetto alle precedenti linee guida. Ad esempio, le medie annuali sono state ridotte da 10 a 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  per il  $\text{PM}_{2,5}$ , da 20 a 15  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  per il  $\text{PM}_{10}$  e da 40 a 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  per  $\text{NO}_2$ . Anche i limiti delle 24-ore sono stati abbassati, pur se in misura minore (**Tabella 1**). I corrispondenti valori delle linee guida dell'OMS del 2005 per  $\text{PM}_{2,5}$  e  $\text{NO}_2$  erano, rispettivamente, 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  e 40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  senza alcuna raccomandazione emessa per le concentrazioni di ozono a lungo termine.

**Tab. 1:** Nuove Linee Guida OMS sulla qualità dell'aria: sintesi dei livelli raccomandati (Air Quality Guidelines, AQG) (9).

Inquinante	Tempo medio	Livello AQG	WHO Air quality Guidelines 2005 *
$\text{PM}_{2,5}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Annuale	5	10
$\text{PM}_{2,5}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	24-ore	15	25
$\text{PM}_{10}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Annuale	15	20
$\text{PM}_{10}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	24-ore	45	50
$\text{NO}_2$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Annuale	10	40
$\text{NO}_2$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	24-ore	25	-
$\text{O}_3$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Alta stagione	100	20
$\text{O}_3$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	8-ore	10	120 da non superarsi più di 25 volte in un anno
$\text{SO}_2$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	24-ore	40	20
$\text{CO}_2$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	24-ore	4	-

\* [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/78638/E90038.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf)

Le nuove linee guida sulla qualità dell'aria (WHO AQG) sono ambiziose e conseguono al grande impatto che l'inquinamento ha sulla salute globale. I nuovi valori di riferimento riflettono i risultati di studi che hanno dimostrato che livelli ancora più bassi di inquinamento atmosferico potrebbero essere dannosi per la salute umana (11). Infatti, i nuovi WHO AQG sono diventati necessari perché negli ultimi due decenni si è accumulata una quantità schiacciante di prove, le quali dimostrano che gli effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico sono gravi e possono colpire quasi tutti gli organi del corpo umano (5). Inoltre, è importante sottolineare che studi recenti e ampi programmi di ricerca mostrano costantemente che gli effetti negativi dell'inquinamento atmosferico non sono limitati solo alle alte esposizioni; gli effetti nocivi per la salute possono essere osservati fino a livelli di concentrazione molto bassi, senza soglie osservabili al di sotto delle quali l'esposizione può essere considerata sicura (11, 12).

Con un bilancio globale stimato di 7 milioni di morti legate all'inquinamento atmosferico ogni anno con le precedenti linee guida in vigore, si prevede che milioni di vite verranno salvate se i paesi si atterrano a queste nuove linee guida. È fortemente auspicabile che l'applicazione estensiva delle nuove WHO AQG, pur se non legalmente vincolante, possa influenzare la politica della qualità dell'aria in tutto il mondo nel prossimo futuro. Il messaggio più importante dell'aggiornamento dell'AQG dell'OMS è che ogni riduzione delle concentrazioni all'aperto dei principali inquinanti atmosferici porta benefici per la salute della popolazione circostante, anche in luoghi che hanno già basse concentrazioni di inquinamento. Inoltre, le relazioni lineari esposizione-risposta fino alle concentrazioni osservabili più basse mostrano che ogni individuo trarrà beneficio da un'aria più pulita (13–15). Questi risultati forniscono un input fondamentale nelle politiche e nella regolamentazione dell'aria pulita in tutto il mondo.

## EFFETTI SULLA SALUTE DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO

Recentemente sono state condotte revisioni sistematiche che hanno studiato le associazioni tra una serie di inquinanti atmosferici e gli esiti sulla salute umana. La **Tabella 2** riassume i risultati delle revisioni sistematiche che hanno valutato l'esposizione a vari inquinanti e la mortalità (tutte le cause di mortalità e la mortalità per malattie respiratorie per, ALRI) (14-16). Nella meta-analisi di Chen et al. sono state fornite le stime globali quantitative di mortalità respiratoria complessiva per esposizione a lungo termine al particolato ( $PM_{2,5}$  e  $PM_{10}$ ) (14). I risultati mostrano una chiara evidenza che il  $PM_{2,5}$  è associato a un aumento significativo della mortalità per malattie respiratorie (principalmente asma e BPCO) e tumore polmonare. Tale associazione positiva tra PM e mortalità respiratoria è stata confermata anche nella meta-analisi di Orellano et al. che ha valutato l'esposizione a breve termine per tutti i principali inquinanti, ed in particolare per  $PM_{10}$  (RR: 1.0041; 95% CI: 1.0034-1.0049),  $PM_{2,5}$  (RR: 1.0065; 95% CI: 1.0044-1.0086),  $NO_2$  (24-media oraria) (RR: 1.0072; 95% CI: 1.0059-1.0085), e  $O_3$  (RR: 1.0043; 95% CI: 1.0034-1.0052). Inoltre,  $PM_{10}$  and  $PM_{2,5}$  erano anche positivamente associati a mortalità cardiovascolare, mortalità respiratoria e cerebrovascolare (15).

Relativamente all'esposizione a breve termine a  $PM_{2,5}$  e  $PM_{10}$  provenienti dalla combustione di biomassa (BB), nella meta-analisi di Karanasiou et al. non è stata trovata un'associazione positiva significativa con la mortalità respiratoria, ma solo con la morbilità respiratoria. Le stime degli effetti aggregati erano del 4,10% (95% CI: 2,86-5,34) e del 4,83% (95% CI: 0,06-9,60) di maggior rischio di ricoveri respiratori/visite di emergenza totali per aumenti di  $10 \mu g/m^3$  di  $PM_{2,5}$  e  $PM_{10}$ , rispettivamente. È interessante notare che l'evidenza era meno coerente per l'asma pediatrica 3,52% (IC 95%: -2,13-9,18) per aumento di  $10 \mu g/m^3$  di  $PM_{2,5}$  o  $PM_{10}$  (16).

Le meta-analisi che si sono concentrate sull'esposizione a  $NO_2$  a lungo termine (nell'ordine di mesi od anni) e sulla mortalità respiratoria (13, 17, 18), hanno trovato un'associazione positiva significativa con la mortalità respiratoria, ma con evidenza di una sostanziale eterogeneità tra gli studi inclusi. In particolare, i risultati della più recente meta-analisi di Huang et al. hanno stimato un rischio aggregato per la mortalità respiratoria di 1,05 (95% CI: 1,02-1,08) per aumento di 10 ppb delle concentrazioni annuali di  $NO_2$ , confermato anche in modelli multi-inquinanti, suggerendo un effetto indipendente di  $NO_2$  sulla mortalità (18).

La meta-analisi di Li et al. ha valutato l'associazione dell'esposizione a  $O_3$  a breve termine con le riacutizzazioni dell'asma (19). Le esposizioni all'ozono misurate come max giornaliera di 1 ora (RR: 1,012; 95% CI: 1,005-1,019) o di 8 ore (RR: 1,011; 95% CI: 1,007-1,014) sono risultate associate con esacerbazioni asmatiche, sia negli adulti sia bambini, rispetto all'esposizione media nelle 24 ore (RR: 1,005; 95% CI: 0,996-1,014) durante la stagione calda.

La meta-analisi di Edginton et al. ha valutato la relazione tra l'esposizione al PM e il declino della funzione polmonare in adulti sani (20). Lo studio ha stimato che un aumento di  $10 \mu g/m^3$  dell'esposizione a breve termine al  $PM_{2,5}$  (giorni) era associato a una variazione di -7,02 ml (95% CI: da -11,75 a -2,29) del volume espiratorio forzato in 1 secondo ( $FEV_1$ ). Una differenza di  $10 \mu g/m^3$  nell'esposizione a lungo termine al  $PM_{10}$  è stata associata a una variazione annua di -8,72 ml (95% CI: da -15,39 a -2,07) del  $FEV_1$  a una differenza assoluta di  $FEV_1$  di -71,36 ml (IC 95%: da -134,47 a -8,24).

Riguardo agli effetti da esposizione acuta a  $O_3$  nella meta-analisi di Li et al. è stata trovata un'associazione con le esacerbazioni dell'asma sia negli adulti che nei bambini (19). Per l'incidenza dell'asma, le prove disponibili di un'associazione positiva con l'inquinamento atmosferico sono più forti tra i bambini rispetto agli adulti (21).

**Tab. 2:** Risultati delle revisioni sistematiche per l'aggiornamento WHO AQG riguardanti l'associazione tra esposizione a lungo e breve termine a specifici inquinanti ed esiti sanitari. I rischi relativi (RR) sono per 10 µg/m<sup>3</sup> di esposizione.

Mortalità/ Inquinante	Lungo termine			Breve termine		
	N. di studi	RR	95% CI	N. di studi	RR	95% CI
<b>Mortalità Respiratoria</b>						
PM <sub>10</sub>	13	1.12	1.06-1.19	41	1.0091	1.0063-1.0119
PM <sub>2.5</sub>	17	1.1	1.03-1.18	20	1.0073	1.0029-1.0116
NO <sub>2</sub>	15	1.03	1.01-1.05		NA	
O <sub>3</sub> (esposizione annuale)	4	0.99	0.89-1.11		NA	
O <sub>3</sub> (massima esposizione)	4	1.02	0.99-1.05			
SO <sub>2</sub>				23	1.0067	1.0025-1.0109
<b>Acute Lower Respiratory Infection (ALRI) mortalità</b>						
PM <sub>10</sub>	2	NA			NA	
PM <sub>2.5</sub>	4	1.16	1.01-1.34		NA	
NO <sub>2</sub>	5	1.06	1.02-1.10		Na	

Acute Lower Respiratory Infection (ALRI): Infezione acuta delle vie respiratorie inferiori.

In Italia, i risultati degli studi analitici in età pediatrica sono riassunti nella **Tabella 3**. Lo studio *cross-sectional* di Cibella et al. su 2150 scolari esaminati tramite questionario respiratorio, Skin Prick Test (SPT) e spirometria a Palermo, in Sicilia, ha quantificato la distribuzione dell'asma, della rinocongiuntivite e dell'eczema mediante un diagramma di Venn proporzionale (22). Gli Autori hanno mostrato che evitare l'esposizione ai fattori di rischio ambientale considerati (traffico autoveicolare e fumo passivo) preverrebbe il 41% dell'asma attuale (15,1% considerando solo il traffico) e il 34% delle rinocongiuntiviti (7,8% considerando solo il traffico); l'elusione del traffico impedirebbe anche il 14,1% di compromissione della funzionalità polmonare. Più recentemente, l'effetto dell'esposizione "verde", "grigia" e dell'inquinamento atmosferico è stato valutato contemporaneamente sulle condizioni respiratorie/allergiche e sui sintomi generali negli scolari di Palermo (23). Le esposizioni al verde e al grigio presso gli indirizzi di casa sono state misurate utilizzando l'indice di vegetazione a differenza normalizzata (NDVI), il grigiore circostante residenziale (RSG) e le classi di copertura del suolo CORINE (CLC, suddivise in "tessuto urbano discontinuo – DUF" – e "tessuto continuo tessuto urbano – CUF"). Un'esposizione molto bassa a NDVI ≤0,15 (1° quartile), vivere in aree CUF, vivere in prossimità (≤200 m) di strade ad alto traffico (HTR) e un'elevata esposizione a NO<sub>2</sub> (≥ 60 µg/m<sup>3</sup>) sono state associate a sintomi oculari (bruciore, arrossamento, prurito, secchezza, gonfiore, sensazione di sabbia negli occhi) o sintomi generali (gola secca, mal di gola, sensazione di freddo, cefalea, malessere, disagio fisico, stanchezza eccessiva, influenza o febbre, brividi di freddo).

**Tab. 3:** Effetti dell'inquinamento atmosferico in Italia: indagini epidemiologiche analitiche.

Studio	Area di studio	Esposizione	Esiti sanitari	Risultati degli esiti sanitari nella rispettiva area di studio
Cibella et al., 2011 (ref. 22)	Urbana	Traffico	Asma (OR, 95% CI)	1.84 (1.14-2.95)
			Rinocongiuntivite (OR, 95% CI)	1.39 (1.08-1.79)
			Funzione polmonare compromessa (OR, 95% CI)	1.78 (1.12-2.83)
Cilluffo et al., 2018 (ref. 23)	Urbana	Esposizione a NDVI $\leq 0.15$ (1st quartile)	Sintomi nasali (OR, 95% CI)	1.47 (1.07-2.03)
		Residenza in aree CUF	Sintomi oculari (OR, 95% CI)	1.49 (1.10-2.03)
			Sintomi generali (OR, 95% CI)	1.18 (1.00-1.48)
		Esposizione a $\text{NO}_2 \geq 60$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (4 <sup>o</sup> quartile)	Sintomi generali (OR, 95% CI)	1.28 (1.10-1.48)

NDVI: indice di vegetazione a differenza normalizzata; CUF: tessuto continuo tessuto urbano; OR: *odds ratio*.

## CONCLUSIONI

Le linee guida dell'OMS sulla qualità dell'aria sono state pubblicate al momento opportuno, poco prima della conferenza delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici- Conferenza delle Parti COP26, allo scopo di essere considerate attentamente dai decisori politici in modo che l'inquinamento atmosferico e il relativo onere per la salute respiratoria siano posti in prima linea nelle agende delle politiche sanitarie. I governi e i decisori politici dovrebbero essere incoraggiati ad accettare standard giuridicamente vincolanti per facilitare responsabilità e responsabilità. Senza tali misure, la qualità dell'aria e la salute potrebbero essere trascurate. L'Alleanza globale contro le malattie respiratorie croniche (GARD) è stata lanciata a Pechino il 28 marzo 2006, come *partnership* tra l'OMS, le istituzioni governative, le società scientifiche e le associazioni di pazienti. Il motto di GARD è "un mondo in cui tutte le persone respirano liberamente". L'inquinamento atmosferico è uno dei più importanti fattori di rischio evitabile e ridurlo è una priorità per la prevenzione e il controllo delle malattie respiratorie croniche. Sulla base delle evidenze, il governo italiano, che ospita l'Alleanza Globale contro le Malattie Respiratorie Croniche (GARD)-Italia presso il Ministero della Salute, le Società Scientifiche Respiratorie e le Associazioni dei Pazienti, oltre ad altri nel settore sanitario e civile società, devono aumentare il loro impegno nella difesa delle politiche per l'aria pulita, soprattutto alla luce delle nuove AQG dell'OMS.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1223-49.
- (2) Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, et al. *Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115(38):9592-97.
- (3) Vohra K, Vodonos A, Schwartz J, et al. *Global mortality from outdoor fine particle pollution generated by fossil fuel combustion: Results from GEOS-Chem*. *Environ Res.* 2021;195:110754.

- (4) Who Regional Office for Europe, Oecd. *Economic Cost of the Health Impact of Air Pollution in Europe: Clean Air, Health and Wealth*. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe (2015).
- (5) Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, et al. *A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework*. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600419.
- (6) Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, et al. Task Force ‘Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology (OSRAE)’ of the EAACI Interest Group on Epidemiology. *Overview of systematic reviews in allergy epidemiology*. *Allergy*. 2017;72(6):849-856.
- (7) Viegi G, Baldacci S, Maio S, et al. *Health effects of air pollution: a Southern European perspective*. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(13):1568-1574.
- (8) Stafoggia M, Zauli-Sajani S, Pey J, et al. *Desert Dust Outbreaks in Southern Europe: Contribution to Daily PM<sub>10</sub> Concentrations and Short-Term Associations with Mortality and Hospital Admissions*. *Environ Health Perspect* 2016;124:413-19.
- (9) WHO. Ambient (outdoor) air pollution. Sept 22, 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-andhealth](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-andhealth)
- (10) Hoffmann B, Boogaard H, de Nazelle A, et al. *WHO Air Quality Guidelines 2021-Aiming for Healthier Air for all: A Joint Statement by Medical, Public Health, Scientific Societies and Patient Representative Organisations*. *Int J Public Health*. 2021 Sep 23;66:1604465.
- (11) Wolf K, Hoffmann B, Andersen ZJ, et al. *Long-term exposure to low-level ambient air pollution and incidence of stroke and coronary heart disease: a pooled analysis of six European cohorts within the ELAPSE project*. *Lancet Planet Health* 2021; 5: e620-32.
- (12) Brauer M, Brook JR, Christidis T, et al. *Mortality-Air Pollution Associations in Low-Exposure Environments (MAPLE): Phase 1*. *Res Rep Health Eff Inst*. 2019;(203):1-87.
- (13) Huangfu P, Atkinson R. *Long-term exposure to NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> and all-cause and respiratory mortality: A systematic review and meta-analysis*. *Environ Int*. 2020;144:105998.
- (14) Chen J, Hoek G. *Long-term exposure to PM and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis*. *Environ Int*. 2020;143:105974.
- (15) Orellano P, Reynoso J, Quaranta N, et al. *Short-term exposure to particulate matter (PM(10) and PM(2.5)), nitrogen dioxide (NO(2)), and ozone (O(3)) and all-cause and cause-specific mortality: Systematic review and meta-analysis*. *Environ Int*. 2020;142:105876.
- (16) Karanasiou A, Alastuey A, Amato F, et al. *Short-term health effects from outdoor exposure to biomass burning emissions: A review*. *Sci Total Environ*. 2021;781:146739.
- (17) Atkinson RW, Butland BK, Anderson HR, et al. *Long-term Concentrations of Nitrogen Dioxide and Mortality: A Meta-analysis of Cohort Studies*. *Epidemiology* 2018;29:460-72.
- (18) Huang S, Li H, Wang M, et al. *Long-term exposure to nitrogen dioxide and mortality: A systematic review and meta-analysis*. *Sci Total Environ*. 2021;776:145968.
- (19) Li X, Chen Q, Zheng X, et al. *Effects of ambient ozone concentrations with different averaging times on asthma exacerbations: A meta-analysis*. *Sci Total Environ* 2019;691:549-61.
- (20) Edginton S, O’Sullivan DE, King W, et al. *Effect of outdoor particulate air pollution on FEV(1) in healthy adults: a systematic review and meta-analysis*. *Occup Environ Med* 2019;76(8):583-91.
- (21) Liu S, Jørgensen JT, Ljungman P, et al. *Long-term exposure to low-level air pollution and incidence of asthma: the ELAPSE project*. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2003099.
- (22) Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, et al. *Proportional Venn diagram and determinants of allergic respiratory diseases in Italian adolescents*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:60-8.
- (23) Cilluffo G, Ferrante G, Fasola S, et al. *Associations of greenness, greyness and air pollution exposure with children’s health: a cross-sectional study in Southern Italy*. *Environ Health*. 2018;17:86.

# Dal fumo di tabacco alle sigarette elettroniche: vecchi e nuovi nemici del polmone

*From tobacco smoking to vaping; old and new enemies of the lung*

**Andrea Zamunaro, Valentina Agnese Ferraro, Silvia Carraro, Stefania Zanconato**

*Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova*

**Corrispondenza:** Stefania Zanconato **e-mail:** stefania.zanconato@aopd.veneto.it

**Riassunto:** Il fumo di tabacco è la prima causa prevenibile di mortalità e morbilità, e la riduzione della sua prevalenza negli ultimi anni, frutto di enormi sforzi legislativi ed educazionali, rappresenta uno dei più grandi successi in ambito di salute pubblica. Ma una nuova epidemia sta iniziando, soprattutto tra i giovani: l'uso della sigaretta elettronica, che, sebbene inizialmente sia stata introdotta come prodotto per cessazione del tabagismo tra gli adulti, si è poi rapidamente diffusa tra gli adolescenti grazie a strategie di sviluppo dei prodotti e tattiche di marketing e al ruolo dei social media nella presentazione del *vaping* in chiave positiva. Sempre più studi mostrano il potenziale di danno per la salute a breve e a lungo termine di questi prodotti, ed è quindi imperativa l'adozione tempestiva di strategie efficaci per prevenire la creazione, da parte delle industrie del tabacco, di una nuova generazione di fumatori.

**Parole chiave:** tabacco, sigaretta elettronica, *vaping*, EVALI, social media.

**Summary:** Tobacco smoking is the leading cause of preventable mortality and morbidity, and the decline of smoking due to enormous efforts in tobacco control and education is one of public health's greatest successes. But a new epidemic is beginning, particularly amongst the youth: the use of e-cigarettes, that, despite being initially introduced as adult tobacco cessation products, have been quickly picked up by adolescents due to well-developed strategies in product development and marketing and the role of social media in presenting vaping under a favourable light. Several studies show the potential short and long-term health hazard of these devices, and it is of the utmost importance to quickly adopt effective strategies to prevent the creation of a new generation of smokers by the tobacco industry.

**Keywords:** tobacco, electronic cigarette, vaping, EVALI, social media.

## LA SIGARETTA TRADIZIONALE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'epidemia di tabagismo come una delle principali sfide di salute pubblica nella storia. Il fumo di tabacco, infatti, provoca più morti di alcol, AIDS, droghe illegali, incidenti automobilistici, omicidi e suicidi messi assieme. Oltre al costituente principale, il tabacco, la sigaretta tradizionale contiene oltre 4000 composti chimici, che vengono rilasciati dalla sua combustione con ogni inalazione; tra questi vi sono diversi cancerogeni, che si depositano nelle vie respiratorie e nel polmone, e irritanti, che aumentano il rischio di infezioni, di bronchite cronica e di enfisema. La nicotina, il principale costituente del fumo di tabacco, è un alcaloide che ha effetti dannosi principalmente sull'apparato cardiovascolare e sul sistema nervoso, ed è la principale responsabile dello sviluppo di dipendenza dal fumo.

La sigaretta tradizionale è il più diffuso prodotto a base di tabacco, e come tale rappresenta la prima causa prevenibile di patologia negli Stati Uniti d'America.

Per quanto riguarda l'ambito pediatrico, il fumo di sigaretta costituisce un importante determinante di patologia, già dai primi anni di vita come fumo di seconda mano o fumo passivo: si stima infatti che quasi metà dei bambini respiri aria inquinata da fumo di tabacco, e che circa 65000 bambini muoiano ogni anno a causa di patologie correlate al fumo di seconda mano.

Una serie di recenti studi ha dimostrato come l'esposizione al fumo di tabacco in età pediatrica sia associato, assieme ad altri fattori quali le esacerbazioni asmatiche severe e la sensibilizzazione allergica precoce, ad una persistente riduzione della funzionalità respiratoria (1).

Di fatto, i bambini possono essere danneggiati dal fumo di tabacco anche prima di nascere, in quanto è stato ampiamente dimostrato come il fumo materno durante la gravidanza possa determinare svariate patologie croniche nel nascituro.

Oltre al fumo passivo, non si può trascurare l'importanza del fumo attivo, soprattutto durante l'adolescenza: quasi il 90% dei tabagisti, infatti, ha iniziato a fumare prima dei 18 anni. Ciò è stato influenzato dal fatto che per decine di anni l'industria del tabacco ha deliberatamente utilizzato tattiche aggressive, attentamente pianificate e ben finanziate per attrarre i giovani verso i prodotti a base di tabacco e nicotina (2).

Nonostante tali sforzi da parte delle compagnie produttrici di sigarette, le strategie di prevenzione del tabagismo giovanile hanno generalmente avuto un discreto successo (2), come mostrato dai dati OMS che prevedono, per il 2025, una riduzione complessiva della prevalenza di fumo di tabacco di circa tre punti percentuali rispetto al 2010 (dal 22.1 al 18.9%). Tale successo è tuttavia parzialmente ridimensionato dalla parallela esplosione nell'utilizzo, soprattutto da parte degli adolescenti, della sigaretta elettronica.

## LA SIGARETTA ELETTRONICA

Le sigarette elettroniche e i dispositivi per il *vaping* sono dispositivi di piccole dimensioni progettati per produrre emissioni inalabili, attraverso il riscaldamento di una soluzione che nella maggior parte dei casi contiene nicotina, un umettante, e delle sostanze chimiche aromatizzanti (3). Queste ultime appartengono a diverse classi di sostanze chimiche, tra cui esteri, terpeni, chetoni, alcoli ed aldeidi e dal punto di vista della pericolosità la maggior parte sono classificabili come irritanti o nocive (4).

Le prime sigarette elettroniche ad essere immesse nel mercato hanno preso il nome di *cig-alikes* ed erano disegnate per assomigliare a sigarette tradizionali; la maggior parte contenevano nicotina in cartucce preformate ed erano usa e getta. Successivamente negli anni vi è stata una rapida evoluzione di questi prodotti, con l'introduzione di batterie sempre più potenti in grado di produrre temperature maggiori, e di serbatoi ricaricabili con elevate possibilità di personalizzare i liquidi utilizzati. Nel 2015 è stata immessa sul mercato JUUL, creata da due studenti di Stanford, che è rapidamente diventata la più diffusa sigaretta elettronica tra i giovani, anche grazie al suo design simile a quello di una penna USB che la rende facile da nascondere a genitori e insegnanti.

Al tempo della sua introduzione, nel 2003, la sigaretta elettronica è stata proposta come prodotto adatto a favorire la cessazione dell'abitudine tabagica nella popolazione adulta (5). Tale concetto è stato rafforzato da una recente metanalisi che, analizzando una serie di studi randomizzati e controllati in cui le sigarette elettroniche erano confrontate con NRT (*nicotine replacement therapy*) e placebo, ha concluso suggerendo una qualche debole evidenza di una potenziale efficacia in questo senso, con i risultati di 4 dei 5 RCT analizzati a favore delle sigarette elettroniche (RR 1.55); questa efficacia deve però essere necessariamente confermata da studi di larga scala e ben progettati (6). Diversi autori hanno però sottolineato come la transizione dalla sigaretta tradizionale a quella elettronica non abbia effetti sulla dipendenza da nicotina, per cui questi dispositivi andrebbero più correttamente definiti come *switching products*, sistemi di assunzione di nicotina alternativi alla sigaretta tradizionale, e non come prodotti di cessazione (6, 7).

## UNA NUOVA EPIDEMIA

Nonostante l'introduzione della sigaretta elettronica sul mercato come prodotto per la cessazione dell'abitudine tabagica negli adulti, ben presto sono iniziate a comparire pubblicità indirizzate a *teenagers* non utilizzatori di tabacco (5). Ciò ha determinato un rapidissimo aumento dell'uso di questi dispositivi negli studenti delle scuole superiori: uno studio pubblicato nel NEJM nel 2020 ha intervistato studenti americani dal 2011 al 2019 con quesiti riguardanti l'u-

so di prodotti a base di nicotina nei precedenti 30 giorni, mostrando come l'utilizzo delle sigarette elettroniche sia più che quintuplicato durante tale intervallo, da meno del 5% nel 2011 a più del 25% nel 2019 (8). Anche in Italia la situazione è paragonabile, con il 38% degli studenti (circa un milione) che nel 2018 riferivano di aver provato la sigaretta elettronica almeno una volta nella vita, mostrando inoltre un'età di inizio sempre più precoce: se nel 2013 era l'1.6% ad aver iniziato a 13 anni di età, nel 2018 tale percentuale era aumentata al 9%, e circa l'1.6% degli intervistati (circa 20000 studenti), riferiva di aver provato tali prodotti per la prima volta prima dei 12 anni. Nella maggior parte dei casi l'utilizzo era determinato da curiosità (76.1%) e dalla pressione sociale (15.7%), mentre solo una piccola parte riferiva di aver utilizzato il *vaping* per smettere di fumare sigarette tradizionali (9).

Uno dei fattori cui si attribuisce un ruolo di primo piano nella diffusione delle sigarette elettroniche tra i giovani è l'utilizzo strategico di sostanze aromatizzanti: più dell'80% dei giovani utilizzatori, infatti, riferisce di aver iniziato con prodotti aromatizzati (10) e la maggior parte afferma di utilizzare le versioni aromatizzate principalmente con aroma di frutta, menta, caramelle e dolci, rendendo legittimo il sospetto che tali aromi siano stati introdotti proprio avendo i giovani come target (11). Un altro elemento cruciale del successo della sigaretta elettronica tra gli adolescenti è l'esposizione alla pubblicità o a rappresentazioni favorevoli del *vaping*, che può avvenire attraverso tutti i mezzi di comunicazione, dai più tradizionali quali i giornali e la pubblicità all'interno dei negozi, a quelli più recenti e più difficilmente controllabili quali internet e i *social networks*. Un recente studio ha analizzato la rappresentazione del *vaping* su TikTok, il *social network* a più rapida diffusione tra gli adolescenti, nel 2019 e 2020, mostrando come, degli 808 video sull'argomento presenti nella piattaforma, la maggior parte e soprattutto quelli che hanno ricevuto la grande maggioranza delle visualizzazioni (63%) rappresentino l'utilizzo della sigaretta elettronica favorevolmente, mentre quelli in cui viene proposta una connotazione negativa hanno solo una frazione delle visualizzazioni (13%) (12). Tali rappresentazioni favorevoli al *vaping* sono le responsabili di una sottovalutazione dei rischi correlati all'uso di questi prodotti: uno studio del 2019 ha mostrato come il 63% degli utilizzatori della sigaretta elettronica JUUL non sapesse che essa contiene sempre nicotina (13).

A peggiorare ulteriormente il quadro, recenti evidenze dimostrano come, al contrario del ruolo inizialmente attribuito alle sigarette elettroniche come prodotto per la cessazione del tabagismo nell'adulto, attualmente negli adolescenti esse sono sempre più un ponte verso l'utilizzo di sigarette tradizionali (14) e di cannabis (15).

## EFFETTI A BREVE E A LUNGO TERMINE SULLA SALUTE

L'epidemia di EVALI (*E-cigarette or Vaping-Associated Lung Injury*) che ha colpito gli Stati Uniti nel 2019 e 2020 ha mostrato come queste nuove alternative alla sigaretta tradizionale siano tutt'altro che innocue: in 12 mesi circa, 2800 persone, di cui l'80% *under 34* e il 38% *under 21*, hanno necessitato di ospedalizzazione, e si sono verificati 68 decessi. Le indagini anatomo-patologiche su materiale biotipico polmonare hanno mostrato caratteristiche tipiche del danno polmonare acuto, quali polmonite fibrinosa acuta, danno alveolare diffuso, infiltrati di macrofagi schiumosi (16). Gli studi successivi hanno portato ad indentificare come fattore di rischio comune l'utilizzo di liquidi illegali per sigaretta elettronica a base di THC (tetraidrocannabinolo), e in particolare alla presenza in questi di vitamina E acetato (17). Questo evento ha portato a una minor disponibilità di alcuni prodotti per il *vaping* e ad una maggiore consapevolezza sul potenziale di danno della sigaretta elettronica determinando, nel 2020, un modesto rallentamento della sua diffusione, soprattutto a spese di marchi come JUUL. Tuttavia, la prevalenza del *vaping* tra gli adolescenti resta estremamente elevata, i prodotti aromatizzati sono sempre facilmente accessibili, e nuovi marchi commerciali acquisiscono il terreno ceduto da quelli in declino, confermando il panorama della sigaretta elettronica come dinamico e rapidamente evolutivo (18). Pur trattandosi di prodotti di recente introduzione, non mancano evidenze ed elementi suggestivi che le sigarette elettroniche possano causare danni rilevanti anche nel lungo periodo:

contenendo la grande maggioranza di essi nicotina, ed in quantità molto significative, sono prevedibili effetti analoghi a quelli della sigaretta tradizionale su sviluppo cerebrale (alterazione dell'apprendimento e dell'attenzione, maggior rischio di dipendenza da sostanze) (19) e sull'apparato cardiovascolare (danno endoteliale, aumento della *stiffness* arteriosa con le sue note conseguenze) (20). Come per la sigaretta tradizionale, il sistema respiratorio rappresenta uno dei più coinvolti dal danno. In particolare vi sono elementi suggestivi che la sigaretta elettronica possa favorire lo sviluppo di patologie polmonari allergiche ed infiammatorie mediante diversi meccanismi che coinvolgono le varie classi di componenti: gli umettanti ad esempio contribuiscono al rimodellamento delle vie aeree, ne favoriscono l'ostruzione attraverso l'iperpressione di mucine e l'alterazione della diffusione proteica, la nicotina aumenta la viscosità del muco ed è correlata a stati flogistici persistenti nel polmone, le sostanze aromatizzanti sono *triggers* infiammatori e ossidativi, e alcuni studi ne hanno evidenziato la tossicità per i monociti umani (7). Altri recenti studi condotti su *vapers* adolescenti hanno inoltre evidenziato associazioni tra uso di sigaretta elettronica, asma (25) e bronchite cronica (26).

## FERMARE L'EPIDEMIA

Questi dati estremamente allarmanti rendono la prevenzione dell'epidemia di *vaping* tra gli adolescenti una priorità assoluta: lo sforzo a tal proposito deve avvenire a più livelli, dai legislatori alla scuola alla famiglia. Il mondo medico stesso deve essere in prima linea: le Società Pneumologiche Internazionali hanno prodotto nel 2018 un position paper a tal proposito, in cui sono espressi alcuni concetti quali la necessità che le sigarette elettroniche siano regolate in modo eguale ai prodotti tradizionali a base di tabacco, che ne sia vietata la vendita ai minori di 18 anni, e che sia proibito l'utilizzo di sostanze aromatizzanti, in particolare per il loro potenziale attrattivo sui giovani (2). Anche l'impegno dei Pediatri deve aumentare in tal senso: un recente studio infatti ha analizzato le modalità di discussione dell'argomento fumo di sigaretta e *vaping* nel contesto di visite pneumologiche pediatriche di adolescenti asmatici, evidenziando come il fumo di sigaretta tradizionale venisse discusso in meno del 40% dei casi, mentre in nessun caso veniva discusso quello di sigaretta elettronica (23). Come mostrato anche dallo studio sopra riportato, un ruolo di grande importanza potrebbe essere giocato dagli *influencers* sui *social media*, i quali sono stati invitati dall'OMS ad aiutare a smascherare le tecniche manipolatorie con cui l'industria del tabacco sta cercando di creare una nuova generazione di fumatori.

## CONCLUSIONI

La riduzione del fumo di tabacco, la prima causa prevenibile di morbilità e mortalità, è il risultato di enormi sforzi legislativi, educativi e mediatici e rappresenta uno dei più grandi successi in ambito di salute pubblica degli ultimi anni. Tale successo è tuttavia oscurato dall'emergere di una nuova epidemia, quella della sigaretta elettronica. Nonostante questo prodotto fosse stato inizialmente pubblicizzato come finalizzato alla cessazione dell'abitudine tabagica dei fumatori adulti, è ben presto diventato chiaro come i giovani siano il reale bersaglio di subdole tattiche di marketing da parte delle industrie del tabacco, che immettono nel mercato nuovi prodotti con caratteristiche progettate *ad hoc* per attrarli, creando così una nuova generazione di fumatori e assicurandosi profitti perpetui, anche in considerazione del fatto che recenti evidenze mostrano che le sigarette elettroniche possono rappresentare un ponte verso quelle tradizionali, oltre che avere esse stesse un significativo potenziale di tossicità a lungo termine per l'apparato respiratorio, cardiovascolare e per il sistema nervoso. Per tali motivi è imperativo il dispiegamento di strategie adatte alla prevenzione del *vaping* tra i giovani, che devono essere lungimiranti in considerazione dell'elevata dinamicità delle compagnie produttrici di sigarette elettroniche. Per avere successo in tali sforzi, sarà fondamentale la collaborazione tra i legislatori, i sanitari, scuola e famiglia, e gli *influencers*, che hanno enorme capacità di raggiungere i giovani attraverso i *social media*.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Belgrave DCM, Granell R, Turner SW et al. *Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their association with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth control studies*. *Lancet Resp Med* 2018; 6:526.
- (2) Ferkol TW, Farber HJ, La Grutta S, et al. *Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies*. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800278.
- (3) Hickman E, Jaspers I. *Current E-Cigarette Research in the Context of Asthma*. *Curr Allergy and Asthma Reports* 2020; 20:62.
- (4) Omaiye EE, McWhirter KJ, Luo W, et al. *High concentrations of flavour chemicals are present in electronic cigarette refill fluid*. *Scient Rep* 2019; 9:2468.
- (5) Walley SC, Wilson KM, Winickoff JP, et al. *A Public Health Crisis: Electronic Cigarettes, Vape, and JUUL*. *Pediatrics* 2019; 143: e20182741.
- (6) Zhang YY, Bu FL, Dong F, et al. *The effect if e-cigarettes on smoking cessation and cigarette smoking initiation: an evidence-based rapid review and meta-analysis*. *Tob Induc Dis* 2021; 19:4.
- (7) Hernandez ML, Burbank AJ, Alexis NE, et al. *Electronic Cigarettes and Their Impact on Allergic Respiratory Diseases: A Work Group Report of the AAAAI Environmental Exposures and Respiratory Health Committee*. *JACI Pract* 2021; 9:1142.
- (8) King BA, Jones CM et al. *The EVALI and Youth Vaping Epidemics - Implications for Public Health*. *N Engl J Med* 382;8 February 20, 2020.
- (9) Ferrara P, Franceschini G, Corsello G, et al. *The Health Risks of Electronic Cigarettes Use in Adolescents*. *J Peds* 2020; 219: 286.
- (10) Drazen JM, Morrissey S, Champion EW. *The Dangerous Flavours of E-Cigarettes*. *New Engl J Med* 2019; 380:679.
- (11) Wang TW, Gentzke AS, Neff LJ. *Characteristics of e-Cigarette Use Behaviours Among US Youth, 2020*. *JAMA Network Open* 2021; 4:e2111336.
- (12) Sun T, Lim CCW, Chung J, et al. *Vaping on TikTok: a systematic thematic analysis*. *Tob Contr* jul 2021.
- (13) Willet JG, Bennet M, Hair EC, et al. *Recognition, use and perceptions of JUUL among youth and young adults*. *Tob Contr* 2019; 28:115.
- (14) O'Brien D, Long J, Quigley J, et al. *Association between electronic cigarette use and tobacco cigarette smoking initiation in adolescents: a systematic review and meta-analysis*. *BMC Public Health* 2021; 21:954.
- (15) Chadi N, Schroeder R, Jensen JW, et a. *Association Between Electronic Cigarette Use and Marijuana Use Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Pediatr* 2019; 173: e192574.
- (16) Kligerman SJ, Fernando UK, Constantine AR, et al. *CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury*. *Chest* 2021; 160:4
- (17) Stanbrook MB, Drazen JM. *Vaping-Induced Lung Disease – A Look Forward by Looking Back*. *NEJM*; 2020 382:1649.
- (18) Miech R, Leventhal A, Johnnston L, et al. *Trends in Use and Perceptions of Nicotine Vaping Among US Youth From 2017 to 2020*. *JAMA Pediatrics* 2021; 175:185.
- (19) Cullen KA, Gentzke AS, Sawdey MD, et al. *e-Cigarette Use Among Youth in the United States, 2019*. *JAMA* 2019; 322:2095.
- (20) Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, et al. *Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)*. *Eur J Prev Cardiol* 2020.

- (21) Han YY, Rosser F, Forno E, et al. *Electronic vapor products, marijuana use, smoking, and asthma in US adolescents*. JACI 2020; 146:1025.
- (22) McConnell R, Barrington-Trimis J, Wang K, et al. *Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents*. AJRCCM 2017; 195:1043.
- (23) Beznos B, Sayner R, Carpenter DM, et al. *Communication About Adolescent and Caregiver Smoking and Vaping During Pediatric Asthma Visits: Implications for Providers*. Pediatr Health Care 2021; 35:401.

# Long COVID

**Valentina Guarnieri\***, **Matteo Cerutti\***, **Chiara Azzari**

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze

\*i due autori hanno contribuito al lavoro in egual modo

**Corrispondenza:** Valentina Guarnieri **e-mail:** valentina.guarnieri@unifi.it

**Riassunto:** Il Long COVID (LC) descrive l'ampia gamma di sintomi che persistono o si sviluppano 4 o più settimane in seguito all'infezione acuta da SARS-CoV-2. I fattori di rischio alla base del suo sviluppo non sono chiari, tuttavia l'esistenza di un'associazione tra la severità dell'episodio acuto e la sintomatologia susseguente è stata ipotizzata. I sintomi sono molteplici, tra i più frequenti vi sono stanchezza, "brain fog" e dispnea. Tali sintomi sono presenti anche nella popolazione che non ha mai contratto il virus, sebbene in percentuali inferiori. Nella popolazione pediatrica, inoltre, il fenomeno è ancora poco discusso e risulta complesso comprendere se i sintomi riferiti, soprattutto all'interno della sfera psicologico-comportamentale, siano da attribuire al solo LC o al disagio psicologico legato al distanziamento sociale e alle restrizioni che la pandemia ha comportato. I possibili meccanismi patogenetici comprendono un protratto danno diretto, l'intensificazione della malattia dovuta ad anticorpi, la disregolazione del sistema immunitario, la presenza di autoanticorpi e la persistenza del virus. Il vaccino contro SARS-CoV-2, grazie alla sua alta specificità di bersaglio, resta ad oggi la sola difesa a disposizione contro la malattia severa e, conseguentemente, contro il LC. Le possibili implicazioni a lungo termine sono fonte di crescente preoccupazione. Come medici dobbiamo riconoscere l'esistenza del LC e impegnarci a comprenderne a fondo i meccanismi patogenetici, individuandone mezzi di intervento mirati, attraverso un approccio multidisciplinare e personalizzato.

**Parole chiave:** Long COVID; SARS-CoV-2; bambini; adolescenti; anticorpi; vaccinazione; multidisciplinarietà.

**Summary:** Long COVID (LC) describes the wide range of symptoms persisting or appearing 4 or more weeks following acute SARS-CoV-2 infection. The risk factors are unclear, however an association between the severity of the acute episode and the subsequent symptoms has been hypothesized. The symptoms are manifold, the most frequent are fatigue, brain fog and dyspnea, which even the healthy population has, although in lower percentages. Among the pediatric population this phenomenon is still a topic of discussion; it is hard to establish whether the symptoms are related to LC alone or to the psychological malaise related to social distancing and restrictions, especially within the psychological-behavioral sphere. Possible pathogenetic mechanisms include protracted direct damage, antibody-dependent enhancement of the disease, immune dysregulation, presence of autoantibodies and persistence of the virus. The SARS-CoV-2 vaccine remains the only available defense against severe disease and LC, thanks to its high target specificity. Long-term implications are a source of growing concern. As clinicians we must acknowledge the existence of LC and commit ourselves to fully understand its pathogenetic mechanisms, identifying targeted and personalized approaches, through a multidisciplinary perspective.

**Keywords:** Long COVID; SARS-CoV-2; children; adolescent; antibodies; vaccination; multidisciplinary.

## INTRODUZIONE

Al 1° gennaio 2022 sono stati segnalati all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) oltre 300 milioni di casi confermati di infezione da SARS-CoV-2 e oltre 5.3 milioni di decessi (1). Tuttavia, la storia naturale, il decorso clinico e le conseguenze a lungo termine di questa nuova malattia non sono ancora completamente comprese. La maggior parte dei pazienti torna allo stato di salute di base dopo l'avvenuta *clearance* virale, anche se una percentuale segnala la presenza di sequele tardive successive all'episodio acuto di malattia. A settembre 2020, l'OMS ha riconosciuto l'esistenza di effetti di lunga durata a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2, eppure, ad oggi, non vi è univoco accordo sulla definizione di questa condizione: sono state utilizzate svariate terminologie, tra cui "Long COVID", "post-COVID-19", "late sequelae of COVID-19", "long-term COVID-19", "post COVID syndrome" e "post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC)". Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) utilizza il termine Long COVID (LC) per

descrivere l'ampia gamma di sintomi presenti 4 o più settimane in seguito all'infezione acuta da SARS-CoV-2 (2). Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) specifica che tale sintomatologia può sia persistere, sia svilupparsi a seguito dell'infezione acuta: vengono infatti distinte due entità, ovvero “*ongoing symptomatic COVID-19*”, per segni e sintomi di COVID-19 da 4 a 12 settimane, e “*Post-COVID-19 Syndrome*”, per sintomatologia che si sviluppa durante o dopo un'infezione compatibile con COVID-19, che persiste per più di 12 settimane e che non può essere giustificata da una diagnosi alternativa (3).

In questo momento storico è necessario fornire informazioni chiare e precise sul LC, sia per i pazienti, che hanno percepito un peggioramento della loro qualità di vita e che per molto tempo non sono stati riconosciuti affetti da una patologia, sia per gli operatori sanitari, per aiutarli a prendere decisioni adeguate e consapevoli in ambito clinico.

Questa breve *review* ha lo scopo di condividere le attuali conoscenze scientifiche riguardanti il LC con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza dell'esistenza di questo fenomeno emergente, delle sue possibili cause eziologiche, delle implicazioni cliniche e dell'importanza di una continua ricerca finalizzata ad esplorare la patogenesi ed i possibili approcci terapeutici.

## **PREVALENZA E POSSIBILI FATTORI PREDITTIVI**

La determinazione della prevalenza di LC nella popolazione è un argomento ad oggi fortemente dibattuto: la variabilità della sintomatologia contemplata e l'intervallo di tempo in cui essa si manifesta rendono infatti molto complessa la sua stima precisa. I risultati degli studi noti sono molto disomogenei, per la diversità delle popolazioni esaminate, la mancanza di registri clinici rigorosi ed infine per l'assenza di una sorveglianza specifica.

A gennaio 2021 è stata effettuata una metanalisi per cercare di stimare la prevalenza della sintomatologia dopo l'infezione acuta da SARS-CoV-2 nella popolazione adulta: fino all'80% dei pazienti aveva sviluppato uno o più sintomi tra 14 e 110 giorni dopo l'infezione acuta (4), tra cui i più frequenti sono risultati fatica, cefalea, deficit di concentrazione, perdita di capelli e dispnea. Tuttavia, la vera incidenza di LC potrebbe essere sovrastimata: un lasso temporale di valutazione così ravvicinato all'evento acuto non permette di discernere i sintomi del LC dalla presenza di sequele della malattia acuta, verosimilmente riconducibili a danni strutturali di cui il paziente potrebbe ancora soffrire.

Analizzando la persistenza di sintomatologia ad una distanza temporale maggiore, a partire da 6 mesi dal termine dell'infezione acuta, il 54% dei pazienti riferisce di aver sperimentato uno o più sintomi riconducibili a LC, quali deficit di concentrazione, disturbi d'ansia, stanchezza, affaticamento muscolare o deficit funzionali generali: da notare, il 79% di questi pazienti aveva necessitato di ricovero ospedaliero durante l'episodio acuto di COVID-19 (5).

Al contrario, la stima di prevalenza nei pazienti non ospedalizzati in acuto risulta notevolmente inferiore: nel 32% dei pazienti analizzati in uno studio svizzero (6) si è riscontrata sintomatologia compatibile con LC.

Si può dunque ipotizzare l'esistenza di un'associazione tra la severità dell'episodio acuto, che ha necessitato di ricovero ospedaliero, e la presenza di sintomatologia susseguente.

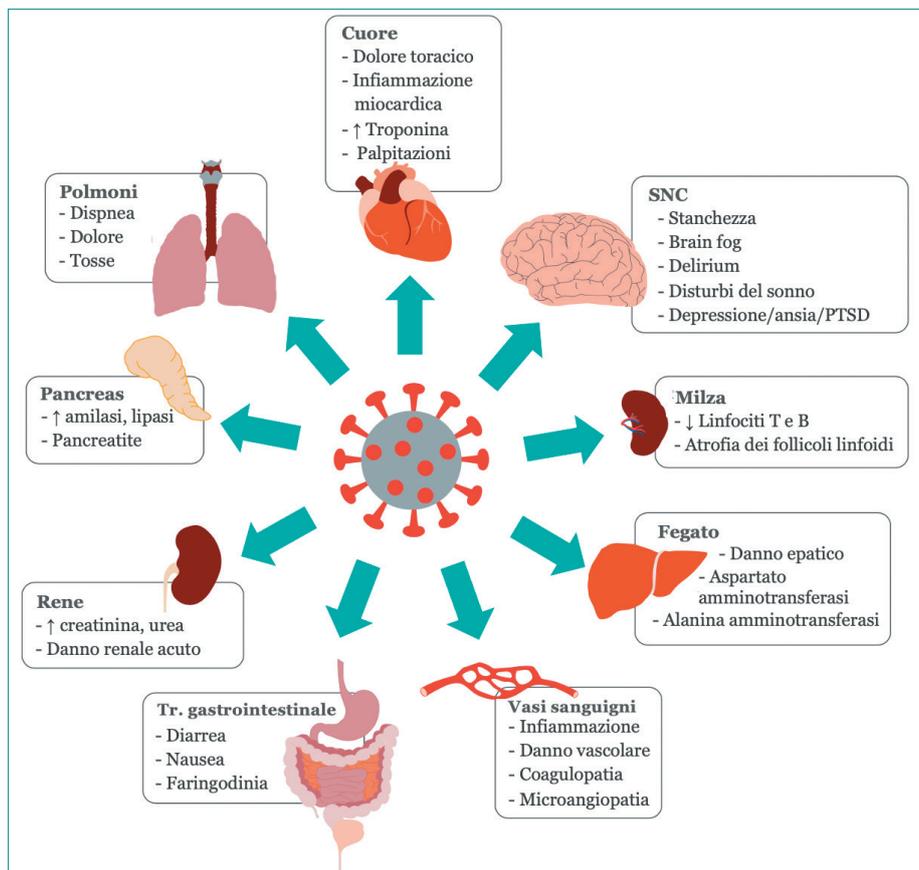
Inoltre, anche la presenza di almeno 5 sintomi o di 10 sintomi durante le prime settimane di infezione acuta da COVID-19 sembra predisporre ad una maggiore probabilità di manifestare sintomi a lungo termine (7).

In aggiunta, è stato registrato un tasso più elevato di LC nella popolazione femminile, rispetto a quella maschile: il sesso femminile potrebbe essere un ulteriore fattore di rischio. Altri fattori che sono stati ipotizzati e che possono dunque predire l'insorgenza di LC sono l'età avanzata (+70 anni) e la presenza di comorbidità, come obesità, patologie cardiovascolari, malattie respiratorie o ipertensione arteriosa (8) (9).

Infine, altro elemento che non può non essere posto sul piatto della bilancia, è l'esistenza di moltissime altre condizioni morbose che, al tempo della pandemia, sono state messe in disparte. Analizzando un campione di 1500 pazienti americani, è risultato che anche parte della popolazione mai risultata positiva per SARS-CoV-2 (42.9%) abbia riferito la persistenza di sintomi a lungo termine, quali disturbi del sonno, stanchezza, cefalea, dolori muscolari (10). Seppur la prevalenza di tali sintomi sia maggiore nei soggetti che avevano contratto il virus (65.9%), il fatto che vengano riferiti anche dalla popolazione sana non può essere trascurato. Non tutto ciò che segue l'infezione acuta da SARS-CoV-2 può essere riconducibile alla pregressa infezione da SARS-CoV-2.

## SINTOMATOLOGIA

Nella popolazione adulta, ad oggi maggiormente indagata, il LC si caratterizza per un'ampia varietà di sintomi, comprendenti differenti organi e sistemi eterogenei, come si può apprezzare dalla Figura 1 (9). L'impatto di questa condizione sulla funzionalità individuale e sull'abilità di affrontare le attività quotidiane non è indifferente, con un conseguente peggioramento della qualità di vita. La modalità di presentazione maggiormente riferita ha carattere intermittente o attraverso esacerbazioni dei sintomi, tra cui spiccano "fatica" e la cosiddetta "brain fog".



**Fig. 1:** Panoramica dei principali sistemi ed apparati coinvolti e relativa sintomatologia (9).

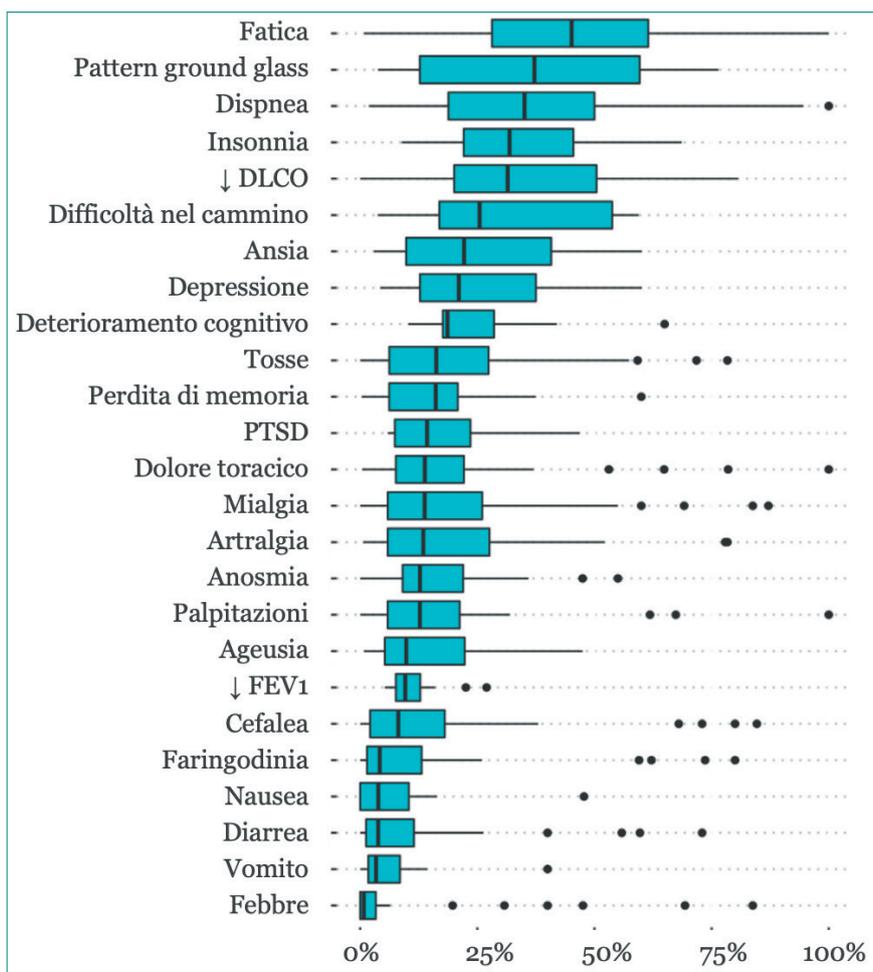
andando a registrare quando i pazienti riferivano un determinato sintomo, a prescindere dalla prevalenza dello stesso, si è constatato come alcuni sintomi, come faringodinia, rinorrea, febbre e tosse fossero più frequenti nell'immediato periodo seguente la fase acuta di malattia; altri, come fatica, dolore a livello toracico o muscolo-scheletrico, dispnea, problemi del sonno o cefalea risultavano stabili nel corso del tempo; infine, sintomi quali palpitazioni, *brain fog*, stipsi e lesioni dermatologiche dimostrano un andamento incrementale nei mesi a venire (11).

Per "fatica" si intende un costante stato di stanchezza e di ridotta energia, con perdita di motivazione e di concentrazione e, secondo l'attuale letteratura, sembra essere il sintomo più frequentemente riportato (8).

Per "brain fog" si intende una condizione che comprende molteplici sintomi associati al deterioramento cognitivo, come perdita di memoria, disorientamento, interferenza nelle funzioni esecutive, problemi di apprendimento e concentrazione e limitazione delle capacità funzionali (11).

Altri sintomi molto frequenti nel tempo sono visibili in Figura 2 (12).

La sintomatologia è variabile anche in termini di tempo di comparsa:



**Fig. 2:** Percentuali di frequenza dei 25 sintomi più frequenti. Ogni box plot evidenzia il primo quartile, la mediana ed il terzo quartile. Gli *outliers* sono visualizzati come punti (12).

## LONG COVID IN BAMBINI E ADOLESCENTI

Come è noto, la popolazione pediatrica non risulta essere il gruppo a maggior suscettibilità per malattia da SARS-CoV-2 e, nei casi in cui il paziente pediatrico ne è risultato affetto, ha riferito nella stragrande maggioranza una sintomatologia acuta di lieve entità.

Tuttavia, anche in queste classi di età, sono descritti casi compatibili con LC, con prevalenza altamente variabile: in letteratura, sono riportati tassi che variano dal 4 al 66% (13).

In Italia, sulla base di un questionario somministrato ai pediatri di libera scelta, meno del 20% degli assistiti ha riferito sintomi a lungo termine dopo l'infezione da COVID-19, in particolare lamentando stanchezza cronica e cefalea (14). Negli adolescenti, la percentuale maggiore di segnalazioni di sintomatologia da LC proviene da chi ha avuto un decorso più severo in acuto. In aggiunta i bambini e gli adolescenti con pregressa ospedalizzazione per COVID-19 hanno maggiore rischio di presentare almeno un sintomo a distanza di 3 mesi dalla dimissione. Similmente alla popolazione adulta, tra i sintomi preponderanti riscontrati in pazienti tra i 2 e i 18 anni figurano l'affaticamento (87%), la dispnea (55%) e la difficoltà di concentrazione (45%) (15).

Occorre però considerare che i sintomi della popolazione pediatrica spesso sono riferiti dai genitori e frequentemente manca un riscontro clinico da parte di un operatore sanitario. Un'altra criticità sta nella mancanza, nella maggior parte degli studi pubblicati in letteratura, di un gruppo di controllo con il paziente che non ha mai contratto il SARS-CoV-2: questa limitazione rende quantomeno difficile, se non impossibile, stabilire se la sintomatologia riferita sia attribuibile alla condizione di LC o alle circostanze imposte dalla pandemia globale. Al fine di distinguere i due potenziali fattori causali, in Danimarca è stato effettuato un vasto studio di

coorte in cui sono stati confrontati circa 37 mila pazienti pediatrici tra 0 e 17 anni, accomunati dalla pregressa infezione accertata da SARS-CoV-2, con un gruppo di controllo di 78 mila pazienti, sempre risultati negativi (16). A risultare maggiormente colpiti sono stati i bambini più grandi, scolarizzati, con una prevalenza decisamente più bassa, pari allo 0.8% circa, di quella stimata in altri recenti studi. I sintomi più comunemente riscontrati in chi aveva avuto una pregressa infezione sono stati stanchezza, perdita del gusto, vertigini, debolezza muscolare, problemi respiratori e dolore toracico; al contrario, altri sintomi comunemente considerati come associati a LC, quali difficoltà di concentrazione, cefalea, dolore articolare e nausea sono risultati invece significativamente più frequenti nel gruppo di controllo, quindi possibilmente relazionabili ad altri fattori quali l'isolamento e il distanziamento sociale, il timore di rappresentare una fonte di contagio per familiari fragili o la paura di vivere costantemente a rischio di contrarre una patologia virale.

La quarantena, infatti, ha portato ad effetti dannosi sulla salute mentale e cognitiva di ognuno di noi, soprattutto nel paziente pediatrico in corso di crescita e sviluppo. Vivere attraverso una situazione globale di crisi può indurre evitamento e cambiamenti comportamentali (17).

Il malessere psicologico riscontrato nei bambini e nei ragazzi si è manifestato con una ridotta frequenza e performance scolastica, ritiro sociale, rischio di *cyber* bullismo e *cyber* sesso, inattività fisica, disturbi del comportamento alimentare, alterato ciclo sonno-veglia. Un *alert* di marzo 2021 del CDC ha sottolineato l'aumento dei problemi psichiatrici in età pediatrica: i tentati suicidi erano incrementati del 51% rispetto all'anno precedente.

Infine, un ultimo danno collaterale riguarda i ritardi diagnostici e terapeutici, dovuti sia alle misure sociali messe in atto per contrastare la pandemia, sia alla paura delle persone di recarsi in ambito ospedaliero per timore del contagio.

## **PATOGENESI**

Ricercare, scoprire e conoscere i meccanismi biologici e biochimici che mediano la comparsa di sintomatologia a lungo termine è il primo passo, fondamentale, che ci permette di individuare mezzi terapeutici adeguati. Allo stato attuale le conoscenze sono incomplete e, in questo paragrafo, si cercherà di fare chiarezza in questo mare di nebbia, illustrando i potenziali meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo del fenomeno del LC.

### **Danno tissutale diretto**

Uno dei sistemi più noti attraverso cui il SARS-CoV-2 entra all'interno delle nostre cellule è l'interazione con una proteina di superficie chiamata Enzima 2 di Conversione dell'Angiotensina (ACE2), che è espressa in molte cellule del nostro organismo, come nell'epitelio delle vie respiratorie, nelle mucose gastrointestinali, a livello pancreatico e renale. L'esplicazione del potenziale nocivo diretto del virus durante la fase acuta è chiara. Tuttavia, considerando che la sintomatologia a lungo termine si verifica proprio nei tessuti e nei sistemi dove il recettore ACE2 è maggiormente espresso, la presenza di complicazioni a lungo termine potrebbe essere legata ad un danno diretto massivo che si protrae nel tempo. Si pensi ad esempio come a livello polmonare, un tessuto ad altissima espressione recettoriale, permangono alterazioni radiologiche e basse *performance* funzionali a distanza di mesi (18).

### **Intensificazione della malattia dovuto ad anticorpi**

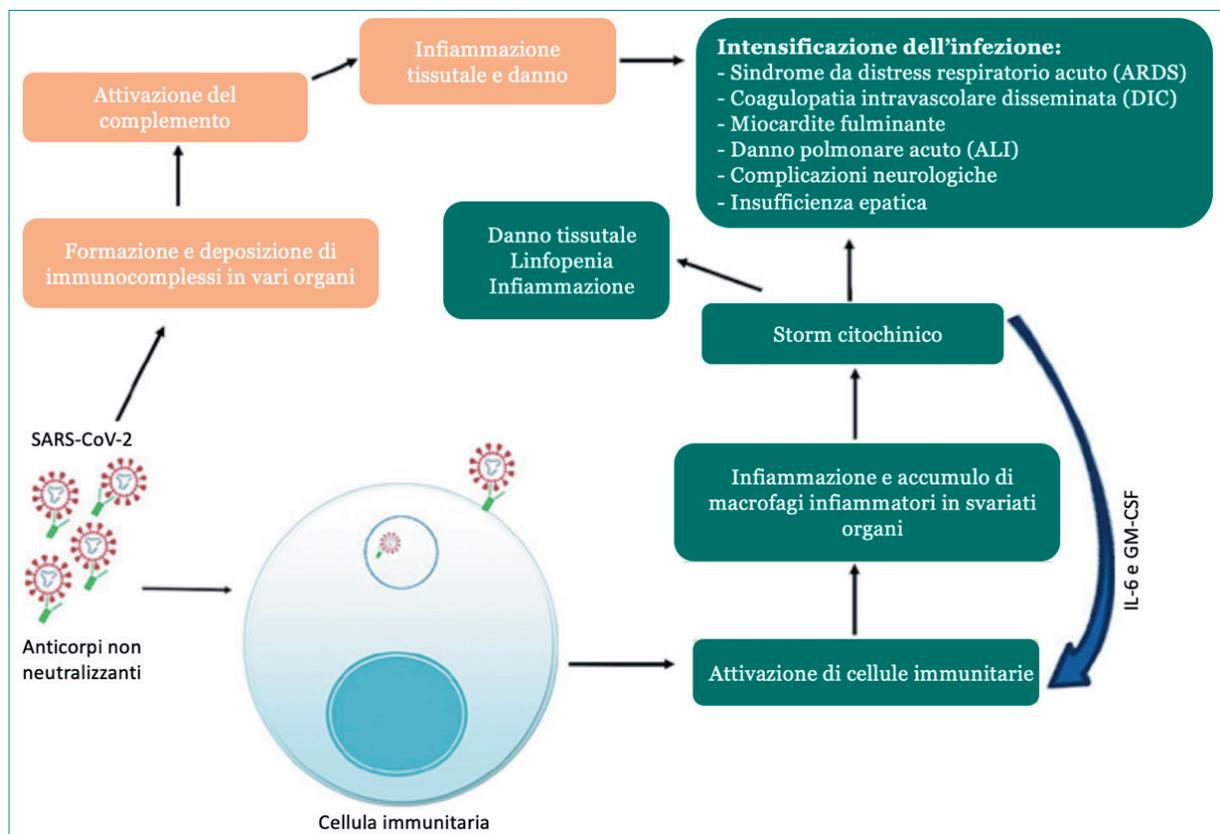
A seguito di qualsivoglia infezione, virale o batterica, o vaccinazione, il nostro organismo produce due tipologie di anticorpi: "neutralizzanti" e "non neutralizzanti".

I primi sono in grado di annullare l'abilità del virus di infettare le cellule dell'organismo, bloccando l'entrata, i processi di fusione e di "*uncoating*" capsulare. La potenza di neutralizzazione è determinata sia dall'affinità del legame anticorpo-epitopo, sia dall'accessibilità di specifici epitopi sulla superficie virale.

Gli anticorpi "non neutralizzanti", al contrario, sebbene siano capaci di riconoscere il virus e

di legarsi al virus, non sono in grado di distruggerlo. La loro inefficacia può essere dovuta al legame dell'anticorpo con epitopi virali differenti o all'assenza di concentrazioni sufficienti a garantire la *clearance* virale. Questi anticorpi, tuttavia, presentano un ulteriore lato oscuro: permettono il verificarsi del fenomeno denominato "Antibody Dependent Enhancement" (ADE), ovvero di una intensificazione della malattia mediata dagli anticorpi stessi. Il fenomeno, conosciuto per molte infezioni virali, avviene tramite i seguenti meccanismi (Figura 3) (19):

1. ADE mediata dal recettore FcγR: l'anticorpo lega sia il patogeno, attraverso la porzione variabile virus-specifica, sia la cellula fagocitica (monocita, macrofago, cellula dendritica), mediante il legame tra la porzione anticorpale FC (frammento cristallizzabile) e il recettore cellulare FcR. Questo legame offre una porta d'ingresso alternativa al virus, che quindi entra all'interno della cellula mediante endocitosi. Le particelle virali endocitate sono in grado di sopprimere le risposte antivirali intracellulari, con conseguente aumento del numero delle cellule infettate e della replicazione virale.
2. ADE mediata dal complemento: gli anticorpi non neutralizzanti sono in grado di formare immunocomplessi con antigeni proteici virali circolanti, la loro formazione innesca l'attivazione della cascata del complemento, che richiama citochine infiammatorie.



**Fig. 3:** Meccanismi di intensificazione della malattia dipendenti da anticorpi (19).

In entrambi i meccanismi il sistema immunitario ne risulta iperattivato: il rilascio massivo di mediatori vasoattivi e pro-infiammatori, denominato "storm citochinico", comporta una esacerbazione del danno virale e, quindi, della severità della malattia.

Le evidenze finora presenti suggeriscono che il meccanismo basato sulla formazione di immunocomplessi possa rappresentare il più probabile meccanismo ADE nella immunopatogenesi del COVID-19 (20).

Ad oggi però non ci sono dati clinici a supporto di questa ipotesi: il meccanismo ADE, noto fin dagli anni '70', è stato dimostrato in vitro ed in modelli animali già per molti patogeni, tra cui Dengue, HIV, influenza, RSV, Ebola, Chikungunya e anche per la famiglia Coronavirus, ma soltanto per Dengue è stata dimostrata l'associazione del fenomeno ad un peggioramento di malattia nell'essere umano (19).

### Disregolazione del sistema immunitario

Analizzando i pazienti con sintomatologia compatibile con LC si rilevano alterazioni in molteplici mediatori dell'infiammazione, come ad esempio un aumento di interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), dell'interleuchina 2 (IL-2) ed un'alterazione delle sottopopolazioni linfocitarie (CD8+ e CD4+) (20). Analizzando il siero di soggetti che hanno contratto l'infezione, a 6 mesi di distanza dalla fase acuta si rilevano valori incrementati di interleuchine e chemochine pro-infiammatorie a testimonianza che, nei pazienti guariti, può permanere una forma di infiammazione cronica (21). Infine, in alcuni pazienti con evoluzione più sfavorevole di malattia, si è rilevata una marcata linfopenia, con sproporzione tra le diverse sottopopolazioni linfocitarie a favore di cellule vergini, e una conseguente alterazione della risposta immunitaria adattativa (8).

### Presenza di autoanticorpi

La presenza di autoanticorpi diretti contro proteine immunomodulatrici potrebbe perturbare la funzione immunitaria, contribuendo ad aggravare i sintomi e a mantenerli nel tempo. In tal senso, è già noto che sintomatologia simile al LC si rilevi in altre malattie di stampo autoimmune, quali lupus ed artrite reumatoide, in cui si riscontrano stanchezza, dolori articolari, difficoltà di concentrazione e cefalea (22). In associazione a ciò, alterazioni della funzionalità tiroidea sono state riscontrate nel 15-20% dei pazienti affetti. Tale disfunzione tiroidea sarebbe causa della mancata selezione negativa delle cellule T autoreattive nel timo. In tal senso, SARS-CoV-2 diminuirebbe la tolleranza periferica del sistema autoimmune (8).

### Persistenza del virus

L'infezione da SARS-CoV-2 è sistemica: tale coinvolgimento diffuso potrebbe essere legato alla persistenza del virus in forma latente. I pazienti con LC potrebbero essere proprio coloro che non sono in grado di eliminare completamente SARS-CoV-2 dopo la fase acuta, a causa di una risposta immunitaria alterata. Il virus può rimanere latente in alcuni serbatoi, come tessuti o cellule del sistema immunitario, e riattivarsi periodicamente in caso di alterazione dell'omeostasi del sistema immunitario, causando focolai di sintomatologia, ma non rendendo il virus rilevabile nel tratto respiratorio superiore. Pertanto, è possibile che la persistenza di SARS-CoV-2 induca un costante livello di attivazione immunitaria, contribuendo al LC (8).

Recentemente, gli acidi nucleici e le proteine di SARS-CoV-2 sono stati riscontrati nell'intestino tenue del 50% dei casi asintomatici di COVID-19 a 4 mesi dall'insorgenza della malattia. Inoltre, è stata rilevata anche l'emissione di SARS-CoV-2 con le feci fino a un massimo di 8 settimane, anche in assenza di sintomi gastrointestinali. Considerando che nell'infezione acuta i sintomi gastrointestinali interessano il 10-20% dei pazienti, mentre tra i soggetti con LC sono presenti fino al 30%, la persistenza di SARS-CoV-2 nel tratto gastrointestinale potrebbe essere responsabile delle manifestazioni gastrointestinali di LC (7).

## RUOLO DEI VACCINI

Il verificarsi del fenomeno ADE durante lo sviluppo vaccinale contro altri ceppi di Coronavirus aveva destato preoccupazione per il rischio che il vaccino contro SARS-CoV-2 inducesse un'intensificazione della malattia: ad oggi, non c'è alcuna evidenza che, post-vaccinazione contro SARS-CoV-2, il fenomeno ADE si verifichi nell'uomo (23).

I vaccini anti COVID-19 contengono soltanto la proteina Spike, in particolare il suo dominio *Receptor Binding Domain* (RBD) legante il recettore ACE2 in modo altamente specifico, stimolando il nostro sistema immunitario a produrre anticorpi di tipo neutralizzante, ad alto titolo.

Le terapie con anticorpi monoclonali, seguendo lo stesso principio, permettono anch'esse il raggiungimento di un'alta concentrazione di anticorpi neutralizzanti.

È proprio attraverso questa specificità che le attuali strategie di immunizzazione contro SARS-CoV-2 risultano di successo nel proteggere dalla malattia severa e non danno luogo al potenziamento di malattia dovuto ad anticorpi non specifici e/o neutralizzanti a basso titolo (meccanismo ADE).

È fondamentale che la comunità scientifica continui ad approfondire il fenomeno dell'ADE associata all'infezione da SARS-Cov2 valutando il titolo di anticorpi neutralizzanti e monitorando le nuove varianti in circolazione: se in futuro si dimostrasse essere un meccanismo di patogenesi in grado di intensificare la malattia da SARS-CoV-2, la ricerca dovrà incentrare i propri sforzi nello sviluppo di vaccini o trattamenti che possano prevenire o mitigare questo fenomeno quanto più possibile.

## CONCLUSIONI

Considerando che molte persone sono state infettate da SARS-CoV-2 e che tuttora altrettante continuano ad esserne colpite, le implicazioni a lungo termine sono fonte di crescente preoccupazione.

Riconoscere che il LC esista, che sia una problematica emergente e che l'impatto sulla popolazione, adulta e pediatrica, sia rilevante è il primo passo per migliorare la qualità di vita dei nostri pazienti.

Sostenere la ricerca mondiale e focalizzare l'attenzione sul fenomeno sono condizioni necessarie alla comprensione dei meccanismi patogenetici che ne stanno alla radice: solamente percorrendo questi sentieri ignoti si potranno individuare dei mezzi d'intervento mirati.

Altrettanto importante sarà l'individuazione delle categorie maggiormente a rischio, al fine di tutelarle e di attuare le adeguate misure preventive.

Infine, come medici, dobbiamo impegnarci quotidianamente ad offrire la nostra comprensione ed il nostro ascolto ad ogni paziente, garantendo un approccio multidisciplinare ed un trattamento personalizzato.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://covid19.who.int>
- (2) CDC. Healthcare Workers. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
- (3) Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):129.
- (4) Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. *More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):16144.
- (5) Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. *Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review*. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 13;4(10):e2128568.
- (6) Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al. *COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings*. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):723–5.
- (7) Yong SJ. *Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments*. *Infect Dis*. 2021 Oct 3;53(10):737–54.
- (8) Fernández-Lázaro D, Sánchez-Serrano N, Mielgo-Ayuso J, et al. *Long COVID a New Derivative in the Chaos of SARS-CoV-2 Infection: The Emergent Pandemic?* *J Clin Med*. 2021 Dec 11;10(24):5799.
- (9) Crook H, Raza S, Nowell J, et al. *Long covid—mechanisms, risk factors, and management*. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648.
- (10) Wanga V, Chevinsky JR, Dimitrov LV. *Long-Term Symptoms Among Adults Tested for SARS-CoV-2 — United States, January 2020–April 2021*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1235–1241.
- (11) Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. *Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact*. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019.
- (12) Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N, et al. *Characterizing Long COVID: Deep Phenotype of a Complex Condition*. *eBioMedicine*. 2021 Dec;74:103722.

- (13) Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. *How Common is Long COVID in Children and Adolescents?* *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Dec;40(12):e482-e487.
- (14) Parisi GF, Diaferio L, Brindisi G, et al. *Cross-Sectional Survey on Long Term Sequelae of Pediatric COVID-19 among Italian Pediatricians.* *Children.* 2021 Aug 31;8(9):769.
- (15) Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, et al. *Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon?* *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(8):2495–502.
- (16) Borch L, Holm M, Knudsen M, et al. *Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children – a nationwide cohort study.* *Eur J Pediatr* 2022 Jan 9 : 1–11.
- (17) Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. *The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence.* *The Lancet.* 2020 Mar;395(10227):912–20.
- (18) Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, et al. *Long-term complications of COVID-19.* *Am J Physiol-Cell Physiol.* 2022 Jan 1;322(1):C1–11.
- (19) Farshadpour F, Taherkhani R. *Antibody-Dependent Enhancement and the Critical Pattern of COVID-19: Possibilities and Considerations.* *Med Princ Pract.* 2021;30(5):422–9.
- (20) Lidbury BA. *Ross River Virus Immune Evasion Strategies and the Relevance to Post-viral Fatigue, and Myalgic Encephalomyelitis Onset.* *Front Med.* 2021 Mar 24;8:662513.
- (21) Ong SWX, Fong S-W, Young BE, et al. *Persistent Symptoms and Association With Inflammatory Cytokine Signatures in Recovered Coronavirus Disease 2019 Patients.* *Open Forum Infect Dis.* 2021 Jun 1;8(6):ofab156.
- (22) Wang EY, Mao T, Klein J, et al. *Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19.* Preprint. medRxiv. 2021;2020.12.10.20247205. Published 2021 Feb 1.
- (23) Shukla AK, Misra S. *Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease: implications in COVID-19.* *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022 Jan 7.

# Trattamento dell'asma bronchiale lieve: cosa c'è di nuovo?

*Treatment of mild bronchial asthma: what's new?*

**Maria Angela Tosca<sup>1</sup>, Maria Elisa Di Cicco<sup>2</sup>, Maddalena Leone<sup>3</sup>, Amelia Licari<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Centro Allergologico, IRCCS Ospedale Pediatrico G. Gaslini, Genova

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa

<sup>3</sup>Dipartimento di Pediatria - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

<sup>4</sup>S.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

**Corrispondenza:** Maria Angela Tosca **e-mail:** mariangelatosca@gaslini.org

**Riassunto:** In questo articolo vengono evidenziati alcuni importanti aggiornamenti nell'approccio terapeutico dell'asma nella fascia pediatrica, in particolare delle forme lievi.

A partire dal 2019, è stato introdotto un importante cambiamento nel documento *Global Initiative for Asthma* (GINA) per il trattamento dell'asma lieve nei pazienti adulti e adolescenti e nuove evidenze stanno emergendo anche per l'età pediatrica.

**Parole chiave:** asma; bambini; gravità; controllo; corticosteroidi inalatori; broncodilatatori.

**Summary:** This article highlights some critical updates in the therapeutic approach of pediatric asthma, in particular of mild forms.

Starting from 2019, a fundamental change has been introduced in the *Global Initiative for Asthma* (GINA) document for treating asthma in adult and adolescent patients, and new evidence is also emerging for the pediatric age.

**Keywords:** asthma; children; severity; control; inhaled corticosteroids; bronchodilators.

## INTRODUZIONE

L'asma è una delle malattie respiratorie più frequenti, caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree accompagnata da sintomi quali dispnea, respiro fischiante, senso di oppressione toracica e tosse, che possono variare nel tempo in frequenza ed intensità. Questi sintomi possono essere associati ad un'ostruzione variabile del flusso aereo, con bronco-costrizione, ispessimento delle pareti bronchiali ed aumento della produzione di muco (1).

L'asma colpisce circa 300 milioni di persone al mondo, di cui circa 30 milioni di bambini e adulti in Europa, con una percentuale variabile dal 3% al 10% nei paesi del Nord-ovest Europeo (2). In Italia, la prevalenza dell'asma è di circa l'8,9% tra i giovani adulti, del 9,5% e 10,4% rispettivamente tra bambini e adolescenti (3).

Definire la gravità dell'asma e valutarne e monitorarne il controllo sono elementi essenziali per ottimizzarne il trattamento. La misurazione del controllo dell'asma comprende la valutazione dei sintomi e di quei fattori di rischio che aumentano il rischio di riacutizzazioni, favoriscono il declino della funzionalità respiratoria e gli effetti collaterali dei farmaci. Diversi strumenti validati possono essere utilizzati nella pratica clinica per valutare il controllo dei sintomi, come l'Asthma Control Test (ACT), il childhood-Asthma Control Test (c-ACT) e la scala visuo-analogica (VAS) (4). Nel documento *Global Initiative for Asthma* (GINA) il livello di controllo dell'asma è valutato sulla base della frequenza e dell'intensità dei sintomi, sulla necessità di terapia aggiuntiva con broncodilatatori e sulla limitazione delle attività giornaliere (1). La gravità dell'asma è invece un parametro definito retrospettivamente in base al livello di trattamento richiesto per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni. Si tratta pertanto di una caratteristica che si modifica nel tempo e che può essere definita solamente quando il paziente abbia raggiunto un buon controllo dei sintomi da diversi mesi, permettendoci di distinguere forme lievi, moderate e gravi di asma (1).

La maggior parte delle Linee guida per il trattamento dell'asma, tra cui il documento GINA, propongono un approccio "a step" caratterizzato da un crescente incremento nel dosaggio e di

farmaci in base a quanto necessario per ottimizzare il controllo dei sintomi e per minimizzare i rischi futuri correlati alla patologia stessa, quali la mortalità, le riacutizzazioni, la limitazione persistente del flusso aereo e gli effetti avversi della terapia. Al fine di raggiungere tali obiettivi, un trattamento farmacologico appropriato necessita anche di strategie non farmacologiche quali l'educazione del paziente all'auto-gestione di malattia, l'utilizzo corretto dei dispositivi, la profilassi ambientale e la diagnosi ed il trattamento delle possibili comorbidità (1).

## L'ASMA DEFINITA "LIEVE"

L'asma lieve è l'asma che può essere controllata con i farmaci previsti per gli Step 1 o 2 del trattamento secondo l'aggiornamento del documento GINA elaborato nel 2021 (Tabelle 1 e 2).

**Tab: 1:** Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma lieve in adulti e adolescenti (raccomandazioni GINA 2021).

Step 1	Step 2
<b>Opzione 1* (sintomi meno di 4-5 giorni a settimana)</b>	
<u>Farmaci di controllo e al bisogno</u> Basse dosi di CSI + formoterolo al bisogno	
<b>Opzione 2<sup>s</sup> (sintomi meno di 2 volte al mese)</b>	<b>Opzione 2<sup>s</sup> (sintomi più di 2 volte al mese ma meno di 4-5 giorni a settimana)</b>
<u>Farmaci di controllo</u> CSI associati all'uso di SABA al bisogno	<u>Farmaci di controllo</u> Basse dosi giornaliere di CSI
<u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario	<u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario
<i>Altre opzioni:</i> Basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno oppure LTRA assunti giornalmente oppure considerare immunoterapia per acari come terapia aggiuntiva	

CSI: corticosteroidi inalatori; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; SABA: beta2-agonisti a breve durata d'azione

\* Opzione 1: Prima scelta per terapia di mantenimento e al bisogno: utilizzare CSI + formoterolo al bisogno riduce il rischio di riacutizzazioni rispetto all'uso di SABA al bisogno.

<sup>s</sup> Opzione 2: Terapia alternativa di mantenimento e al bisogno: prima di considerare una terapia con SABA al bisogno, è importante verifica l'aderenza terapeutica alla terapia giornaliera di mantenimento.

**Tab: 2:** Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma lieve in età pediatrica (raccomandazioni GINA 2021).

	Bambini (6-11 anni)	Bambini (< 5 anni)
<b>Step 1</b> (sintomi meno di due volte al mese e nessun fattore di rischio di riacutizzazione)	<u>Farmaci di controllo</u> <i>Prima scelta:</i> Basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno <i>Altre opzioni:</i> Basse dosi giornaliere di CSI <u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario	<u>Farmaci di controllo</u> <i>Prima scelta:</i> nessuna <i>Altre opzioni:</i> nessuna <u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario
<b>Step 2</b> (sintomi due o più volte al mese, ma non giornalieri)	<u>Farmaci di controllo</u> <i>Prima scelta:</i> Basse dosi giornaliere di CSI <i>Altre opzioni:</i> LTRA assunti giornalmente oppure Basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno <u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario	<u>Farmaci di controllo</u> <i>Prima scelta:</i> Basse dosi giornaliere di CSI <i>Altre opzioni:</i> LTRA assunti giornalmente oppure brevi cicli intermittenti di CSI da iniziare subito all'insorgenza dei primi sintomi respiratori <u>Farmaci al bisogno</u> SABA quando necessario

CSI: corticosteroidi inalatori; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; SABA: beta2-agonisti a breve durata d'azione.

Nel complesso, l'asma lieve è il fenotipo più frequente, rappresentando fino al 75% di tutti i soggetti con asma, con una prevalenza mondiale stimata intorno al 3,3% (5).

Solo pochi studi si sono concentrati sulla prevalenza dell'asma in relazione alla sua gravità. Zureik *et al.* ha valutato 1132 pazienti asmatici adulti in uno studio in cui l'asma è stata classificata come lieve, moderata o grave in base al volume espiratorio forzato in un secondo (FEV<sub>1</sub>), al numero di esacerbazioni asmatiche e di ricoveri ospedalieri per asma negli ultimi 12 mesi e all'uso di farmaci inalatori al bisogno. Dei 1132 pazienti asmatici, il 50% aveva un'asma lieve, il 29% un'asma moderata e il 21% un'asma grave (6). In un altro studio Firoozi *et al.* ha utilizzato un indice di gravità e controllo dell'asma basato sulle definizioni delle linee guida canadesi in una coorte di 139.283 adulti ed adolescenti asmatici: la distribuzione dei livelli di gravità era del 63% per l'asma lieve, 23% per l'asma moderata e 14% per l'asma grave (7). Inoltre, lo studio CREDES ha individuato una percentuale del 49% per l'asma intermittente e del 29% per l'asma lieve con una diversa distribuzione della gravità in base all'età: il 69% e il 15% dei bambini sotto i 5 anni avevano asma intermittente o lieve persistente, mentre il 24% e il 38% dei soggetti oltre i 70 anni presentava rispettivamente asma intermittente o lieve (8). Per quanto riguarda i bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, la maggior parte è affetto da asma lieve, mentre i casi di asma grave non superano più del 5% dei casi globali osservati nella popolazione pediatrica. Dati estrapolati da studi epidemiologici confermano che i fenotipi di asma intermittente e lieve persistente rappresentano la maggiore parte nella popolazione pediatrica (5).

## **IL RISCHIO DELL'ASMA LIEVE E L'EVOLUZIONE DELLE STRATEGIE DI TRATTAMENTO**

Sebbene sia noto il concetto di asma come malattia caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree, per molti anni le forme intermittenti e lievi sono state trattate con il solo utilizzo di farmaci sintomatici. Nello specifico, differenti Linee guida hanno suggerito nello Step 1 il solo trattamento con beta-2 agonisti a breve durata d'azione (SABA), pur non avendo questo farmaco proprietà antinfiammatorie (1). L'infiammazione è stata inizialmente considerata un elemento presente solo nelle forme di asma moderato-grave, ritenendo al contrario le forme lievi e intermittenti come condizioni caratterizzate principalmente da iperreattività bronchiale, sebbene già nel 1988 e successivamente nel 1990 alcuni autori abbiano dimostrato la presenza di un marcata componente flogistica nel lavaggio bronco-alveolare in un gruppo di pazienti con asma lieve, sia sintomatici che asintomatici (9).

Anche i soggetti con asma lieve possono presentare periodi di scarso controllo di malattia e talvolta riacutizzazioni anche gravi, potenzialmente fatali. È stato stimato che la frequenza di riacutizzazioni gravi nei pazienti con asma lieve si attesta intorno a 0,12-0,77 per paziente/anno e che circa il 30-40% delle esacerbazioni in questo gruppo di pazienti richiede interventi di emergenza (5). La bassa frequenza e/o la natura in genere non problematica dei sintomi nei pazienti con asma lieve si associa spesso ad una non soddisfacente aderenza terapeutica alla terapia di fondo, in particolare ai CSI, contribuendo ad un uso eccessivo di SABA. L'eccessiva dipendenza dai SABA è peraltro favorita dalla percezione di un rapido sollievo dai sintomi quando tali farmaci vengano utilizzati (10).

Gli eventi avversi correlato all'utilizzo di SABA sono stati argomento di estese ricerche nel tempo. Alcuni di questi effetti, come la tachicardia, i tremori, la cefalea sono dovuti alla perdita di selettività recettoriale, mentre un meccanismo di desensibilizzazione dei recettori  $\beta_2$  determinerebbe una perdita dell'effetto bronco protettivo o una esacerbazione dell'infiammazione a carico delle vie aeree (11, 12). Effetti avversi più gravi includono un'improvvisa broncocostrizione (broncospasmo paradossale), ipokaliemia, infarto miocardico. Inoltre, lo scarso controllo dell'asma è stato strettamente associato all'uso incostante di farmaci "di controllo" e al conseguente abuso di SABA (13).

Evidenze recenti hanno chiarito che l'associazione tra SABA ed eventi avversi non è necessariamente dovuta all'azione diretta di tali farmaci, bensì al fatto che questi farmaci vengono utilizzati preferenzialmente dal paziente rispetto ai CSI o all'associazione CSI-beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e che il loro sovra-utilizzo può mascherare il peggioramento dei sintomi dell'asma (13).

Inoltre, è riconosciuto che l'abuso di SABA è associato ad un aumento del rischio di morte per asma, un dato purtroppo confermato dal report inglese "National Review of Asthma Deaths" che ha dimostrato come un aumento dell'uso di SABA e la mancanza di uso di CSI siano entrambi associati ad un aumento della mortalità (14,15). In particolare, l'analisi condotta su scala nazionale in Gran Bretagna sui decessi per asma nel 2014 ha mostrato come il 9% delle morti correlate all'asma si verificavano nei pazienti trattati con solo SABA e che il 39% era associato ad una eccessiva prescrizione di SABA (16). Queste preoccupanti osservazioni sono state supportate da studi meccanicistici che mostrano come l'uso regolare di SABA, anche solo una volta a settimana, sia associato ad un aumento della broncocostrizione da sforzo e ad infiammazione allergica delle vie aeree, e da studi che dimostrano che l'erogazione di tre o più inalatori di SABA all'anno (utilizzo 3-4 volte a settimana) sia associato ad un aumento delle riacutizzazioni asmatiche e ad aumentata mortalità (17,18).

Non sorprende, quindi, che nel 2014 il documento GINA abbia ristretto l'utilizzo dei SABA ai pazienti con una frequenza di sintomi pari o inferiore a due volte al mese ed assenza di fattori di rischio per riacutizzazioni. La preoccupazione legata ai rischi connessi all'approccio ormai datato di trattare l'asma lieve con il solo SABA ha portato, nell'aprile 2019, alla pubblicazione di nuove raccomandazioni. In sostanza, la nuova strategia non supporta più la sola terapia con SABA allo Step 1 di trattamento, ma include l'utilizzo al bisogno dell'associazione CSI-formoterolo. Tale indicazione, *off-label* in età pediatrica nella maggior parte dei Paesi, è stata formulata tenendo conto dell'ampio profilo di sicurezza già dimostrato circa l'utilizzo di CSI e CSI- LABA, rispetto ai SABA in monoterapia. Queste raccomandazioni sono basate su evidenze estrapolate da diversi studi come SYGMA 1 e 2 (*Symbicort Given As Needed in Mild Asthma*) che supportano l'uso di tale associazione come terapia al bisogno e mostravano la non inferiorità della combinazione budesonide-formoterolo al bisogno, rispetto alla terapia di mantenimento con CSI (e SABA al bisogno), nel ridurre il tasso annuo di riacutizzazioni gravi nei pazienti con asma lieve (19).

I risultati dei recenti studi START (*Symbicort Turbohaler Asthma Reliever Therapy*) e PRACTICAL (*PeRsonalised Asthma Combination Therapy with an Inhaled Corticosteroid And fast-onset Long-acting beta agonist*) hanno avvalorato questi risultati non supportando la monoterapia con SABA (20).

Partendo da tali presupposti, le linee guida GINA 2020 hanno ulteriormente sconsigliato l'utilizzo del SABA in monoterapia nello Step 1 e raccomandato la somministrazione di basse dosi di CSI ogniqualvolta venga utilizzato il SABA oppure basse dosi giornaliere di CSI continuative nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, e la combinazione al bisogno di basse dosi di CSI e formoterolo come terapia preferenziale, negli adolescenti e negli adulti.

Nell'aggiornamento del 2021, GINA sottolinea che la somministrazione di CSI associata all'uso di SABA al bisogno è preferibile alla somministrazione quotidiana di CSI nei bambini di 6-11 anni di età con una frequenza di sintomi inferiore a due volte al mese (Step 1), essendo altamente probabile in questo gruppo di pazienti una scarsa aderenza terapeutica (Tabella 2). Qualora i sintomi siano presenti due o più volte al mese (Step 2) è invece raccomandata la somministrazione quotidiana di CSI a basse dosi sempre nei bambini di 6-11 anni (1).

Nel gruppo di adolescenti e adulti viene suggerito un approccio a 2 opzioni basato sulle evidenze circa gli esiti, con le due scelte di farmaci *controller* e *reliever* in base alla gravità dell'asma (Tabella 1). Nello specifico, l'opzione 1 accorpa gli Step 1 e 2 suggerendo la combinazione di basse dosi di CSI e formoterolo come terapia *reliever* di prima scelta, mentre l'opzione 2 suggerisce la somministrazione di CSI ogniqualvolta venga utilizzato il SABA come alternativa nello Step 1. L'opzione 2 rappresenta un'alternativa qualora l'opzione 1 non sia possibile o non sia preferita dal paziente che non presenta riacutizzazioni con la terapia di controllo in atto. Prima di considerare un approccio con SABA come terapia *reliever*, è comunque importante verificare l'aderenza terapeutica del paziente alla terapia di controllo quotidiana (1).

Nella scelta tra le due opzioni principali raccomandata nello Step 2 per gli adolescenti, è opportuno tenere in considerazione alcuni fattori: i) la presenza di uno o più fattori di rischio non

modificabili per l'insorgenza di riacutizzazioni o di perdita progressiva di funzione polmonare (tra cui storia di riacutizzazioni molto gravi o quasi-fatali, persistente esposizione ad allergeni rilevanti, abitudine al fumo, importanti comorbidità, bassi valori di FEV<sub>1</sub> e incremento degli indicatori di infiammazione bronchiale (eosinofilia nel sangue o nell'espettorato, aumento dell'ossido nitrico esalato [FeNO]); ii) l'attitudine del paziente all'autogestione e la capacità di essere un buon percettore dei sintomi; iii) le precedenti esperienze di trattamento, inclusi i possibili effetti collaterali.

## IL CONTROLLO DELL'ASMA

Il controllo dei sintomi asmatici e la riduzione del rischio futuro di peggioramento correlato alla patologia costituiscono l'obiettivo a lungo termine per una gestione ottimale dell'asma. Il monitoraggio del controllo dell'asma aiuta a determinare se la terapia farmacologica è adeguata alla gravità e a modificare la terapia in base all'andamento dei sintomi con l'approccio "step by step". GINA identifica tre livelli di controllo dell'asma: asma ben controllato, parzialmente controllato e non controllato (1).

Per la valutazione del controllo dell'asma, il documento GINA suggerisce di valutare le ultime quattro settimane prendendo in considerazione la frequenza dei sintomi, l'uso del broncodilatatore, il numero dei risvegli notturni e le limitazioni delle normali attività quotidiane, nonché i fattori di rischio che possono essere responsabili di scarsi risultati futuri (1). La valutazione della funzionalità respiratoria, in particolare il FEV<sub>1</sub>, fa parte delle misure oggettive utili a valutare il controllo dell'asma, ma non sempre, soprattutto nelle forme di asma lieve, lo rappresenta, anche se è utile per valutare la gravità dell'asma e la risposta al trattamento. La spirometria va, perciò, effettuata alla diagnosi, dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia e poi periodicamente, soprattutto nei bambini e nei soggetti a rischio più elevato di riacutizzazioni o di declino della funzionalità respiratoria (1).

Recenti evidenze dimostrano che il controllo ottimale dell'asma in età pediatrica è difficile da raggiungere nella pratica clinica quotidiana. Sebbene siano stati fatti importanti progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici dell'asma e nonostante lo sviluppo e l'implementazione di Linee guida internazionali e di nuovi farmaci per il suo trattamento, molti pazienti in età pediatrica presentano ancora una condizione di asma non controllata.

Alcuni lavori recentemente pubblicati e derivati dallo studio "Control'Asma" mettono in risalto un'importante informazione: la valutazione della percezione dei sintomi (VAS) e la raccolta di punteggi e scale utili al monitoraggio di malattia possono essere strumenti semplici per avere informazioni immediate sulla condizione del paziente, sia per quanto riguarda gli aspetti clinici che funzionali (21-23). Uno dei principali e più comuni ostacoli che si incontrano nella gestione dell'asma in età pediatrica è infatti riuscire ad ottenere una buona *compliance* ai trattamenti, in particolare ai farmaci di controllo a lungo termine. Non sorprende che la *compliance* sia peggiore negli adolescenti e nell'asma lieve rispetto all'asma moderato o grave (23) e molti studi dimostrano che una *compliance* non adeguata è associata a uno scarso controllo dei sintomi e a una ridotta qualità della vita.

## CONCLUSIONI

Il trattamento dell'asma nei bambini rappresenta ancora una sfida importante nella pratica clinica, spesso ostacolata dalla scarsa *compliance* terapeutica. Attualmente sono disponibili diverse strategie di trattamento e basse dosi di CSI consentono di mantenere in condizioni di buon controllo la maggior parte dei bambini asmatici, in particolare quelli con infiammazione di tipo 2 (atopia, eosinofilia, aumento del FeNO).

Le Linee guida internazionali stanno cambiando l'approccio al trattamento delle forme lievi di asma, sottolineando l'importanza dei farmaci antinfiammatori da somministrare insieme ai broncodilatatori, ma probabilmente questa evoluzione richiederà tempo per essere conosciuta ed applicata nella pratica clinica.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2021. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed December 2021.
- (2) Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y, et al. European Lung white book- Respiratory Health and disease in Europe. Available at <https://www.ers-education.org>. Accessed December 2021.
- (3) Baldacci S, Simoni M, Maio S, et al. Prescriptive adherence to GINA guidelines and asthma control: An Italian cross-sectional study in general practice. *Respir Med*. 2019;146:10-7.
- (4) Licari A, Brambilla I, Marseglia A, et al. Difficult vs. Severe Asthma: Definition and Limits of Asthma Control in the Pediatric Population. *Front Pediatr*. 2018;6:170.
- (5) Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007; 62: 591-604.
- (6) Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross-sectional study from European Community respiratory health survey. *Br Med J* 2002; 325: 411-414.
- (7) Firoozi F, Lemièrre C, Beauchesne MF, et al. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax*. 2007; 62: 581-587.
- (8) Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. Paris: CREDES. 2000; Rapport n. 1290.
- (9) Foresi A, Bertorelli G, Pesci A, et al. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission. *Chest*. 1990;98:528-535.
- (10) Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015;60:455-468.
- (11) Billington CK, Penn RB, Hall IP.  $\beta$ 2 Agonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:23-40.
- (12) Magee JS, Pittman LM, Jette-Kelly LA. Paradoxical bronchoconstriction with short-acting beta agonist. *Am J Case Rep*. 2018;19:1204-1207.
- (13) Martin MJ, Harrison TW. Is it time to move away from short-acting beta agonists in asthma management? *Eur Respir J*. 2019;53:1802223.
- (14) Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of  $\beta$ -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-506.
- (15) Levy M, Andrews R, Buckingham R, et al. Why Asthma Still Kills: The National Review of Asthma Deaths (NRAD). London, Royal College of Physicians, 2014.
- (16) Nwaru BI, Ekstrom M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting  $\beta$ 2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55:1901872.
- (17) Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med* 2000;94:767-71.
- (18) Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, et al. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993; 342:833-7.
- (19) O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876.
- (20) Fingleton J, Hardy J, Baggott C, et al. Description of the protocol for the PRACTICAL study: a randomised controlled trial of the efficacy and safety of ICS/LABA reliever therapy in asthma. *BMJ Open Resp Res*. 2017;4:e000217.
- (21) Tosca MA, Licari A, Pistorio A, et al.; "Control'Asma" Study Group. Control'Asma Project: new insights. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 26:23-25.

- (22) Tosca MA, Pistorio A, Silvestri M, et al. The comparison between children and adolescents with asthma provided by the real-world “Control’Asma” study. *J Asthma*. 2021:1-6.
- (23) Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G, et al. The real-world “Control’Asma” study: a nationwide task-force on asthma control in children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49:32-39.

# Survey Nazionale sulla Discinesia Ciliare Primaria: la realtà italiana su diagnosi e terapia

---

Annalisa Allegorico<sup>1</sup>, Nicola Ullmann<sup>1</sup>, Giuseppe Fabio Parisi<sup>2</sup>, Valentina Agnese Ferraro<sup>3</sup>, Elena Proietti<sup>4</sup>, Valentina Fainardi<sup>5</sup>, Vittorio Romagnoli<sup>6</sup>, Francesca Lucca<sup>7</sup>, Marcella Gallucci<sup>8</sup>, Luigi Mappa<sup>9</sup>, Mara Lelii<sup>10</sup>, Doriana Amato<sup>11</sup>, Laura Petrarca<sup>12</sup>, Giuseppe Cimino<sup>12</sup>, Oliviero Sacco<sup>13</sup>, Claudia Calogero<sup>14</sup>, Francesca Patria<sup>15</sup>, Angelo Acquafredda<sup>16</sup>, Mirella Collura<sup>17</sup>, Massimo Maschio<sup>18</sup>, Ahmad Kantar<sup>19</sup>, Francesca Santamaria<sup>20</sup>, Renato Cutrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Broncopneumologia Pediatrica ed Area Semintensiva, Unità di Sonno e Ventilazione a lungo termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>2</sup>UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi cistica, Catania

<sup>3</sup>Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

<sup>4</sup>UO Pediatria, Ospedale di Rovereto

<sup>5</sup>Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

<sup>6</sup>UO Pediatria, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione G. Salesi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona

<sup>7</sup>Centro Fibrosi Cistica AOUI, Verona

<sup>8</sup>UO Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

<sup>9</sup>UO Pediatria, Clinica Pediatrica Universitaria, Bari

<sup>10</sup>IRCCS Policlinico Fondazione Cà Granda UO Pediatria alta intensità di cura, Milano

<sup>11</sup>Pediatria e Pronto Soccorso ad indirizzo Immuno-Reumatologico e Allergo-Pneumologico dell'Ospedale Pediatrico (Ospedaletto) Giovanni XXIII di Bari

<sup>12</sup>Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche. Sapienza Università di Roma

<sup>13</sup>UOC Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria – I.A.S. Endoscopia respiratoria, Istituto Giannina Gaslini, Genova

<sup>14</sup>UO Pediatra Aree di competenza Broncopneumologia, Ospedale Meyer, Firenze

<sup>15</sup>UO Pediatria, Policlinico De Marchi, Milano

<sup>16</sup>UOS Fibrosi Cistica – PO G. Tatarella – ASL Foggia

<sup>17</sup>Dipartimento Materno Infantile AO Civico – Di Cristina – Benfratelli, Palermo

<sup>18</sup>Pneumologia e fibrosi cistica, Burlo, Trieste

<sup>19</sup>Policlinico San Pietro, Bergamo

<sup>20</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Translazionali, Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

**Corrispondenza:** Nicola Ullmann **e-mail:** nicolaullmann@gmail.com

---

## INTRODUZIONE

La discinesia ciliare primaria (DCP) è una rara malattia a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da alterazioni nella struttura e/o funzione delle ciglia cellulari. In meno del 50% dei casi la diagnosi può essere suggerita dalla presenza del *situs inversus*. Fin dai primi anni di vita, la malattia si presenta con tosse cronica e broncorrea, otiti ricorrenti, rinite persistente associata a sinusite cronica. I difetti ciliari possono colpire anche i flagelli degli spermatozoi, rendendo sterili i maschi, mentre nelle donne aumenta l'incidenza delle gravidanze ectopiche. (1)

La diagnosi precoce è importante per modificare la naturale evoluzione clinica e ridurre la frequenza di sviluppo della patologia polmonare cronica. È disponibile un test di screening non invasivo che consiste nella misurazione dell'ossido nitrico nasale, che generalmente basso nei pazienti affetti da DCP. Altri test utilizzati sono lo studio della motilità e della struttura delle ciglia delle cellule respiratorie, attraverso la microscopia ottica e la microscopia elettronica. Infine, sempre più rilevante al fine di porre diagnosi di DCP vi è lo studio delle mutazioni genetiche, attualmente ricerca eseguibile su più di 40 geni coinvolti.

Per standardizzare la diagnosi di DCP la European Respiratory Society (ERS) (2) e l'American Thoracic Society (ATS) (3) hanno pubblicato delle linee guida che mostrano però delle discrepanze. Per tale motivo abbiamo condotto un'indagine nazionale inviando un questionario a tutti i centri pediatrici che seguono pazienti affetti da DCP con l'obiettivo di esplorare l'attuale realtà italiana nell'approccio diagnostico e terapeutico dei pazienti affetti da tale patologia.

## MATERIALI E METODI

### Disegno di studio

Con l'aiuto dell'Associazione Italiana A.I.D. Kartagener Onlus, un piccolo gruppo di esperti nazionali sulla DCP ha progettato il questionario che è stato inviato via e-mail tra ottobre 2020 e febbraio 2021 e le risposte sono state raccolte fino a fine giugno 2021. Per raggiungere il maggior numero di centri specializzati abbiamo selezionato gli attuali membri della Società Italiana di Malattie Respiratorie Pediatriche (SIMRI) e centri di riferimento regionali riconosciuti per DCP. Tutti i partecipanti contattati sono stati invitati a inoltrare il questionario ad altri centri o altri gruppi all'interno dello stesso ospedale, inoltre, sono stati contattati anche i centri di fibrosi cistica che hanno in cura anche pazienti con DCP.

### Questionario

Il questionario in lingua italiana è stato suddiviso in tre sezioni:

1. Prima sezione incentrata sul numero di pazienti seguiti dal singolo centro e la percentuale di pazienti suddivisa per classe di età (età prescolare, scolare e adulta);
2. Seconda sezione focalizzata sulla diagnosi: età media alla diagnosi, metodi diagnostici utilizzati (ossido nitrico nasale, studio della motilità ciliare, esame genetico). Inoltre, in questa sezione erano incluse le domande volte a capire se i campioni prelevati venivano analizzati in loco o inviati ad altre strutture specialistiche;
3. Terza sezione basata sulla terapia ed il *follow-up* dei pazienti seguiti per DCP: terapia mucolitica, prima linea di attacco in caso di riscontro di *Pseudomonas aeruginosa* o in caso di 1° o 2° riscontro di *Haemophilus influenzae* all'espettorato/aspirato rino-faringeo, antibiotico in profilassi. La parte riguardante il *follow-up* non è stata inclusa in questa prima analisi della nostra *survey*.

### Analisi

Tutti i questionari ricevuti sono stati inseriti in un database e ne sono stati analizzati i dati.

## RISULTATI

Abbiamo ricevuto 20 questionari compilati su 22 centri contattati.

### Organizzazione delle cure

Le regioni italiane che hanno partecipato alla nostra *survey* sono 12 su 20, distribuite tra nord e sud (Tabella 1). Alla domanda sulla distribuzione per età dei pazienti assistiti abbiamo riscontrato che 10 centri (il 50%) seguono la maggior parte dei pazienti in età pediatrica, mentre 7 centri (il 35%) hanno in cura un maggior numero di pazienti in età adulta. Il numero totale di pazienti assistiti variava da un minimo di 318 fino a 534.

**Tab. 1:** Centri di riferimento e panoramica delle caratteristiche della popolazione in studio.

Centri	Regioni	Città	N° di pazienti	Età dei pazienti (anni)			Età alla diagnosi (anni)	Pazienti con diagnosi genetica (%)
				<6	6 - 18	>18		
1	Campania	Napoli	21-40	0	60	40	4-8	51-75
2	E.-Romagna	Bologna	<10	60	40	0	9-12	>75
3		Parma	11-20	15,5	23	61,5	<3	0
4	Friuli V. Giulia	Trieste	<10	20	60	20	4-8	0
5	Lazio	Roma <sup>1</sup>	>40	10	77	13	4-8	>40
6		Roma <sup>2</sup>	21-40	0	20	80	9-12	51-75
7	Liguria	Genova	21-40	8	52	40	9-12	21-50
8	Lombardia	Bergamo	<10	0	100	0	4-8	5
9		Milano <sup>1</sup>	<10	10	80	10	<3	21-50
10		Milano <sup>2</sup>	11-20	0	50	50	<3	5
11	Marche	Ancona	11-20	40	60	0	4-8	\
12	Puglia	Bari <sup>1</sup>	21-40	0	20	80	13-18	0
13		Bari <sup>2</sup>	11-20	50	50	0	4-8	51-75
14		Foggia	<10	0	0	100	>18	6-20
15	Sicilia	Catania	<10	10	80	10	4-8	\
16		Palermo	>40	3	21	76	13-18	5
17	Toscana	Firenze	21-40	4	57	39	4-8	0
18	Trentino A. Adige	Rovereto	11-20	10	30	60	9-12	51-75
19	Veneto	Padova	21-40	20	70	10	4-8	>75
20		Verona	21-40	4	9	87	9-12	5

### Diagnosi di DCP

Dalla nostra indagine è emerso che c'è una grande variabilità tra i centri, soprattutto per il raggiungimento della diagnosi, in quanto non tutti hanno la possibilità di svolgere all'interno della propria struttura le indagini diagnostiche (Tabella 2). Dei 20 centri analizzati, 15 centri (75%) utilizzano l'ossido nitrico nasale (nNO) come test di screening per l'approccio diagnostico al paziente con DCP. L'85% dei centri intervistati (85%, pari a 17) utilizza un campione bioptico di cellule ciliate raccolto dalla maggior parte (60%) tramite *brushing* nasale, il 25% dei centri utilizza sia *brushing* nasale che bronchiale. La tecnica della microscopia elettronica (EM) è utilizzata in quasi tutti i centri (90% pari a 18). Nessuno dei centri italiani coinvolti esegue la coltura dell'epitelio ciliato. L'analisi genetica viene eseguita in più della metà dei centri (55% pari a 11). Infine, l'immunofluorescenza è una tecnica disponibile solo nel 25% (pari a 5) degli ospedali.

**Tab. 2:** Sintesi delle procedure di screening e diagnostiche della discinesia ciliare primaria nei 20 centri italiani partecipanti.

	Centri	
	n	% del totale
Ossido nitrico nasale	15	75
<i>Brushing</i> nasale	12	60
<i>Brushing</i> nasale e bronchiale	5	25
Microscopia elettronica	18	90
Frequenza e pattern del battito ciliare	8	40
Coltura dell'epitelio ciliare	0	0
Immunofluorescenza	5	25
Test genetico	11	55

## Trattamento DCP

Per quanto riguarda il trattamento dei pazienti affetti da DCP, la metà dei centri coinvolti utilizza mucolitici, nasali o inalatori (Tabella 3). Tutti i centri prescrivono soluzione isotonica e ipertonica, per lo più (90%, pari a 18) sia per l'irrigazione nasale che per inalazione. La maggioranza (60% pari a 12) degli ospedali prescrive la soluzione ipertonica al 3%, solo 3 centri utilizzano l'ipertonica al 7%. Tutti i centri prescrivono corticosteroidi per via inalatoria, nel 55% dei casi solo quando i pazienti presentano broncospasmo o broncodilatazione significativa alle prove di funzionalità respiratoria. Per quanto riguarda la profilassi antibiotica, è prescritta dal 95% (pari a 19) delle strutture ospedaliere coinvolte e l'antibiotico di scelta è il macrolide nell'85% dei casi (pari a 16). La maggior parte dei centri tenta l'eradicazione dello *Pseudomonas* con antibiotici per via endovenosa, per via orale o per inalazione rispettivamente nel 45%, 90% e 95%. Infine, al primo riscontro di infezione da *Haemophilus influenzae*, il 20% dei centri tenta l'eradicazione con antibiotici per via endovenosa, mentre il 65% utilizza un trattamento per via orale.

**Tab. 3:** Sintesi delle terapie prescritte ai pazienti con discinesia ciliare primaria presso i centri italiani partecipanti.

	Centri	
	n	% del totale
<b>Mucolitici (nasali o inalatori)</b>	<b>10</b>	<b>50</b>
<b>Soluzione isotonica</b>	<b>20</b>	<b>100</b>
Nasale	1	5
Inalatoria	2	10
Nasale e inalatoria	18	90
<b>Soluzione ipertonica</b>	<b>20</b>	<b>100</b>
3%	12	60
7%	3	15
3% e 7%	5	25
<b>Corticosteroidi inalatori</b>	<b>20</b>	<b>100</b>
In tutti i pazienti	5	25
In caso di broncoreversibilità o atopia	15	75
<b>Antibiotico profilassi</b>	<b>19</b>	<b>95</b>
<b>Clearance vie aeree</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

## CONCLUSIONI

In sintesi, questa ampia indagine nazionale ha confermato che la gestione della DCP in Italia è ancora molto decentralizzata con molti centri che si occupano sia di pazienti pediatrici che adulti, evidenziando la necessità di programmi di transizione ben progettati. Inoltre, la diagnosi è ancora spesso ritardata e il nostro sforzo deve essere volto ad ottenere una diagnosi sempre più precoce. Esiste ancora una grande variabilità tra i centri in relazione agli strumenti diagnostici disponibili e alla gestione terapeutica.

Data l'eterogeneità emersa tra i diversi centri che si occupano di DCP, risulta ancora più centrale il ruolo del nostro gruppo di ricerca nazionale "DCP e Bronchiectasie non FC", di recente costituzione, al fine di una maggiore collaborazione tra i diversi centri italiani e per futuri progetti di ricerca.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, et al. *Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease.* Am J Respir Crit Care Med 2013 Oct 15;188(8):913-22.
- (2) Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia.* EurRespir J 2017; 49:1601090.
- (3) Shapiro AJ, David SD, Polinemi D, et al. *Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline.* Am J Respir Crit Care Med 2018; 197:e24-e39.

# Analisi di una coorte pediatrica di polmoniti necrotizzanti nel periodo 2005-2019 e impatto della vaccinazione pneumococcica

Chiara Rubino<sup>1</sup>, Ines Carloni<sup>2</sup>, Silvia Ricci<sup>3</sup>, Giovanni Cobellis<sup>4</sup>, Giampaolo Rinaldelli<sup>5</sup>, Chiara Azzari<sup>3</sup>, Fernando M. de Benedictis<sup>6</sup>

<sup>1</sup>UO Pediatria Medica, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze

<sup>2</sup>UO Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Salesi, Ancona

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze; UO Immunologia, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze

<sup>4</sup>UO Chirurgia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Salesi, Ancona

<sup>5</sup>UO Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Pediatrico Salesi, Ancona

<sup>6</sup>Fondazione Ospedale Pediatrico Salesi, Ancona

**Corrispondenza:** Chiara Rubino **e-mail:** chiara.rubino@meyer.it

## INTRODUZIONE

La polmonite necrotizzante (PN) è una complicanza locale di una polmonite ed è caratterizzata da aree di necrosi del parenchima, che rapidamente evolvono in cavità. Le PN complicano lo 0,8-7% delle polmoniti acquisite in comunità e hanno come principale agente eziologico lo *Streptococcus pneumoniae* (1,2). In letteratura i dati epidemiologici sulle PN nel periodo successivo all'introduzione del vaccino pneumococcico 13-valente (PCV13) sono limitati.

Lo scopo del nostro studio è stato analizzare l'epidemiologia e l'eziologia delle PN durante un periodo di 15 anni, valutando in particolare l'impatto del PCV13.

## PAZIENTI E METODI

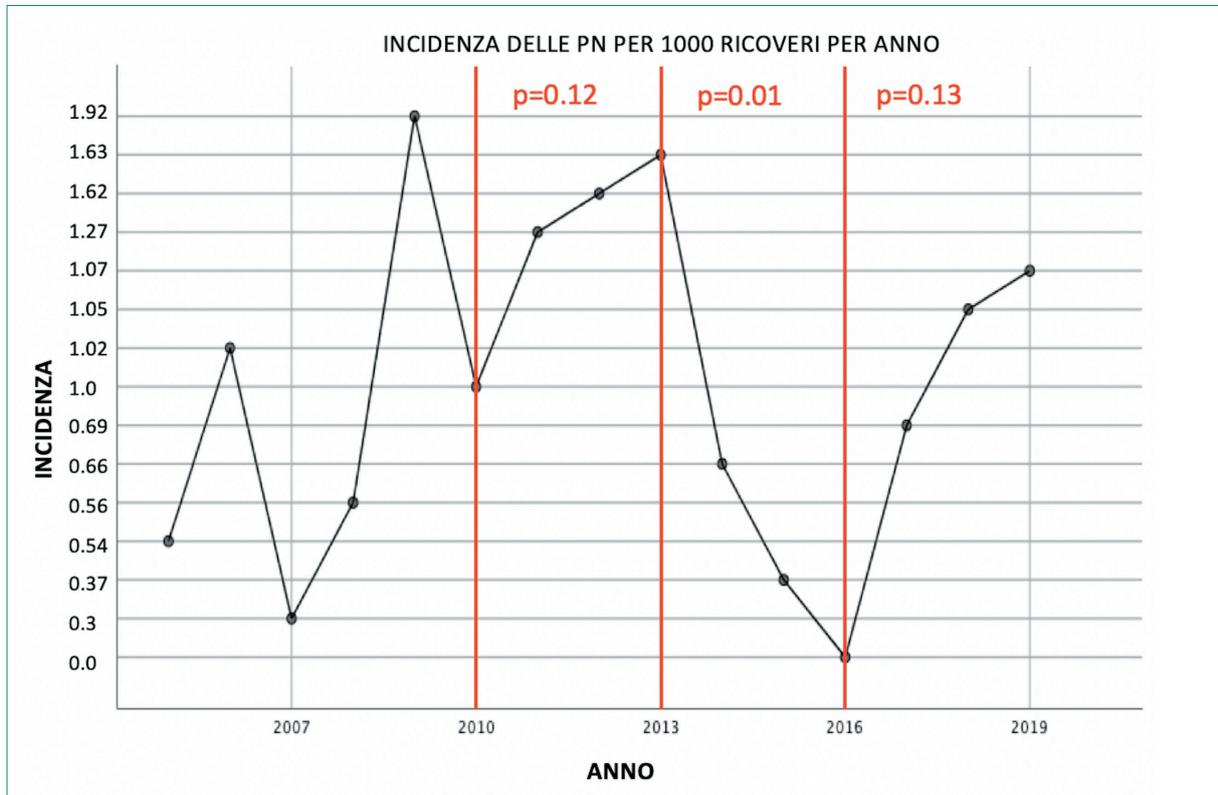
Il nostro studio ha valutato retrospettivamente i pazienti di età 0-18 anni ricoverati per PN in due ospedali pediatrici di III livello (Ospedale Meyer di Firenze e Ospedale Salesi di Ancona) nel periodo 2005-2019. Per ogni bambino è stata revisionata la documentazione clinica e sono stati valutati dati demografici, microbiologici, clinici, lo stato vaccinale, gli accertamenti radiologici e di laboratorio, il trattamento. Abbiamo definito i seguenti periodi rispetto all'introduzione del PCV13 (2010): pre-PCV13 (2005-2010), post-PCV13 precoce (2011-2013), post-PCV13 intermedio (2014-2016), post-PCV13 tardivo (2017-2019).

## RISULTATI

Sono stati individuati 43 casi di PN (età mediana 44 mesi; 25 di sesso femminile). La durata mediana del ricovero è stata di 20 giorni (range interquartile 17-28); 19 bambini (44%) hanno necessitato del ricovero in Terapia Intensiva con necessità di intubazione in 11 casi. Trentadue soggetti (74%) hanno presentato un versamento pleurico/empiema, 2 (5%) una fistola bronco-pleurica, 2 (5%) una sindrome emolitico-uremica. Il drenaggio pleurico, la toracosopia-video-assistita, la urochinasi intrapleurica sono stati effettuati rispettivamente in 15 (35%), 8 (19%) e 4 (9%) casi. Un solo paziente ha necessitato della lobectomia polmonare. Le variabili esaminate non presentavano differenze significative tra i periodi pre- e post-PCV13.

Confrontando l'incidenza di ospedalizzazione in ogni periodo col precedente (Figura 1), è stata documentata una differenza significativa solo tra post-PCV13 precoce (1,5/1000 ricoveri/anno) e post-PCV13 intermedio (0,35/1000 ricoveri/anno) ( $p=0.001$ ); un trend di incidenza in aumento, anche se non statisticamente significativo, era presente tra post-PCV13 intermedio e post-PCV13 tardivo.

L'agente eziologico più frequente è stato *Streptococcus pneumoniae* (24 casi, 56%) seguito da *Streptococcus pyogenes* (5 casi, 12%) e *Staphylococcus aureus* (3 casi, 7%, di cui 2 produttori della Panton-Valentine leucocidina e 1 meticillino-resistente), senza differenze significative tra i periodi pre- e post-PCV13. *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* sono stati riscontrati quasi esclusivamente nel post-PCV13 (rispettivamente 4 e 3 casi).



**Fig. 1:** Incidenza di ricoveri per PN durante i periodi pre-PCV13 e post-PCV13 precoce, intermedio e tardivo. Il *p-value* indica la significatività statistica relativa al confronto dell'incidenza di ciascun periodo col precedente.

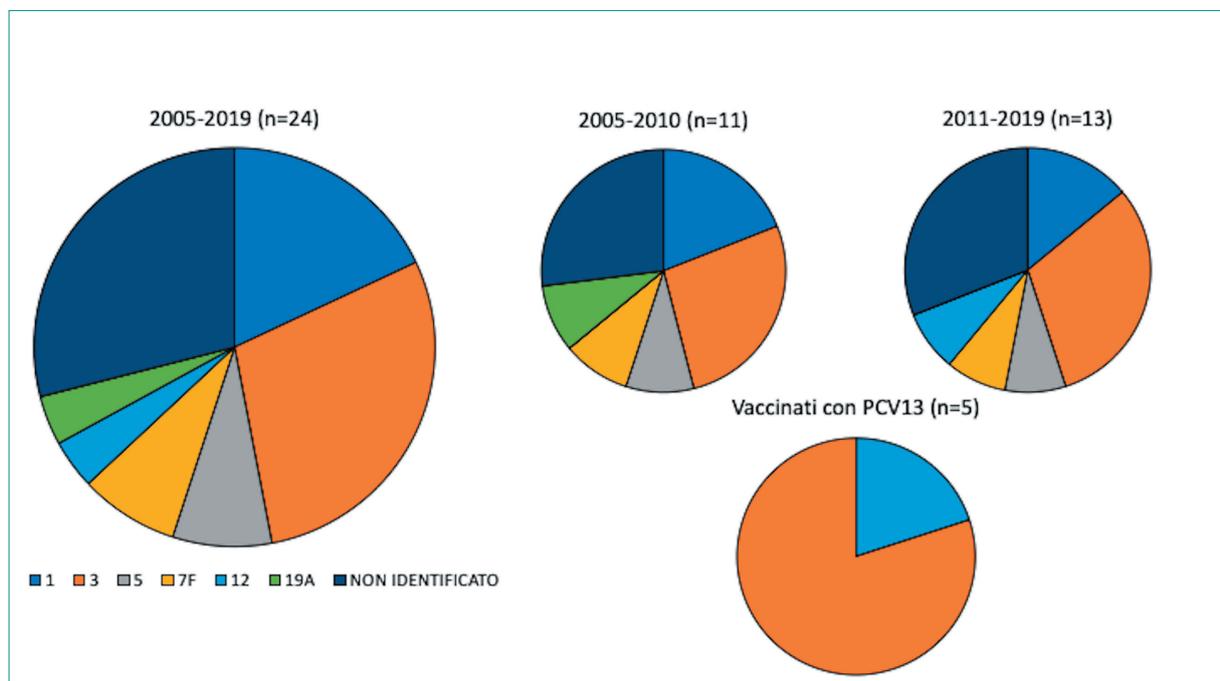
Le ospedalizzazioni per *Streptococcus pneumoniae* hanno avuto una riduzione significativa tra il periodo post-PCV13 precoce (0.86/1000 ricoveri/anno) e intermedio (0/1000 ricoveri/anno); è stato osservato un *trend* non significativo di incremento dell'incidenza tra post-PCV13 intermedio e post-PCV13 tardivo. Quattro bambini avevano delle coinfezioni virali: influenza in 2 casi (uno da A H1N1, l'altro da B), virus respiratorio sinciziale in 1 caso, Rhinovirus in 1 caso. L'esame colturale e la Real-Time Polimerase Chain Reaction sono risultati positivi rispettivamente in 5/23 (22%) e 13/23 (57%) campioni ematici e in 5/17 (29%) e 21/22 (95%) campioni di liquido pleurico. I dati sull'eziologia e sulle metodiche diagnostiche utilizzate sono riportati nella tabella 1.

**Tab. 1:** Agenti eziologici durante il periodo di studio (2005-2019) e confrontati nei periodi pre- e post-PCV13, con le metodiche microbiologiche e il materiale su cui è stata riscontrata la positività.

	2005-2019	Pre-PCV13	Post-PCV13	p-value
Casi totali	43	18	25	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> n (%)	24 (56%)	11 (61%)	13 (52%)	0.553
PCR positiva su liquido pleurico	15	5	10	
PCR positiva su sangue	12	7	5	
Coltura positiva su liquido pleurico	5	5	0	
Coltura positiva su sangue	4	3	1	
<i>Staphylococcus aureus</i> n (%)	3 (7%)	0	3 (12%)	0.252
PCR positiva su liquido pleurico	2	0	2	
PCR positiva su sangue	0	0	0	
Coltura positiva su liquido pleurico	0	0	0	
Coltura positiva su sangue	1	0	1	
<i>Streptococcus pyogenes</i> n (%)	5 (12%)	1 (6%)	4 (16%)	0.380
PCR positiva su liquido pleurico	4	0	4	
PCR positiva su sangue	1	1	0	
Coltura positiva su liquido pleurico	0	0	0	
Coltura positiva su sangue	0	0	0	
Non identificato n (%)	11 (25%)	6 (33.3%)	5 (20%)	0.480

PCR: polymerase chain reaction; PCV13: vaccino pneumococcico coniugato 13-valente.

Lo stato vaccinale per pneumococco era disponibile in 37/43 pazienti, di cui 27 avevano ricevuto il vaccino eptavalente e 10 il PCV13. I sierotipi isolati nel periodo post-PCV13 erano soprattutto sierotipi vaccinali, in particolare 1 (2 casi), 3 (4 casi), 7F (1 caso). Il sierotipo 3 è stato l'unico sierotipo vaccinale isolato in bambini vaccinati con PCV13. La tabella 2 riassume i sierotipi riscontrati nei periodi dello studio.



**Fig. 2:** Sierotipi pneumococcici durante il periodo di studio (2005-2019), nei periodi pre- (2005-2010) e post- (2011-2019) PCV13 e in bambini vaccinati con PCV13.

## DISCUSSIONE

Il nostro studio è stato il primo in letteratura a valutare l'impatto del PCV13 sulle PN e ha dimostrato una riduzione dei ricoveri a distanza di alcuni anni dalla introduzione del PCV13 nella popolazione pediatrica. Tale dato non è stato riscontrato nel periodo post-PCV13 precoce, in quanto i bambini affetti da PN pneumococcica nel periodo post-PCV13 precoce avevano ricevuto il vaccino eptavalente (perché nati nel periodo pre-PCV13).

Il *trend* in aumento delle PN riscontrato nel periodo 2017-2019, in particolare dei casi a eziologia pneumococcica, è meritevole di attenta sorveglianza epidemiologica. Analogamente al nostro, altri studi hanno riportato negli ultimi anni un incremento delle polmoniti pneumococciche complicate (3). Gross *et al* (4) hanno recentemente riscontrato un numero raddoppiato di ricoveri per PN in un ospedale di III livello nel periodo 2015-2017 rispetto al periodo 2001-2014, ma l'eziologia e lo stato vaccinale dei pazienti non sono descritti. Il nostro studio, invece, conferma che lo pneumococco è il principale agente eziologico delle PN (1). Tuttavia è stato evidenziato un incremento non significativo dei casi da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* nel periodo post-PCV13, analogamente a quanto descritto da altri autori per quanto attiene gli empiemi (3). I suddetti agenti eziologici potrebbero pertanto avere un ruolo nel *trend* di incremento dell'incidenza delle PN negli ultimi anni.

I sierotipi di pneumococco più frequenti nella nostra coorte erano l'1 e il 3, con identica distribuzione nei periodi pre- e post-PCV13. Il sierotipo 3 è stato l'unico sierotipo vaccinale individuato in bambini vaccinati con PCV13. Questo dato conferma la minore efficacia del PCV13 su sierotipo 3, in particolare per quanto riguarda le polmoniti complicate (5). Tale patogeno infatti presenta una spessa capsula polisaccaridica e rilascia polisaccaridi capsulari che possono saturare gli anticorpi e ridurre l'effetto di opsono-fagocitosi e neutralizzazione.

I principali limiti dello studio sono la metodologia retrospettiva, la ridotta disponibilità di immagini ecografiche o di tomografia computerizzata col rischio di sottostimare il numero di PN, e lo scarso numero di pazienti, in particolare dei vaccinati con PCV13.

In conclusione, il presente lavoro ha evidenziato una riduzione dei ricoveri per PN dopo l'introduzione del PCV13, sebbene il *trend* di aumentata incidenza nel triennio 2017-2019 debba essere oggetto di sorveglianza nei prossimi anni. Lo pneumococco si conferma l'agente eziologico più frequente delle PN, ma nel periodo 2017-2019 abbiamo osservato un incremento non significativo di casi da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Il sierotipo 3 pneumococcico è il più frequentemente riscontrato, nonché unica causa di *vaccine failure* in bambini vaccinati con PCV13.

La conferma dei risultati ottenuti nel nostro studio necessita di una attenta osservazione epidemiologica su un campione più grande di popolazione in un prossimo futuro.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, et al. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020;396:786–98.
- (2) Masters IB, Isles AF, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia*. 2017;9:11.
- (3) Liese JG, Schoen C, van der Linden M, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010–2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:857–64.
- (4) Gross I, Gordon O, Cohen-Cymerknoh M, et al. Giant lung cysts following necrotizing pneumonia: Resolution with conservative treatment. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54:901–6.
- (5) Lodi L, Ricci S, Nieddu F, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on severe invasive disease caused by serotype 3 streptococcus pneumoniae in italian children. *Vaccines*. 2019;7:7–9.

# Impatto della pubblicazione delle linee guida italiane sulla gestione dei bambini ricoverati per bronchiolite presso la Clinica Pediatrica di Pisa

Federica Abbate<sup>1,2</sup>, Greta Depietri<sup>1,2</sup>, Gabriele Massimetti<sup>2</sup>, Diego Peroni<sup>1,2</sup>, Maria Elisa Di Cicco<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

**Corrispondenza:** Federica Abbate **e-mail:** f.abbate3@studenti.unipi.it

## INTRODUZIONE

La bronchiolite è una patologia infettiva a carico delle vie aeree inferiori che interessa prevalentemente i bambini nel primo anno di vita, generalmente autolimitantesi, ma potenzialmente fatale, come dimostrato da alcuni recenti decessi registrati anche nel nostro Paese (1).

Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) rappresenta il principale agente eziologico della bronchiolite, in grado di determinare ogni anno a livello mondiale circa 33 milioni di casi, 1.4 milioni di ricoveri e oltre 27000 decessi (2). Particolarmente a rischio di forme di bronchiolite grave sono i bambini con storia di prematurità, quelli affetti da cardiopatie congenite o altre patologie croniche, e i bambini nei primi 3 mesi di vita.

Attualmente, le uniche armi disponibili per la gestione della bronchiolite sono rappresentate da mezzi di prevenzione e trattamenti di supporto, quali l'ossigenoterapia e la supplementazione di liquidi, che risultano però scarsamente efficaci nel contrastare la progressione dell'infezione. Al fine di garantire un approccio diagnostico-terapeutico il più appropriato possibile, nel tempo sono state rese disponibili molte linee guida a livello internazionale e, nel 2014, è stata pubblicata anche una consensus italiana che ha visto la partecipazione di numerose società scientifiche nazionali, i cui esperti hanno analizzato le evidenze scientifiche a disposizione fino a quel momento, formulando alcune raccomandazioni (3).

Uno studio recente ha valutato l'impatto che la pubblicazione di questo documento ha avuto sulla gestione della bronchiolite da parte dei Pediatri di famiglia sul territorio italiano: sebbene sia stata riscontrata una riduzione significativa della prescrizione di corticosteroidi topici e sistemici e di broncodilatatori, è stato anche dimostrato come l'impiego della terapia antibiotica rimanga ampiamente diffuso nonostante la mancanza di evidenze scientifiche di efficacia (4). Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto della pubblicazione delle raccomandazioni italiane in ambito ospedaliero, analizzando la casistica dei bambini ricoverati per bronchiolite presso la Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) negli ultimi 10 anni.

## METODI

È stato condotto uno studio retrospettivo consultando le cartelle cliniche dei bambini di età  $\leq 12$  mesi ricoverati per bronchiolite presso il reparto di degenza della Clinica Pediatrica dell'AOUP nel periodo che va da ottobre 2009 a maggio 2020, raccogliendone anonimamente, in un database dedicato, i dati clinici, strumentali, laboratoristici e i trattamenti effettuati.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi relativi ai periodi pre- (2009-2014) e post- (2015-2020) pubblicazione delle linee guida italiane. Per la determinazione del grado di severità della bronchiolite è stato utilizzato il *Bronchiolitis Severity Score* (BSS; bronchiolite di grado lieve: BSS  $\leq 5$ ; moderato: BSS 6-10; severo: BSS  $>10$ ) (Tabella 1) (5).

La significatività delle differenze tra le medie nelle due popolazioni in studio è stata determinata per mezzo del test T di Student, mentre la significatività delle differenze tra percentuali

è stata determinata con il test del  $\chi^2$  (chi-quadrato) o, in caso di scarsa numerosità del campione, con il test delle probabilità esatte di Fisher. La significatività statistica è stata stabilita come valore di  $p < 0.05$ .

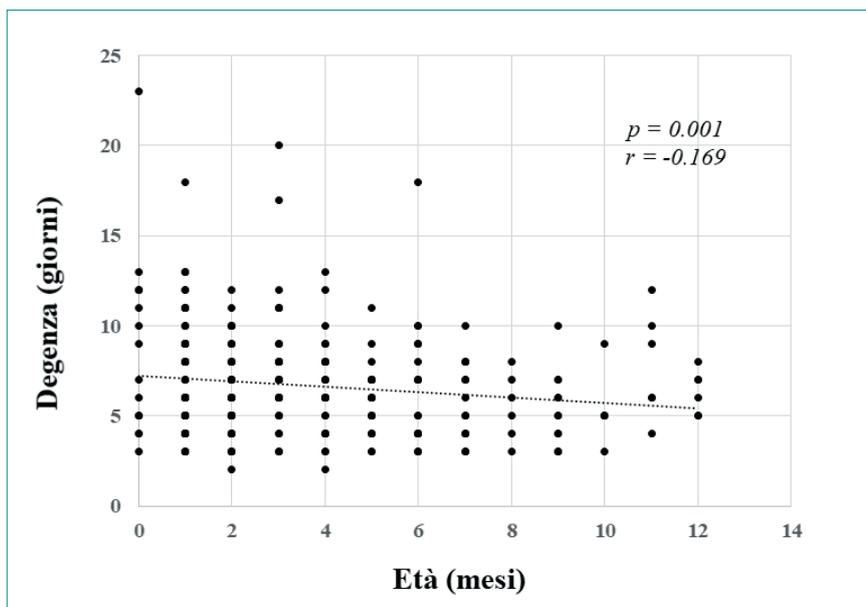
**Tab. 1:** Bronchiolitis severity score: la tabella mostra i criteri inclusi nello score e i relativi punteggi, che, sommati, permettono di ottenere un valore numerico tale da caratterizzare la bronchiolite come lieve, moderata o grave. Apm = atti per minuto.

	<b>Obiettività clinica</b>	<b>Score</b>
<b>Condizioni generali</b>	Buone condizioni generali, tranquillo	0
	Lievemente irritabile, ma consolabile	1
	Moderatamente irritabile, difficilmente consolabile	2
	Estremamente irritabile, letargico, inappetente	3
<b>Rumori respiratori</b>	Assenza di crepitii, assenza di sibili	0
	Crepitii diffusi o sibili tele-espatori	1
	Sibili pan-espatori	2
	Sibili in- ed espatori diffusi	3
<b>Dispnea</b>	Nessuna	0
	Lieve (rientramenti intercostali)	1
	Moderata (rientramenti al giugulo)	2
	Grave (rientramenti severi con alitamento delle pinne nasali)	3
<b>Frequenza respiratoria</b>	<40 apm	0
	40-55 apm	1
	56-65 apm	2
	>65 apm	3
<b>Saturazione di O<sub>2</sub> in aria ambiente</b>	>96%	0
	93-95%	1
	90-92%	2
	<90%	3
<b>GRAVITÀ DELLA BRONCHIOLITE</b>		<b>PUNTEGGIO TOT.</b>
Lieve		≤5
Moderato		6-10
Severo		>10

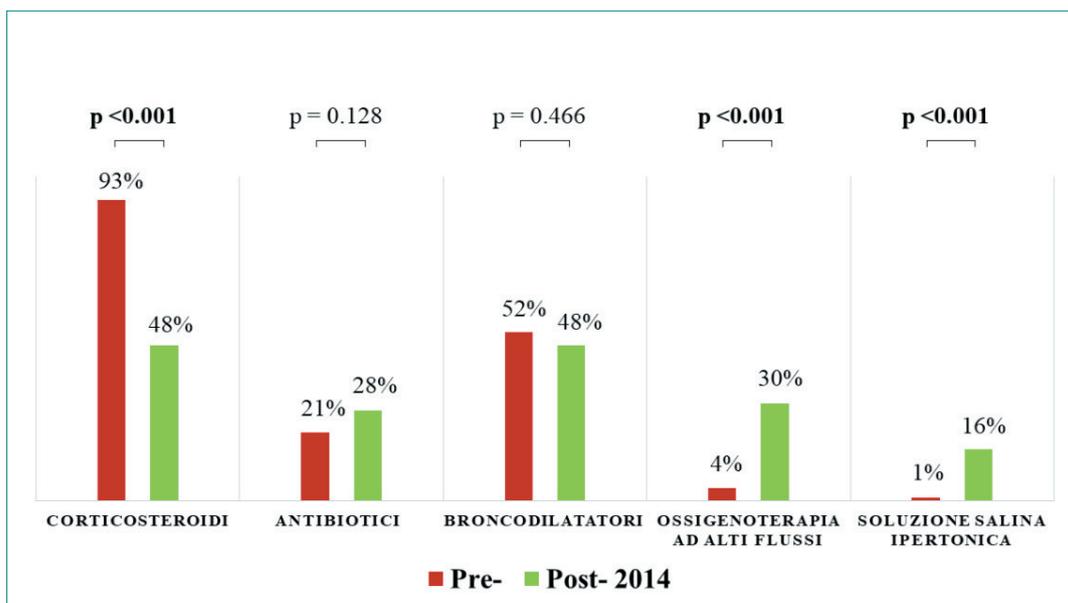
## RISULTATI

Dei 346 bambini ricoverati nel periodo preso in considerazione (45% femmine, età media di  $3.6 \pm 2.9$  mesi; 145 ricoverati nel periodo pre-2014), la degenza media è risultata pari a  $6.7 \pm 2.9$  giorni ed inversamente correlata all'età ( $r = -0.169$ ,  $p = 0.001$ ) (**Figura 1**). Il 43% presentava una forma di bronchiolite lieve, il 49% moderata e l'8% grave (28 bambini, di cui soltanto uno è stato trasferito in terapia intensiva). Il 91% è stato sottoposto a tampone nasale, che è risultato positivo per VRS nel 64% dei casi.

Per quanto riguarda gli accertamenti strumentali e laboratoristici, nel periodo successivo al 2014 abbiamo riscontrato un minore ricorso alla radiografia del torace (67% vs. 35%,  $p < 0.001$ ) ed al prelievo venoso (94% vs. 62%,  $p < 0.001$ ). Rispetto ai trattamenti, abbiamo rilevato una riduzione dell'impiego dei corticosteroidi sistemici, prescritti prima o durante l'ospedalizzazione (93% vs. 48%,  $p < 0.001$ ), mentre non abbiamo osservato variazioni significative per quanto riguarda la prescrizione di antibiotici (21% vs. 28%,  $p = 0.128$ ) e di salbutamolo (52% vs. 48%,  $p = 0.466$ ). Parallelamente si è assistito all'incremento dell'impiego dell'ossigenoterapia ad alti flussi (4% vs. 30%,  $p < 0.001$ ) e della somministrazione di soluzione ipertonica al 3% per via aerosolica (1% vs. 16%,  $p < 0.001$ ) (**Figura 2**). La durata media della degenza non ha subito riduzioni significative (pre 2014:  $7 \pm 3.1$  giorni, post 2014:  $6.4 \pm 2.7$  giorni,  $p = 0.06$ ).



**Fig. 1:** Grafico relativo alla correlazione tra l'età di tutti i pazienti inclusi nello studio e la durata della loro degenza.



**Fig. 2:** Il grafico mostra le variazioni riscontrate rispetto alla frequenza di impiego dei principali trattamenti utilizzati per la bronchiolite prima e dopo la pubblicazione delle linee guida italiane del 2014.

## DISCUSSIONE

In accordo con la letteratura, nella nostra casistica il VRS rappresenta la principale causa di ricovero per bronchiolite. Il nostro studio conferma come l'età a cui si contrae l'infezione rappresenti un fattore prognostico decisivo, dal momento che i bambini più piccoli sono quelli che hanno un maggior rischio di andare incontro a forme più gravi e/o a complicanze che necessitano di assistenza e cure per tempi più prolungati. A supporto di ciò, i bambini più piccoli ricoverati nella nostra clinica hanno presentato tempi di degenza media più lunghi rispetto a quelli più grandi. In generale, più della metà dei bambini ricoverati ha sviluppato un'infezione di severità moderata o grave, con necessità di monitoraggio clinico e di terapie di supporto specifiche.

Dai nostri dati è emerso come la pubblicazione e la diffusione delle linee guida italiane nel 2014 abbia contribuito a modificare l'approccio diagnostico-terapeutico in questi bambini, con una riduzione del ricorso alla radiografia del torace e agli esami ematochimici. Si è assistito, inoltre, alla riduzione delle prescrizioni di terapia corticosteroidea sistemica sia prima che durante il ricovero, mentre sono stati progressivamente introdotti nella pratica clinica l'ossigenoterapia ad alti flussi e la somministrazione della soluzione salina ipertonica per via aerosolica. Nonostante l'uso di antibiotici e broncodilatatori non sia raccomandato dalle linee guida, il ricorso a questi farmaci non ha subito cambiamenti significativi.

È da notare come la durata media della degenza dei nostri pazienti non abbia subito variazioni significative nel tempo, a dimostrazione della scarsa efficacia delle terapie attualmente disponibili nel modificare la storia clinica naturale di questa infezione.

## CONCLUSIONI

La pubblicazione delle linee guida italiane del 2014 ha certamente contribuito a modificare la gestione diagnostico-terapeutica intraospedaliera dei pazienti ricoverati per bronchiolite, ma ulteriori sforzi saranno necessari per migliorare ulteriormente la sua appropriatezza, in attesa che la ricerca permetta di individuare nuove e più efficaci strategie terapeutiche.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med.* 2016 Jan 7; 374(1): 62-72.
- (2) Shi T, McAllister DA, O'Brien KL et al. Global , regional , and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015 : a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017 Sep 2; 390(10098): 946-58.
- (3) Baraldi E, Lanari M, Manzoni P et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr.* 2014 Oct 24; 40:65.
- (4) Barbieri E, Cantarutti A, Cavagnis S et al. Impact of bronchiolitis guidelines publication on primary care prescriptions in the Italian pediatric population. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2021 Mar 19; 31(1): 15.
- (5) Bressan S, Balzani M, Krauss B et al. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward : a pilot study. *Eur J Pediatr.* 2013 Dec; 172(12): 1649-56.

# Long COVID pediatrico: ruolo dell'ecografia polmonare nel *follow-up* dei pazienti con pregressa infezione da Sars-CoV-2

Domenico Paolo La Regina, Chiara Tonnarini, Elio Iovine, Luigi Matera, Enrica Mancino, Greta Di Mattia, Valentina Rizzo, Alessandra Febbo, Fabrizio Virgili, Mattia Spatuzzo, Sara Ialongo, Laura Petrarca, Antonella Frassanito, Raffaella Nenna, Fabio Midulla

Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma, Italia

**Corrispondenza:** Domenico Paolo La Regina    **e-mail:** laregina.domenico@gmail.com

## INTRODUZIONE

L'11 marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato la pandemia a causa di un nuovo coronavirus identificato come SARS-CoV-2. La malattia, definita come COVID-19, in età pediatrica presenta un decorso clinico meno grave rispetto alla popolazione adulta, tuttavia i dati sono scarsi e non si conoscono ad oggi i suoi effetti nel lungo termine. Molti pazienti, indipendentemente dalla clinica, manifestano uno spettro di sequele dopo la fase infettiva definito Long COVID (1). L'ecografia polmonare, non invasiva e priva di radiazioni ionizzanti, vista la sua elevata concordanza con la Tomografia Computerizzata (2), potrebbe giocare un ruolo nella gestione e nel *follow-up* di questi pazienti.

## OBIETTIVI

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di valutare la presenza di artefatti ecografici patologici nei pazienti con pregressa infezione da SARS-CoV-2.

L'obiettivo secondario è stato quello di associare i risultati ecografici sulla base delle differenze epidemiologiche, sintomatologiche ed al tempo trascorso dall'infezione nella popolazione di interesse.

## MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio prospettico, longitudinale, interventistico su pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni, con pregressa infezione da SARS-CoV-2 nei 9 mesi precedenti l'arruolamento. L'infezione è stata documentata mediante positività al tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2 eseguito esternamente su indicazione del pediatra curante in caso di pregresso contatto stretto con persone positive o per sintomatologia sospetta.

Lo studio è stato condotto presso il servizio di BroncoPneumologia del Dipartimento di Pediatria del Policlinico Umberto I di Roma.

Sono stati reclutati nello studio sia i pazienti sintomatici durante l'infezione acuta che quelli asintomatici. Per tutti i bambini è stata raccolta un'anamnesi riguardante la sintomatologia durante le settimane successive l'infezione da SARS-CoV-2 ed una ecografia polmonare eseguita tramite sonda lineare ad alta frequenza (5-12MHz). I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi in base alla distanza dall'infezione (<3 mesi, 3-6 mesi e >6 mesi) eseguendo per ognuno di loro una sola ecografia polmonare al momento della visita. Il torace è stato suddiviso in 12 quadranti (due anteriori, due laterali e due posteriori per ciascun emilato) analizzando per ognuno di essi le seguenti caratteristiche ecografiche:

- Morfologia della linea pleurica
- Identificazione linee B e/o "white lung"
- Identificazione di addensamenti subpleurici

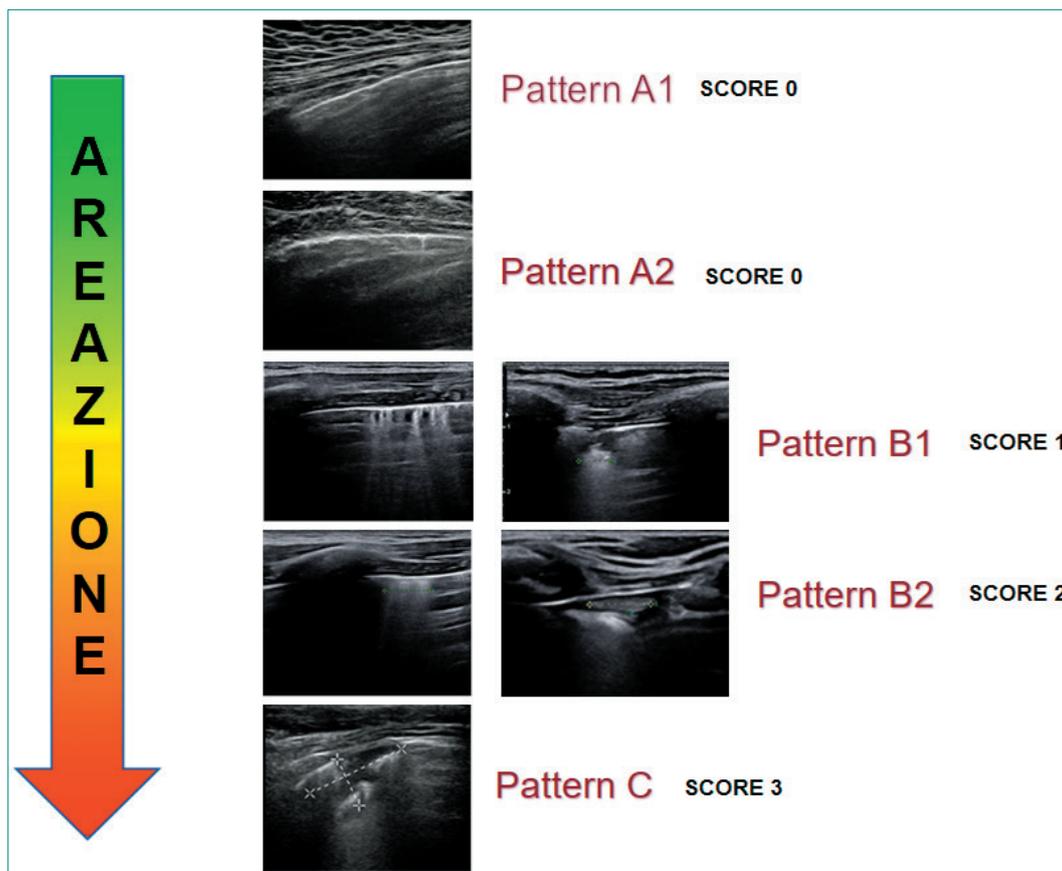
- Presenza di versamento pleurico
- Valida escursione diaframmatica

In base a queste caratteristiche sono stati identificati cinque pattern di gravità associati al grado di aereazione polmonare. (Tabella 1 e Figura 1).

Abbiamo utilizzato il programma SPSS 25.0 di IBM per l'analisi statistica. Per la comparazione delle variabili categoriali è stato utilizzato il test chi-quadrato. Un *p-value* < 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

**Tab. 1:** Descrizione pattern Ecografici.

Pattern	Score	Artefatti ecografici
A1	0	Linea pleurica regolare senza segni di interruzione. Presenza di linee A o massimo due Linee B "isolate" e non confluenti
A2	0	Linea pleurica irregolare (granularità, ispessimenti, ondulature). Presenza di linee A o massimo due Linee B "isolate" e non confluenti
B1	1	Presenza di linee B multiple (> 2 per quadrante) non confluenti (multifocali) e/o addensamenti subpleurici < 0.5 cm
B2	2	Presenza di linee B multiple addensate/confluenti o <i>white lung</i> e/o addensamenti subpleurici 0.5-1cm
C	3	Presenza di consolidamenti subpleurici >1cm



**Fig. 1:** Pattern ecografici e grado di aereazione.

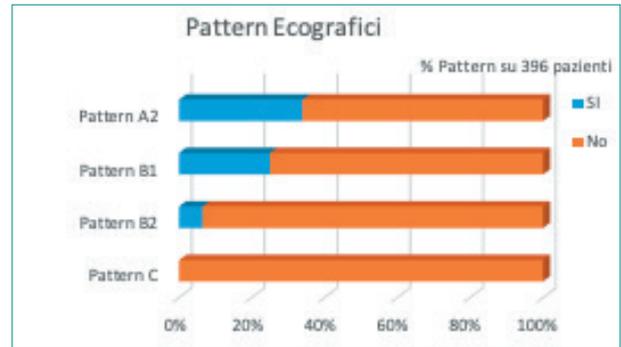
## RISULTATI

Abbiamo arruolato 396 pazienti (con età media di 9.5 anni ± 4.2, 50.8% maschi), 334 hanno presentato sintomi durante l'infezione acuta (51.8% ha presentato febbre, 23.7% tosse, 8.8%

difficoltà respiratoria, 39.4% cefalea, 22.2% ageusia, 22% anosmia, 17.9% diarrea, 8.8% vomito). L'Ecografia Polmonare ha evidenziato la presenza dei seguenti artefatti ecografici: irregolarità della linea pleurica nel 33.4% dei pazienti, presenza di linee B nel 22.3% e addensamenti subpleurici nel 11.1%. In un paziente è stato riscontrato un quadrante polmonare con presenza di *white lung* mentre in un altro paziente è stata riscontrata una falda di versamento pleurico. Entrambi questi due pazienti durante l'infezione acuta hanno manifestato febbre, in particolare il primo ha presentato anche tosse con ageusia/anosmia. Tra i pattern ecografici quello maggiormente rappresentato è stato il pattern A2, evidenziato nel 33.4% dei casi, mentre non è stato riscontrato in nessun paziente il pattern C (Tabella 2).

**Tab. 2: Frequenza pattern ecografici.**

Pattern Ecografici (in almeno 1 quadrante per emitorace)	%
Pattern A2	132/396 (33.4%)
Pattern B1	100/396 (25.3%)
Pattern B2	26/396 (6.5%)
Pattern C	0/396 (0%)



Abbiamo osservato che la frequenza degli artefatti si riduce con l'aumentare del tempo trascorso dall'infezione, in particolare nel caso dell'irregolarità della linea pleurica ( $p < 0.01$ ) e della presenza di linee B ( $p = 0.04$ ) (Tabella 3).

**Tab. 3: Artefatti ecografici e tempo trascorso dall'infezione.**

	< 3 mesi	3 – 6 mesi	> 6 mesi	p-Value
<b>Pattern A2</b>				
• Assente	44 (64.7%)	130 (59.4%)	85 (80.2%)	0.001
• Presente	24 (35.3%)	87 (39.7%)	21 (19.8%)	
<b>Pattern B1</b>				
• Assente	53 (77.9%)	156 (71.9%)	82 (73.4%)	0.43
• Presente	15 (22.1%)	61 (28.1%)	24 (22.6%)	
<b>Pattern B2</b>				
• Assente	66 (97%)	201 (91.8%)	100 (94.3%)	0.27
• Presente	2 (3%)	18 (8.2%)	6 (5.7%)	
<b>Pattern C</b>				
• Assente	100 (100%)	100 (100%)	100 (100%)	/
<b>Irr. Linea Pleurica</b>				
• Assente	44 (64.7%)	130 (59.4%)	85 (80.2%)	0.001
• Presente	24 (35.3%)	87 (39.7%)	21 (19.8%)	
<b>Linee B</b>				
• Assente	57 (84%)	158 (73%)	88 (83%)	0.04
• Presente	11 (16%)	59 (27%)	18 (17%)	
<b>Addensamenti</b>				
• Assente	62 (92%)	193 (88%)	94 (89%)	0.78
• Presente	6 (9%)	26 (12%)	12 (11%)	

Nelle associazioni tra artefatti ecografici e dati epidemiologici è stato riscontrato che il 40% circa dei pazienti con linee B (pattern B1) presentava esposizione al fumo di sigaretta ( $p = 0.04$ ) ed il 30% dei pazienti presentava anamnesi di bronchite asmatiche ( $p = 0.02$ ). Non si sono evidenziate invece differenze tra i due sessi. Infine, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i pattern ecografici riscontrati al momento della visita e la sintomatologia durante l'infezione acuta.

## DISCUSSIONE

Nel nostro studio è emerso che i bambini con pregresso COVID-19, anche a distanza di oltre 6 mesi dall'infezione acuta, presentano artefatti ecografici compatibili con una precedente infezione da SARS-CoV-2. Alcuni di questi artefatti vengono riscontrati meno frequentemente con il passare del tempo dall'episodio acuto.

Non sono state riscontrate, invece, particolari differenze in termini di epidemiologia e sintomatologia.

Riguardo lo scopo primario dello studio abbiamo osservato come le caratteristiche ecografiche rilevate siano concordi con quelle descritte durante un'infezione acuta (3-4). Quest'ultimo dato ed il miglioramento del quadro ecografico a distanza di tempo dall'infezione avvalorano l'ipotesi che gli artefatti evidenziati siano una diretta conseguenza del danno polmonare, ancora presenti nei mesi successivi l'infezione acuta. I nostri risultati sono concordi con quelli di Denina et al (5). Nel loro studio è stato svolto su 25 pazienti pediatriche un *follow-up* clinico-strumentale a 4 mesi di distanza dall'infezione acuta, evidenziando la presenza di artefatti ecografici in corso di *follow-up* ed osservando un miglioramento dei pattern ecografici con il passare del tempo.

Nel nostro studio è stata eseguita una sola ecografia polmonare per bambino, pertanto non abbiamo potuto valutare l'evoluzione dei pattern ecografici in ogni singolo paziente. Questo può essere considerato un limite del nostro studio.

## CONCLUSIONI

Dal nostro studio emerge che nei pazienti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 persistono alterazioni polmonari documentate tramite studio ecografico. Se i nostri dati venissero confermati si dovrebbe considerare l'idea di rivisitare la definizione di *Long Covid*, al momento basata sull'aspetto sintomatologico, integrandola anche con gli aspetti ecografici. Ulteriori studi a sostegno dei nostri risultati sono però necessari, soprattutto alla luce dell'attuale carenza di dati in letteratura riguardanti l'ecografia polmonare nel *follow-up* dei bambini con pregressa infezione da SARS-CoV-2.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Molteni E, Sudre CH, Canas LS, et al. *Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2*. Lancet Child Adolesc Health. 2021 Oct;5(10):708-718.
- (2) Zieleskiewicz L, Markarian T, Lopez A, et al. *Comparative study of lung ultrasound and chest computed tomography scan in the assessment of severity of confirmed COVID-19 pneumonia*. Intensive Care Med. 2020 Sep;46(9):1707-1713.
- (3) Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, et al. *Lung Ultrasound in Children With COVID-19*. Pediatrics. 2020 Jul;146(1):e20201157.
- (4) Guitart C, Suárez R, Girona M, et al. *Lung ultrasound findings in pediatric patients with COVID-19*. Eur J Pediatr. 2021 Apr;180(4):1117-1123.
- (5) Denina M; Pruccoli G; Scolfaro C et al. *Sequelae of COVID-19 in Hospitalized Children: A 4-Months Follow-Up*. The Pediatric Infectious Disease Journal: December 2020 - Volume 39 - Issue 12 - p e458-e459.

# Pletismografia a Luce Strutturata (SLP) nei bambini con COVID-19: focus sulla Sindrome Infiammatoria Multisistemica (MIS-C)

Emma Longoni<sup>1</sup>, Martina Pascuzzi<sup>1</sup>, Francesca Riccaboni<sup>1</sup>, Marco Ugo Sartorio<sup>1</sup>, Michele Ghezzi<sup>1</sup>, Andrea Farolfi<sup>2</sup>, Michele Piazza<sup>3</sup>, Laura Tenero<sup>4</sup>, Giorgio Piacentini<sup>3</sup>, Enza D'Auria<sup>1</sup>, Gian Vincenzo Zuccotti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Università degli Studi di Milano, Milano.

<sup>2</sup>Pneumologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Università degli Studi di Milano, Milano.

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università di Verona, Verona.

<sup>4</sup>U.O. Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona.

**Corrispondenza:** Emma Longoni **e-mail:** emma.longoni@unimi.it

## INTRODUZIONE

Dall'11 marzo 2020, quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato la malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) una pandemia, sono state descritte le caratteristiche cliniche e radiologiche dell'infezione anche nei bambini, che sembrano essere colpiti da forme più lievi o asintomatiche rispetto agli adulti.

A partire dalla seconda metà di aprile 2020 è stata riportata nei bambini e negli adolescenti un'entità clinica di severità maggiore conseguente all'infezione da SARS-CoV-2, denominata "sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini" (MIS-C) (1). La MIS-C è caratterizzata da febbre, coinvolgimento di almeno 2 apparati, aumento degli indici infiammatori e correlazione epidemiologica con infezione da SARS-CoV-2.

L'infezione iniziale determina l'attivazione di una risposta infiammatoria, che, se eccessiva e disregolata, può portare allo sviluppo della MIS-C. La tempesta citochinica può causare un'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione e conseguentemente un danno polmonare immuno-mediato. La spirometria non è raccomandata durante la fase acuta dell'infezione COVID-19 (2).

La pletismografia a luce strutturata (SLP) è una tecnologia che, proiettando una luce sulla parete toracica, è in grado di valutarne i movimenti e di misurare i volumi polmonari in maniera non invasiva e senza contatto con il paziente (3).

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di indagare la funzionalità polmonare attraverso SLP in bambini con MIS-C posti a confronto con controlli sani.

## METODI

Sono stati arruolati i bambini afferenti alla Clinica Pediatrica dell'Ospedale Buzzi di Milano, da maggio 2020 a gennaio 2021, con diagnosi di MIS-C (secondo i criteri dell'OMS). È stato effettuato SLP dopo la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa e la stabilizzazione del paziente.

I parametri SLP ottenuti dai bambini con MIS-C sono stati confrontati tramite T-test con quelli di un gruppo di bambini sani valutati presso la Pneumologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona in epoca pre-pandemia.

In particolare, il parametro SLP su cui abbiamo incentrato la nostra analisi è stato IE<sub>50</sub>, equivalente al rapporto tra flusso inspiratorio ed espiratorio al 50% del volume corrente.

Un valore aumentato di IE<sub>50</sub> suggerisce una limitazione del flusso espiratorio e ha dimostrato avere una correlazione con FEV<sub>1</sub> (4).

## RISULTATI

Sono stati arruolati 21 bambini con età media 9.5 anni (range 3-17 anni) e di cui 17/21 (81%) erano maschi.

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei nostri pazienti al momento del ricovero sono riassunte in tabella 1.

<b>Tab. 1: Caratteristiche demografiche e cliniche dei bambini con MIS-C al momento del ricovero.</b>	
<b>Età</b> , media (range), anni	9.5 (3 – 17)
<b>Sesso</b> , No. (%)	
Maschi	17 (81)
Femmine	4 (19)
<b>Etnia</b> , No. (%)	
Caucasica	16 (76)
Ispanica	4 (19)
Afro-Americana	0
Asiatica	1 (5)
<b>Comorbidità</b> , No. (%)	2 (9.5)
<b>Segni e sintomi alla presentazione</b> , No. (%)	
Febbre	21 (100)
Gastrointestinali	19 (90)
Costituzionali (astenia, mialgia, cefalea)	7 (33)
Muco-cutanei	9 (43)
Tosse	2 (9.5)
Dispnea	2 (9.5)
Neurologici	0
<b>Presentazione clinica</b>	
<i>Durata dei sintomi pre-ospedalizzazione</i> , mediana (RIQ), giorni	5 (4 – 5)
<i>No. Organi/apparati coinvolti</i> , mediana (RIQ)	2 (2 – 4)

RIQ = range interquartile

No. = numero

TIP = Terapia Intensiva Pediatrica

Le comorbidità sono state riportate in una minoranza dei casi: 2/21 (9.5%), che presentavano anemia ferrocarenziale in un caso e pregressa pleurite ed empiema polmonare sinistro nell'altro caso.

La durata media dei sintomi prima dell'accesso in Pronto Soccorso era di 4.7 giorni.

Tutti i pazienti avevano febbre al momento del ricovero e altri segni e sintomi spesso presenti erano quelli gastrointestinali (19/21, 90%), compresi dolore addominale, diarrea e vomito, e sintomi costituzionali (7/21, 33%), ovvero cefalea, mialgia e astenia. I sintomi respiratori non sono stati frequentemente descritti alla presentazione: solo 3/21 (14%) hanno riportato tosse e/o dispnea.

Ciò nonostante, il 63% dei pazienti (13/21) ha sviluppato un coinvolgimento polmonare clinico o radiologico. La presentazione clinica era tale da necessitare un ricovero in terapia intensiva pediatrica nel 81% dei casi (17/21) e ventilazione non invasiva tramite C-PAP nel 38% dei casi (8/21), con una durata media del supporto ventilatorio di 2.75 giorni. Nessuno dei pazienti ha necessitato ventilazione meccanica invasiva. (tabella 2).

**Tab. 2: Caratteristiche e decorso clinico dei bambini con MIS-C.**

<b>Tipo di apparato/sistema coinvolto, No. (%)</b>	
Cardiovascolare	18 (86)
Respiratorio	13 (62)
Gastrointestinale	11 (52)
Neurologico	1 (5)
Renale	2 (9.5)
Ematologico	2 (9.5)
<b>Decorso clinico</b>	
Durata dell'ospedalizzazione, mediana (RIQ), giorni	12 (10 – 15)
Ricovero in TIP, No. (%)	17 (81)
Ossigeno-terapia, No. (%)	3 (14)
Ventilazione non invasiva a pressione positiva, No. (%)	8 (38)
Ventilazione meccanica invasiva, No. (%)	0
Durata del supporto ventilatorio, media (range), giorni	2.75 (1 – 5)

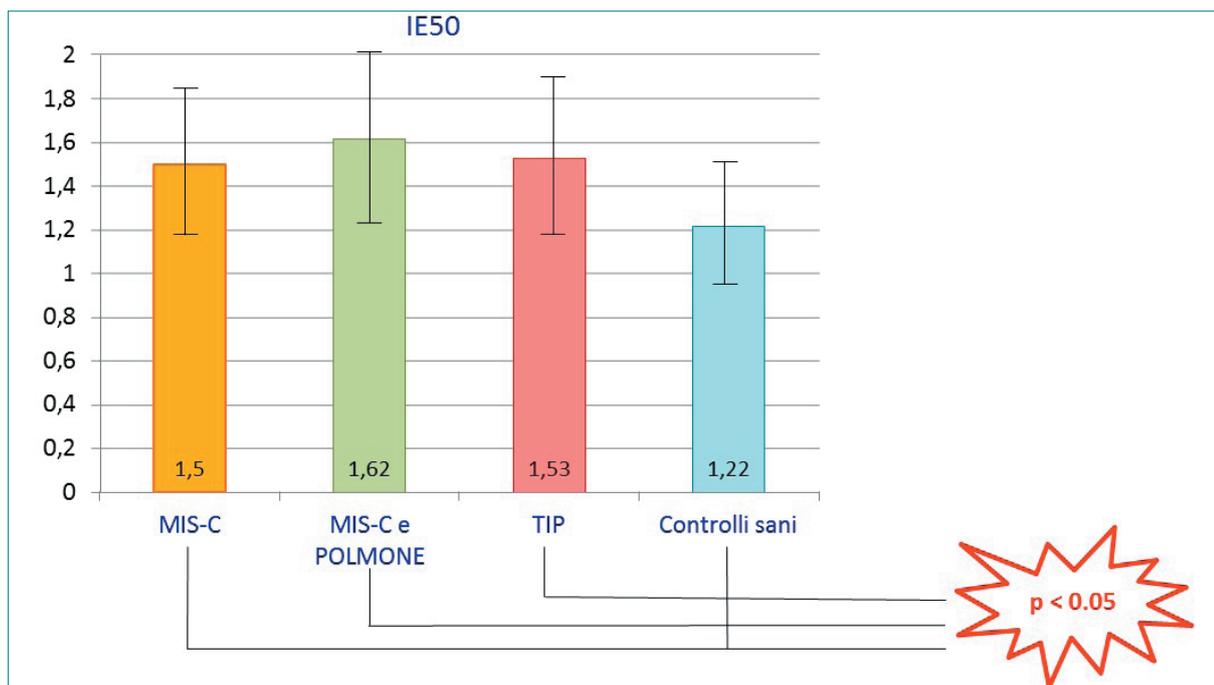
RIQ = range interquartile

No. = numero

TIP = Terapia Intensiva Pediatrica

Per quanto riguarda la valutazione della funzionalità polmonare tramite SLP, essa è risultata lievemente compromessa nella maggior parte dei bambini con MIS-C, mostrando una lieve alterazione di tipo ostruttivo: IE50 era superiore ai valori di normalità in 14 su 21 pazienti (67%). Abbiamo quindi stratificato la nostra popolazione nei seguenti gruppi: bambini con MIS-C, bambini con MIS-C e coinvolgimento polmonare, bambini con MIS-C che hanno necessitato il ricovero in terapia intensiva pediatrica e controlli sani.

Il valore medio di IE50 nei bambini con MIS-C e in quelli con MIS-C e coinvolgimento polmonare è risultato significativamente maggiore rispetto ai controlli sani (IE50  $1.50 \pm 0.38$  e  $1.62 \pm 0.44$  vs  $1.22 \pm 0.27$ ;  $p < 0.05$ ). Inoltre, vi è una differenza statisticamente significativa tra l'IE50 dei bambini ricoverati in terapia intensiva rispetto ai controlli sani (IE50  $1.53 \pm 0.43$  vs  $1.22 \pm 0.27$ ;  $p < 0.05$ ) (Figura 1).



**Fig. 1:** Funzionalità polmonare valutata tramite SLP. Risultati del T-test per il confronto di valori medi di IE50 tra bambini con MIS-C e controlli sani, tra bambini con MIS-C e coinvolgimento polmonare e controlli sani, tra bambini con MIS-C e ricovero in TIP e controlli sani.

## DISCUSSIONE

I risultati del nostro studio mostrano che, anche se non presenti all'ingresso dei sintomi respiratori, nei bambini con MIS-C è frequente il coinvolgimento polmonare.

In considerazione di ciò, il nostro lavoro si è proposto di analizzare la funzionalità respiratoria in questi pazienti. È stato scelto come metodo la pletismografia a luce strutturata, perché risulta non invasiva, non prevede il contatto con il paziente e si basa sul respiro spontaneo, riducendo l'impatto della *compliance* dei piccoli pazienti nell'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria.

La *restituito ad integrum* del sistema respiratorio dopo l'infezione da SARS-CoV-2 è stata precedentemente descritta in letteratura nei pazienti adulti, utilizzando altre prove di funzionalità respiratoria, come la spirometria. Un unico studio condotto su adulti con pregressa COVID-19 ha indagato le alterazioni dei pattern respiratori attraverso SLP, mostrando una differenza significativa tra i pazienti ricoverati in terapia intensiva e un gruppo di controlli sani (5).

Il nostro lavoro mostra che anche nei pazienti pediatrici con diagnosi di MIS-C è presente un'alterazione della funzionalità respiratoria indagata tramite SLP, con un incremento di IE50, soprattutto nei pazienti che hanno avuto coinvolgimento polmonare e che hanno necessitato il ricovero in terapia intensiva.

SLP può quindi essere considerato un valido strumento per indagare le alterazioni respiratorie soprattutto nei pazienti che sono stati ricoverati in ambiente intensivo, per consentire una maggiore comprensione dell'andamento clinico e della severità della MIS-C.

## CONCLUSIONI

Al momento non ci sono dati in letteratura relativamente all'utilizzo di SLP nella popolazione pediatrica con pregressa infezione da SARS-CoV-2. Uno studio condotto sugli adulti ha evidenziato delle anomalie della funzionalità respiratoria in pazienti con COVID-19 rispetto ai controlli sani (5).

Il nostro studio mostra un'alterazione della funzionalità polmonare, evidenziata dall'incremento dell'IE50, nei bambini con MIS-C e in quelli con MIS-C e coinvolgimento polmonare, con una differenza significativa rispetto ai controlli sani. Inoltre, i pazienti ricoverati in terapia intensiva presentano valori di IE50 significativamente maggiori.

L'SLP non richiede un contatto diretto con il paziente e può consentire una valutazione della funzionalità polmonare, con lo scopo di garantire una gestione ottimale dei pazienti affetti da MIS-C.

## RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia tutto il Consiglio Direttivo SIMRI e il Comitato Scientifico per l'opportunità e il premio ricevuto. Un ringraziamento particolare al gruppo di Pneumologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) World Health Organization. (2020). *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief*, 15 May 2020. World Health Organization.
- (2) Bignamini E, Cazzato S, Cutrera R, et al. Italian Pediatric Respiratory Society (IPRS) Committee Members. *Italian pediatric respiratory society recommendations on pediatric pulmonary function testing during COVID-19 pandemic*. Ital J Pediatr. 2020 May 24;46(1):68.
- (3) Lauhkonen E, Cooper BG, Iles R. *Mini review shows that structured light plethysmography provides a non-contact method for evaluating breathing patterns in children*. Acta Paediatr. 2019 Aug;108(8):1398-1405.
- (4) Ghezzi M, Tenero L, Piazza M, et al. *Feasibility of structured light plethysmography for the evaluation of lung function in preschool children with asthma*. Allergy Asthma Proc. 2018 Jul 1;39(4):e38-e42.
- (5) Alhuthail E, Stockley J, Coney A, et al. *Measurement of breathing in patients with post-COVID-19 using structured light plethysmography (SLP)*. BMJ Open Respir Res. 2021 Oct;8(1):e001070.