

# INDICE

## Editoriale

### **Virus Respiratorio Sinciziale: un virus non solo dell'età neonatale**

Ambra Nicolai, Fabio Midulla

### **Polmoniti complicate: tra ospedale e territorio**

Annalisa Allegorico, Nicola Ullmann e Renato Cutrera

### **Linee guida GINA: cosa c'è di nuovo nel 2020**

Giuliana Ponte, Melissa Borrelli e Francesca Santamaria

### **Quando il wheezing prescolare non è broncospasmo**

Federica Di Domenico, Claudia Esposito, Giuseppina Campana, Maria Francesca Cicchino, Margherita Internicola, Carlo Capristo

### **Nuovi orizzonti terapeutici nel trattamento dell'asma grave nel bambino e nell'adolescente**

Laura Tenero, Elisa Arturi, Vanessa Cecchin, Giorgio Piacentini

### **Scelte nutrizionali e salute respiratoria**

Andrea Puma, Luca Pecoraro, Giorgio Piacentini, Angelo Pietrobelli

### **Nuovi aspetti pratici nella nebulizzazione**

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

### **Premi SIMRI 2020**

### **La tomografia ad impedenza elettrica nel monitoraggio clinico dei pazienti con Fibrosi Cistica ricoverati**

Laura Barrocu, Anna Folino, Lucia Ronco, Roberta Cotti, Elisabetta Bignamini

### **Impatto dei cambiamenti climatici sulle stagioni polliniche: analisi delle concentrazioni polliniche nell'ultimo decennio nell'area Toscana nord-ovest**

Ester Del Tufo, Maria Elisa Di Cicco, Pietro Marchese, Maria Giovanna Marchi, Pasquale Comberciati, Sofia D'Elios, Diego Peroni

### **Follow-up di funzionalità respiratoria in bambini sottoposti a resezione polmonare per malformazioni toraciche congenite**

Emma Longoni, Giulia Maria Luisa Cammi, Laura Paradiso, Michele Ghezzi, Marco Morelli, Andrea Farolfi, Sara Costanzo, Francesco Macchini, Enza Carmina D'Auria, Gian Vincenzo Zuccotti

# Pneumologia Pediatria

Volume 20, n. 80 - dicembre 2020

## **Direttore Responsabile**

Francesca Santamaria (Napoli)

## **Direzione Scientifica**

Stefania La Grutta (Palermo)  
Nicola Ullmann (Roma)

## **Segreteria Scientifica**

Marco Poeta (Napoli)

## **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.giannineditore.it

## **Coordinamento Editoriale**

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

## **Realizzazione Editoriale e Stampa**

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA  
Napoli

© Copyright 2020 by SIMRI  
Finito di stampare nel mese di gennaio 2021

<b>L'effetto della pandemia da SARS-CoV-2 sugli accessi nei pronto soccorso pediatrici in Italia: uno studio multicentrico</b>	64
<hr/>	
Luigi Matera, Raffaella Nenna, Valentina Rizzo, Francesca Ardenti Morini, Giuseppe Banderali, Mauro Calvani, Matteo Calvi, Giorgio Cozzi, Elisabetta Fabiani, Raffaele Falsaperla, Ahmad Kantar, Marcello Lanari, Riccardo Lubrano, Beatrice Messini, Antonio Augusto Niccoli, Pietro Scoppi, Vincenzo Tipo, Fabio Midulla e CICERO Group	
<b>Lung Clearance Index nella valutazione della ipossiemia notturna in pazienti con Fibrosi Cistica</b>	68
<hr/>	
Maria Papale, Giuseppe Fabio Parisi, Sara Manti, Enza Mulè, Donatella Aloisio, Novella Rotolo, Salvatore Leonardi	
<b>Abstract SIMRI 2020</b>	73
<hr/>	
<b>Asma, quanto ci complichiamo?</b>	74
E. Arturì, V. Cecchin, V. Piazza, L. Tenero, M. Piazza, G. Piacentini	
<b>Ipotensione ed iperlattacidemia secondari a somministrazione intermittente di salbutamolo a dosaggi standard</b>	75
A. Bosco, M. Colombo, L. Nosetti	
<b>Un raro caso di danno polmonare da elettrocuzione: <i>outcomes e follow-up</i></b>	76
M. Di Pietro, L. Tenero, M. Piazza, G. Piacentini	
<b>Una complicanza rara di una patologia comune: un caso neonatale di pneumatocele post-infettivo</b>	77
L. A. Fumagalli, S. Perniciaro, M. Ragazzo, A. Bossi, G. Farris, M. Mogiatti, V. Gentilino, L. Nosetti, M. Agosti	
<b>Pleuropolmonite a patogenesi autoinfiammatoria: <i>case report</i></b>	78
A. Goffredo	
<b>Manifestazioni respiratorie in patologie reumatiche in età pediatrica</b>	79
B. Madini, L. Senatore, M. Lelii, M. Pensabene, G. Filocamo, F. Minoia, M. F. Patria	
<b>Un raro caso di sarcoidosi laringea</b>	80
M. Pensabene, G. Filocamo, M. Lelii, B. Madini, P. Marchisio, L. Senatore, M. F. Patria	
<b>Efficacia e sicurezza dell'omalizumab in un paziente pediatrico con alti livelli di IgE</b>	81
M. I. Petrosino, V. Martucci, S. Bloise, P. Di Filippo, R. Lubrano	
<b>Infezione da SARS-CoV-2 in 7 lattanti di età inferiore a 3 mesi: il ruolo dell'ecografia polmonare</b>	82
C. Sabatini, A. Diouf, M. V. Sparta', L. Schena, G. Limoli, P. Pavesi, B. Pietra, M. R. Longo, E. Rossi, R. Pignataro, M. G. Cammarota, L. Corsano, M. Gigliotti, R. Giaccherio	
<b>Bronchiectasie nella popolazione pediatrica: una pericolosa evoluzione delle infezioni respiratorie ricorrenti</b>	83
G. M. L. Cammi, L. Paradiso, E. Longoni, M. Ghezzi, M. Morelli, A. Farolfi, E. C. D'Auria, G. V. Zuccotti	
<b>Asma e bronchite asmatica durante il lockdown per SARS-CoV-2: trend clinici in un campione di pazienti ambulatoriali</b>	84
L. Cristiani, E. Mancino, L. Matera, L. Petrarca, R. Nenna, A. Frassanito, D. La Regina, V. Rizzo, G. Di Mattia, F. Midulla	
<b>Tassi di ammissione ed ospedalizzazione per malattie respiratorie durante la pandemia da SARS-CoV-2: l'esperienza di un singolo centro</b>	85
L. Iozzi, M. Votto, M. De Filippo, R. Castagnoli, A. Licari, G. L. Marseglia	
<b>Survey sulla conoscenza dell'impatto dei cambiamenti climatici sulle malattie allergiche da parte dei pediatri</b>	87
M. Lauletta, E. Moisè, M. E. Di Cicco, D. Peroni, S. La Grutta	

<b>Coinvolgimento respiratorio da COVID-19 in età pediatrica: esperienza di una realtà lombarda</b>	
M. Lelii, L. Senatore, B. Madini, M. Pensabene, R. Pinzani, S. Guez, S. Bosis, M. Bellasio, A. Rocchi, M. F. Patria	88
<b>Tracheomalacia: l'esperienza di dieci anni del nostro centro a Milano</b>	
L. Paradiso, G. M. L. Cammi, E. Longoni, M. Ghezzi, M. Morelli, A. Farolfi, E. C. D'Auria, G. V. Zuccotti	89
<b>Valutazione dell'efficacia della fisioterapia respiratoria con la tomografia ad impedenza elettrica</b>	
L. Barrocu, A. Folino, S. Beux, M. Goia, L. Negri, L. Pilatone, A. R. Berghelli, C. Ferrero, E. Bignamini	90
<b>Asma eosinofilo non allergico in età pediatrica: descrizione clinica e storia naturale.</b>	
E. Conversano, F. Bravin, L. Badina, M. Maschio, E. Barbi, G. Longo	91
<b>Stop Omalizumab: persistenza della risposta alla sospensione della terapia. Studio multicentrico asma grave SIMRI</b>	
V. A. Ferraro, A. Licari, G. Fenu, M. Raso, A. Volpini, F. Rusconi	92
<b>L'analisi con il naso elettronico (E-nose) dei composti organici volatili (VOCs) discrimina i pazienti pediatrici con fibrosi cistica (FC) dai controlli sani (CS) e descrive lo stato di malattia</b>	
F. Lucca, L. Tenero, S. Volpi, M. Piazza, M. Sandri, M. Cipolli, G. Piacentini	93
<b>Bronchiolite acuta e nasocannule ad alti flussi: è possibile prevederne l'insuccesso?</b>	
E. Mancino, D. La Regina, L. Cristiani, R. Nenna, L. Petrarca, A. Frassanito, G. Di Mattia, L. Matera, V. Rizzo, F. Midulla	94
<b>Un nuovo approccio chirurgico al trattamento della tracheobroncomalacia: la tracheopessi posteriore</b>	
M. Torre, V. Guerriero, A. Gallizia, G. Mattioli, O. Sacco	95
<b>Funzioni esecutive e disturbi specifici dell'apprendimento nel bambino con asma: studio pilota.</b>	
L. Montalbano, S. Fasola, G. Cilluffo, V. Malizia, M. Alesi, S. La Grutta	96
<b>Ruolo della pH-impedenziometria multicanale delle 24 ore nei bambini con sintomatologia respiratoria</b>	
G. F. Parisi, A. Bongiovanni, M. Papale, S. Manti, S. Leonardi	98
<b>Le polmoniti necrotizzanti in età pediatrica nell'epoca della vaccinazione pneumococcica</b>	
C. Rubino, I. Carloni, S. Ricci, G. Cobellis, G. Rinaldelli, C. Azzari, F. M. de Benedictis	99
<b>Efficacia dell'immunoterapia specifica sublinguale in pazienti con patologia allergica: studio longitudinale prospettico</b>	
S. Manti, M. Amato, G. F. Parisi, M. Papale, S. Leonardi	100
<b>PnEFRO: studio pilota della funzionalità respiratoria nei pazienti nefropatici</b>	
L. Senatore, M. Lelii, B. Madini, M. Pensabene, P. Marchisio, M. F. Patria	101
<b>I pediatri di famiglia e la gestione dei disturbi respiratori del sonno: dall'analisi dei dati raccolti a livello nazionale alla costituzione di un algoritmo decisionale</b>	
L. Nosetti, M. G. Paglietti, L. Brunetti, L. Masini, M. Zaffanello, M. C. Barbini, E. Malorgio, E. Verrillo, M. Pavone, R. Cutrera, e Gruppo di Studio Disturbi Respiratori del Sonno (DRS), Società italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)	102

## 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 hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

#### LIBRI

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

#### CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

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

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "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 Francesca Santamaria

**e-mail:** santamar@unina.it

### RICHIESTA ESTRATTI

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



Questo numero della nostra rivista è dedicato alla memoria del professore Angelo Capristo, di cui rimangono indimenticabili le tante doti professionali, scientifiche ed umane.

Angelo, già Vice-Presidente della nostra SIMRI, è stato un esempio per noi tutti, sia per le sue qualità di clinico e docente universitario esperto, sia per l'impulso che ha dato alla Società ed in generale alla Pneumoallergologia Pediatrica Italiana.

Riservare alla memoria di Angelo il fascicolo che pubblica come ogni anno alcuni contributi del convegno SIMRI è sembrato a tanti di noi, ma soprattutto alla sottoscritta che lo ha proposto durante un Consiglio Direttivo societario, un gesto doveroso, espressione della grande stima che ci legava a Lui. Personalmente, da tantissimi anni avevo con Angelo un vivace e simpatico rapporto umano, fatto anche di importanti

scambi culturali, ma soprattutto improntato della grande allegria che Angelo riusciva sempre a comunicare.

Di sicuro ci mancherai, Angelo, ma come dico spesso a me stessa quando voglio rincuorarmi delle perdite dolorose nella vita, conserveremo nei nostri ricordi le cose positive che ci hai regalato, e che invece non scompariranno: i tuoi insegnamenti e le iniziative culturali e scientifiche di successo realizzate in Pneumologia Pediatrica.

Con affetto e riconoscenza da parte di tutti soci SIMRI.

Francesca Santamaria



# Virus Respiratorio Sinciziale: un virus non solo dell'età neonatale

*Syncytial Respiratory Virus: not only a virus of the neonatal age*

---

**Ambra Nicolai, Fabio Midulla**

*Dipartimento Medicina Interna, Scienze endocrino-metaboliche e Malattie Infettive*

*Dipartimento Materno infantile e Scienze Urologiche*

**Corrispondenza:** Fabio Midulla **e-mail:** midulla@uniroma1.it

**Riassunto:** In un periodo in cui l'attenzione alla prevenzione dei virus respiratori è altissima, dobbiamo ricordare che non esiste solo il nuovo Coronavirus. Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è un virus ubiquitario ed il 70% dei bambini ne è colpito nei primi 2 anni di vita. La manifestazione clinica del VRS nei lattanti è la bronchiolite; in età prescolare può manifestarsi con bronchite asmatica, nell'età adolescenziale e adulta con riacutizzazioni di asma/BPCO, mentre può assumere una forma di patologia respiratoria critica nel soggetto anziano. In età infantile è frequente la necessità di ricovero ospedaliero soprattutto nei lattanti con comorbidità, che hanno un rischio molto maggiore di decesso. Negli adulti, la maggioranza delle ospedalizzazioni e decessi per infezione da VRS avviene in soggetti con più di 65 anni. La prevenzione è la prima arma contro i virus respiratori: distanziamento sociale, lavaggio delle mani, evitare il contatto con soggetti ammalati e fragili, favorire l'allattamento al seno ed evitare il fumo passivo sono solo alcuni dei punti cardine. L'infezione da VRS non ha ancora un trattamento mirato, né la possibilità di attuare un vaccino efficace, ma esiste la possibilità di immunizzazione passiva con anticorpi monoclonali (palivizumab e nirsevimab) che hanno dimostrato una significativa efficacia in termini di ospedalizzazione.

**Parole chiave:** virus respiratorio sinciziale, bronchiolite, bambini, prevenzione

**Summary:** In a period of high attention on the prevention of respiratory viruses, it is mandatory to remember that there is not only the novel Coronavirus. The Respiratory Syncytial Virus (RSV) is a ubiquitous virus and 70% of children are affected in the first 2 years of life. Clinical manifestation of RSV in children is bronchiolitis; in preschool age, it can cause asthmatic bronchitis, in adolescence and adulthood exacerbations of asthma/COPD, while it can cause critical respiratory disease in the elder age. In childhood, the need for hospitalization is frequent, especially in infants with comorbidities, who have a much higher risk of death. In adults, the majority of RSV hospitalizations and deaths occur in people over the age of 65 years. Prevention is the first weapon against respiratory viruses: social distancing, washing hands, avoiding contact with sick and frail subjects, promoting breastfeeding and avoiding passive smoking are just some of the key points. RSV infection does not yet have a targeted treatment, nor the possibility of implementing an effective vaccine, but there is the possibility of passive immunization with monoclonal antibodies (palivizumab and nirsevimab) which have shown significant efficacy in terms of hospitalization in infants.

**Keywords:** respiratory syncytial virus, bronchiolitis, children, prevention

---

In un periodo storico in cui l'attenzione verso i comportamenti di prevenzione dei patogeni respiratori è altissima, è importante ricordare che non esiste solo il nuovo Coronavirus. Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è un virus a RNA appartenente alla famiglia *Pneumoviridae*, di cui esistono due sottogruppi (A e B); si tratta di un virus ubiquitario, il 50% dei bambini si infetta nel primo anno di vita ed il 70% nei primi 2 anni. La stagione epidemica del VRS differisce tra i due emisferi (novembre-marzo nell'emisfero Nord, maggio-luglio nell'emisfero Sud), in base alla quantità di pioggia, all'umidità e alla temperatura. Da un'analisi della letteratura si evince che ogni anno, circa 34 milioni di bambini sotto i 5 anni di età presentano una forma di infezione delle basse vie aeree dovuta al VRS, di questi circa 10% necessitano di ospedalizzazione e circa 200000 muoiono, prevalentemente nei paesi in via di sviluppo (1).

I fattori di rischio che possono influenzare la gravità della malattia sono legati a fattori virali, ambientali, immunitari innati o acquisiti dell'ospite. Ad esempio, negli ultimi 8 anni si è evidenziata la circolazione di un nuovo genotipo del sottogruppo A (ON1), in grado di sostituire completamente il virus precedentemente circolante. In particolare il VRS-ON1 ha dimostrato una prevalenza per bambini di età maggiore e con caratteristiche atipiche; dalla comparsa del VRS-ON1 si è verificato un incremento sempre maggiore dei casi gravi di bronchiolite legati a questo genotipo. La spiegazione risiede in due motivi principali: una risposta infiammatoria sempre più esuberante nel corso degli anni ed una mutazione propria del virus, che mette in atto delle modifiche al proprio genotipo al fine di bypassare la risposta immunitaria dell'ospite. Inoltre, è noto che il VRS determina una risposta parziale, non raggiungendo mai una protezione immunologica completa e duratura; ha inoltre la capacità di re-infettare durante tutto l'arco della vita anche soggetti con un sistema immunitario sano, anche se con infezioni più lievi ed una carica virale più bassa (2-4).

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche del VRS descritte in letteratura non riguardano però solo l'età infantile durante la quale l'affezione più frequente è la bronchiolite, mentre negli anni a seguire l'infezione da VRS può determinare bronchite asmatica post-bronchiolite nell'età prescolare, riacutizzazioni di asma/BPCO nell'età adolescenziale e adulta e una patologia respiratoria critica nel soggetto anziano; in tutte le fasce di età anche il comune raffreddore può essere manifestazione di un'infezione da VRS (4).

In età infantile, in particolare, il VRS è in grado di causare la bronchiolite in neonati e lattanti nati a termine e precedentemente sani, ma soprattutto può manifestarsi con un grave distress respiratorio in quelli con comorbidità (patologie genetiche, cardiache congenite, neurologiche...), che vengono ospedalizzati più frequentemente in corso di infezione ed hanno un rischio molto maggiore di decesso (5).

Negli adulti, invece, si stima che l'80% delle ospedalizzazioni ed il 90% dei decessi per infezione da VRS avvenga in soggetti con età superiore ai 65 anni. L'infezione da VRS nell'adulto/anziano ed il suo tasso di ospedalizzazione e mortalità è sicuramente cresciuto negli ultimi in anni in parallelo con la diffusione del vaccino contro il virus dell'influenza, altro patogeno rilevante per morbilità in questa fascia di età (6).

## PREVENZIONE E TERAPIA

La prevenzione è la prima arma contro i virus respiratori ed in particolare per quel che riguarda l'età infantile la prevenzione ambientale in ambito familiare è il primo passo (distanziamento sociale, lavaggio delle mani, evitare il contatto con soggetti ammalati e fragili, favorire l'allattamento al seno ed evitare il fumo passivo). Dal punto di vista del trattamento, esistono diversi studi in corso per farmaci antivirali, e non esiste ancora la possibilità di effettuare immunizzazione attiva. Esiste invece la possibilità di immunizzazione passiva con la somministrazione dell'anticorpo monoclonale palivizumab, che sin dall'inizio del suo utilizzo ha dimostrato una riduzione del 55% delle ospedalizzazioni per VRS in bambini nati pretermine o con broncodisplasia. Recentemente è stato inoltre introdotto un nuovo anticorpo monoclonale, il nirsevimab, che necessita di singola somministrazione e che ha dimostrato una significativa efficacia in termini di riduzione delle ospedalizzazioni da VRS se confrontato con il placebo (7).

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Mazur NI, Martínón-Torres F, Baraldi E, et al. *Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics*. Lancet Respir Med 2015 Nov;3(11):888-900.

- (2) Midulla F, Di Mattia G, Nenna R, et al. *Novel Variants of Respiratory Syncytial Virus A ON1 Associated with Increased Clinical Severity of Bronchiolitis*. *J Infect Dis* 2020 Jun 16;222(1):102-110.
- (3) Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, et al. *Protective and Harmful Immunity to RSV Infection*. *Annu Rev Immunol* 2017 Apr 26;35:501-532.
- (4) Murray J, Bottle A, Sharland M, et al. *Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study*. *PLoS One* 2014 Feb 26;9(2):e89186.
- (5) Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, et al. *Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children*. *Pediatrics* 2015 Jan;135(1):e24-31.
- (6) Fleming DM, Taylor RJ, Lustiget RL, et al. *Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom*. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 23;15:443.
- (7) Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. *Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants*. *N Engl J Med* 2020 Jul 30;383(5):415-425.



# Polmoniti complicate: tra ospedale e territorio

*Complicate pneumonia: between hospital and territory*

**Annalisa Allegorico, Nicola Ullmann e Renato Cutrera**

*UOC Broncopneumologia, Area Semi-intensiva Pediatrica Respiratoria, UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Centro di riferimento malattie rare respiratorie, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*

**Corrispondenza:** Renato Cutrera **e-mail:** renato.cutrera@opbg.net

**Riassunto:** La polmonite in età pediatrica è un'importante causa di morbilità nei paesi industrializzati e di mortalità nei paesi in via di sviluppo. L'eziologia varia a seconda dell'età del bambino e dell'ambiente in cui vive. Nei bambini di età inferiore ai 5 anni gli agenti eziologici più comuni sono i virus; al di sopra dei 5 anni le cause batteriche sono molto più frequenti (compresi batteri atipici). La febbre e la tosse sono caratteristici anche se non esistono segni o sintomi patognomici di interessamento polmonare. La diagnosi si basa su un'accurata anamnesi accompagnata dall'esame obiettivo ed associata, se necessario, ad esami di approfondimento ematici e radiologici. La complicità più frequente è il versamento pleurico che richiede ricovero ospedaliero. La terapia varia a seconda dell'età, dell'agente eziologico sospettato e della presentazione clinica del paziente. In caso di inadeguata risposta clinica entro 48-72 ore o se all'esordio si tratta di forme gravi, è necessaria una terapia combinata con due molecole.

**Parole chiave:** polmonite, complicanze, ospedalizzazione, antibiotici.

**Summary:** Pediatric pneumonia is a major cause of morbidity in industrialized countries and of mortality in developing countries. The etiology varies according to the age of the child and the environment in which he lives. In children under the age of 5, the most common etiological agents are viruses; over 5 years, bacterial causes are much more frequent (including atypical bacteria). Fever and cough are characteristic although there are no pathognomonic signs or symptoms of lung involvement. The diagnosis is based on a thorough medical history accompanied by physical examination and associated, if necessary, with blood and radiological tests. The most frequent complication is pleural effusion which requires hospitalization. Therapy varies according to age, the suspected etiological agent and the patient's clinical presentation. In the event of an inadequate clinical response within 48-72 hours or if the onset is severe, combined therapy with two antibiotics is required.

**Keywords:** pneumonia, complications, hospitalization, antibiotics.

---

## INTRODUZIONE

La polmonite in età pediatrica è un'importante causa di morbilità nei paesi industrializzati e di mortalità nei paesi in via di sviluppo.

Il termine polmonite è utilizzato per indicare qualsiasi condizione infiammatoria che coinvolge i polmoni, inclusa la pleura viscerale, il tessuto connettivo, le vie aeree, gli alveoli e le strutture vascolari. La polmonite è definita come una condizione tipicamente associata a febbre, sintomi respiratori ed evidenza di coinvolgimento parenchimale, sia mediante esame clinico che in presenza di infiltrati alla radiografia del torace.

Il termine infezione del tratto respiratorio inferiore (LRTI) viene spesso utilizzato in modo intercambiabile per includere bronchite, bronchiolite e polmonite o qualsiasi combinazione dei tre.

Si parla di polmonite acquisita in comunità (CAP) in presenza di segni e sintomi di un'infezione acuta del parenchima polmonare in un individuo che ha acquisito l'infezione nella comunità, distinta dalla polmonite acquisita in ospedale (nosocomiale).

## EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza della polmonite in età pediatrica varia significativamente a seconda della localizzazione geografica. Nei paesi industrializzati si stima che l'incidenza annuale sia del 3.3 per 1000 nei bambini di età inferiore ai cinque anni e dell'1.45 per 1000 nei bambini da 0 a 16 anni (1). Circa la metà dei bambini di età inferiore ai cinque anni con polmonite acquisita in comunità richiede il ricovero in ospedale. I tassi di ospedalizzazione tra i bambini di età inferiore a due anni sono diminuiti dopo l'introduzione del vaccino coniugato pneumococcico (PCV). Nei paesi in via di sviluppo l'incidenza annuale nei bambini di età inferiore ai cinque anni è del 231 per 1000, dal 50 all'80% dei bambini con polmonite grave ha necessità di ricovero in ospedale (2). Nel 2015 le infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI) hanno causato quasi 800.000 decessi tra i bambini di età ≤19 anni in tutto il mondo, seconde solo alle complicanze neonatali da parto pretermine.

Sebbene sia la polmonite virale che quella batterica si verificano durante tutto l'anno, sono più diffuse durante i mesi più freddi, presumibilmente perché la trasmissione diretta di *droplets* è facilitata dall'affollamento indoor. Fattori di rischio per lo sviluppo di polmonite comprendono: vivere in paesi sottosviluppati, numerosità della famiglia, patologie cardiovascolari, neuromuscolari, respiratorie, deficit immunologici. Il fumo di sigaretta compromette i meccanismi naturali di difesa polmonare interrompendo sia la funzione mucociliare che l'attività dei macrofagi (3). L'esposizione al fumo di sigaretta aumenta il rischio di polmonite nei bambini di età inferiore ad un anno.

## PATOGENESI

Nello scenario tipico, la polmonite inizia con un interessamento del tratto respiratorio superiore che consente l'invasione da parte di batteri, virus o altri patogeni che attivano la risposta immunitaria e producono infiammazione. Le vie aeree inferiori si riempiono di globuli bianchi, secrezioni e detriti cellulari. Questo processo riduce la compliance polmonare aumentandone la resistenza, ostruisce le vie aeree più piccole e può provocare il collasso degli spazi aerei distali, intrappolamento d'aria e alterazione della ventilazione-perfusione. Una grave infezione è associata a necrosi dell'epitelio bronchiale o bronchiolare e/o del parenchima polmonare (4). Le polmoniti batteriche tipiche (*S. pneumoniae*) sono il risultato della colonizzazione iniziale della rinofaringe seguita da aspirazione o inalazione di microrganismi. I patogeni batterici atipici (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) si attaccano alle membrane epiteliali respiratorie attraverso le quali entrano nelle cellule per la replicazione.

Gli agenti virali che causano la polmonite proliferano e si diffondono per contiguità fino a coinvolgere le porzioni inferiori e più distali delle vie respiratorie.

Esistono cinque patterns patologici di polmonite batterica (4):

- a. Polmonite lobare: coinvolgimento di un singolo lobo o segmento di un lobo. Questo è il modello classico della polmonite da *S. pneumoniae*.
- b. Broncopolmonite: coinvolgimento primario delle vie aeree e dell'interstizio circostante. Questo pattern è talvolta riscontrato nello *Streptococcus pyogenes* e nella polmonite da *Staphylococcus aureus*.
- c. Polmonite necrotizzante: associata a polmonite da aspirazione e polmonite derivante da *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *S. aureus*.
- d. Granuloma caseoso tipico della polmonite tubercolare.
- e. Polmonite interstiziale e peribronchiolare con infiltrazione parenchimale secondaria. Questo pattern si verifica tipicamente quando una polmonite virale grave è complicata da polmonite batterica.

Esistono due principali pattern patologici della polmonite virale (4):

- a. Polmonite interstiziale
- b. Coinvolgimento parenchimale.

## EZIOLOGIA

Gli agenti comunemente responsabili di polmonite variano a seconda dell'età del bambino e dell'ambiente in cui viene acquisita l'infezione.

I virus sono la causa più comune di CAP nei bambini di età inferiore a un anno rappresentando circa l'80% delle CAP nei bambini di età inferiore ai due anni (5). I neonati possono anche sviluppare la "polmonite afebrile dell'infanzia", una sindrome che si manifesta tipicamente tra le due settimane ed i tre o quattro mesi di età classicamente causata da *Chlamydia trachomatis*, ma sono implicati anche altri agenti, come il citomegalovirus (CMV), *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*. I virus sono l'agente eziologico più comune anche nei bambini di età inferiore ai cinque anni. Il virus respiratorio sinciziale (VRS), un membro della famiglia dei virus Paramyxoviridae, è il patogeno virale più comunemente responsabile di polmonite in questa fascia di età. La polmonite da VRS rappresenta spesso una complicanza della bronchiolite.

Cause batteriche responsabili di polmonite nei bambini in età prescolare includono *S. pneumoniae* (patogeno batterico più comune), *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes* e batteri atipici (6).

Nei bambini di età  $\geq 5$  anni *S. pneumoniae* è la causa batterica tipica più comune di polmonite, *M. pneumoniae* è più comune tra i bambini di età  $\geq 5$  anni che tra i bambini più piccoli così come *C. pneumoniae*.

## PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica in età pediatrica varia a seconda dell'agente patogeno responsabile, del particolare ospite e della gravità. I segni e sintomi non sono specifici, nessun singolo sintomo o segno è patognomonico di polmonite nei bambini (7).

I sintomi possono essere lievi, in particolare nei neonati e nei bambini piccoli. La combinazione di febbre e tosse è indicativa di polmonite; altri reperti respiratori (tachipnea, aumento del lavoro respiratorio) possono precedere la tosse. La tosse inizia quando le secrezioni irritano i recettori della tosse presenti a livello delle vie aeree (8).

Neonati e bambini piccoli possono presentare difficoltà all'alimentazione e/o irritabilità oppure solo febbre e leucocitosi piuttosto che tosse o rumori respiratori anormali.

I bambini più grandi e gli adolescenti possono lamentare dolore toracico pleurico, dolore con la respirazione. Occasionalmente, la manifestazione predominante può essere il dolore addominale (a causa del dolore riflesso dai lobi inferiori) o la rigidità nucale (a causa del dolore riflesso dai lobi superiori). "Walking pneumonia" è un termine che viene talvolta utilizzato per descrivere la polmonite in cui i sintomi respiratori non interferiscono con le normali attività.

## DIAGNOSI

La diagnosi si basa su un'accurata anamnesi accompagnata dall'esame obiettivo ed associata spesso ad esami di approfondimento ematici e radiologici. La valutazione della gravità della polmonite permette di orientarsi sulla necessità di effettuare esami di approfondimento diagnostici e sulla terapia da intraprendere. La gravità della polmonite è generalmente valutata sulla base dell'esame clinico e dell'aspetto generale del bambino, inclusa la valutazione del suo grado di irritabilità e capacità a mangiare o bere (**tabella 1**).

La diagnosi di polmonite deve essere presa in considerazione nei neonati e nei bambini con disturbi respiratori, in particolare tosse, tachipnea, retrazioni ed esame obiettivo toracico patologico. La tachipnea, l'alteramento delle pinne nasali, le retrazioni toraciche e l'ipossia aumentano la probabilità di polmonite. L'assenza di tachipnea è utile per escludere la polmonite (7). Le radiografie del torace di routine non sono necessarie per confermare la diagnosi di sospetta CAP nei bambini con infezione del tratto respiratorio inferiore lieve e non complicata che

**Tab. 1:** Gravità della polmonite acquisita in comunità nei neonati e nei bambini.

<b>Caratteristiche cliniche della polmonite lieve</b>	<b>Caratteristiche cliniche della polmonite grave</b>
Temperatura <38,5°C	Temperatura ≥38,5°C
Distress respiratorio lieve o assente: - FR aumentata, ma inferiore alla FR specifica per età che definisce distress respiratorio da moderato a grave - Retrazioni lievi o assenti - No <i>grunting</i> - No alitamento pinne nasali - No apnea - Lieve mancanza di respiro	Distress respiratorio da moderato a grave: - FR>70 respiri/minuto per i neonati; FR>50 respiri/minuto per i bambini più grandi - Retrazioni soprasternali, intercostali o subcostali moderate/gravi (<12 mesi) - Grave difficoltà a respirare (≥12 mesi) - <i>Grunting</i> - Alitamento pinne nasali - Apnea - Significativa mancanza di respiro
Colorito normale	Cianosi
Stato mentale normale	Stato mentale alterato
Normale ossigenazione (saturazione di ossigeno ≥92% nell'aria ambiente)	Ipossia (saturazione di ossigeno <90% in aria ambiente)
Alimentazione normale (neonati); no vomito	Mancata alimentazione (neonati) o segni di disidratazione (bambini più grandi)
Normale FC	Tachicardia
Tempo di <i>Refill</i> <2 secondi	Tempo di <i>Refill</i> ≥2 secondi

FR: frequenza respiratoria

stanno abbastanza bene da essere trattati come pazienti ambulatoriali. Le indicazioni per effettuare indagini radiografiche includono (9): malattia grave (per confermare la diagnosi e valutare le complicanze); conferma della diagnosi quando i risultati clinici non sono conclusivi; ricovero in ospedale (per documentare la presenza, le dimensioni e il carattere degli infiltrati parenchimali e valutare potenziali complicanze); storia di polmonite ricorrente; esclusione di diagnosi alternative in caso di distress respiratorio; valutazione delle complicanze, in particolare nei bambini la cui polmonite è prolungata e che non risponde alla terapia antimicrobica; esclusione di polmonite nei bambini piccoli (da 3 a 36 mesi) con febbre >39°C e leucocitosi (≥20.000 globuli bianchi/microL) e bambini più grandi (<10 anni) con febbre >38°C, tosse e leucocitosi (≥15.000 globuli bianchi/microL) (10).

La tomografia computerizzata e l'ecografia sono disponibili per i pazienti che richiedono immagini più estese o chiarimenti dei risultati radiografici (11). Sebbene sia stata segnalata la potenziale utilità dell'ecografia polmonare al letto del paziente per rilevare il consolidamento polmonare nel pronto soccorso pediatrico e nelle strutture ospedaliere, pochi studi hanno valutato l'effetto sui risultati e sulla gestione (12). L'accuratezza diagnostica sembra essere influenzata dal livello di esperienza dell'ecografista.

## COMPLICANZE

Le polmoniti batteriche hanno maggiori probabilità di essere associate a complicanze rispetto alle polmoniti causate da batteri atipici o da agenti virali.

Le complicanze più comuni sono:

- Versamento pleurico ed empiema: il versamento pleurico deriva dalla diffusione dell'infiammazione e dell'infezione alla pleura con successiva fuoriuscita di proteine, liquidi e leucociti nello spazio pleurico (13). Al momento della formazione, il versamento pleurico è generalmente sterile con un basso numero di leucociti. Con il tempo, i batteri infettano il fluido provocando l'empiema, che è definito come la presenza di liquido grossolanamente purulento nella cavità pleurica (14). Nelle fasi iniziali i bambini non hanno difficoltà respiratorie e di solito possono essere gestiti con antibiotici orali ad ampio spettro e stretta osservazione clinica e radiologica. Successivamente, il versamento può ingrandirsi e/o compromettere la funzione respiratoria. Se il versamento è localizzato o organizzato e/o francamente in-

fetto (empiema), è indicata una terapia più aggressiva, inclusa la terapia fibrinolitica o il *debridement* chirurgico/drenaggio dello spazio pleurico (15). Nel caso in cui si effettua il drenaggio, il liquido pleurico deve essere messo in coltura ed effettuato l'antibiogramma. La coltura deve essere eseguita prima di iniziare gli antibiotici se ciò non ritarda il trattamento. La terapia empirica indicata è ceftriaxone o cefotaxime EV associata a clindamicina o vancomicina nel sospetto di infezione da *Staphylococcus aureus* o germi anaerobi (16). La terapia di supporto può includere antipiretici, analgesici. I bambini con versamenti parapneumonici possono disidratarsi a causa di una cattiva assunzione di liquidi e di un aumento delle perdite causato da febbre e tachipnea. I liquidi EV devono essere somministrati se il bambino rifiuta l'assunzione orale o non è in grado di bere. La terapia con broncodilatatori non ha alcun ruolo e può potenzialmente peggiorare l'equilibrio ventilazione-perfusione, aumentando l'ipossiemia. La fisioterapia respiratoria non è raccomandata.

- Polmonite necrotizzante: la necrosi e la liquefazione del parenchima polmonare è una grave complicanza della CAP; di solito è la conseguenza di una polmonite causata da batteri particolarmente virulenti. *S. pneumoniae* (soprattutto sierotipo 3 e sierogruppo 19) è la causa più comune di polmonite necrotizzante. Le manifestazioni cliniche della polmonite necrotizzante sono simili a quelle della polmonite non complicata, ma sono più gravi (17). La polmonite necrotizzante dovrebbe essere presa in considerazione in un bambino con febbre prolungata o aspetto settico. La diagnosi può essere confermata mediante radiografia del torace (che mostra una lesione radiotrasparente) o tomografia computerizzata con mezzo di contrasto.
- Ascesso polmonare: accumulo di cellule infiammatorie, accompagnato da distruzione o necrosi dei tessuti che produce una o più cavità nel polmone. La formazione di ascessi può derivare da un trattamento inadeguato o ritardato della polmonite lobare o più comunemente si sviluppa una o due settimane dopo un evento di inalazione. Altri fattori predisponenti includono l'ostruzione delle vie aeree e le patologie congenite del polmone. La flora anaerobica delle prime vie respiratorie e lo *S. aureus* sono gli organismi più frequentemente coinvolti. Le manifestazioni cliniche dell'ascesso polmonare sono aspecifiche e simili a quelle della polmonite; includono febbre, tosse, dispnea, dolore toracico, emottisi e alitosi. La diagnosi è suggerita dalla radiografia del torace che mostra una cavità a pareti spesse con un livello idro aereo ed è confermata dalla TC con mezzo di contrasto. Un ascesso polmonare dovrebbe essere sospettato quando il consolidamento è insolitamente persistente, quando la polmonite rimane persistentemente di aspetto tondeggianta o simile ad una massa o quando il volume del lobo coinvolto è aumentato. La radiologia interventistica può essere utile per ottenere un campione dalla cavità ascessuale ai fini diagnostici. La complicanza più comune dell'ascesso polmonare è l'emorragia intracavitaria. Ciò può causare emottisi o versamento del contenuto dell'ascesso con diffusione dell'infezione ad altre aree del polmone (18).
- Pneumatocele: cisti polmonari a pareti sottili contenenti aria. È classicamente associato a *S. aureus* ma può verificarsi anche a seguito di infezione da altri organismi. Si associa frequentemente ad empiema (19). Nella maggior parte dei casi evolve spontaneamente e la funzione polmonare a lungo termine è normale, tuttavia, a volte, può provocare pneumotorace.
- Iponatriemia: concentrazione sierica di sodio  $\leq 135$  mEq/L. Si verifica in circa il 45% dei bambini con CAP ma di solito è lieve. L'iponatriemia è associata ad una maggiore durata della degenza ospedaliera, complicanze e mortalità.

## INDICAZIONI PER L'OSPEDALIZZAZIONE

La decisione di ricoverare un bambino con CAP è personalizzata in base all'età, alla presenza di comorbidità, alle condizioni cliniche e alla gravità della malattia (20). Il ricovero è generalmente indicato per:

- bambini di età inferiore a tre-sei mesi, a meno che non si sospetti un'eziologia virale o da *Chlamydia trachomatis* o siano asintomatici



- bambino di qualsiasi età la cui famiglia non è in grado di fornire cure adeguate ed assicurare la compliance alla terapia
- ipossiemia (saturazione di ossigeno <90 % in aria ambiente)
- disidratazione o incapacità di mantenere l'idratazione per via orale
- distress respiratorio moderato o grave ossia frequenza respiratoria >70 atti respiratori al minuto nei bambini di età <12 mesi o >50 atti respiratori al minuto per bambini più grandi; difficoltà a respirare (*grunting*, alitamento delle pinne nasali, retrazioni); apnea
- aspetto settico (più comune nella polmonite batterica)
- presenza di condizioni sottostanti che possono predisporre ad un decorso più grave (sindromi genetiche, disturbi neurocognitivi, immunocompromissione)
- presenza di complicanze
- fallimento della terapia ambulatoriale (peggioramento o nessuna risposta in 48-72 ore)

## TERAPIA

Il trattamento in regime ambulatoriale è empirico. Le decisioni terapeutiche sono generalmente basate su algoritmi che includono l'età del paziente, informazioni epidemiologiche e cliniche e studi diagnostici di laboratorio e di imaging (**tabella 2**).

I fattori che devono essere considerati includono lo spettro di probabili patogeni, suscettibilità antimicrobica, tollerabilità, palatabilità, sicurezza e costo. La risposta entro le prime 48-72 ore di terapia empirica (o la mancanza di terapia se è più probabile un'eziologia virale) aiuta a determinare se sono necessarie ulteriori valutazioni o cambiamenti nella terapia.

### *Bambini di età <5 anni*

Bambini di età inferiore a tre-sei mesi con sospetta CAP batterica o ipossiemicici devono essere ricoverati. Dai sei mesi ai cinque anni di vita la causa più frequente di polmonite è di origine virale, pertanto non necessita di trattamento antibiotico. Gli agenti antivirali generalmente non vengono utilizzati per la polmonite virale in ambito ambulatoriale, ad eccezione degli inibitori della neuraminidasi per la polmonite influenzale. Lo *Streptococcus pneumoniae* è la causa più frequente di polmonite batterica "tipica" nei bambini di tutte le età (1). Per bambini sani e adeguatamente immunizzati di età inferiore a cinque anni che si ritiene abbiano una CAP batterica sulla base della presentazione clinica, dei risultati degli esami e dei dati radiografici o di laboratorio di supporto, l'amoxicillina è generalmente considerata il farmaco di scelta.

Per i bambini con reazioni di ipersensibilità alla penicillina, un'alternativa è l'utilizzo di una cefalosporina di seconda o terza generazione o un macrolide.

*Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* sono meno comuni nei bambini di età inferiore a cinque anni. Tuttavia, devono essere presi in considerazione nei bambini che non migliorano dopo 48-72 ore di terapia empirica.

### *Bambini ≥5 anni*

*S. pneumoniae* è la causa più frequente di polmonite batterica "tipica" nei bambini di tutte le età. Tuttavia, in bambini altrimenti sani in questa fascia di età *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* sono i patogeni più probabili (22). Per i bambini di età ≥5 anni con caratteristiche cliniche fortemente suggestive di una tipica polmonite batterica, l'amoxicillina è il farmaco di scelta.

L'utilizzo dei macrolidi è suggerito per la terapia empirica in caso di sospetta polmonite atipica.

## FALLIMENTO DEL TRATTAMENTO

Se non si ha il miglioramento clinico previsto, devono essere considerate le seguenti possibilità (22):

- diagnosi alternative o coincidenti (come inalazione di corpi estranei)
- sviluppo di complicanze
- copertura antibiotica inefficace

**Tab. 2:** Antibiotico-terapia orale empirica per il trattamento ambulatoriale della polmonite pediatrica acquisita in comunità.

Età	Trattamento empirico
Da 1 a 6 mesi	
Batterica	I neonati di età <3-6 mesi con sospetta polmonite batterica devono essere ricoverati
Dai 6 mesi ai 5 anni	
≥Batterica Tipica	Amoxicillina 90 mg/kg al giorno in 2 o 3 somministrazioni (MAX 4 g/giorno) o Amoxicillina-clavulanato 90 mg/kg al giorno in 2 o 3 somministrazioni (MAX 4 g/giorno di amoxicillina) <b>Per i pazienti con ipersensibilità non di tipo 1 alle penicilline:</b> Cefdinir 14 mg/kg al giorno in 2 somministrazioni (MAX 600 mg/giorno) <b>Per i pazienti con ipersensibilità di tipo 1 alle penicilline:</b> - Levofloxacina da 16 a 20 mg/kg al giorno in 2 somministrazioni (MAX 750 mg/giorno) o - Clindamicina da 30 a 40 mg/kg al giorno in 3 o 4 somministrazioni (MAX 1,8 g/giorno) o - Eritromicina da 40 a 50 mg/kg al giorno in 4 somministrazioni (MAX 2 g/giorno) o - Azitromicina 10 mg/kg il 1° giorno seguita da 5 mg/kg al giorno per altri 4 giorni (MAX 500 mg il 1° giorno e 250 mg successivamente) o - Claritromicina 15 mg/kg al giorno in 2 somministrazioni (MAX 1 g/giorno) <b>Nelle comunità con un alto tasso di resistenza pneumococcica alla penicillina:</b> - Levofloxacina da 16 a 20 mg/kg al giorno in 2 somministrazioni (MAX 750 mg/giorno) o - Linezolid 30 mg/kg al giorno in 3 somministrazioni (MAX 1800 mg/giorno)
≥5 anni	
<i>Mycoplasma pneumoniae-Chlamydia pneumoniae</i>	- Azitromicina 10mg/ kg il 1° giorno seguita da 5 mg/ kg al giorno per altri 4 giorni (MAX 500 mg il 1° giorno e 250 mg successivamente), o - Claritromicina 15 mg/kg al giorno in 2 somministrazioni (MAX 1 g/giorno), o - Eritromicina da 40 a 50 mg/kg al giorno in 4 somministrazioni (MAX 2 g/giorno), o - Doxiciclina 4 mg/kg al giorno in 2 somministrazioni (MAX 200 mg/giorno), o - Levofloxacina da 8 a 10 mg/kg una volta al giorno per bambini da 5 a 16 anni (MAX 500 mg/giorno); 500 mg una volta al giorno per i bambini di età ≥16 anni, o - Moxifloxacina 400 mg una volta al giorno
Batterica Tipica	Amoxicillina 90 mg/kg al giorno in 2 o 3 somministrazioni (MAX 4 g/giorno) o <b>Per i pazienti con ipersensibilità non di tipo 1 alle penicilline:</b> - Cefdinir 14 mg/kg al giorno in 2 somministrazioni (MAX 600 mg/giorno), o - Cefpodoxime 10 mg/kg al giorno in 2 somministrazioni (MAX 400 mg/giorno) <b>Per i pazienti con ipersensibilità di tipo 1 alle penicilline:</b> - Levofloxacina da 8 a 10 mg/kg una volta al giorno per bambini da 5 a 16 anni (MAX 750 mg/giorno); 750 mg una volta al giorno per bambini di età ≥16 anni - Clindamicina da 30 a 40 mg/kg al giorno in 3 o 4 somministrazioni (MAX 1,8 g / giorno), o - Eritromicina da 40 a 50 mg/kg al giorno in 4 somministrazioni (MAX 2 g/giorno), o - Azitromicina 10 mg/kg il 1° giorno seguita da 5 mg/kg al giorno per altri 4 giorni (MAX 500 mg il 1° giorno e 250 mg successivamente), o - Claritromicina 15 mg/kg al giorno in 2 somministrazioni (MAX 1 g/giorno) <b>Nelle comunità con un alto tasso di resistenza pneumococcica alla penicillina:</b> - Levofloxacina da 8 a 10 mg/kg una volta al giorno per bambini da 5 a 16 anni (MAX 750 mg/giorno); 750 mg una volta al giorno per bambini di età ≥16 anni o - Linezolid 30 mg/kg al giorno suddiviso in 3 dosi (MAX 1800 mg/giorno) per bambini <12 anni; 20 mg/kg al giorno suddivisi in 2 dosi (MAX 1200 mg/giorno) per bambini ≥12 anni

## DECORSO CLINICO

I bambini che effettuano appropriata terapia antibiotica migliorano gradualmente nel tempo. I sintomi associati alle infezioni virali del tratto respiratorio inferiore, in particolare la tosse, di solito si risolvono in meno di un mese nei neonati e nei bambini sani, ma possono raramente durare fino a tre o quattro mesi. I bambini che si stanno riprendendo da una polmonite batterica tipica o atipica possono continuare a tossire per diverse settimane e avere una dispnea moderata durante lo sforzo per due o tre mesi. Non è necessario eseguire esami radiografici di *follow-up* nei bambini asintomatici con CAP non complicata. Le radiografie del torace a due o tre settimane dal completamento della terapia possono essere utili per valutare diagnosi alternative o condizioni coincidenti nei bambini con polmonite ricorrente, sintomi persistenti, atelettasia grave, infiltrati insolitamente localizzati (23).

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Harris M, Clark J, Coote N, et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011*. Thorax 2011; 66 Suppl 2:iii1.
- (2) McAllister DA, Liu L, Shi T, et al. *Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis*. Lancet Glob Health 2019; 7:e47.
- (3) Pelton SI, Hammerschlag MR. *Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children*. Clin Pediatr (Phila) 2005; 44:1.
- (4) Mani CS. *Acute pneumonia and its complications*. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed, Long SS, Prober CG, Fischer M (Eds), Elsevier, Philadelphia 2018. p.238.
- (5) Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. *Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children*. N Engl J Med 2015; 372:835.
- (6) Schwartz KL, Nourse C. *Panton-Valentine leukocidin-associated Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia in infants: a report of four cases and review of the literature*. Eur J Pediatr 2012; 171:711.
- (7) Shah SN, Bachur RG, Simel DL, et al. *Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review*. JAMA 2017; 318:462.
- (8) Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, et al. *Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child*. Acad Emerg Med 2007; 14:243.
- (9) Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. *The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2011; 53:e25.
- (10) Margolis P, Gadomski A. *The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia?* JAMA 1998; 279:308.
- (11) Kuhn JP, Brody AS. *High-resolution CT of pediatric lung disease*. Radiol Clin North Am 2002; 40:89.
- (12) Musolino AM, Tomà P, Supino MC, et al. *Lung ultrasound features of children with complicated and noncomplicated community acquired pneumonia: A prospective study*. Pediatr Pulmonol 2019; 54:1479.
- (13) Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. *BTS guidelines for the management of pleural infection in children*. Thorax 2005; 60 Suppl 1:i1.
- (14) Jaffé A, Balfour-Lynn IM. *Management of empyema in children*. Pediatr Pulmonol 2005; 40:148.
- (15) Kushner LE, Nieves DJ, Osborne S, et al. *Oral Antibiotics for Treating Children With Community-Acquired Pneumonia Complicated by Empyema*. Clin Pediatr (Phila) 2019; 58:1401.
- (16) Hussain FM, Boyle-Vavra S, Bethel CD, et al. *Current trends in community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a tertiary care pediatric facility*. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:1163.

- (17) Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, et al. *Necrotizing pneumonia in children: report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center.* *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:1146.
- (18) Brook I, Finegold SM. *Bacteriology and therapy of lung abscess in children.* *J Pediatr* 1979; 94:10.
- (19) Kunyoshi V, Cataneo DC, Cataneo AJ. *Complicated pneumonias with empyema and/or pneumatocele in children.* *Pediatr Surg Int* 2006; 22:186.
- (20) Russell G. *Community acquired pneumonia.* *Arch Dis Child* 2001; 85:445.
- (21) Hammerschlag MR. *Atypical pneumonias in children.* *Adv Pediatr Infect Dis* 1995; 10:1.
- (22) Hyde TB, Gay K, Stephens DS, et al. *Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates.* *JAMA* 2001; 286:1857.
- (23) Griscom NT. *Pneumonia in children and some of its variants.* *Radiology* 1988; 167:297.

# Linee guida GINA: cosa c'è di nuovo nel 2020

GINA Guidelines: What's new in 2020

---

**Giuliana Ponte, Melissa Borrelli e Francesca Santamaria.**

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università*

*Federico II, Programma di Pneumologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli*

**Corrispondenza:** Francesca Santamaria **e-mail:** santamar@unina.it

**Riassunto:** L'asma bronchiale è la più comune patologia cronica dell'età evolutiva, caratterizzata da ostruzione reversibile al flusso espiratorio. La *Global Initiative for Asthma* (GINA) si propone da anni quale punto di riferimento sia per gli operatori sanitari che per il paziente nelle strategie di prevenzione e gestione della patologia. Il report GINA 2020 ha introdotto alcuni aggiornamenti riguardanti principalmente il trattamento dell'asma lieve e l'impiego dei farmaci biologici. Lo scopo di questo articolo è quello di riassumere e analizzare le principali novità in ambito pediatrico pubblicate nel report GINA 2020 al fine di facilitare il pediatra nella gestione della patologia asmatica in tutti i setting assistenziali.

**Parole chiave:** asma lieve, GINA, novità, corticosteroidi inalatori,  $\beta_2$  agonisti a lunga durata d'azione

**Summary:** Asthma is the most common chronic pediatric condition, characterized by reversible airflow obstruction. The Global Initiative for Asthma (GINA) has been proposing for years as a reference point for both healthcare professionals and patients in the prevention and management of the disease. The GINA 2020 report introduced some updates mainly concerning the treatment of mild asthma and the use of biological drugs. The aim of this article is to summarize and analyze the main updates in the pediatric field in order to facilitate the pediatrician in the management of asthma in all care settings.

**Keywords:** mild asthma, GINA, updates, inhaled corticosteroid, long-acting  $\beta_2$  agonists

---

## INTRODUZIONE

L'asma bronchiale è il più comune disordine cronico dell'età evolutiva, è una malattia eterogenea, caratterizzata da infiammazione (e possibile rimodellamento) delle vie aeree che spiega il quadro clinico caratteristico delle varie età, dall'infanzia all'adolescenza. È definito da una storia di sintomi e segni clinici tipici quali respiro sibilante, dispnea, sensazione di costrizione toracica e/o tosse modificabili nel tempo e in intensità, insieme a una variabile limitazione al flusso espiratorio.

La *Global Initiative for Asthma* (GINA) è stata istituita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dal *National Heart Lung and Blood Institute* statunitense nel 1993, allo scopo di aumentare la consapevolezza dell'asma tra gli operatori sanitari e la comunità scientifica, realizzando il trasferimento delle evidenze scientifiche della letteratura in raccomandazioni pratiche. Fine ultimo è migliorare la prevenzione e la gestione della malattia asmatica creando una collaborazione trasversale tra esperti e operatori del gruppo di lavoro GINA. Il report GINA viene aggiornato annualmente (1) ed è disponibile sia in lingua inglese che nelle sue versioni tradotte dai diversi comitati nazionali, allo scopo di adattare le evidenze scientifiche generali alle realtà sanitarie e socio-economiche dei vari paesi, come nel caso del report italiano che rappresenta un adattamento del documento originale inglese, modellato sulle peculiarità del sistema socio-sanitario italiano. Per agevolare la comprensione e la diffusione delle raccomandazioni internazionali sulla corretta gestione dell'asma e renderle facilmente fruibili non solo dagli operatori sanitari ma anche dal paziente e dalla sua famiglia, vengono forniti sia il testo del report che le diapositive (2).

Questo articolo si propone di riassumere le principali novità sull'asma in età evolutiva oggetto dei documenti strategici GINA 2020 al fine di agevolare il pediatra nella gestione della patologia asmatica nel bambino nelle varie fasce d'età, sia nel setting ambulatoriale che in quello ospedaliero e di pronto soccorso. Come solito, anche il report GINA 2020 considera sezioni differenti per le varie età pediatriche nella fascia prescolare, scolare (6-11 anni) ed adolescenziale.



## ASMA LIEVE

Si definisce come asma lieve l'asma che risponde al trattamento previsto dallo *Step 1* o dallo *Step 2*, cioè con il solo farmaco di controllo assunto al bisogno (*Step 1*) o con un trattamento di controllo come basse dosi di corticosteroidi inalatori (CSI), antagonisti dei recettori dei leucotrieni o cromoni (*Step 2*) (1).

L'asma lieve è più frequente, più sintomatico e meno ben controllato nei bambini che negli adulti, con il rischio maggiore di gravi complicanze e la necessità di un trattamento in emergenza. Si stima infatti che la frequenza delle riacutizzazioni gravi in età pediatrica ammonti a 0,12 e 0,77 episodi per paziente/anno ed è emerso che il 30%-40% delle crisi asmatiche che richiedono cure di emergenza verrebbero riscontrate in pazienti con asma lieve (3). Da ciò deriva la necessità di trattare con anti-infiammatori anche l'asma lieve al fine di ridurre il rischio di crisi severe e di migliorarne l'evoluzione, in particolare con un trattamento iniziato precocemente e con un farmaco a potente effetto anti-infiammatorio, come quello esercitato dai CSI a basse dosi, associato a  $\beta_2$  agonisti a lunga durata d'azione (LABA) (4), con evidenze tuttavia allo stato attuale prevalentemente limitate ad adolescenti e adulti.

Per oltre cinquant'anni il trattamento di prima linea al bisogno per l'asma bronchiale è stato esclusivamente il  $\beta_2$  agonista a breve durata d'azione (SABA) per via inalatoria e questo perché da un lato la bronco-ostruzione è stata a lungo la principale spiegazione della patogenesi della malattia, dall'altro perché tali farmaci, peraltro a basso costo, forniscono rapido sollievo, con la percezione, purtroppo erronea, da parte del paziente, di un maggiore controllo sui sintomi (5). Tuttavia negli anni si sono accumulate numerose evidenze per le quali è stato messo in discussione il ruolo del SABA per via inalatoria quale cardine della terapia nell'asma. È stato dimostrato infatti che l'uso regolare o frequente di SABA è associato a numerosi effetti avversi, tra cui down-regolazione dei recettori beta, diminuzione della broncoprotezione, iperreattività di *rebound*, diminuzione della risposta agli stessi broncodilatatori (6), peggioramento della funzione polmonare, incremento del rischio di riacutizzazioni potenzialmente letali e, non ultimo, aumento significativo del rischio di morte, quest'ultimo in particolare associato all'uso  $\geq 12$  inalatori l'anno (7). D'altronde, i SABA non forniscono effetti anti-infiammatori e quindi non trattano la causa sottostante la costrizione delle vie aeree. Di conseguenza, risulta intuitivo che, quando usati da soli, non prevengono le esacerbazioni gravi.

## NOVITÀ NEL REPORT GINA 2020

Fin dal 2007 il documento GINA dunque si è proposto come obiettivi principali quelli di: 1) ridurre il rischio di gravi riacutizzazioni e di morte asma-correlate; 2) fornire messaggi coerenti sugli obiettivi del trattamento dell'asma, inclusa la prevenzione delle riacutizzazioni; 3) evitare l'instaurarsi della dipendenza del paziente dal SABA già dalle prime fasi del decorso della malattia. Gli sforzi prodotti sono culminati in due studi condotti in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con asma lieve, denominati SYGMA, entrambi pubblicati nel 2018 e che hanno dimostrato da un lato la superiorità dell'utilizzo al bisogno dell'associazione budesonide-formoterolo rispetto al SABA in monoterapia in termini di controllo dei sintomi e di riduzione del tasso di riacutizzazioni nell'asma lieve, e dall'altro, nonostante un minor controllo della sintomatologia, una riduzione sostanzialmente simile delle riacutizzazioni dell'associazione rispetto alla terapia di mantenimento con sola budesonide, con il vantaggio infine anche di una dose totale giornaliera inferiore di CSI e di una migliore compliance da parte del paziente (8, 9).

Pertanto già nell'aprile 2019 il report GINA ha inserito nuove raccomandazioni che rappresentano una svolta storica nella gestione dell'asma negli ultimi 30 anni, in particolare in quella dell'asma lieve, e che sono state riprese nel report del 2020.

Secondo gli ultimi aggiornamenti infatti, per motivi di sicurezza, GINA non raccomanda più di trattare adulti e adolescenti asmatici con SABA in monoterapia. Attualmente gli esperti raccomandano di introdurre nella gestione dell'asma lieve un trattamento anti-infiammatorio

molto precocemente con CSI a bassa dose (la minima efficace), associato al SABA nei bambini in età scolare (6-11 anni) e al LABA negli adolescenti, sia al bisogno che quotidianamente come mantenimento. Il principale obiettivo di tali raccomandazioni è quello di ridurre il rischio di gravi esacerbazioni di asma e di decessi correlati all'asma nella popolazione di pazienti con asma lieve.

Anche nell'aggiornamento GINA del 2020 l'obiettivo del trattamento dell'asma è ottenere il controllo clinico della malattia. Il termine **“gestione basata sul controllo dei sintomi”** significa che il trattamento deve frequentemente essere adattato in un ciclo continuo di valutazione, aggiustamento della terapia e rivalutazione della risposta del paziente in termini sia di controllo dei sintomi che di rischio futuro (riacutizzazioni ed effetti collaterali). Una gestione efficace dell'asma necessita inoltre di una collaborazione tra il paziente asmatico (o genitori/tutor) e il medico curante. La terapia va dunque sempre condivisa con il paziente e/o la sua famiglia e individualizzata, classificando i farmaci in *“preferred controller”* e in *“preferred reliever”* per ciascuno *step* di trattamento e a seconda delle esigenze individuali.

La rappresentazione delle fasi della gestione dell'asma è presentata nel report GINA 2020 nelle usuali singole *flow chart*, elaborate in modo tale da mostrare chiaramente quando iniziare ogni fase del trattamento e suddivise in base alle varie età: bambini fino ai 5 anni, bambini dai 6 agli 11 anni, adulti e adolescenti dai 12 anni in poi (1). Il trattamento per *step* progressivi viene adeguato in base alla presentazione clinica e al controllo dei sintomi: lo *step* 1 viene adottato nel paziente con sintomi presenti meno di due volte al mese (asma lieve), mentre se i sintomi si verificano più di due volte al mese ma non quotidianamente si passa allo *step* 2. Quando i sintomi sono presenti la maggior parte dei giorni e svegliano il paziente almeno una volta alla settimana ci si avvale dello *step* 3, e se a questi si associa anche una ridotta funzionalità polmonare viene adottato lo *step* 4.

## NOVITÀ IN ETÀ PRESCOLARE (≤ 5 ANNI)

Poche novità emergono per quanto riguarda la terapia del bambino con età pari o inferiore ai 5 anni e in questa fascia di età le raccomandazioni rimangono le stesse dei precedenti report: gli episodi di respiro sibilante/*wheezing* dovrebbero essere trattati inizialmente con SABA. Il trattamento regolare con basse dosi giornaliere di CSI è raccomandato come trattamento iniziale a lungo termine di prima scelta nei bambini con età inferiore o uguale ai 5 anni e dovrebbe essere continuato per almeno 3 mesi per stabilire l'efficacia nel raggiungimento del controllo dei sintomi. Anche in età prescolare il trattamento dei sintomi al bisogno è il SABA in monoterapia.

In questa fascia d'età il report GINA non raccomanda l'utilizzo dell'associazione CSI-LABA per la scarsità di dati di efficacia e di sicurezza. Fino ad ora un solo studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, condotto per un periodo di 8 settimane su 300 bambini con asma bronchiale dai 6 mesi ai 4 anni di età non ha mostrato differenze significative nel controllo dei sintomi tra l'impiego di una combinazione di fluticasone propionato-salmeterolo e fluticasone propionato in monoterapia (10). In Italia, al momento, l'associazione CSI-LABA è prescrivibile al di sopra dei 6 anni per i prodotti contenenti formoterolo, e al di sopra dei 4 anni per quelli contenenti l'associazione con salmeterolo. La **figura 1** sintetizza l'algoritmo di trattamento in età prescolare (≤ 5 anni) secondo il report GINA 2020.

Nei bambini di età fino ai 5 anni, nell'aggiornamento GINA del 2020, vengono rivisti i criteri per la valutazione della severità delle riacutizzazioni gravi. La valutazione iniziale di riacutizzazione acuta di asma permette di classificare i pazienti in moderati e severi in base allo stato di coscienza, ai livelli di saturazione di ossigeno, alla capacità di eloquio, alla presenza di cianosi centrale, all'intensità del *wheezing*, alla frequenza cardiaca per la quale vengono rivisti i precedenti *cut-off* ridotti da 200 battiti al minuto da 0 a 3 anni e 180 battiti al minuto da 4 a 5 anni a rispettivamente 180 e 150 battiti al minuto per l'identificazione delle esacerbazioni gravi. Viene inoltre introdotto come criterio aggiunto di gravità la frequenza respiratoria > 40 atti

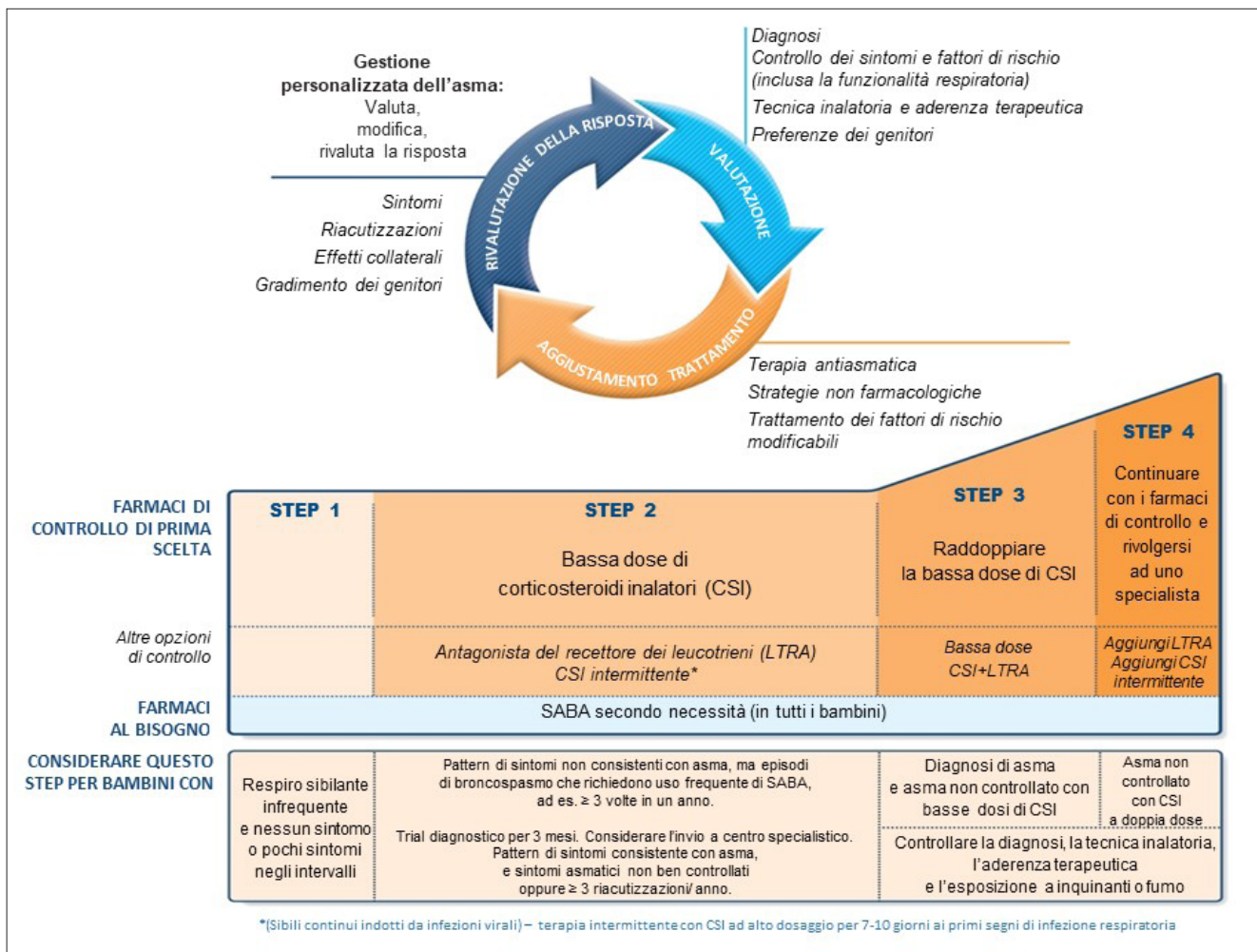


Fig. 1: Algoritmo di trattamento in età prescolare ( $\leq 5$  anni) secondo il report GINA 2020.

per minuto. Le retrazioni sub costali come indicazione al trasferimento immediato in ospedale sono state rimosse perché ritenute troppo soggettive (1).

## NOVITÀ IN ETÀ SCOLARE (6-11 ANNI)

Per quanto riguarda i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, le opzioni di trattamento nel primo *step* introducono l'assunzione di un CSI a basso dosaggio ogniqualvolta venga assunto SABA al bisogno (in inalatori separati) (11) oppure un trattamento giornaliero con CSI a basso dosaggio con SABA al bisogno, come nel secondo *step*.

La strategia al bisogno, per tutti gli *step* di trattamento, rimane quella del SABA in monoterapia. L'algoritmo di trattamento in età scolare secondo il report GINA 2020 è riassunto in **figura 2**.

Ulteriori studi sono necessari nei bambini sull'utilizzo di CSI-formoterolo al bisogno, dal momento che in questa fascia d'età si fa ancora affidamento esclusivamente su SABA. Uno studio randomizzato in aperto condotto da Sumino et al., arruolando 206 bambini dai 6 ai 17 anni di età, ha dimostrato che l'impiego intermittente di CSI al bisogno, assunto ogniqualvolta vengano impiegati SABA o LABA a rapida insorgenza come il formoterolo per il controllo dei sintomi, può essere una valida alternativa all'utilizzo giornaliero di CSI centrata sul paziente, con il risultato di una maggiore aderenza alla terapia, una esposizione totale ai corticosteroidi significativamente inferiore ed una migliore autogestione da parte del paziente (12).

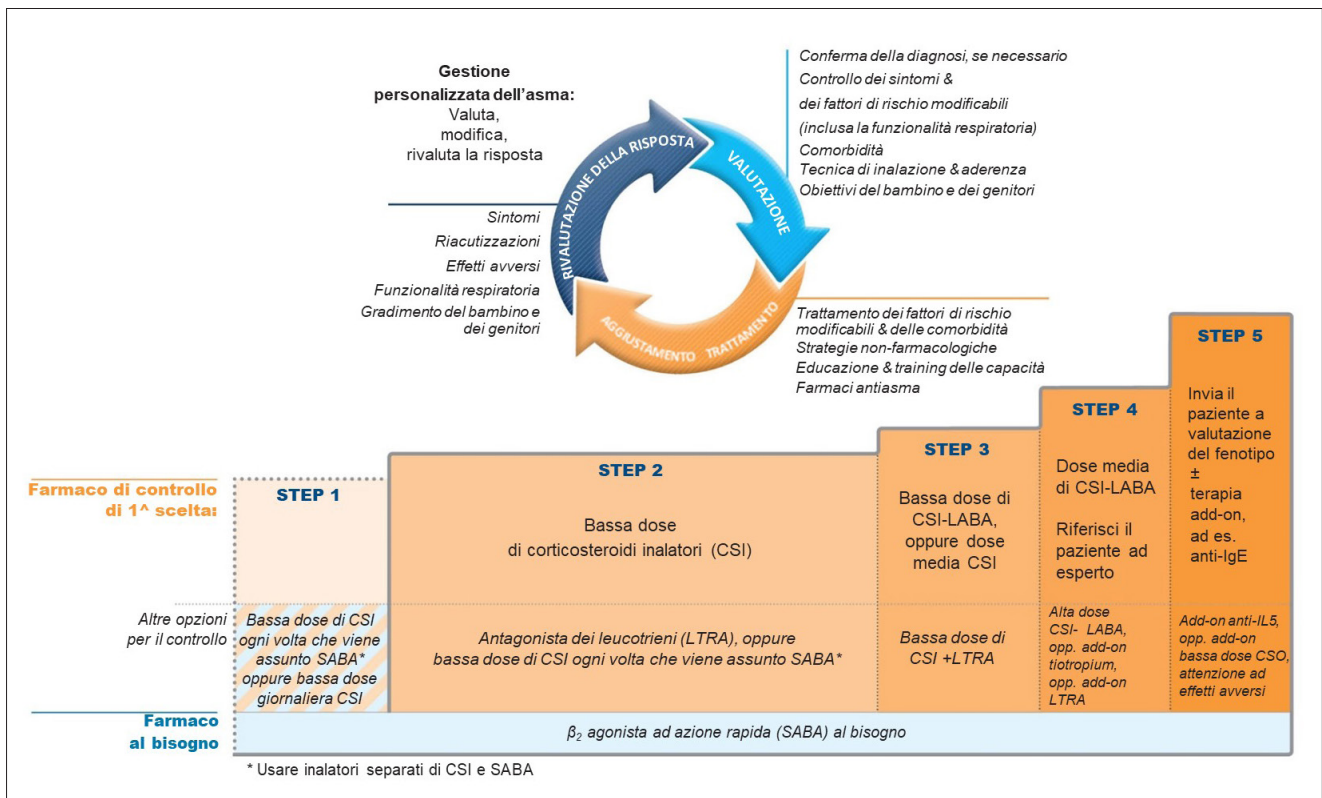


Fig. 2: Algoritmo di trattamento in età scolare (6-11 anni) secondo il report GINA 2020.

## NOVITÀ IN ETÀ ADOLESCENZIALE

Nello step 1 del trattamento di adulti e adolescenti le evidenze correnti raccomandano l'utilizzo di basse dosi di budesonide associato a formoterolo al bisogno sia come *preferred reliever* che come *preferred controller*. In alternativa, ogniqualvolta venga assunto SABA viene raccomandato di assumere anche basse dosi di CSI. Per lo step 2 invece vengono raccomandate basse dosi giornaliere di CSI o un'associazione di basse dosi CSI-formoterolo al bisogno. La figura 3 riassume l'algoritmo di trattamento in adulti e adolescenti proposto dal report GINA 2020. Per ciò che riguarda la dose raccomandata CSI-formoterolo al bisogno, la dose massima corrisponde a un totale di 72 mcg/die di formoterolo, sebbene in studi condotti nell'asma lieve dosi così elevate siano state osservate raramente, con un utilizzo medio di circa 3-4 dosi/settimana (8,9,13). In Italia sono disponibili formulazioni da 160 mcg/4,5 mcg/inalazione e da 80 mcg/4,5 mcg/inalazione, quest'ultima prescrivibile per i bambini da 6 a 11 anni.

## NOVITÀ NELLA TERAPIA BIOLOGICA

Il primo farmaco biologico ad essere stato approvato nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni per il trattamento dell'asma allergico grave non controllato da alte dosi di CSI/LABA, è l'omalizumab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE che determina diminuzione delle IgE libere, down-regolazione dei recettori dei mastociti, dei basofili e delle cellule dendritiche, prevenendo il rilascio di mediatori dell'infiammazione dalle stesse (14, 15). In alcuni studi condotti su popolazioni pediatriche, l'impiego di omalizumab ha dimostrato una riduzione del numero delle riacutizzazioni e del ricorso alla terapia al bisogno, con miglioramento della funzione polmonare e buon profilo di sicurezza (16-18).

Il mepolizumab, anticorpo monoclonale anti IL-5, è stato approvato dall'EMA nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni per il trattamento dell'asma eosinofilo refrattario severo (già approvato negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni) e conta eosinofila nel sangue peri-



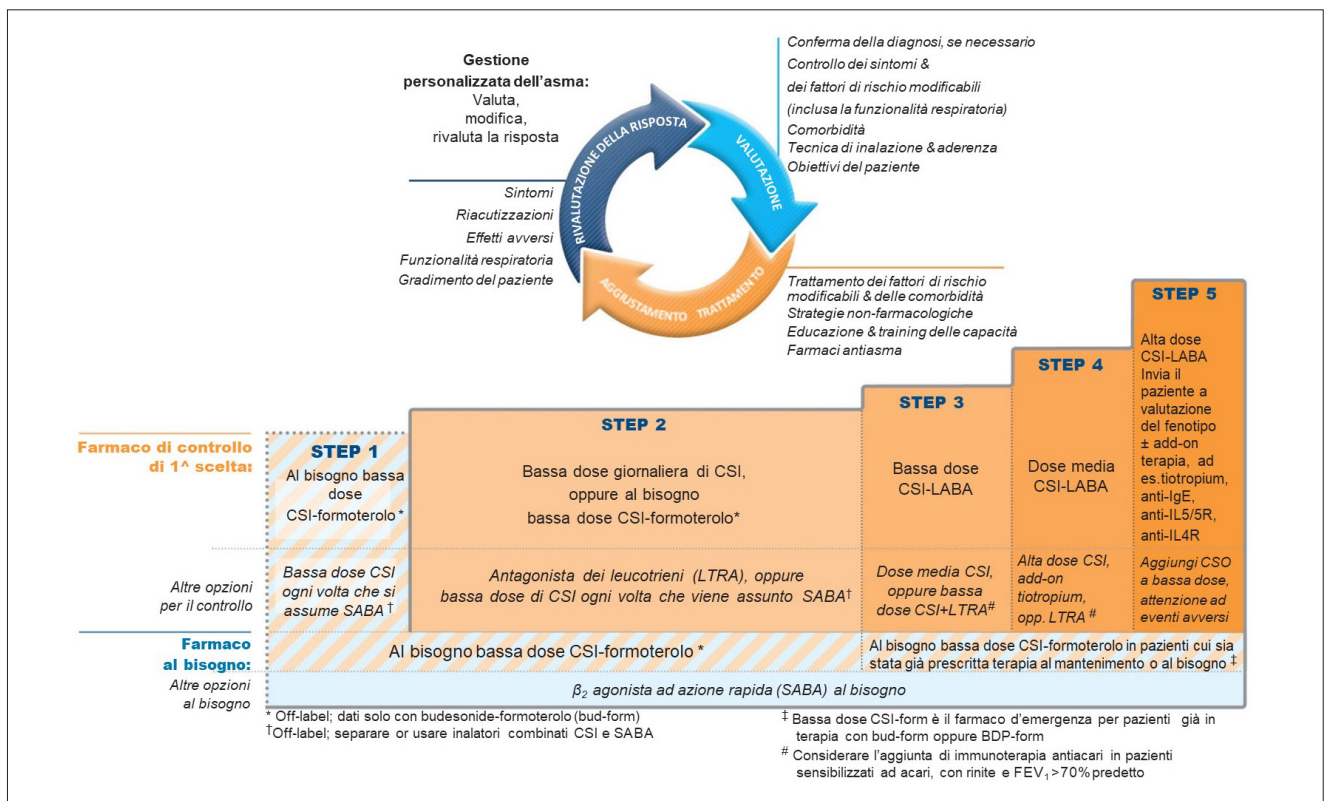


Fig. 3: Algoritmo di trattamento in adulti e adolescenti secondo il report GINA 2020.

ferico  $\geq 150$  eosinofili/mmc. I dati di efficacia sono limitati a un singolo studio che ha arruolato 30 bambini con un *follow-up* di 52 settimane e non ha riscontrato eventi avversi gravi o fatali farmaco-correlati. Le evidenze hanno dimostrato che mepolizumab riduce la conta degli eosinofili nel sangue e le riacutizzazioni dell'asma, migliorando il controllo della patologia (19). Di recente il farmaco è stato approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) anche in Italia per l'impiego nella stessa fascia d'età ( $\geq 6$  anni).

Anticorpo monoclonale con meccanismo simile ma diretto contro la subunità  $\alpha$  del recettore per IL-4 (anti-IL-4R $\alpha$ ) è il dupilumab, attualmente approvato anche in Italia nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni per il trattamento dell'asma eosinofilo grave con infiammazione di tipo 2, aumento di eosinofili ematici ( $\geq 150$  cell/ $\mu$ l) e/o FeNO ( $\geq 20$  ppb), non controllato da CSI a dose alta e altro farmaco di mantenimento, e per l'asma grave dipendente da corticosteroidi orali. Nei pazienti trattati con dupilumab si è assistito ad una riduzione di circa il 50% delle riacutizzazioni gravi, con un significativo miglioramento della qualità della vita, del controllo dei sintomi e della funzionalità polmonare (20, 21).

## RISCHIO DI EFFETTI AVVERSI AL MONTELUKAST

L'aggiornamento GINA 2020 mette in evidenza il recente *warning box* della Food and Drug Administration (FDA) americana emesso a Marzo 2020 nei confronti del Montelukast, farmaco con attività antagonista sui recettori per i leucotrieni, a causa degli effetti indesiderati di tipo neuropsichiatrico osservati a seguito della sua assunzione a tutte le età, compresa la fascia pediatrica. L'avvertimento FDA è stato seguito nel luglio 2020 dall'emissione di una nota dell'AIFA. Tra gli effetti avversi, seppur rari, sono stati riscontrati disturbi dell'umore e comportamentali, alterazione dell'attività onirica inclusi insonnia, incubi, sonnambulismo, comparsa di agitazione, comportamento aggressivo o ostilità, fino all'ideazione suicidaria. Questo problema assume particolare rilevanza nell'età adolescenziale, fase di transizione caratterizzata di per sé da profondi mutamenti sia fisici che psicologici e neurobiologici, e quindi terreno



fertile per lo sviluppo, soprattutto in soggetti predisposti, di disturbi del comportamento e psichici.

Pertanto la FDA ha consigliato agli operatori sanitari di considerare attentamente benefici e rischi degli effetti correlati alla terapia con montelukast prima di prescrivere il farmaco e di monitorare strettamente il paziente durante il trattamento (22).

## CONCLUSIONI

L'aggiornamento GINA 2020 conferma la necessità dell'impiego del CSI dalle fasi più precoci del trattamento dell'asma lieve. L'associazione CSI-formoterolo in particolare acquisisce un ruolo di primo piano nella terapia di adulti e adolescenti poiché si è dimostrato superiore all'utilizzo di solo SABA in monoterapia nel ridurre le riacutizzazioni gravi di malattia. Il ruolo del SABA rimane attualmente contemplato nei bambini al di sotto degli 11 anni di età. È auspicabile dunque, tra gli obiettivi futuri, la raccolta di ulteriori evidenze a supporto di CSI-formoterolo rispetto al solo SABA nel bambino in età scolare e prescolare, così come sono necessarie evidenze aggiuntive negli *step* dal 3 al 5 di trattamento.

Infine, per quanto riguarda le forme gravi di malattia, si segnala la definitiva approvazione dell'anticorpo monoclonale Mepolizumab nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni nel trattamento dell'asma eosinofilo severo.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). <http://ginasthma.org>. Ultimo accesso 7 dicembre 2020.
- (2) Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma (Aggiornamento 2020). <https://ginasma.it/> Ultimo accesso: 7 dicembre 2020.
- (3) 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.
- (4) O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Oct 15; 164: 1392-7.
- (5) Burki TK. New asthma treatment recommendations. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 479.
- (6) Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled  $\beta$ -agonist treatment. *Respir Med* 2000 Aug; 94: 767-71.
- (7) Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A Cohort Analysis of Excess Mortality in Asthma and the use of Inhaled  $\beta$ -agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Mar; 149: 604-10.
- (8) 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.
- (9) Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877-1887.
- (10) Yoshihara S, Tsubaki T, Ikeda M, et al. The efficacy and safety of fluticasone/salmeterol compared to fluticasone in children younger than four years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30: 195-203.
- (11) Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011 Feb 19; 377: 650-7.
- (12) Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, et al. A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 Jan; 8: 176-185.

- (13) Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020-30.
- (14) Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 583–93.
- (15) Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 459-65.
- (16) Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011; 364: 1005–15.
- (17) Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1210–6.
- (18) Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001 Aug; 108: E36.
- (19) Gupta A, Ikeda M, Geng B, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019 Nov; 144: 1336-1342.
- (20) Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-2496.
- (21) Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-85.
- (22) Montelukast. U.S. Food and Drug Administration website. <https://www.fda.gov/media/135840/download>. Aggiornamento 3 aprile 2020. Ultimo accesso: 7 dicembre 2020.

# Quando il wheezing prescolare non è broncospasmo

*When preschool wheezing is not bronchospasm*

**Federica Di Domenico, Claudia Esposito, Giuseppina Campana, Maria Francesca Gicchino, Margherita Internicola, Carlo Capristo**

UOSD Neonatologia, DAI Materno Infantile, AOU “Luigi Vanvitelli”, Napoli

**Corrispondenza:** Carlo Capristo **e-mail:** carlo.capristo@unicampania.it

**Riassunto:** Il *wheezing* (respiro sibilante) è un sintomo respiratorio molto comune in età pediatrica. In questa *review* abbiamo riassunto le più comuni cause di respiro sibilante. Un bambino su tre soffre di *wheezing* acuto prima dei tre anni. Almeno un episodio si verifica in circa il 37-56% dei lattanti. Il *wheezing* ricorrente, definito come tre o più episodi in un periodo di 6 mesi, si verifica nell'8-16% dei lattanti. Il *wheezing* può essere benigno e autolimitante, oppure l'inizio di una patologia respiratoria o non respiratoria. Il ruolo del pediatra è di diagnosticarne la causa il prima possibile, così come impostare, se necessario, una terapia adeguata e stemperare l'apprensione dei genitori. Viene qui esposto anche un approccio diagnostico al *wheezing*, soffermandoci sui test diagnostici più adeguati in caso di sospetto diagnostico.

**Parole chiave:** *wheezing*, respiro sibilante, *wheezing* prescolare, asma.

**Summary:** Wheezing in infancy is a common presentation with many potential causes. In this review, we summarize the most common etiologies of wheezing. One in three children experience at least one acute wheezing illness before the age of three years. At least one episode of wheezing occurs in about 37– 56% of infants. Recurrent wheezing, defined as three or more episodes in a 6-month period, occurs in 8–16% of infants. Wheezing may be either a benign, self-limited process or the presenting symptom of a significant respiratory or not respiratory disease. The role of the treating pediatrician is to try to reach the most likely diagnosis as quickly and efficiently as possible so that therapy, if necessary, can be instituted and the parental concerns can be addressed. A diagnostic approach to wheezing in childhood is presented in this topic review. The review is focus on which are the most suitable diagnostic tests in case of diagnostic suspect.

**Keywords:** wheezing, wheeze, preschool wheezing, asthma.

## INTRODUZIONE

Il *wheezing* è un suono musicale continuo, udibile durante l'auscultazione del torace, che dura più di 250 msec (1). Per parlare di *wheezing* è necessario che un flusso d'aria passi attraverso una via aerea ristretta o compressa generando un suono che si riverberi a valle di essa. Può verificarsi durante l'espiazione e/o l'inspirazione e può essere acuto o cronico. È un sintomo respiratorio comune in età pediatrica, un bambino su tre soffre di *wheezing* acuto prima dei tre anni (2, 3). Almeno un episodio di *wheezing* si verifica in circa il 37-56% dei lattanti. Il *wheezing* ricorrente, definito come tre o più episodi in un periodo di 6 mesi, si verifica nell'8-16% dei lattanti (4). La causa più comune di *wheezing* nei bambini è l'asma. (5) Tuttavia, in età pediatrica altre condizioni, congenite o acquisite, possono presentarsi con respiro sibilante (**Tabella 1**).

## WHEEZING ACUTO

Oltre all'asma, l'insorgenza acuta (da ore a giorni) di respiro sibilante in un bambino è spesso causata da un processo infettivo o dall'aspirazione di corpi estranei.

**Infezione** - La causa più comune di respiro sibilante acuto nei bambini di età inferiore ai 2 anni è la bronchiolite virale, solitamente dovuta a infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV). La storia tipica è caratterizzata da prodromi di rinorrea, tosse e febbre intermittente. L'esame obiettivo in seguito rivela congestione nasale, tachipnea, aumento del lavoro respiratorio e rantoli su tutto l'ambito polmonare.

**Tab. 1: Cause di wheezing in età pediatrica**

Patologie acute
Asma
Bronchiolite
Laringotracheobronchiti
Infezioni atipiche ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> )
Tracheite batteriche
Aspirazione di corpi estranei
Patologie croniche
Anomalie strutturali
Tracheo-broncomalacia
Compressione/Anelli vascolari
Stenosi tracheale
Cisti/Masse mediastiniche
Tumori/Linfoadenopatie
Cardiomegalia
Anomalie funzionali
Asma
Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)
Aspirazione ricorrente
Fibrosi cistica
Immunodeficienza
Discinesia ciliare primitiva
Displasia broncopolmonare
Corpo estraneo ritenuto (trachea o esofago)
Bronchiolite obliterante
Edema polmonare
Disfunzione delle corde vocali
Malattie interstiziali polmonari

bracatura dell'arteria polmonare). Lo stridore bifasico (inspiratorio ed espiratorio) è il segno più comune in questi pazienti, ma possono presentare anche *wheezing*, distress respiratorio, infezioni respiratorie ricorrenti e apnea. I pazienti possono anche avere sintomi da compressione esofagea come difficoltà di alimentazione e vomito.

- *Masse mediastiniche*, inclusi tumori, lesioni timiche, cisti broncogene, lesioni angiomatose e ingrossamento dei linfonodi, possono causare compressione della trachea o dei bronchi, con conseguente tosse cronica e *wheezing* persistente o progressivo.
- *Malattie cardiovascolari*, come cardiopatie con grandi *shunt* da sinistra a destra (es. difetto del setto ventricolare, difetto del setto atriale, stenosi dell'arteria polmonare, ipertensione polmonare, valvola polmonare assente) e/o l'allargamento atriale sinistro (es. stenosi della valvola mitrale) possono presentarsi con *wheezing*. Il sovraccarico e la congestione venosa polmonare provocano distensione del letto vascolare polmonare, edema della parete bronchiolare, aumento della resistenza delle vie aeree e respiro sibilante (8, 9).

**Cause funzionali (non strutturali)** - Le cause funzionali di respiro sibilante cronico includono sindromi da aspirazione, funzione paradossa delle corde vocali, displasia broncopolmonare e alcuni disturbi rari.

- *Sindromi da aspirazione*: sono cause importanti e spesso non riconosciute di respiro sibilante ricorrente nei bambini piccoli. In molti casi a questi pazienti viene diagnosticata erroneamente l'asma difficile da controllare. Le due categorie più comuni di disturbi funzionali che portano all'aspirazione sono la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e i disturbi

L'*aspirazione di corpi estranei* dovrebbe essere sospettata in qualsiasi paziente che presenti un respiro sibilante a insorgenza improvvisa e unilaterale, anche in assenza di una chiara storia di un episodio di soffocamento.

## RESPIRO SIBILANTE CRONICO O RICORRENTE

La diagnosi differenziale del respiro sibilante cronico è ampia e include anomalie strutturali, e non, dell'albero tracheobronchiale o di altre strutture toraciche.

**Cause strutturali** - Le anomalie strutturali sono tra le eziologie più comuni del respiro sibilante persistente che si presenta nei primi mesi di vita e non rispondono alle terapie per l'asma.

- *Anomalie dell'albero tracheobronchiale*, come la *tracheomalacia* e la *broncomalacia* congenite, possono presentarsi con una respirazione rumorosa sin dalla nascita (6). Il respiro sibilante più comunemente diventa evidente nei primi due o tre mesi dopo la nascita, di solito è monofonico e diventa più pronunciato con l'attività o nel contesto di infezioni del tratto respiratorio superiore.
- *Anelli vascolari o imbracature* possono causare l'ostruzione delle grandi vie aeree e possono provocare respiro sibilante o stridore (7). Questi includono anelli completi (es. arco aortico doppio e destro) e incompleti (es. im-

della deglutizione:

- Nella MRGE la microaspirazione cronica può causare un significativo edema ed infiammazione della mucosa e può provocare tosse cronica e respiro sibilante. I bambini con MRGE non segnalano sempre sintomi classici di reflusso, come bruciore retrosternale o vomito, ma possono presentare sintomi notturni, raucedine o *croup* ricorrente.
- I disturbi della deglutizione correlati a disfunzioni neurologiche o muscolari della faringe e/o della laringe possono provocare alterazioni della deglutizione, chiusura incompleta della glottide, riduzione del riflesso della tosse ed episodi ricorrenti di aspirazione.
- *Displasia broncopolmonare*: è un'importante causa di malattie respiratorie nei neonati pretermine, in particolare quelli con un peso alla nascita inferiore a 1250 grammi. La maggior parte dei pazienti ha una storia di sindrome da distress respiratorio neonatale.
- *Movimento paradossale delle corde vocali*: condizione riscontrata più frequentemente nei bambini più grandi, di solito adolescenti, e determinata da un'adduzione inappropriata delle corde vocali vere durante l'inspirazione con abduzione in espirazione. Ciò provoca un significativo distress respiratorio e un marcato stridore inspiratorio. (10)

Cause meno comuni di *wheezing* nei bambini includono disturbi che determinano infezioni ricorrenti e possibile sviluppo di bronchiectasie:

- *Fibrosi cistica (FC)*: i sintomi e i segni di presentazione usuali includono infezioni polmonari ricorrenti, insufficienza pancreatica e livelli elevati di cloruro nel sudore. L'iperreattività delle vie aeree è un riscontro comune nei pazienti. In uno studio su bambini piccoli con FC (età media 16 mesi), il 50% aveva *wheezing* (11).
- *Discinesia ciliare primaria*: è una malattia rara che si presenta tipicamente con tosse produttiva, tuttavia in alcuni bambini potrebbe essere associata al respiro sibilante.
- *Immunodeficienze primarie*: le infezioni virali ricorrenti del tratto respiratorio inferiore possono presentarsi con episodi intermittenti di *wheezing* dato dal danneggiamento delle vie aeree.
- *Bronchiolite obliterante*: è una malattia rara causata da una lesione epiteliale del tratto respiratorio inferiore che provoca l'ostruzione e l'obliterazione delle vie aeree distali (12). Può verificarsi dopo un danno chimico, infettivo o immunologico oppure può essere idiopatica. I pazienti solitamente presentano tachipnea, dispnea, tosse persistente e *wheezing* che non risponde alla terapia con broncodilatatori.

## DIAGNOSI

L'anamnesi clinica e l'esame obiettivo spesso consentono una diagnosi accurata (13). Punti chiave della storia clinica includono la determinazione se il sintomo descritto sia realmente *wheezing*, l'indagine sui dettagli dell'insorgenza, se il *wheezing* è persistente e le caratteristiche ad esso associate.

- *È davvero wheezing?* Quando un paziente si presenta con una storia di respiro sibilante è fondamentale chiedere di descrivere ciò che effettivamente si sta vivendo o ascoltando (o dimostrarlo con un video casalingo o una registrazione audio) (14).
- *Età all'esordio*: anomalie strutturali, respiro sibilante indotto da virus e aspirazione di corpi estranei si osservano tipicamente durante la prima infanzia e in età prescolare. Altri disturbi, come la disfunzione delle corde vocali, tendono a presentarsi in età scolare fino all'adolescenza.
- *Velocità di insorgenza e persistenza*: il *wheezing persistente* che si presenta nei primi mesi di vita suggerisce un'anomalia congenita o strutturale. Al contrario, se *parossistico o intermittente* è un riscontro caratteristico nei pazienti con asma. Se persistente con *insorgenza improvvisa* è coerente con una possibile aspirazione di corpo estraneo, mentre *l'insorgenza lentamente progressiva* può essere un segno di compressione bronchiale extraluminale da parte di una massa in crescita o di un linfonodo.
- *Associazione con infezioni respiratorie virali*: il *wheezing* indotto da virus è comune nei primi mesi o anni di vita. Tra i bambini di età inferiore ai due anni, la sua incidenza nel con-



testo di malattie respiratorie è di circa il 30 % e raggiunge il picco tra i due e i sei mesi (15). Gli episodi rispondono in modo variabile ai broncodilatatori e ai glucocorticoidi sistemici, ma non agli antibiotici, agli espettoranti o agli antistaminici. Seguono periodi di benessere interrotti, nel 50 % di questi bambini, da *wheezing* ricorrente in associazioni alle successive infezioni virali. La maggior parte dei pazienti non avrà *wheezing* indotto da virus dopo i tre anni di età, ma alcuni svilupperanno l'asma.

- *Tosse associata*: la tosse è un sintomo comunemente associato al *wheezing* (16). La natura della tosse (umida o secca) può essere utile per determinare l'eziologia sottostante. La *tosse umida* deriva tipicamente da un'eccessiva produzione di muco, principalmente a causa di infezioni o infiammazioni. Al contrario broncocostrizione pura o cause strutturali di restringimento delle vie aeree sono solitamente associate a una *tosse secca*. L'asma può presentarsi con una *tosse secca* o *umida* a seconda del grado di ostruzione delle vie aeree e della quantità di muco prodotto.

La storia clinica permette inoltre di differenziare l'asma da altre cause di respiro sibilante. Le caratteristiche che favoriscono la diagnosi di asma includono :

- episodi intermittenti di respiro sibilante che di solito sono il risultato di un fattore scatenante comune (es. infezioni delle vie respiratorie superiori, cambiamenti meteorologici, esercizio fisico o allergeni);
- variazione stagionale;
- storia familiare di asma e/o atopia;
- buona risposta ai farmaci usati per l'asma;
- *Asthma predictive index* (API) positivo (4).

Le caratteristiche cliniche che suggeriscono una diagnosi diversa dall'asma includono invece:

- scarsa risposta ai farmaci per l'asma;
- una storia di problemi respiratori neonatali o perinatali e respiro sibilante sin dalla nascita, che suggerisce un'anomalia congenita;
- *wheezing* associato all'alimentazione o al vomito, che può derivare da MRGE o deglutizione compromessa, complicata dall'aspirazione;
- una storia di soffocamento, specialmente con tosse associata o mancanza di respiro, che suggerisce un'aspirazione di corpo estraneo;
- respiro affannoso con lieve tosse, più frequente in caso di causa ostruttiva puramente meccanica piuttosto che di asma, in cui la tosse è invece una componente importante nei bambini;
- sintomi che variano con i cambiamenti di posizione, possono essere causati da tracheomalacia, broncomalacia o anelli vascolari;
- scarso aumento di peso e infezioni ricorrenti dell'orecchio o dei seni paranasali, che suggeriscono FC, immunodeficienza o discinesia ciliare primitiva.

## ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo generale di un bambino con *wheezing* dovrebbe includere la misurazione del peso e dell'altezza, i parametri vitali inclusa la saturazione di ossigeno, un esame completo del polmone e del torace e l'ispezione delle dita per riscontrare la presenza di cianosi o *clubbing*. Questi ultimi risultati suggeriscono la presenza di una malattia diversa dall'asma.

L'esame del torace dovrebbe concentrarsi su:

- *ispezione* per la presenza di distress respiratorio, tachipnea, rientramenti o anomalie strutturali. Valutare un aumento del diametro antero-posteriore (AP) associato a iperinflazione cronica, oscillazioni esagerate della pressione intratoracica o scoliosi complicata dalla compressione delle vie aeree;
- *palpazione* per rilevare linfadenopatia sopratracheale o deviazione tracheale;

- *percussione* per definire la posizione del diaframma e rilevare le differenze di risonanza tra le regioni polmonari;
- *auscultazione* per identificare le caratteristiche e la posizione del *wheezing*, nonché le variazioni nella penetrazione di aria tra le diverse regioni polmonari. Una fase espiratoria prolungata suggerisce un restringimento delle vie aeree. Il *wheezing* causato da un'ostruzione delle vie aeree più grandi (es. anello vascolare, tracheomalacia) ha un carattere acustico costante su tutto l'ambito polmonare, ma varia in intensità a seconda della distanza dal sito dell'ostruzione. Al contrario, il suono varia da un punto all'altro del polmone nel contesto di un'ostruzione delle piccole vie aeree (es. asma, FC). La presenza di respiro sibilante focale è solitamente indicativa di un'anomalia delle vie aeree localizzata e per lo più strutturale e, pertanto, è giustificata la valutazione delle vie aeree mediante *imaging* o broncoscopia. I crepitii inspiratori precoci sono spesso presenti nei pazienti con asma a causa dell'aria che scorre attraverso le secrezioni o le vie aeree leggermente chiuse durante l'inspirazione. I crepitii inspiratori tardivi sono solitamente associati a malattia polmonare interstiziale e insufficienza cardiaca congestizia precoce (17).
- *valutazione della risposta alla terapia*. Il marcato miglioramento del *wheezing* immediatamente (entro pochi minuti) dopo la terapia con broncodilatatori è indicativo di asma, tuttavia, una risposta parziale o negativa potrebbe non escludere la diagnosi. Se si sospetta ancora l'asma in un paziente con sintomi cronici o persistenti, la combinazione di glucocorticoidi inalatori e broncodilatatori per almeno due settimane (o da cinque a sette giorni di glucocorticoidi orali se il paziente ha sintomi più gravi) può portare a un miglioramento significativo nei sintomi e aiuta a fare la diagnosi. Un ulteriore esame è indicato se la risposta a questa terapia è inadeguata o se si sospetta ancora una condizione di comorbilità in un paziente che ha avuto una risposta positiva al broncodilatatore.

Quindi l'esame obiettivo dovrebbe anche concentrarsi sui reperti extrapolmonari. L'esame cardiaco include l'auscultazione dei soffi e la valutazione dei segni di insufficienza cardiaca. L'esame della cute per la ricerca di eczema (comune nei pazienti atopici) o altre lesioni cutanee può aiutare nella diagnosi. L'esame nasale può rivelare segni di rinite allergica, sinusite o polipi nasali. La presenza di polipi nasali nei bambini richiede una valutazione per escludere la FC.

## IMAGING

La radiografia del torace (A-P e L-L) dovrebbe essere effettuata nei bambini con sibili di nuova insorgenza di eziologia indeterminata o sibili cronici e persistenti che non rispondono alle terapie. Non è necessario, invece, ottenere una radiografia del torace ad ogni riacutizzazione nei bambini con asma, a meno che non ci sia un'indicazione specifica. La radiografia può aiutare a distinguere tra una malattia diffusa da una focale. La presenza di iperinflazione generalizzata suggerisce intrappolamento d'aria diffuso e malattia delle vie aeree (es. asma). Al contrario lesioni localizzate suggeriscono anomalie strutturali o la presenza di un corpo estraneo. Una radiografia del torace può anche rilevare malattie polmonari parenchimali, atelettasie e, in alcuni casi, aree di bronchiectasie.

Altri studi radiologici possono essere utili in casi selezionati:

- La tomografia computerizzata (TC) del torace può fornire un'anatomia dettagliata del mediastino, delle grandi vie aeree e del parenchima polmonare.
- La risonanza magnetica per immagini (MRI) con contrasto o la *Multidetector Computed Tomography* (MDCT) (7) rappresentano lo studio di scelta quando si sospetta un anello vascolare o un'imbracatura.
- Uno studio sulla deglutizione con videofluoroscopia è suggerito nei bambini di età <2 anni senza patologia neurologica che presentano sibili ricorrenti che non rispondono ai broncodilatatori o ai corticosteroidi sia inalatori che sistemici, per identificare una possibile disfunzione della deglutizione (18).

## Altre indagini

- I *Test di funzionalità polmonare* (PFT) sono una componente importante della valutazione diagnostica di un bambino sibilante. Il PFT infantile è utile per valutare l'ostruzione delle vie aeree. Può essere utilizzato anche per quantificare la risposta ai broncodilatatori (5, 19, 20). Nei bambini più grandi che collaborano, il PFT con cicli flusso-volume inspiratorio ed espiratorio è utile per determinare la presenza, il grado e la posizione dell'ostruzione delle vie aeree, nonché la risposta ai broncodilatatori. Il test di provocazione con metacolina e il test da sforzo possono confermare l'iperreattività delle vie aeree nei pazienti per i quali la diagnosi di asma è ancora in discussione.
- Sono pochi gli *esami di laboratorio* utili nella valutazione iniziale del bambino sibilante. L'emocromo completo è importante nei pazienti con sintomi cronici o sistemici e può rivelare anemia, leucocitosi o leucopenia. I livelli di immunoglobuline possono essere utilizzati per lo screening delle immunodeficienze. L'immunoglobulina E (IgE) elevata può essere indicativa di un processo allergico. Il *prick test* cutaneo può essere utile nel paziente con segni e sintomi indicativi di allergie ambientali.
- Le *indagini virologiche* possono essere utili per confermare l'eziologia del *wheezing* nei neonati e nei bambini piccoli che presentano sintomi indicativi di bronchiolite. Essi, tuttavia, non sono raccomandati di routine. È possibile, eseguire i *test sierologici* per l'infezione da Micoplasma, riconosciuta anch'essa come una delle possibili cause di *wheezing*, che predispone i bambini al successivo sviluppo di asma (21).
- Il *test del sudore* è indicato nei bambini con problemi polmonari cronici, incluso il *wheezing*. Nella maggior parte dei pazienti la FC viene diagnosticata alla nascita grazie allo screening neonatale. Tale test, tuttavia, può presentare una certa percentuale di falsi negativi. Dunque, se permane il sospetto clinico della malattia, ad esempio nel caso di presenza di diarrea o ritardo di crescita, o con sintomi polmonari persistenti/ricorrenti, specialmente quando il *wheezing* è associato a una tosse produttiva cronica (22) risulta opportuno effettuare un test del sudore.
- La broncoscopia rigida viene utilizzata nei pazienti con insorgenza improvvisa di respiro sibilante e sospetta aspirazione di corpo estraneo. La broncoscopia flessibile può identificare anomalie strutturali, inclusa la malacia delle vie aeree. La nasofaringoscopia è utile principalmente nei casi in cui si sospetti un'anomalia o una disfunzione delle corde vocali. La broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL) è utile nei casi di sospetta infezione o aspirazione (18).
- *PH-impedenziometria esofagea*. La MRGE è comune tra i bambini di età <2 anni con sibili ricorrenti. Pertanto, il monitoraggio del pH esofageo nelle 24 ore è suggerito nei neonati e nei bambini con sibili ricorrenti, in particolare nei bambini <2 anni di età che non rispondono ai broncodilatatori o ai glucocorticoidi inalatori o sistemici, poiché i sintomi del RGE possono essere lievi in questa fascia di età (18). La valutazione per MRGE è suggerita anche per i bambini più grandi, soprattutto se hanno sintomi suggestivi. Una risposta positiva alla terapia empirica, con relativa riduzione dell'acidità gastrica, può essere utilizzata per supportare una presunta diagnosi (13). L'impedenziometria è una tecnica che consente la misurazione di tutti gli episodi di reflusso, inclusi quelli debolmente acidi o alcalini. Di solito viene utilizzato in combinazione con il monitoraggio del pH (23).

## CONCLUSIONI

Il *wheezing* è un suono facilmente auscultabile in età pediatrica e preoccupa i genitori, spesso anche più del dovuto. È importante per il pediatra stabilirne la causa. Visto il corollario molto ampio di diagnosi differenziali questa non si rivela sempre di facile intuizione. Un'attenta analisi anamnestica e l'esame obiettivo possono guidarci nella diagnosi e, laddove il sospetto si avvicini ad una patologia meno comune, ricorrere al giusto test diagnostico è fondamentale. Per il pediatra resta una sfida che con l'esperienza e i mezzi odierni può essere vinta.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Loudon R, Murphy RL Jr. *Lung sounds*. Am Rev Respir Dis 1984; 130:663.
- (2) Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. *Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:661.
- (3) Bloomberg GR. *Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: assessment and management in primary care practice*. Postgrad Med 2009; 121:48.
- (4) Muglia C, Oppenheimer J. *Wheezing in Infancy: An Overview of Recent Literature*. Pediatric allergy and immunology 2017; 17: 67.
- (5) Martinati LC, Boner AL. *Clinical diagnosis of wheezing in early childhood*. Allergy 1995; 50:701.
- (6) Finder JD. *Understanding airway disease in infants*. Curr Probl Pediatr 1999; 29:65.
- (7) McLaren CA, Elliott MJ, Roebuck DJ. *Vascular compression of the airway in children*. Paediatr Respir Rev 2008; 9:85.
- (8) Moss AJ, McDonald LV. *Cardiac disease in the wheezing child*. Chest 1977; 71:187.
- (9) Tanabe T, Rozycki HJ, Kanoh S, et al. *Cardiac asthma: new insights into an old disease*. Expert Rev Respir Med 2012; 6:705.
- (10) Maturo S, Hill C, Bunting G, et al. *Pediatric paradoxical vocal-fold motion: presentation and natural history*. Pediatrics 2011; 128:e1443.
- (11) Hiatt P, Eigen H, Yu P, et al. *Bronchodilator responsiveness in infants and young children with cystic fibrosis*. Am Rev Respir Dis 1988; 137:119.
- (12) Moonnumakal SP, Fan LL. *Bronchiolitis obliterans in children*. Curr Opin Pediatr 2008; 20:272.
- (13) Chipps BE. *Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 104:279.
- (14) Mellis C. *Respiratory noises: how useful are they clinically?* Pediatr Clin North Am 2009; 56:1.
- (15) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332:133.
- (16) Goldsobel AB, Chipps BE. *Cough in the pediatric population*. J Pediatr 2010; 156:352.
- (17) Tinker E, Charles MD. *Not all that wheezes is asthma*. Emergency medicine news, 2001. Vol 23, Issue 8, p.36,57.
- (18) Ren CL, Esther CR Jr, Debley JS, et al. *Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2016;194:3.
- (19) Morgan WJ, Geller DE, Tepper RS, et al. *Partial expiratory flow-volume curves in infants and young children*. Pediatr Pulmonol 1988;5:232.
- (20) Hilman BC. *Evaluation of the wheezing infant*. Allergy Proc 1994; 15:1.
- (21) Principi N, Esposito S. *Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory-tract infections*. Lancet Infect Dis 2001; 1:334.
- (22) Fireman P. *The wheezing infant*. Pediatr Rev 1986; 7:247.
- (23) Salvatore S, Arrigo S, Luini C, et al. *Esophageal impedance in children: symptom-based results*. J Pediatr 2010; 157:949.



# Nuovi orizzonti terapeutici nel trattamento dell'asma grave nel bambino e nell'adolescente

*New horizon in the treatment of severe asthma in children and adolescent*

**Laura Tenero, Elisa Arturi, Vanessa Cecchin, Giorgio Piacentini**

*Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Ospedale della Donna e del Bambino, Unità Operativa Complessa di Pediatria*

**Corrispondenza:** Laura Tenero **e-mail:** laura.tenero@aovr.veneto.it

**Riassunto:** L'asma grave rappresenta ad oggi una sfida sia terapeutica che socio-economica. Negli ultimi anni anche in ambito pediatrico l'utilizzo di farmaci biologici ha rivoluzionato la gestione di tale patologia, puntando su un approccio mirato e personalizzato sul singolo paziente, sulla base delle caratteristiche infiammatorie dell'asma. Tra questi il più conosciuto ed utilizzato è l'omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE che ha dimostrato ottima sicurezza ed efficacia. Più recentemente sono stati introdotti nella pratica clinica farmaci che hanno come target citochine specifiche responsabili della risposta infiammatoria di tipo 2, quali IL-5, IL-4 e IL-13. In particolare il mepolizumab, diretto contro IL-5, è stato studiato anche in ambito pediatrico in pazienti con età superiore ai 6 anni, dimostrando efficacia nella riduzione delle riacutizzazioni e ottimo profilo di sicurezza. Nuovi e promettenti orizzonti terapeutici riguardano l'utilizzo del dupilumab nell'asma grave eosinofilo, diretto contro il recettore di IL-4. È attualmente approvato per pazienti con età superiore ai 12 anni ma sono in corso studi per valutare l'estensione anche a bambini di età inferiore.

**Parole chiave:** asma grave, biologici, bambino, adolescente

**Summary:** Severe asthma represents a challenge for clinicians in terms of social-economic and treatment approach. The use of biologics has changed the management of this disease also in the pediatric population, tending towards a personalized medicine, based on the inflammatory asthma pattern. Omalizumab is the most known and used biological drug in severe asthma, blocking the IgE response, with an excellent profile of safety and efficacy. Recently, new biologic therapies have been introduced also in the clinical practice among pediatric patients with severe eosinophilic asthma, in order to block certain pro-inflammatory cytokines, e.g. interleukin (IL)-5, IL-4, IL-13. In particular, mepolizumab, has been approved also for children older than 6 years of age. It is direct against IL-5 and shows good results in terms of flare reductions and safety profile. Ongoing studies among patients younger than 12 years aim to promote the use of dupilumab, an anti-IL4.

**Keywords:** severe asthma, biologic drugs, child, adolescent

## INTRODUZIONE

L'asma grave ha una prevalenza <5% nei bambini affetti da asma bronchiale e dello 0.5% se consideriamo la popolazione pediatrica generale e determina tutt'oggi un'importante sfida socio-economica per la gestione sanitaria (1). La gravità dell'asma viene stabilita sulla base del livello di terapia che è necessario somministrare per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni (2). In tal senso, si definisce grave l'asma che abbia richiesto nel corso dell'anno precedente trattamento con alte dosi di corticosteroidi inalatori e un farmaco sintomatico (LABA, anti-leucotrieni o teofillina) oppure con corticosteroidi orali per un periodo maggiore di 6 mesi all'anno (1).

L'asma è ad oggi la malattia cronica più frequente in età pediatrica. Per il trattamento delle forme gravi, negli ultimi anni sono emerse nuove opportunità terapeutiche anche in ambito pediatrico che, in associazione alle terapie tradizionali, hanno l'obiettivo di ridurre le riacutizzazioni, migliorare la funzionalità respiratoria e sostituire lo steroide sistemico con farmaci parimenti efficaci, ma meglio tollerati (3).

Secondo le ultime linee guida della Global Initiative for Asthma (GINA 2020), la terapia con biologici si colloca allo *step 5*, ma non è da escludere che nei prossimi anni con l'avanzare delle conoscenze possa essere utilizzata anche per livelli minori di gravità (1). Alla luce della recen-



te revisione, si ridimensiona il ruolo del corticosteroide, che rimane comunque alla base del trattamento asmatico. L'utilizzo di farmaci biologici con precisi meccanismi d'azione cambia totalmente la visione della strategia terapeutica, permettendo un approccio "personalizzato" secondo le specifiche caratteristiche infiammatorie dell'asma del singolo paziente (fenotipo, endotipo e relativi biomarcatori). Infatti, le differenze dei pazienti asmatici riguardanti le manifestazioni cliniche e le risposte allo stesso trattamento sono conseguenza di precisi meccanismi genetici, biologici e fisiopatologici (4).

Queste variabili contribuiscono a "endotipizzare" il paziente nel contesto di fenotipi simili, identificando i pattern infiammatori suscettibili in modo da predire il successo terapeutico con un determinato trattamento.

Più specificatamente, dal punto di vista molecolare, in considerazione del ruolo patogenetico dei linfociti Th2 nei fenotipi allergici, si definiscono due diversi endotipi asmatici: il modello eosinofilo è considerato "tipo-2", caratterizzato dall'attivazione della risposta immune di tipo 2 e delle sottopopolazioni linfocitarie CD4+ con produzione di specifiche citochine quali IL-4, IL-5, IL-13; l'asma a predominante pattern neutrofilo è invece definito "tipo-non 2", ovvero a bassa espressione Th2, in parte dipendente dall'attivazione dei linfociti Th1, ma soprattutto Th17 (5). L'infiammazione di tipo 2, con presenza di eosinofilia e flogosi allergica, è tipica dell'età pediatrica e rappresenta il target d'azione dei farmaci biologici; la flogosi a predominanza neutrofila, più comune nell'asma del paziente adulto, non si presta invece a questa tipologia di terapia (5).

I farmaci biologici, personalizzati sulla base delle specifiche caratteristiche infiammatorie dell'asma (endotipi con relativi biomarcatori), hanno quindi rivoluzionato l'approccio terapeutico al paziente con asma grave e, anche nell'ambito pediatrico, si sono confermati una strategia promettente sia per il buon controllo di malattia sia per i minori effetti collaterali.

## ANTICORPO ANTI-IgE

Tra questi farmaci, il più noto e consolidato in ambito pediatrico è l'omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE commercializzato in Italia da oramai 10 anni. La terapia con omalizumab è indicata a partire dai 6 anni d'età per paziente con asma grave, valori di IgE compresi tra 30 e 1500 IU/ml e sensibilizzazione allergica ad allergeni perenni.

Uno dei primi studi registrativi che ha portato all'approvazione del farmaco in età pediatrica è stato pubblicato nel 2009 (6). Randomizzando in doppio cieco 627 bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni affetti da asma allergico moderato-grave, è stata dimostrata una riduzione del 43% del tasso di esacerbazioni nel gruppo di pazienti trattati con omalizumab rispetto al gruppo placebo su un periodo di studio di 52 settimane (6).

L'utilizzo dell'omalizumab ha evidenziato infatti risultati importanti sull'andamento clinico della patologia e quindi sulla qualità di vita dei pazienti trattati. In particolare, facendo riferimento all'Asthma Control Test (ACT) score, è stato osservato un miglioramento significativo in termini di controllo di malattia dopo il trattamento con biologico (7). Inoltre, vi è stata una significativa riduzione della necessità di corticosteroidi per via orale nei bambini trattati con omalizumab (7). L'efficacia e l'ottimo profilo di sicurezza sono stati ampiamente esplorati anche in Italia. In uno studio in "real life" in cui sono stati coinvolti 13 centri di allergologia-pneumologia pediatrica, includendo un totale di 47 bambini con asma allergico grave trattati con omalizumab, i risultati hanno confermato i dati internazionali: miglioramento della funzionalità respiratoria in termini di FEV<sub>1</sub> a 12 mesi dall'inizio della terapia, risparmio delle dosi di corticosteroidi somministrate e riduzione significativa del numero di esacerbazioni asmatiche rispetto all'anno precedente il trattamento (8). Si è infine dimostrata la sicurezza del farmaco anche in età pediatrica, senza segnalazioni di eventi avversi gravi.

La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di omalizumab sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/ml), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo in kg del paziente.

## ANTICORPI ANTI IL-5 E IL-5R

Approfondendo l'impiego della medicina personalizzata nel trattamento dell'asma, sono stati studiati nuovi farmaci che coinvolgono altri target patogenetici dell'infiammazione di tipo 2, quali le citochine IL-5, IL-4 e IL-13.

Ad oggi, i farmaci biologici approvati diretti contro l'IL-5 sono mepolizumab, reslizumab e benralizumab. Il loro legame con IL-5 o il complesso recettoriale IL-5R blocca il reclutamento midollare e l'attivazione dei granulociti eosinofili (9-10).

In uno studio multicentrico che ha coinvolto pazienti asmatici adulti e adolescenti (dai 12 ai 74 anni d'età) con storia di riacutizzazioni frequenti e infiammazione di tipo eosinofila è stata dimostrata l'efficacia clinica di mepolizumab nel ridurre il numero di esacerbazioni asmatiche e quindi gli accessi e i ricoveri ospedalieri (11).

A seguire, lo studio SIRIUS (*SteroId ReductIon with mepolUmab Study*) ha arruolato 135 pazienti con asma grave e eosinofilia in precedente trattamento con corticosteroidi sistemici, randomizzandoli a trattamento con mepolizumab o placebo per 20 settimane (12). I risultati ottenuti hanno mostrato non solo una riduzione significativa della dose di steroidi nel gruppo trattato con biologico, ma anche un minor numero di esacerbazioni asmatiche con miglioramento del controllo di malattia in termini di ACT scores.

L'efficacia e la sicurezza di mepolizumab, già esplorata negli adolescenti e nei giovani adulti, è stata dimostrata anche per i pazienti di età compresa tra i 6 e gli 11 anni. Un recente studio *open-label* multicentrico europeo ha trattato con mepolizumab 29 bambini con asma eosinofilo grave per 52 settimane (13). I risultati hanno dimostrato una riduzione significativa delle riacutizzazioni asmatiche rispetto a prima della terapia con biologico e un adeguato profilo di farmacodinamica e sicurezza anche a lungo termine, confermando quindi l'opportunità di impiego di mepolizumab anche in età pediatrica.

La somministrazione di mepolizumab avviene per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane alla dose di 40 mg nei bambini dai 6 agli 11 anni d'età e di 100 mg a partire dai 12 anni. È indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da asma grave con conta eosinofila nel sangue periferico pari o superiore a 150 eosinofili/mmc nella determinazione attuale ed almeno un valore pari o superiore a 300 eosinofili/mmc nell'anno precedente.

Infine, si è approfondito il meccanismo patogenetico in base al quale gli eosinofili nell'asma hanno una ridotta capacità di legare e inattivare i virus, favorendo una maggiore carica virale e di conseguenza un aumento delle esacerbazioni asmatiche indotte da virus. Mepolizumab è stato dimostrato modulare la risposta immune sia innata che adattativa ma, nonostante riduca numericamente gli eosinofili, non interferisce con le proprietà antivirali degli eosinofili residui, che si è visto esser in grado di conservare una valida risposta a stimolo virale con rinovirus (14).

## ANTICORPO ANTI IL-4 E IL-13

Per quanto riguarda i nuovi orizzonti con biologici anti IL-4 e IL-13, l'unico farmaco che ha raggiunto, ad oggi, evidenze cliniche soddisfacenti in termini di efficacia e sicurezza è dupilumab.

Dupilumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore per l'IL-4, capace di bloccare sia la trasduzione del segnale mediato da IL-4 sia quello mediato dall'IL-13. Queste citochine svolgono un ruolo centrale nella flogosi di tipo-2, modulando in modo specifico l'attività di vari tipi cellulari quali basofili, eosinofili e mastcellule.

La sua efficacia è stata già dimostrata su pazienti adulti; uno dei primi studi clinici a riguardo, pubblicato su *Lancet* nel 2016, ha incluso 769 pazienti sopra i 18 anni d'età con diagnosi di asma in terapia con dosi medio-alte di corticosteroidi inalatori e beta-2-agonisti a lunga durata d'azione (15). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dupilumab sottocutaneo a diverse dosi e a diverse frequenze di somministrazione oppure placebo per un periodo di 24 settimane. I risultati hanno dimostrato un'efficacia significativa del farmaco biologico rispetto al placebo

in termini di miglioramento della funzionalità respiratoria e riduzione del numero di esacerbazioni annuali, garantendo inoltre la sicurezza del farmaco.

In un trial clinico successivo, con 210 partecipanti, inclusi adolescenti, si è osservato nel gruppo trattato con dupilumab rispetto al placebo una riduzione non solo del numero di riacutizzazioni asmatiche ma anche del dosaggio dei corticosteroidi orali, oltre ad un miglioramento significativo del FEV<sub>1</sub> alle prove di funzionalità respiratoria già dopo poche settimane dall'inizio del trattamento (16).

Citando un altro studio della durata di un anno, si evidenzia come anche i dosaggi minori di dupilumab rispetto al gruppo placebo offrono una significativa risposta clinica in termini di esacerbazioni annuali e un miglioramento della funzionalità respiratoria che si mantiene stabile per tutta la durata della terapia, con maggior efficacia negli adolescenti (17). Inoltre, è stata confermata la buona tollerabilità del farmaco.

Attualmente dupilumab è approvato da *European Medicines Agency* (EMA) in soggetti affetti da asma eosinofilo grave di tipo 2 con età maggiore di 12 anni, ma sono in corso altri studi anche in Italia per valutarne la sicurezza e l'efficacia in gruppi di pazienti di età inferiore. La somministrazione è per via sottocutanea al dosaggio di 400 mg seguito da un dosaggio di 200 mg ogni 2 settimane.

Un recentissimo studio pubblicato nel 2020 insegna come l'efficacia della terapia con biologici è significativa se viene scelto il paziente "giusto" (18). Per esempio, confrontando i soggetti in base alla conta assoluta di eosinofili circolanti, il vantaggio del biologico è più evidente in chi ha un maggiore numero di eosinofili, proprio perché tale trattamento è diretto specificamente contro l'infiammazione di tipo 2, il cui ruolo dominante è affidato alle cellule eosinofile. Considerando l'ossido nitrico esalato che rappresenta un marcatore indiretto di eosinofilia delle vie respiratorie, il cui valore correla con la conta degli eosinofili nell'espettorato indotto, si osserva che nei pazienti con FeNO patologico (> 25 ppb) l'efficacia del dupilumab per la riduzione dell'esacerbazioni annuali è significativa sia utilizzando il basso sia l'alto dosaggio del farmaco (rispettivamente 200 e 300 mg ogni due settimane) (18). Inoltre, questo studio riporta un'altra analisi che riflette l'effetto del biologico sulla qualità di vita e sul miglioramento dei sintomi di comorbidità quali la rinocongiuntivite allergica o la dermatite atopica, che sono molto frequenti nel paziente asmatico (18). Un'attenzione particolare si deve porre agli adolescenti, che possono presentare diversi fenotipi asmatici non tutti facilmente distinguibili e spesso con comorbidità (19).

Come si è evidenziato in un recente studio italiano, dupilumab è il primo biologico in grado di controllare anche la sintomatologia di alcune comorbidità dell'asma, tra cui la dermatite atopica, per il quale è oggi autorizzato anche in età pediatrica (20). Bloccando la cascata infiammatoria mediata dalle interleuchine IL-4 e IL-13, dupilumab inibisce lo sviluppo e la progressione dell'infiammazione di tipo 2 che sottende ad altre patologie immuno-allergiche come appunto la dermatite atopica, ma anche la rinosinusite cronica con poliposi nasale e l'esofagite eosinofila (20). I risultati futuri potranno determinare il miglior utilizzo per bambini e adolescenti.

## CONCLUSIONI

In conclusione, anche nell'ambito pneumo-allergologico pediatrico, i farmaci biologici hanno radicalmente trasformato l'approccio ai pazienti con asma grave e le possibilità di orientare scelte terapeutiche personalizzate, identificando il potenziale soggetto con asma grave che può beneficiare del trattamento con farmaco biologico (21-22).

È da ricordare come in età pediatrica l'infiammazione di tipo Th2 mediata svolga un ruolo preponderante e pertanto questi farmaci siano di particolare interesse in questa fascia di età.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma. *GINA guidelines. Global strategy for Asthma Management and Prevention*. 2020. Available from: <https://www.ginasthma.org>.
- (2) Montella S, Baraldi E, Cazzato S. *Severe asthma features in children: a case-control online survey. Italian Pediatric Severe Asthma Network (IPSAN) on behalf of the Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases (SIMRI)*. Ital J Pediatr. 2016 Jan 22;42:9.
- (3) Tenero L, Rossignoli S, Piacentini G. *Severe asthma: When to resort to biological agents*. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Feb;31 Suppl 24:37-39.
- (4) Tan HT, Sugita K, Akdis CA et al. *Novel for the treatment of allergic diseases and asthma*. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16(10):70.
- (5) McGregor MC, Krings JG, Nair P et al. *Role of Biologics in Asthma*. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 199(4):433-445.
- (6) Lanier B, Bridges T, Kulus M et al. *Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(6):1210-6.
- (7) Brodlie M, McKean M, Moss S et al. *The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma*. Arch Dis Child, 2012 Jul;97(7):604-9.
- (8) Licari A, Castagnoli R, Denicolò C et al. *Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience. Omalizumab in Childhood Asthma Italian Study Group*. Curr Respir Med Rev. 2017;13(1):36-42.
- (9) Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F et al. *Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma*. Front Physiol. 2019; 17;10:1514.
- (10) Tenero L, Arturi E, Piazza M, et al. *Anti-IL-5 in pediatric allergic diseases*. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Nov;31 Suppl 26:14-16.
- (11) Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. *Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2012;380(9842):651-9.
- (12) Bel EH, Wenzel E, Thompson PJ et al. *Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma*. N Engl J Med. 2014;371(13):1189-97.
- (13) Gupta A, Masanori I, Geng B et al. *Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype*. J Allergy Clin Immunol 2019;144(5):1336-1342.e7.
- (14) Sabogal-Piñeros YS, Bal SM, van de Pol MA et al. *Anti-IL-5 in Mild Asthma Alters Rhinovirus-induced Macrophage, B-Cell, and Neutrophil Responses (MATERIAL). A Placebo-controlled, Double-Blind Study*. Am J Respir Crit Care Med 2019 Feb 15;199(4):508-517.
- (15) Wenzel S, Castro M, Corren J et al. *Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial*. Lancet 2016;388(10039):31-44.
- (16) Rabe KF, Nair P, Brusselle G. *Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma*. N Engl J Med. 2018;378(26):2475-2485.
- (17) Maspero J, Fitzgerald M, Pavord I et al. *Dupilumab reduces severe exacerbation rate and improves lung function in adolescent patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: from the liberty asthma quest study*. Chest Journal, 2018; 154 (4): 25A-27A
- (18) Busse WW, Maspero JF, Lu Y et al. *Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Nov;125(5):565-576.e1.
- (19) Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. *Clinical phenotypes in asthma during childhood*. Clin Exp Allergy 2017;47(7):848-855.

- (20) Licari A, Castagnoli R, Marseglia A et al. *Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents*. *Paediatr Drugs*. 2020;22(3):295-310.
- (21) Bush A. *Which Child with Asthma is a Candidate for Biological Therapies?* *J Clin Med*. 2020;9(4):1237.
- (22) Just J, Deschildre A, Lejeune S et al. *New perspectives of childhood asthma treatment with biologics*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(2):159-171.



# Scelte Nutrizionali e Salute Respiratoria

## Nutritional Choices and Respiratory Health

Andrea Puma<sup>1</sup>, Luca Pecoraro<sup>2,3</sup>, Giorgio Piacentini<sup>4</sup>, Angelo Pietrobelli<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Verona – Verona.

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina, Università di Verona – Verona.

<sup>3</sup> Pediatria, ASST Mantova – Mantova.

<sup>4</sup> Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona.

<sup>5</sup> Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, LA, USA.

**Corrispondenza:** Angelo Pietrobelli **e-mail:** angelo.pietrobelli@univr.it

**Riassunto:** Gli stimoli e le influenze ambientali che il bambino riceve durante i primi 1000 giorni di vita, periodo di tempo che intercorre tra il concepimento e il secondo anno di vita, sono in grado di influenzare lo sviluppo futuro dell'individuo e il suo stato di salute in età adulta. Le abitudini alimentari del bambino nei suoi primi 1000 giorni rappresentano una significativa componente ambientale e contribuiscono significativamente all'insorgenza di numerose patologie, comprese le malattie respiratorie, in particolare quelle connotate da un pattern infiammatorio e allergico, come ad esempio l'asma. Un'alimentazione equilibrata è quindi fondamentale in tutte le epoche della vita, a partire dall'epoca fetale. Modelli alimentari materni insalubri durante la gravidanza, come la malnutrizione o una dieta sbilanciata ricca in glucidi e grassi, possono provocare un'alterazione dello sviluppo polmonare fetale, con un incremento del rischio di disturbi respiratori. L'allattamento al seno protegge il bambino dallo sviluppo di infezioni, comprese quelle respiratorie, mentre il suo ruolo nell'insorgenza e progressione di patologie allergiche non è ancora del tutto chiaro. Durante lo svezzamento l'introduzione precoce di alimenti potenzialmente allergizzanti, in soggetti predisposti a sviluppare atopia, potrebbe favorire la tolleranza alimentare, riducendo il rischio di sviluppare atopia e il successivo instaurarsi della marcia atopica. Nei bambini la dieta mediterranea svolge un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di atopia, *wheezing* e asma. Appare quindi chiaro che una dieta bilanciata e le buone abitudini alimentari sono un aiuto indispensabile per ridurre al minimo il rischio di sviluppare malattie respiratorie fin dai primi periodi della vita.

**Parole chiave:** nutrizione, abitudini alimentari, patologie respiratorie, asma, pediatria

**Summary:** The environmental influences that the child receives during the first 1000 days of life, the time period between conception and the second year of life, are able to influence the future development of the individual and his state of health in adulthood. The child's dietary pattern in his first 1000 days represents a significant environmental component and significantly contribute to the onset of numerous diseases, including respiratory diseases, in particular those characterized by an inflammatory and allergic pattern, such as asthma. A balanced diet is therefore essential in all periods of life, starting from the fetal period. Unhealthy maternal eating patterns during pregnancy, both malnutrition and an unbalanced diet rich in carbohydrates and fats, can cause an alteration of fetal lung development, with an increased risk of respiratory disorders. Breastfeeding protects the child from the development of infections, including respiratory infections, while its role in the onset and progression of allergic diseases is not yet fully understood. During weaning, the early introduction of potentially allergenic foods in subjects predisposed to develop atopy could promote food tolerance, reducing the risk of developing atopy and the subsequent onset of atopic march. In children, the Mediterranean diet plays a protective role against the development of atopy, wheezing and asthma. It is therefore clear that a balanced diet and good eating habits are an indispensable help to minimize the risk of developing respiratory diseases from the earliest periods of life.

**Keywords:** nutrition, dietary patterns, respiratory disease, asthma, pediatric

## INTRODUZIONE

“Lasciate che il cibo sia la vostra medicina e la vostra medicina sia il cibo”. Tale affermazione che mostra una connotazione attuale è stata pronunciata da Ippocrate circa 2500 anni fa (1). Questa geniale intuizione, che evidenzia l'associazione tra scelte nutrizionali e salute, sia in generale che specificatamente respiratoria, si è progressivamente consolidata nel tempo. In particolare, l'alimentazione sembrerebbe influenzare l'insorgenza delle malattie respiratorie

e in particolar modo delle malattie allergiche già a partire dalla vita fetale e durante i primi anni di vita. David Barker, medico ed epidemiologo inglese, osservò che nelle regioni di Inghilterra e Galles con basso livello socioeconomico, si registrava il tasso di mortalità più elevato per malattie cardiovascolari (2). Ad un'analisi più approfondita, Barker notò una correlazione geografica tra la mortalità infantile nel periodo 1921-1925 e il tasso di mortalità per infarto del miocardio tra il 1968-78, dimostrando come il tipo di alimentazione durante il periodo prenatale, nelle prime epoche di vita e nell'infanzia potesse influenzare lo sviluppo di malattie in età adulta (2). In studi successivi, Barker dimostrò che quanto più basso era il peso alla nascita, tanto maggiore era il tasso di mortalità per sviluppo di diabete tipo 2, insulino resistenza e patologia cardiovascolare in età adulta (3, 4).

Tali riscontri hanno permesso a Barker di formulare la teoria che l'origine e lo sviluppo delle malattie in età adulta fosse correlata ai primi 1000 giorni di vita di un individuo (3, 4, 5). Durante questo periodo, gli stimoli ambientali che il bambino riceve sono in grado di influenzare lo sviluppo futuro dell'individuo e il suo stato di salute (5). In altre parole, stimoli o insulti precoci a cui è esposto il feto possono condizionare, mediante modificazioni epigenetiche, la programmazione fenotipica dell'individuo, influenzandone lo sviluppo e la predisposizione a sviluppare malattie (5, 6). Le abitudini alimentari rappresentano una significativa componente ambientale del bambino nei suoi primi 1000 giorni e contribuiscono significativamente all'insorgenza e alla progressione di numerose patologie, comprese le malattie respiratorie, in particolare quelle connotate da un pattern infiammatorio e allergico, come ad esempio l'asma (6). Appare quindi evidente come un'alimentazione equilibrata sia fondamentale in tutte le epoche della vita, a partire dall'epoca fetale (7).

## PERIODO FETALE

La malnutrizione materna durante la gravidanza influisce negativamente sulla crescita fetale ed è causa di ritardo di crescita intrauterina (IUGR) nella seconda metà della gravidanza, periodo importantissimo per il corretto sviluppo polmonare (8). In questa fase la restrizione di crescita intrauterina può interferire con lo sviluppo di acini e alveoli polmonari, influenzando lo sviluppo dei bronchi e del parenchima polmonare (8).

A partire dall'ipotesi di Barker, sono stati condotti numerosi studi (9, 10, 11) che dimostrano come lo stile di vita e la corretta alimentazione materna durante la gravidanza possono influenzare non solo lo sviluppo fetale ma anche e soprattutto la crescita e lo stato di salute dell'individuo nelle fasi successive di vita (9, 10, 11). Modelli alimentari ricchi di frutta e verdura sono associati ad una riduzione significativa del rischio di sviluppare rinite allergica nel bambino, in particolar modo grazie all'apporto di vitamine E ed A contenute in tali alimenti (9). Al contrario, una dieta ricca in grassi insaturi durante la gravidanza sembra contribuire ad un ritardo nello sviluppo polmonare e ad una ridotta sintesi di surfactante polmonare (10). Un recente studio ha dimostrato che un elevato *intake* glucidico in gravidanza è correlato ad un aumentato rischio di sviluppare atopia e asma atopico (11). Bédard e collaboratori sottolineano che una dieta ricca in zuccheri, in particolare fruttosio, potrebbe favorire lo stato proinfiammatorio, modulando la risposta immunitaria verso l'attivazione dei linfociti T *helper* tipo 2 (Th2) e promuovendo in tal modo l'infiammazione allergica (11). L'assunzione in gravidanza di alcuni micronutrienti, come vitamina D, vitamina E e zinco, sembrerebbe svolgere un ruolo protettivo contro lo sviluppo di patologie respiratorie e allergiche (9). In tale contesto, è necessario sottolineare il ruolo protettivo svolto dalla vitamina D (12). Essa esercita numerose funzioni durante lo sviluppo fetale: è infatti coinvolta nello sviluppo di ossa, sistema immunitario, encefalo e svolge un importante ruolo di regolatore della crescita e dello sviluppo del sistema respiratorio (13). Vereen e collaboratori hanno dimostrato che i livelli materni di vitamina D durante il secondo trimestre di gravidanza sono correlati con lo sviluppo di *wheezing* nei bambini nei primi tre anni di vita (14). Inoltre, il rischio di sviluppare *wheezing* appare significativamente maggiore nei bambini nati da madri con ridotti livelli di vitamina D (14). Tali

evidenze sono confermate da una metanalisi condotta da Feng e collaboratori, che dimostra che l'esposizione a elevati livelli di vitamina D in utero è inversamente associata con il rischio di sviluppare *wheezing* e asma durante l'infanzia (15). Allo stesso tempo però, Litonjua e colleghi, hanno dimostrato che una supplementazione di vitamina D in gravidanza non è associata ad una diminuzione del rischio di sviluppo di asma nel bambino (16).

## PRIMA INFANZIA

Durante i primi mesi di vita, l'alimento che si correla con le influenze ambientali-alimentari più importante è rappresentato dal latte materno. Oltre al ben noto ruolo nutrizionale, il latte materno esplica innumerevoli effetti funzionali, tra i quali la protezione dalle infezioni e la regolazione del sistema immunitario (17). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'allattamento al seno esclusivo fino ai sei mesi di età (17). Inoltre con l'introduzione degli alimenti complementari, raccomanda l'allattamento al seno fino all'età di due anni e oltre (17). Il latte materno svolge un ruolo di protezione nei confronti dello sviluppo di infezioni gastrointestinali e respiratorie; contiene infatti sostanze in grado di neutralizzare numerosi patogeni, quali lisozima, lattoferrina e immunoglobuline A e G (17). Nell'ambito delle infezioni respiratorie, è dimostrato che l'allattamento al seno riduce il rischio di infezioni del tratto respiratorio (17, 18). Una recente *review* dell'American Academy of Pediatrics riporta che i bambini allattati al seno in modo esclusivo per almeno 4 mesi presentano una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per infezioni del tratto respiratorio inferiore (18). Inoltre, l'allattamento esclusivo al seno nei primi 4 mesi di vita è associato ad una significativa riduzione della severità (valutata come durata dell'ospedalizzazione e fabbisogno di ossigeno) della bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) (18, 19). Il latte materno svolge inoltre la funzione di regolazione della risposta immunitaria mediata da alcuni componenti ad attività immunomodulante tra i quali glicoproteine e sieroproteine, immunoglobuline e citochine anti-infiammatorie (19). Per queste sue funzioni, numerosi studi hanno analizzato la correlazione tra allattamento al seno esclusivo e protezione dallo sviluppo di patologia allergica (9, 19). Nonostante alcune evidenze scientifiche suggeriscano il possibile ruolo protettivo dell'allattamento al seno nei confronti della rinite allergica (9, 20), le evidenze riguardo il suo possibile effetto protettivo nell'insorgenza di dermatite atopica, *wheezing* e asma sono discordanti e ad oggi non conclusive (9).

Durante il divezzamento, il lattante passa da un'alimentazione esclusivamente latte ad un'alimentazione semi-solida e poi solida, caratterizzata dalla progressiva introduzione dei cosiddetti "alimenti complementari", cioè alimenti diversi dal latte. Il ruolo dell'introduzione degli "alimenti complementari" nello sviluppo di patologie allergiche è da tempo materia di discussione (9). Sebbene un tempo si pensasse che l'introduzione precoce di alimenti fosse associata allo sviluppo di patologie allergiche, oggi, al contrario, la comunità scientifica si interroga se l'introduzione precoce di alimenti altamente allergizzanti dopo almeno 4 mesi di allattamento al seno esclusivo possa ridurre, mediante induzione della tolleranza alimentare, il rischio di sviluppare patologia allergica (9, 21). È stato dimostrato che l'introduzione precoce di alimenti potenzialmente allergizzanti in soggetti predisposti a sviluppare una condizione di atopia, favorisca la tolleranza alimentare, riducendo il rischio di sviluppare atopia e il successivo instaurarsi della marcia atopica (21). Inoltre, una dieta diversificata sembra influire l'eventuale futura comparsa di patologia allergica (21). Nello specifico, bambini con una dieta varia nel primo anno di vita presentano un rischio inferiore di sviluppare eczema atopico rispetto ai bambini con una dieta poco diversificata (21). Inoltre in bambini con sintomi precoci di eczema atopico, a quelli cui veniva somministrata una dieta maggiormente diversificata presentavano minor rischio di sviluppare sensibilizzazione allergica agli aero-allergeni (21).

## SECONDA E TERZA INFANZIA

La dieta mediterranea caratterizzata da elevato consumo di frutta e verdura, legumi e cereali integrali e da scarsa assunzione di acidi grassi saturi, carne, soprattutto rossa, e prodotti caseari è stata associata alla prevenzione della patologia cardiovascolare e metabolica (9, 22). Nei bambini l'aderenza a tale stile alimentare è stata associata alla protezione nei confronti dello sviluppo di atopia, *wheezing* e asma (9). Al contrario, l'adozione di regimi alimentari scorretti, quali la dieta occidentale, caratterizzata da elevato consumo di cereali raffinati, carne rossa, grassi saturi e dolci, si associa a un maggiore rischio di asma, *wheezing* e iper-reattività bronchiale (22).

La corretta assunzione di numerosi micronutrienti e vitamine, tra i quali vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, flavonoidi, carotenoidi, ferro, zinco e selenio avrebbe un importante ruolo nella protezione del tratto respiratorio (22). In particolare, la vitamina C, la vitamina E, i flavonoidi e i carotenoidi, contenuti in frutta e verdura sortiscono un effetto anti-infiammatorio e antiossidante, interagendo con i fattori di trascrizione NF- $\kappa$ B e Nrf-2 e proteggendo le vie aeree dallo stress ossidativo e dall'insorgenza di malattie respiratorie (22, 23).

Importante è il ruolo che la vitamina D svolgerebbe nello sviluppo di patologia respiratoria ed allergica. La vitamina D infatti, non è implicata soltanto nella regolazione dell'omeostasi e del metabolismo del calcio, ma sembrerebbe svolgere un importante ruolo di immunomodulazione (13, 14). I recettori della vitamina D sono stati infatti identificati su una gran varietà di cellule coinvolte nella risposta immunitaria, tra le quali: linfociti B e T, macrofagi e cellule dendritiche (13, 14). In particolare la vitamina D esercita una funzione di inibizione dei linfociti T e della risposta Th1 e promuove l'attivazione dei linfociti T-regolatori (13, 14). Diversi studi hanno dimostrato che la vitamina D svolge un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo e progressione di patologie respiratorie, quali le infezioni del tratto respiratorio e l'asma (13). Nei bambini affetti da asma, l'ipovitaminosi D si associa ad un aumento della frequenza delle esacerbazioni e ad un maggior ricorso all'utilizzo di corticosteroidi (13). Un recente studio condotto da Maatta e colleghi, ha dimostrato che tra i bambini con infezioni respiratorie ricorrenti, in quelli con eosinofilia e iper-responsività delle vie aeree si riscontravano livelli di vitamina D più bassi (13-15).

Ferro e zinco rappresentano micronutrienti importanti per il corretto funzionamento del sistema immunitario (22). In particolare, lo zinco, inibendo la replicazione virale e l'adesione intracellulare e potenziando l'immunità di mucosa, potrebbe avere un ruolo protettivo nelle comuni infezioni delle vie aeree superiori (22). Un trial clinico controllato randomizzato condotto in un paese con scarse condizioni socioeconomiche, il Bangladesh, su bambini affetti da polmonite ha dimostrato che la supplementazione di zinco riduce la durata dell'ospedalizzazione e, riducendo l'esposizione agli antibiotici, potrebbe diminuire lo sviluppo di batteri multi-resistenti e di effetti collaterali (22). Tuttavia nei paesi industrializzati, in cui la carenza di zinco è rara, la supplementazione di tale micronutriente non trova indicazione (24).

## CONCLUSIONI

Scelte nutrizionali corrette nei primi 1000 giorni di vita hanno un forte impatto sullo stato di salute dell'individuo, sia in generale che specificatamente nell'ambito della salute respiratoria. L'adozione di una dieta equilibrata con un adeguato apporto di macro e micronutrienti già nella donna in gravidanza e quindi nel bambino nei primi anni di vita possono ridurre l'insorgenza e la progressione di malattie respiratorie, in particolare quelle a carattere infiammatorio ed allergico. Quindi una "dieta bilanciata", ricca di frutta, verdura e pesce, riduce il rischio di sviluppare malattie dell'apparato respiratorio. La dieta mediterranea risponde a tali caratteristiche ed è stato dimostrato che è in grado di ridurre l'insorgenza e la progressione di alcune patologie e tra queste quelle respiratorie, in particolar modo l'asma (25).



## BIBLIOGRAFIA

- (1) Schiefsky, M. (2018). *Hippocrates On Ancient Medicine*. Leiden, The Netherlands: Brill.
- (2) Barker DJ, Osmond C. *Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales*. *Lancet*. 1986 May 10;1(8489):1077-81.
- (3) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. *Weight in infancy and death from ischaemic heart disease*. *Lancet*. 1989 Sep 9;2(8663):577-80.
- (4) Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, et al. *The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life*. *BMJ*. 1993 Feb 13;306(6875):422-6.
- (5) Barker DJ. *The origins of the developmental origins theory*. *J Intern Med*. 2007 May;261(5):412-7.
- (6) Pietrobelli A, Agosti M; MeNu Group. *Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science*. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Dec 1;14(12):1491.
- (7) Pietrobelli A, Agosti M, Zuccotti G, et al. *Putting the Barker Theory into the Future: Time to Act on Preventing Pediatric Obesity*. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Nov 17;13(11):1151.
- (8) Briana DD, Malamitsi-Puchner A. *Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function*. *Paediatr Respir Rev*. 2013 Dec;14(4):256-62.
- (9) Julia V, Macia L, Dombrowicz D. *The impact of diet on asthma and allergic diseases*. *Nat Rev Immunol*. 2015 May;15(5):308-22.
- (10) Arigliani M, Spinelli AM, Liguoro I, et al. *Nutrition and Lung Growth*. *Nutrients*. 2018 Jul 18;10(7):919.
- (11) Bédard A, Northstone K, Henderson AJ, et al. *Maternal intake of sugar during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes*. *Eur Respir J*. 2017 Jul 5;50(1):1700073.
- (12) Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, et al. *Vitamin D: Daily vs. Monthly Use in Children and Elderly-What Is Going On?* *Nutrients*. 2017 Jun 24;9(7):652.
- (13) Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. *The Role of Vitamin D in Pediatric Asthma*. *Ann Pediatr Child Health*. 2015;3(1):1032.
- (14) Vereen S, Kocak M, Potukuchi PK, et al. *The association of maternal prenatal vitamin D levels and child current wheeze*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jan;120(1):98-99.
- (15) Feng H, Xun P, Pike K, et al. *In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies*. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 May;139(5):1508-1517.
- (16) Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. *Six-years follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction*. *N Engl J Med* 2020; 382(6):525-33.
- (17) *Report of the Expert Consultation on the optimal duration of exclusive breastfeeding, Geneva, 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.09, WHO/FCH/CAH/01.24).
- (18) American Academy of Pediatrics (AAP). *Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk*. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e827-41.
- (19) Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. *Epigenetic effects of human breast milk*. *Nutrients*. 2014 Apr 24;6(4):1711-24.
- (20) Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, et al. *Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis*. *Acta Paediatr*. 2015 Dec;104(467):38-53.
- (21) Markevych I, Standl M, Lehmann I, et al. *Food diversity during the first year of life and allergic diseases until 15 years*. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;140(6):1751-1754.e4.
- (22) Berthon BS, Wood LG. *Nutrition and respiratory health--feature review*. *Nutrients*. 2015 Mar 5;7(3):1618-43.
- (23) Iddir M, Brito A, Dingo G, et al. *Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis*. *Nutrients*.



2020 May 27;12(6):1562.

- (24) Krebs NF. *Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice*. Ann Nutr Metab. 2013;62 Suppl 1:19-29.
- (25) Pereira-da-Silva L, Rêgo C, Pietrobelli A. *The Diet of Preschool Children in the Mediterranean Countries of the European Union: A Systematic Review*. Int J Environ Res Public Health. 2016 Jun 8;13(6):572.

# Nuovi aspetti pratici nella nebulizzazione

*New practical aspects of nebulization*

**Velia Malizia<sup>1</sup>, Giuliana Ferrante<sup>2</sup>, Salvatore Fasola<sup>1</sup>, Laura Montalbano<sup>1</sup>, Giovanna Cilluffo<sup>1</sup>, Stefania La Grutta<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo

**Corrispondenza:** Velia Malizia **e-mail:** velia.malizia@irib.cnr.it

**Riassunto:** La terapia inalatoria ha un ruolo centrale nel trattamento delle malattie respiratorie infantili. I nuovi *device* inalatori consentono un trattamento diretto sull'organo bersaglio ottenendo concentrazioni elevate della quantità di farmaco inalato direttamente nelle vie aeree del bambino, minimizzando gli effetti avversi secondari all'assorbimento sistemico del farmaco. L'innovazione della tecnologia dei nebulizzatori offre potenziali vantaggi, sia per il medico che per i pazienti, consentendo di ottenere la massima efficacia della scelta terapeutica. Il crescente numero di *device* oggi sul mercato, fornisce al medico l'opportunità di scegliere il dispositivo più appropriato al singolo caso da trattare. La terapia inalatoria è altamente efficace ma estremamente inefficiente se la scelta del dispositivo non è appropriata al paziente da trattare e se la tecnica di inalazione non viene eseguita correttamente. La scelta del *device* deve quindi tener conto dell'età, della situazione clinica e delle preferenze del paziente. Educare i pazienti all'utilizzo appropriato dei dispositivi di terapia inalatoria ha un ruolo chiave per migliorare la *compliance* ed il successo della terapia.

**Parole chiave:** terapia inalatoria, aerosol, *devices*, malattie respiratorie

**Summary:** Inhalation therapy plays a central role in the treatment of childhood respiratory diseases. The new inhalation devices for children allow a direct treatment on the target organ, obtaining high concentrations of the drug inhaled directly on the child's airways, thus minimizing the adverse secondary effects due to the systemic absorption of the drug. The innovation in nebulizer technology offers potential advantages both for the clinician and for the patients, allowing to obtain the maximum effect from the therapeutic choice. The growing number of devices on the market today gives to the clinician the opportunity to choose the most appropriate device for each case. Inhalation therapy is highly effective but highly inefficient if the device is not appropriate to the child's needs and if the inhalation technique is not performed correctly. The choice of the device must therefore take into account patient's age, clinical data, and preferences. Educating patients in the appropriate use of inhalation therapy devices play a key role in improving inhalation technique and therapeutic compliance.

**Keywords:** inhalation therapy, aerosols, devices, respiratory diseases

## INTRODUZIONE

Le malattie respiratorie acute e croniche sono le patologie più frequenti in età pediatrica e sono causa di un notevole onere sanitario ed economico per la collettività (1). Le malattie delle vie aeree superiori e inferiori condividono in parte i meccanismi patogenetici e frequentemente si presentano simultaneamente nello stesso paziente. La co-morbilità delle vie aeree superiori e inferiori è stata anche definita "*United Airway Disease*" (UAD) (2). Il trattamento di prima scelta dell'infiammazione delle vie aeree include i corticosteroidi sia per le vie aeree superiori che per le aeree inferiori, oltre all'aggiunta di farmaci al bisogno, come i  $\beta_2$  agonisti e gli anticolinergici, rispettivamente per le vie aeree inferiori e superiori (3).

Oggi sono disponibili diversi dispositivi per l'inalazione dei farmaci e la loro deposizione mirata a livello delle vie aeree. Questi dispositivi includono tre categorie di *device*: i nebulizzatori, gli inalatori pressurizzati (*pressurized metered-dose inhalers*, pMDIs) e gli inalatori di polvere secca (*dry-powder inhaler*, DPI) (4). Il crescente numero di *device* disponibili richiede che il personale medico abbia una buona conoscenza della loro funzionalità e della tecnica di utilizzo da parte del paziente, allo scopo di operare la scelta più adatta al caso da trattare e per addestrare i pazienti al loro uso corretto.

## PULIRE IL NASO: PERCHÉ E COME FARE

La terapia inalatoria è indicata a qualsiasi età ed in tutte le patologie respiratorie delle alte e basse vie aeree. La congestione nasale nell'infanzia è sintomo di patologie respiratorie sia di natura virale che allergica; è caratterizzata dall'infiammazione della mucosa, dalla riduzione della *clearance* muco-ciliare e dall'accumulo di secrezioni che ostruiscono il naso. La congestione nasale ha un notevole impatto sulla qualità di vita e può causare disturbi del sonno e dell'alimentazione. L'aspirazione e l'irrigazione nasale giocano un ruolo importante nel liberare il naso dall'eccesso di muco conseguente alla congestione della mucosa, con notevoli effetti positivi sulla respirazione, sul sonno e sulla qualità della vita (5). I risultati del lavoro di Moschino et al., condotto su 40 bambini di età <12 mesi affetti da bronchiolite, hanno mostrato che dopo 8 minuti dall'aspirazione nasale superficiale si ottiene un aumento significativo della saturazione di ossigeno ( $SpO_2$ ), da  $\geq 88\%$  a  $\leq 96\%SpO_2$  (6). L'irrigazione nasale svolge un ruolo importante anche nella gestione delle riniti allergiche. Infatti, un recente lavoro in bambini di 6-13 anni affetti da rinite allergica stagionale ha valutato l'effetto di 21 giorni di terapia con soluzione salina ipertonica vs soluzione salina, evidenziando nei trattati un miglioramento significativo dei sintomi (rinorrea, prurito nasale e starnuti) (7). Inoltre, nel confronto di efficacia dei due trattamenti sulla citologia nasale, nei bambini trattati con soluzione ipertonica si è osservata una riduzione significativa della conta nasale dei neutrofili e degli eosinofili. Sebbene l'aspirazione e l'irrigazione nasale abbiano mostrato efficacia e sicurezza, ancora oggi l'irrigazione nasale di soluzione fisiologica con siringa, pur essendo un metodo economico, è certamente poco sicuro e fastidioso per il bambino e richiede un addestramento dei genitori per la sua corretta esecuzione.

L'uso dei nuovi dispositivi disponibili per la terapia inalatoria ha migliorato le procedure di erogazione dei farmaci, l'aderenza alla terapia e l'efficacia dei trattamenti. Vi sono oggi in commercio apparecchi nebulizzatori pneumatici integrati con l'aspiratore nasale che migliorano l'efficacia della tecnica di aspirazione. L'utilizzo di questi apparecchi è particolarmente consigliato nei bambini piccoli in quanto sono in grado di pulire, in modo delicato, le cavità nasali del bambino: l'aria compressa generata dalla pompa del compressore, passando attraverso una strozzatura, grazie all'effetto Venturi, crea un vuoto che delicatamente aspira il muco nella camera di raccolta. Inoltre, vi sono in commercio apparecchi che possono essere utilizzati contemporaneamente per il trattamento delle malattie delle vie aeree superiori e inferiori, permettendo ai pazienti con UAD di ricevere una terapia locale con lo stesso nebulizzatore. Sappiamo che il valore del Diametro Aerodinamico Mediano di Massa (*Mass Median Aerodynamic Diameter*, MMAD) indica la dimensione delle particelle di aerosol e che tanto minore è la grandezza delle particelle di aerosol tanto maggiore è la loro possibilità di raggiungere le vie aeree più distali. Le particelle con MMAD compreso tra 3 e 5  $\mu m$  sono utilizzate per il trattamento delle vie aeree inferiori, mentre le particelle con MMAD 7,5-10  $\mu m$  sono utili per il trattamento delle vie superiori. Questi nuovi dispositivi sono in grado di selezionare le dimensioni delle particelle di aerosol, risultando utili per eseguire una terapia mirata alle alte o alle basse vie aeree (8).

## ASPETTI TECNICI DELLA TERAPIA INALATORIA

La somministrazione di farmaci e sostanze per via inalatoria ha un ruolo centrale nel trattamento delle malattie respiratorie infantili. La terapia inalatoria consente di trattare direttamente l'organo bersaglio evitando la somministrazione sistemica con i conseguenti possibili effetti collaterali. Essa, inoltre, permette di ottenere rapidamente elevate concentrazioni del farmaco nelle vie aeree utilizzando dosaggi più bassi rispetto alla terapia orale o parenterale. Nonostante gli innumerevoli vantaggi, la dose reale di farmaco che si deposita nelle vie aeree, in genere non superiore al 10% della dose somministrata, ne costituisce il principale svantaggio.

Quando si usano farmaci per via inalatoria è opportuno definire un piano terapeutico in considerazione della patologia, dell'età, delle esigenze e delle preferenze del paziente. Nel trattamento delle malattie respiratorie infantili con farmaci somministrati per aerosol si possono

scegliere 3 tipi di dispositivi: nebulizzatori, DPI e pMDIs (4). Ogni dispositivo presenta vantaggi e svantaggi da considerare nella scelta e in relazione al paziente e alla patologia da trattare. I nebulizzatori possono essere utilizzati a qualsiasi età, per malattie di ogni grado di severità ed anche in fase acuta e in ambiente ospedaliero. Esistono diversi tipi di nebulizzatori: a) nebulizzatore a getto pneumatico ad uscita costante; b) nebulizzatore a getto potenziato; c) nebulizzatore a getto attivato dal respiro. In dettaglio, i primi, sono gli apparecchi per aerosol tradizionali, nei quali la quantità di aerosol erogata è identica in inspirazione ed espirazione; i secondi, erogano una quantità di aerosol superiore nella fase inspiratoria rispetto alla quantità espiratoria, e ciò permette di ottenere rapidamente elevate concentrazioni del farmaco nelle vie aeree; i terzi, sviluppano una completa erogazione della quantità di aerosol nella fase inspiratoria, ottimizzando la concentrazione di farmaco che si deposita nelle vie aeree e riducendo il tempo del trattamento (9).

Un'innovazione nella terapia inalatoria è costituita dal nebulizzatore ultrasonico in grado di produrre un aerosol di tipo *mesh* in cui le vibrazioni generate per effetto piezoelettrico sono trasferite ad una campana di risonanza che crea una tensione superficiale e spinge il fluido attraverso un filtro microforato (6000 fori microscopici di 3 µm di diametro), cioè il *mesh*; da qui viene rilasciato l'aerosol con il supporto di un elemento vibrante in titanio che oscilla ad alta frequenza per garantire un flusso di aria regolabile. La somministrazione del farmaco con il nebulizzatore a rete vibrante è 2-4 volte maggiore rispetto al nebulizzatore a getto. Questa tecnologia offre uno stretto controllo della dimensione delle particelle favorendo il raggiungimento delle vie aeree più distali con scarsa deposizione nell'orofaringe e ridotti effetti collaterali. Il dispositivo non surriscalda la soluzione da nebulizzare ed è molto silenzioso perché non contiene un compressore. Inoltre, la portabilità e la rapidità dei tempi per la nebulizzazione del farmaco costituiscono indubbi vantaggi, con potenziali effetti positivi sulla *compliance* alla terapia aerosolica. I principali svantaggi sono il prezzo elevato e la dipendenza dalle caratteristiche dei fluidi; questi nebulizzatori, infatti, possono essere inadatti per fluidi viscosi (10-11).

I DPI e i pMDIs sono i mezzi più comuni di somministrazione dei farmaci per via aerosolica. I DPI sono dispositivi efficienti, tascabili e non richiedono alcuna manutenzione o fonte esterna di energia per erogare il farmaco. I principali vantaggi sono dovuti al fatto che i DPI si attivano quando il paziente inspira e non è richiesta coordinazione mano-respiro. Riguardo gli svantaggi, occorre ricordare che molti DPI non sono adatti ai bambini di età <6 anni. Inoltre, la maggior parte dei bambini <8 anni, in caso di dispnea grave, non è in grado di generare un flusso inspiratorio di 60 L/min, necessario per ottenere un'inalazione efficace del farmaco. Per gli steroidi inalatori, infatti, la massa e la distribuzione delle particelle sono flusso-dipendente (*range* di 30-60 L/min) (9).

I pMDIs sono dispositivi di piccole dimensioni, portabili e poco costosi. I pMDIs hanno capacità multidose e per il loro corretto utilizzo è richiesta una buona coordinazione tra inspirazione ed erogazione del farmaco. Gli svantaggi principali sono la mancanza di un contatore della dose e l'elevata deposizione del farmaco sull'orofaringe che necessita un successivo risciacquo dopo l'inalazione (12-13). I distanziatori utilizzati con i pMDIs compensano la difficoltà nella procedura di inalazione, diminuiscono la deposizione di farmaco nel cavo orofaringeo e aumentano la concentrazione di farmaco nelle basse vie aeree. Il distanziatore è un dispositivo che facilita l'erogazione dei farmaci attraverso i pMDIs. Esistono differenti tipi di distanziatore, diversi sia per volume (grande/piccolo) che per il materiale utilizzato (plastica/metallo). Nella scelta del distanziatore è importante considerarne il volume, che va differenziato secondo le diverse fasce di età. Infatti, non appena la nuvola dell'aerosol viene rilasciata dai pMDIs, le particelle iniziano a sedimentarsi sulle pareti del distanziatore per effetto della forza gravitazionale, determinando una riduzione della quantità di farmaco disponibile. Inoltre, è importante conoscere il materiale con cui è costruito il distanziatore, in quanto il ritardo tra l'erogazione della dose dalla bomboletta e l'effettiva inalazione può essere influenzato dal materiale, riducendo così la dose di farmaco che arriva nelle basse vie respiratorie; questo effetto è maggiore quando si utilizza un distanziatore di plastica a causa delle cariche elettrostatiche presenti lungo le pareti (14)

Esistono sul mercato numerosi *device* per la terapia inalatoria, ciascuno con le proprie specifiche di utilizzo e limitazioni. La Società Italiana di Pediatria (15) e le linee guida GINA per la gestione dell'asma (16) sottolineano l'importanza di scegliere il dispositivo di erogazione più adatto al singolo caso, tenendo conto dell'età del paziente. Tra 0 e 4 anni è preferibile l'utilizzo del nebulizzatore, anche se può essere considerato in alternativa l'uso del pMDI associato a distanziatore con maschera. Nei bambini di età  $\geq 4$  anni le indicazioni sono identiche, anche se possono essere utilizzati pMDIs pressurizzati ed il distanziatore con boccaglio. Nei bambini di età  $\geq 7$  anni possono essere presi in considerazione i DPI e i pMDIs attivati dal respiro.

Sebbene la terapia inalatoria sia altamente efficace, occorre segnalare che la stessa può essere altamente inefficiente nei neonati e nei bambini piccoli; in questi casi, il momento più idoneo per eseguire la terapia inalatoria è quando il bambino non piange e non si oppone al *device* (17). Durante il sonno non è indicato eseguire la terapia inalatoria, come si evidenzia dai risultati dello studio di Amirav, et al. (18) su 10 bambini di età inferiore a 12 mesi, nei quali il 32% della dose di farmaco nebulizzato emessa dal distanziatore si è ritrovata nelle vie aeree superiori rispetto alle modeste quantità giunte a livello polmonare (6.83% della dose nebulizzata). L'efficacia del trattamento inalatorio dipende anche dall'adeguata tenuta della maschera al viso del paziente e questo può costituire una criticità nei bambini di età  $< 2$  anni. Un altro elemento da considerare nella valutazione dell'efficacia della terapia inalatoria è l'abitudine dei bambini di fare uso del ciuccio. In tal senso, è stato valutato se l'uso del ciuccio e della maschera possano condizionare o meno la deposizione del farmaco. I risultati su dodici bambini di età  $< 12$  mesi, che usavano regolarmente il ciuccio, hanno evidenziato che la deposizione polmonare media durante la suzione utilizzando una maschera con ciuccio ( $1.6 \pm 0.5\%$  nel polmone destro), è simile a quella ottenuta con maschera convenzionale ( $1.7 \pm 0.9\%$ ,  $p=0.81$ ) (19). In conclusione, per rendere efficace la terapia inalatoria nel bambino piccolo è richiesto che il medico si attenga a queste indicazioni: scelta di idoneo dispositivo di erogazione, scelta del momento in cui eseguire la terapia e utilizzo di idonea mascherina (Tabella 1).

**Tab. 1:** Fattori che influenzano la scelta del dispositivo

<b>Fattori che influenzano la scelta del dispositivo:</b>
Malattia da trattare
Età del paziente
Farmaco da usare
Luogo dove eseguire la terapia (casa/ospedale/pronto soccorso)
Capacità del paziente a usare il dispositivo scelto
Momento in cui eseguire la terapia
Idoneo utilizzo della mascherina
Costo del dispositivo

## CONSIDERAZIONI CLINICHE NELLA SCELTA DEL MIGLIOR DEVICE PER IL PAZIENTE

Il grande vantaggio della terapia inalatoria è quello di poter raggiungere una maggiore concentrazione del farmaco, rispetto alla terapia orale o parenterale, direttamente nei vari distretti delle vie respiratorie (**Tabella 2**).

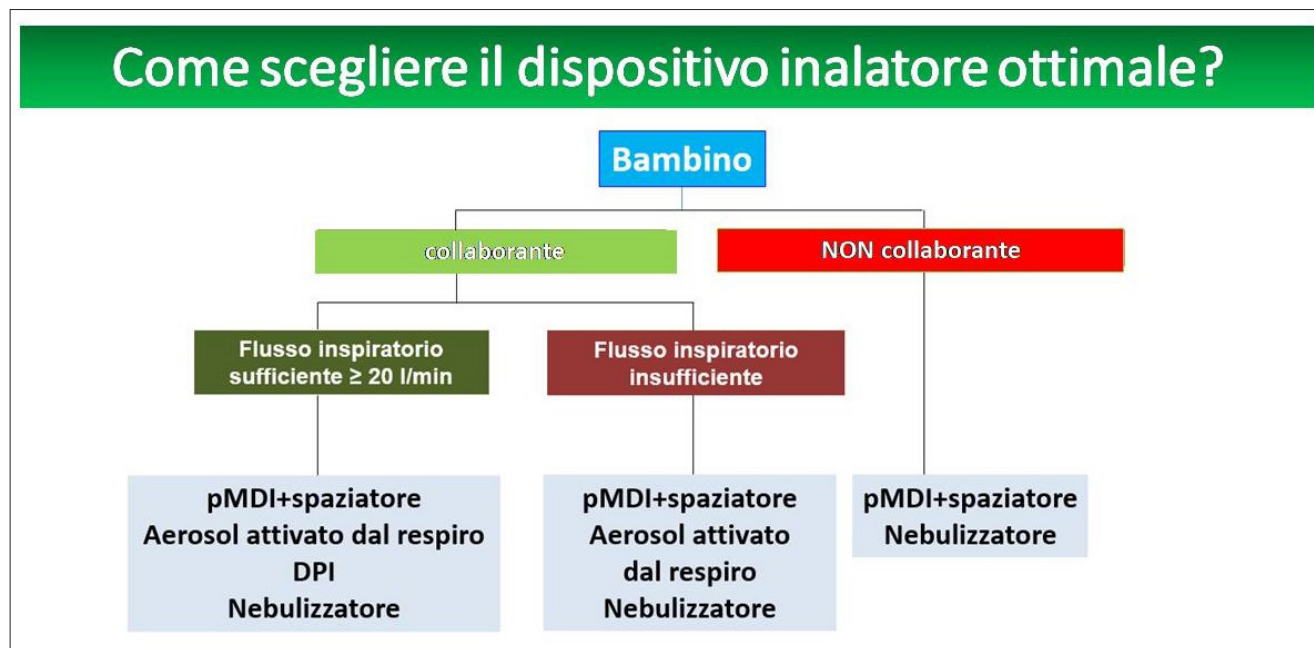
È essenziale per conseguire un risultato ottimale che la scelta del *device* sia fatta in base all'età del paziente, alla situazione clinica, alle sue esigenze, alle preferenze del paziente ed ai costi. Laddove l'età del bambino rende possibile l'inalazione con un flusso inspiratorio sufficiente di  $\geq 20$  l/min, vi è un'ampia scelta di utilizzo di *device* (pMDIs+distanziatore/aerosol attivato del respiro/DPI/nebulizzatore).

Se il paziente esegue una inalazione con un flusso inspiratorio insufficiente le scelte sui *device* si restringono, essendo sconsigliato l'uso dei DPI. Nel bambino capace di attivare una inalazione sufficiente, il nebulizzatore e l'uso dei pMDIs+distanziatore risultano le scelte elettive (20) (**Figura 1**).



**Tab. 2:** Vantaggi e svantaggi della terapia inalatoria

Vantaggi	Svantaggi
Trattamento diretto del distretto respiratorio	Dispersione del farmaco
Rapidità di azione	Difficoltà della corretta tecnica di utilizzo
Ridotta concentrazione sistemica del farmaco	Mancata conoscenza della concentrazione del farmaco nel distretto desiderato
Ridotti effetti collaterali	Difficoltà nel monitoraggio sull'utilizzo del dispositivo
Utilizzo combinato di farmaci diversi	Difficoltà della scelta del dispositivo da utilizzare

**Fig. 1:** Criteri per la scelta del dispositivo

La conferma che la corretta esecuzione della terapia inalatoria sia il requisito per l'efficacia della stessa è supportata da una recente meta-analisi che ha evidenziato come i risultati ottenuti da un farmaco somministrato da diversi tipi di erogatori siano equivalenti se gli stessi erogatori siano stati correttamente utilizzati (21). Pertanto è particolarmente importante che il personale medico abbia una conoscenza di base per addestrare i pazienti sul corretto uso dei dispositivi utilizzati nella terapia inalatoria.

## CONCLUSIONI

La terapia inalatoria ha un ruolo fondamentale nella gestione clinica delle patologie delle alte e basse vie respiratorie. L'innovazione raggiunta nella tecnologia dei nebulizzatori offre potenziali vantaggi sia per il medico che per i pazienti, al fine di ottenere la massima efficacia della scelta terapeutica. L'innovazione tecnologica ha infatti portato a un migliore rilascio del farmaco e ad una sua maggiore concentrazione nelle vie aeree; inoltre, la riduzione del tempo di esecuzione della terapia ha determinato una migliore aderenza al trattamento. L'innovazione nella terapia inalatoria deve includere inoltre la capacità di incrementare l'erogazione del farmaco riducendo gli sprechi e permettere la verifica periodica della corretta esecuzione della terapia ed il monitoraggio dell'aderenza al trattamento. Ulteriori valutazioni sulla efficacia e sulla sicurezza dei vari dispositivi utilizzati nella terapia inalatoria in età pediatrica sono ancora oggetto di approfondimento scientifico.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Ellwood P, Asher MI, Billo NE, et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J.* 2017; 49: 1601-1605.
- (2) Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67:91–98.
- (3) Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J.* 2015;46:622–639.
- (4) Pirozynski M, Sosnowski TR. Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2016; 13:1559–1571.
- (5) Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:950-958.
- (6) Moschino L, Mario F, Carraro S et al. Is nasal suctioning warranted before measuring O<sub>2</sub> saturation in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child.* 2016; 101:114-115.
- (7) Malizia V, Fasola S, Ferrante G et al. Efficacy of Buffered Hypertonic Saline Nasal Irrigation for Nasal Symptoms in Children with Seasonal Allergic Rhinitis: A Randomized Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017; 174:97-103
- (8) Posa D, Pizzulli A, Wagner P, et al. Efficacy and usability of a novel nebulizer targeting both upper and lower airways. *Ital J Pediatr.* 2017; 43:89.
- (9) La Valvo L, Leonardi S, Marseglia GU, et al. Inhalation therapy in asthmatic and not asthmatic children Inhalation therapy in asthmatic and not asthmatic children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24:61-67.
- (10) Hess DR. Aerosol Delivery Devices in the Treatment of Asthma. *Respiratory Care.* 2008; 53:699 -723.
- (11) Battistini E. Erogatori di polvere. *Pneumologia Pediatrica* 2003; 12: 49-56.
- (12) Miraglia Del Giudice M, Decimo F, Capristo C. La terapia inalatoria in pediatria: pMDI. *Pneumologia Pediatrica* 2003; 12: 36-42.
- (13) Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care.* 2005;50:1177-1190
- (14) Janssens HM, Tiddens HA. Aerosol therapy: the special needs of young children. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:83-85.
- (15) Indinnimeo L, Chiappini E, Del Giudice MM. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018;44:46.
- (16) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2020. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- (17) Amirav I, Newhouse MT. Aerosol therapy in infants and toddlers: past, present and future. *Expert Rev Respir Med.* 2008; 2:597-605.
- (18) Amirav I, Newhouse MT, Luder A, et al. Feasibility of aerosol drug delivery to sleeping infants: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2014; 4:e004124.
- (19) Amirav I, Luder A, Chleechel A, et al. Lung aerosol deposition in suckling infants. *Arch Dis Child.* 2012; 97:497-501.
- (20) Van Aalderen WM, Garcia-Marcos L, Gappa M, et al. How to match the optimal currently available inhaler device to an individual child with asthma or recurrent wheeze. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015;25:14088.
- (21) Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR et al. Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest.* 2005; 127: 335-371.

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



# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

---

PREMI SIMRI 2020



Periodico di aggiornamento medico  
volume 20 | numero 80 | dicembre 2020  
[www.simri.it](http://www.simri.it)



GIANNINI  
EDITORE



# La tomografia ad impedenza elettrica nel monitoraggio clinico dei pazienti con Fibrosi Cistica ricoverati

Laura Barrocu<sup>1</sup>, Anna Folino<sup>1</sup>, Lucia Ronco<sup>1</sup>, Roberta Cotti<sup>2</sup>, Elisabetta Bignamini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SC Pneumologia, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza

<sup>2</sup> SSD Radiologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza

**Corrispondenza:** Anna Folino **e-mail:** anfolino@cittadellasalute.to.it

## INTRODUZIONE

Le infezioni polmonari rappresentano la causa principale di morbidità e mortalità per i pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC), malattia ereditaria autosomica recessiva, progressiva. Attualmente, i fenotipi di FC sono in genere classificati come con espressione di insufficienza pancreatica, sufficienza pancreatica e come patologia *CF-related*. Le caratteristiche cliniche e prognostiche sono riportate in letteratura (1).

I pazienti affetti da FC sono spesso tenuti a sottoporsi a numerose procedure diagnostiche e interventistiche che comportano l'uso di radiazioni ionizzanti. Con l'aumentare dell'aspettativa di vita di questi pazienti, un problema cruciale è diventato l'accumulo annuale di esposizione alle radiazioni, con conseguente aumento del rischio nel corso della vita del paziente di sviluppare tumori toracici e addominali (2).

La tomografia ad impedenza elettrica (EIT) è una tecnica di imaging in cui viene analizzata la resistenza che l'aria oppone al passaggio di una piccola corrente alternata. La corrente viene applicata da 16 elettrodi posti sul torace del paziente tra il 5° e il 6° spazio intercostale, dove in un ciclo che si ripete per 50 volte al secondo vi è un elettrodo esplorante e gli altri rilevano il ritardo di conduzione del segnale. Viene ricostruita un'immagine tomografica in tempo reale che varia con gli atti respiratori del soggetto.

In questo studio ci siamo proposti di valutare se l'EIT possa essere un ausilio diagnostico, a parità dell'RX torace standard, nel monitorare i pazienti in stato di benessere (ossia quando devono essere sottoposti ad RX torace nel corso della valutazione standard annuale di progressione della malattia) e in pazienti ricoverati per riacutizzazione respiratoria.

## MATERIALI E METODI

Criteri di inclusione: diagnosi di FC (confermata da due test del sudore patologici e presenza di due mutazioni genetiche diagnostiche di malattia), essere in grado di eseguire correttamente una spirometria basale e avere una circonferenza toracica superiore ai 70cm (quest'ultimo legato ad un limite tecnico di disponibilità di bande per l'esecuzione dell'EIT).

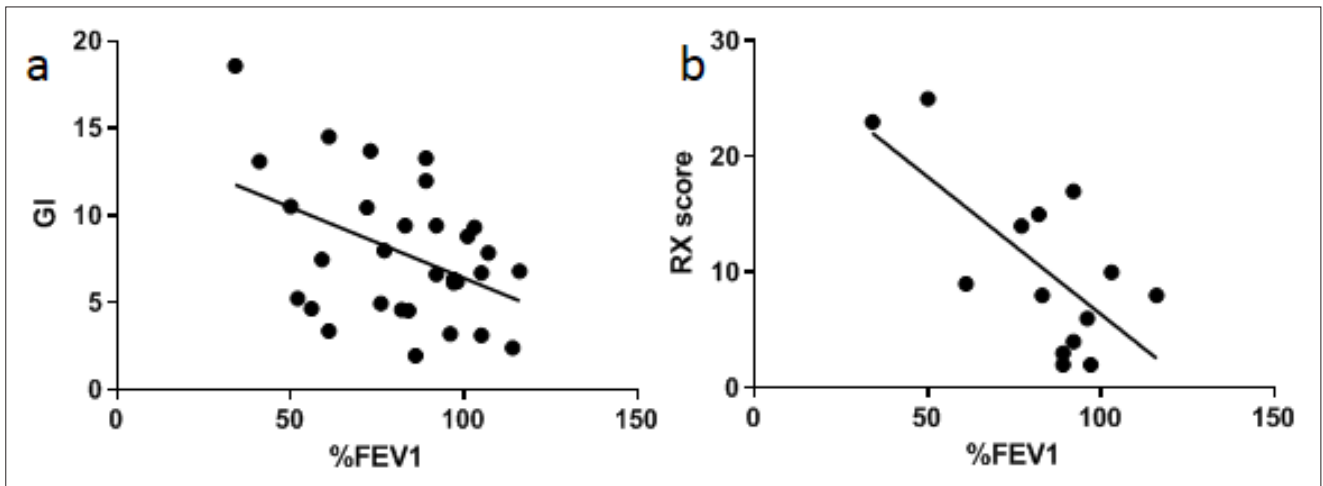
31 pazienti in visita sono stati arruolati dopo acquisizione del consenso informato. Tutti i pazienti hanno eseguito una spirometria e una registrazione EIT in respiro spontaneo utilizzando il Pulmovista 500 (Dräger Italia SpA). 13 di loro hanno eseguito nello stesso giorno anche una radiografia (per sintomi respiratori o per controllo standard); di questi 7 pazienti necessitavano di ricovero per riacutizzazione respiratoria. In questo sottogruppo, la spirometria, la radiografia e la registrazione EIT sono state ripetute il giorno della dimissione.

Le radiografie sono state esaminate da tre osservatori indipendenti utilizzando il punteggio Crispin Norman modificato (3).

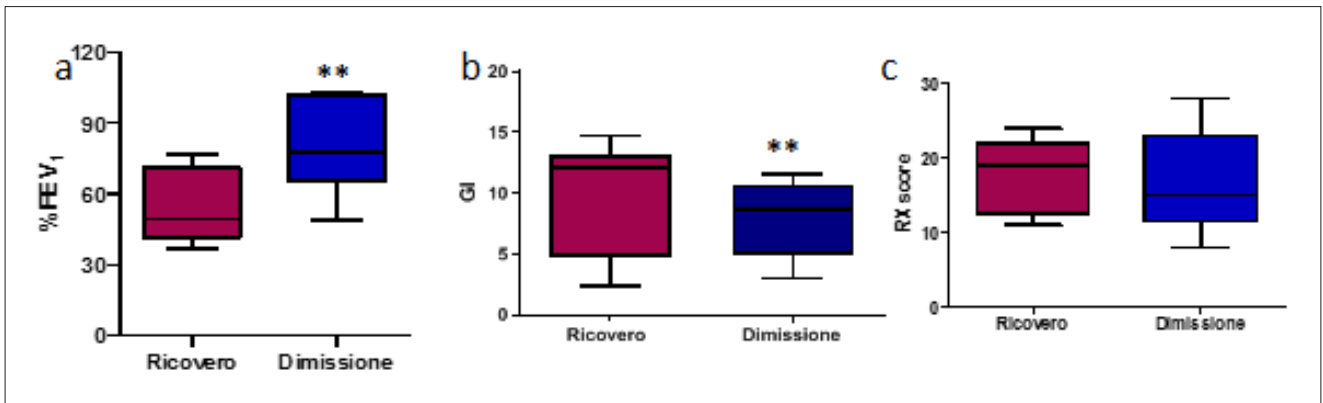
Per le registrazioni EIT è stato utilizzato l'indice di inomogeneità (GI) che indica quanto uniformemente l'aria inspirata si distribuisce nei polmoni.

L'analisi statistica è stata eseguita con il programma GraphPad PRISM 5 (Northside Dr. Suite

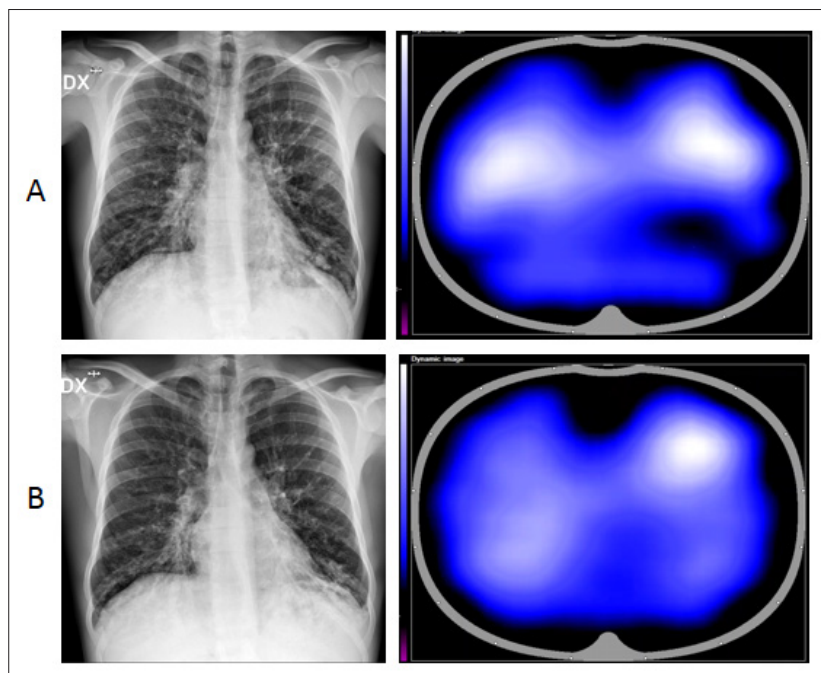




**Fig. 1:** Correlazioni con la percentuale del predetto del volume espirato nel primo secondo (%FEV<sub>1</sub>). 1a: correlazione con l'indice di inomogeneità (GI). 1b: correlazione con lo score radiografico



**Fig. 2:** Variazioni di %FEV<sub>1</sub>, GI e score radiografico al momento del ricovero e alla dimissione. 2a: aumento di %FEV<sub>1</sub> ( $p < 0.01$ ); 2b: diminuzione di GI ( $p < 0.01$ ); 2c: score radiografico invariato ( $p = ns$ ). \*\*:  $p < 0.01$



**Fig. 3:** Immagine esemplificativa di un paziente. A: immagini rappresentative del paziente al momento del ricovero: a sinistra è raffigurata la radiografia, mentre a destra l'immagine EIT. B: immagini rappresentative dello stesso paziente al momento della dimissione: a sinistra è raffigurata la radiografia, mentre a destra l'immagine EIT.

560 San Diego, CA). Per quanto riguarda le misurazioni al momento del ricovero e alla dimissione è stato eseguito un T-test per misure ripetute.

## RISULTATI

Come riportato in **figura 1a**, la funzione respiratoria in termini di FEV<sub>1</sub> correla inversamente con l'indice di inomogeneità ( $p < 0.05$ ,  $r^2 = 0.37$ ) e con lo score radiologico ( $p < 0.01$ ,  $r^2 = 0.44$ ) (**Figura 1b**). Nei pazienti ricoverati, la funzionalità respiratoria migliora significativamente ( $p < 0,01$ , Figura 2a).

Lo stesso risultato si ha per il GI ( $p < 0.01$ , **Figura 2b**), ma non per lo score radiologico (**Figura 2c**).

Nella **figura 3**, a titolo esemplificativo, sono riportate le immagini radiografiche e le immagini EIT ottenute il giorno del ricovero (A) e il giorno della dimissione (B) di uno stesso paziente. L'EIT dimostra come la zona posteriore e, in particolare basale destra (posteriore sinistro del paziente) non è ventilata all'inizio del ricovero, mentre alla fine del ricovero sia presente una riventilazione delle zone ostruite con un miglioramento della distribuzione. La radiografia del torace invece risulta invariata (score RX prima 20, dopo 18).

## DISCUSSIONE

In questo studio si è voluto verificare se l'EIT potesse essere una metodica affidabile per la valutazione della funzione respiratoria del paziente affetto da FC ed, in particolare, sulla possibilità di monitoraggio in corso di riacutizzazione respiratoria.

Le misurazioni ottenute hanno dimostrato che l'EIT non solo è uno strumento affidabile, ma è anche più sensibile alle variazioni di ventilazione polmonare rispetto alla radiografia del torace. Associando i dati della funzionalità respiratoria con il GI e con lo score radiografico entrambi sono risultati essere inversamente correlati; ad un aumento della funzionalità respiratoria corrisponde una diminuzione dell'indice di inomogeneità e dello score radiografico. Quest'associazione comporta la possibilità di predire l'andamento della funzionalità polmonare anche nei pazienti che non possono fare la spirometria (per età o per controindicazioni cliniche).

Durante il ricovero per riacutizzazione respiratoria è stato notato un recupero della funzionalità polmonare, una diminuzione del GI con recupero di aree non ventilate e distribuzione dell'aria più uniforme, mentre la radiografia del torace non è risultata essere sempre dirimente nell'indicare la risoluzione della riacutizzazione.

In letteratura, l'EIT si è dimostrata essere una metodica valida nell'evidenziare il miglioramento del quadro polmonare in accordo con le misurazioni spirometriche (4). Inoltre, Zhao et al. (5) hanno confrontato le registrazioni EIT con le immagini HRCT in pazienti FC. Gli autori hanno definito le misurazioni EIT come attendibili, auspicandone un maggior utilizzo per identificare le ostruzioni locali e predire le riacutizzazioni polmonari. L'EIT è uno strumento non invasivo che fornisce immagini dinamiche e informazioni sulla ventilazione regionale del polmone, mentre RX torace e HRCT possono fornire solo immagini statiche ed espongono il paziente a radiazioni ionizzanti.

In considerazione della riportata capacità della metodica EIT nel descrivere l'inomogeneità della distribuzione della ventilazione, attualmente sono in corso studi per comprendere se l'utilizzo dell'EIT possa affiancare il *Lung clearance index* (LCI) nel monitoraggio del decorso clinico della malattia polmonare in pazienti FC, così come è già stato fatto nei neonati.

In conclusione, l'EIT si è dimostrata superiore all'RX torace nel descrivere la distribuzione della ventilazione polmonare in pazienti affetti da FC in corso di riacutizzazione respiratoria nella limitata casistica da noi riportata. Ulteriori studi sono necessari per confermare in un più ampio numero di pazienti questi risultati preliminari.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Castellani C, Assael BM. *Cystic fibrosis: a clinical view*. Cell Mol Life Sci. 2017 Jan;74:129-140.
- (2) Johannesson M, Askling J, Montgomery SM, et al. *Cancer risk among patients with cystic fibrosis and their first-degree relatives*. Int J Cancer. 2009; 125:2953-2956.
- (3) de Jong PA, Achterberg JA, Kessels OA, et al. *Modified Chrispin-Norman chest radiography score for cystic fibrosis: observer agreement and correlation with lung function*. Eur Radiol. 2011; 21:722-729.
- (4) Muller PA, Mueller JL, Mellenthin M, et al. *Evaluation of surrogate measures of pulmonary function derived from electrical impedance tomography data in children with cystic fibrosis*. Physiol Meas. 2018; 39:045008.
- (5) Zhao Z, Müller-Lisse U, Frerichs I, et al. *Regional airway obstruction in cystic fibrosis determined by electrical impedance tomography in comparison with high resolution CT*. Physiol Meas. 2013; 34:N107-N114.

# Impatto dei cambiamenti climatici sulle stagioni polliniche: analisi delle concentrazioni polliniche nell'ultimo decennio nell'area Toscana nord-ovest

Ester Del Tufo<sup>1,2</sup>, Maria Elisa Di Cicco<sup>1,3</sup>, Pietro Marchese<sup>2</sup>, Maria Giovanna Marchi<sup>4</sup>, Pasquale Comberiatì<sup>1,3</sup>, Sofia D'Elia<sup>1</sup>, Diego Peroni<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Pisa

<sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

<sup>4</sup> Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana (ARPAT), Firenze

**Corrispondenza:** Ester Del Tufo **e-mail:** ester.deltufo@gmail.com

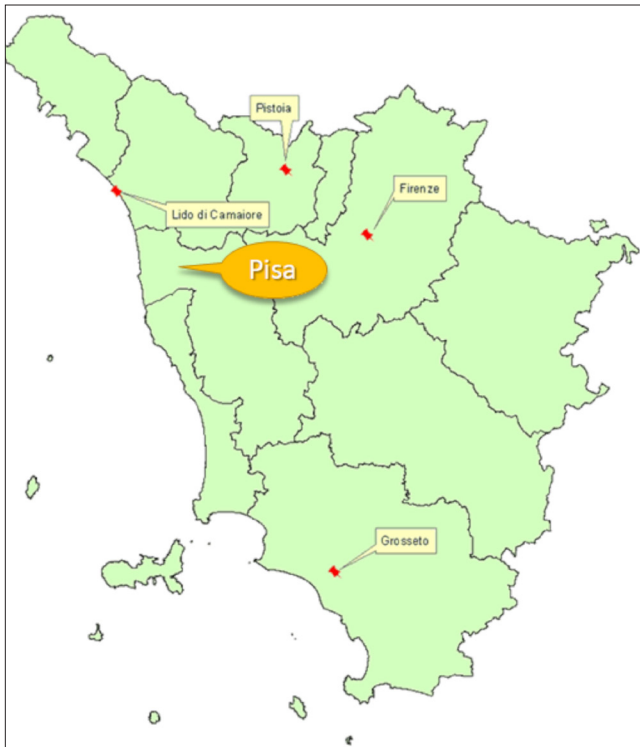
## INTRODUZIONE

Il riscaldamento globale e i cambiamenti climatici sono causati dall'aumento delle concentrazioni atmosferiche di gas serra e si sono verificati in modo più significativo negli ultimi 50 anni, a causa dell'esponenziale crescita industriale umana. Tali fenomeni hanno determinato modifiche sulle precipitazioni e in generale sul meteo, nonché sul ciclo vitale delle piante, con un progressivo incremento del numero di decessi legati ai disastri meteorologici e alla riduzione delle scorte di cibo e acqua. Pertanto, nel 2009 i cambiamenti climatici sono stati definiti come "la più grande minaccia globale per la salute del 21° secolo" (1). Sempre nel 2009, l'ERS (European Respiratory Society) ha pubblicato una *position paper* sugli impatti sulla salute legati ai cambiamenti climatici, avvertendo dei rischi imminenti per le persone affette da malattie respiratorie (2): infatti, vari studi hanno evidenziato quanto il riscaldamento globale possa essere pericoloso per questi pazienti, dimostrando un aumento della loro mortalità (3). Le modifiche ambientali legate al riscaldamento globale hanno alterato il ciclo vitale delle piante, determinando cambiamenti nella distribuzione e concentrazione degli allergeni, un aumento della crescita di alcune piante, la diffusione di specie vegetali in diverse aree, un aumento della produzione di polline, un aumento dell'allergenicità del polline stesso e modifiche della stagionalità dei pollini in termini di anticipazione, prolungamento o interruzione della normale stagione pollinica. Anche l'interazione tra pollini e inquinanti si è dimostrata responsabile di esacerbazione delle malattie respiratorie, a causa dell'aumento dell'infiammazione delle vie aeree (4). Considerando che la prevalenza di allergia ai pollini nella popolazione generale in Europa è stimata intorno al 40%, è possibile ipotizzare che un numero enorme di persone affette da asma e/o rinite allergica possa essere potenzialmente colpito dagli effetti dei cambiamenti climatici. L'asma è una delle malattie croniche più comuni al mondo e colpisce oltre 300 milioni di persone, con una prevalenza in costante aumento (GINA, 2019) (5). L'asma è anche la principale malattia cronica dell'infanzia, che colpisce il 10% dei bambini nei paesi occidentali e il 5-20% dei bambini in età scolare in Europa. Scopo del nostro studio è stato valutare l'eventuale cambiamento nelle stagioni polliniche e nelle concentrazioni delle muffe e dei pollini prevalenti nell'area vasta Toscana Nord-Ovest. L'emergenza COVID ha temporaneamente interrotto questo studio, la cui seconda fase prevede lo studio di correlazione con i dati relativi alle temperature e agli accessi per accesso acuto d'asma presso il Pronto Soccorso pediatrico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.

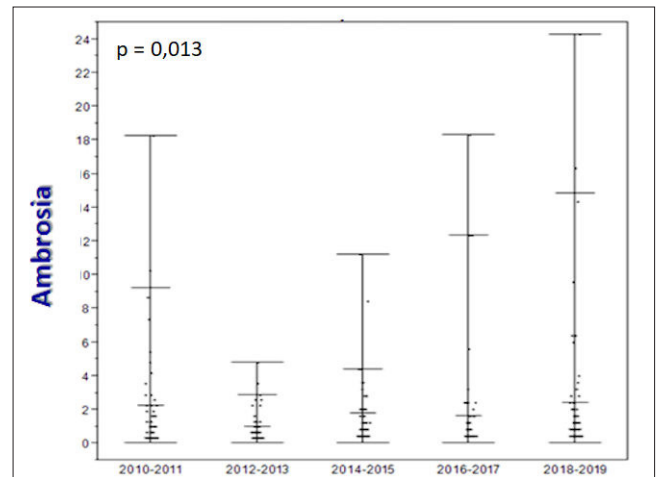
## METODI

Nella prima fase dello studio abbiamo valutato i *trend* pollinici nella zona Nord-Ovest della Toscana (**figura 1**), raccogliendo i dati relativi alle concentrazioni dei pollini di ambrosia, olivo, betulla, cupressaceae, pineaceae e graminacee e le concentrazioni di alternaria nel periodo

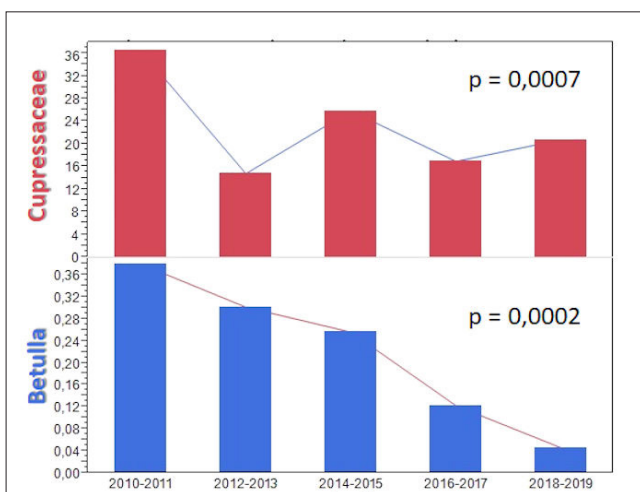
compreso tra il 1° gennaio 2010 e il 31 dicembre 2019. I dati sono stati forniti dal dipartimento di aerobiologia dell’Agenzia Regionale per la Protezione dell’Ambiente (ARPAT). Sull’intero territorio toscano sono presenti 4 stazioni di monitoraggio del polline, rispettivamente a Firenze, Arezzo, Grosseto e Lido di Camaiore: ogni stazione è dotata di un catturatore pollinico (di tipo Hirst, modello VPPS 2000, Lanzoni). La stazione di rilevamento di Lido di Camaiore è la più vicina a Pisa e pertanto è stata scelta come stazione rappresentativa dell’area oggetto di studio. I periodi di pollinosi sono stati analizzati in termini di inizio, fine, giorno di picco e indice annuale del polline. Le differenze tra le varie stagioni polliniche sono state valutate mediante test ANOVA.



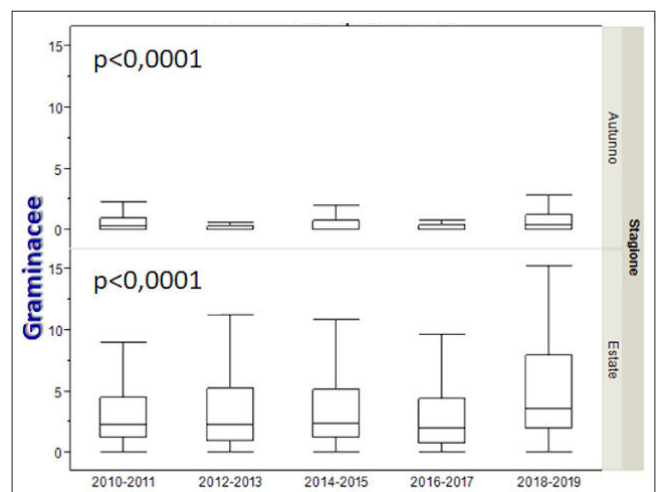
**Fig. 1:** Mappa delle stazioni di monitoraggio del polline



**Fig. 2:** Trend generale polline di ambrosia



**Fig. 3:** Trend generale polline di cupressaceae e betulla



**Fig. 4:** Trend stagionale polline di graminacee



## RISULTATI

Valutando il *trend* generale delle pollinosi, è stato rilevato un *trend* in aumento dal 2010 al 2019 per quanto riguarda ambrosia ( $p=0.013$ , **figura 2**) e le spore di alternaria ( $p<0.0001$ ); è stato invece osservato un *trend* in riduzione per betulla ( $p=0.0002$ , **figura 3**) e cupressaceae ( $p=0.007$ , **figura 3**). Non sono state riscontrate variazioni statisticamente significative per i pollini di olivo e pinaceae. Valutando il *trend* stagionale, è stato rilevato un incremento significativo solo per graminacee nel periodo estivo ( $p<0.0001$ ) e autunnale ( $p<0.0001$ ) del biennio 2018-19 rispetto agli anni precedenti (**figura 4**). Non sono stati riscontrate variazioni statisticamente significative per i pollini di ambrosia, olivo, betulla, cupressaceae, pineaceae e spore di alternaria.

Per quanto riguarda la durata delle stagioni polliniche e le tempistiche di inizio e fine pollinosi non sono state rilevate differenze statisticamente significative.

## DISCUSSIONE

Il *trend* generale in aumento per il polline di ambrosia e per le spore di alternaria potrebbe trovare spiegazione dell'aumento delle temperature e dell'umidità ambientali (condizioni che favoriscono la proliferazione e la diffusione di queste due tipologie di allergeni). Anche il *trend* generale in riduzione per betulla e cupressaceae potrebbe essere legato ad un rialzo delle temperature e all'aumento dell'umidità ambientale, condizioni che rendono più difficoltosa la fioritura di queste due piante. Non a caso, le famiglie delle betulle e cupressaceae sono maggiormente diffuse nelle aree più settentrionali della nazione e presentano il loro periodo di fioritura durante la stagione invernale e i primi mesi primaverili, situazioni quindi che si caratterizzano per temperature ambientali normalmente più fredde.

Infine, il *trend* stagionale per graminacee, caratterizzato da un incremento significativo nel periodo estivo e autunnale, potrebbe essere legato alle modifiche delle temperature nel biennio 2018-19: in questi due anni sono state osservate stagioni primaverili con temperature più rigide che hanno determinato un lieve ritardo dell'inizio della stagione estiva, con conseguente slittamento dell'inizio della stagione autunnale.

## CONCLUSIONI

I dati preliminari del nostro studio mostrano variazioni significative nell'andamento delle pollinosi nella zona Nord-Ovest della Toscana, che potrebbero essere legate all'aumento delle temperature. La fase successiva del nostro studio prevede l'analisi di tali aspetti contestualmente allo studio di correlazione con gli *outcomes* clinici.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Costello A, Abbas M, Allen A, et al. *Managing the health effects of climate change: Lancet and University College London Institute for Global Health Commission*. Lancet 2009; 373: 1693-733.
- (2) J G Ayres, B Forsberg, I Annesi-Maesano, et al. *Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement*. Eur Respir J 2009; 34(2):295-302
- (3) D'Amato G, Pawankar R, Vitale C, et al. *Climate Change and Air Pollution: Effects on Respiratory Allergy*. Allergy Asthma Immunol Res 2016; 8(5):391-5
- (4) Di Cicco ME, Ferrante G, D Amato et al. *Climate Change and Childhood Respiratory Health: A Call to Action for Paediatricians*. Int J Environ Res Public Health 2020; 24;17(15):5344
- (5) Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2019. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

# Follow-up di funzionalità respiratoria in bambini sottoposti a resezione polmonare per malformazioni toraciche congenite

Emma Longoni<sup>1</sup>, Giulia Maria Luisa Cammi<sup>1</sup>, Laura Paradiso<sup>1</sup>, Michele Ghezzi<sup>1</sup>, Marco Morelli<sup>1</sup>, Andrea Farolfi<sup>2</sup>, Sara Costanzo<sup>3</sup>, Francesco Macchini<sup>4</sup>, Enza Carmina D'Auria<sup>1</sup>, Gian Vincenzo Zuccotti<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Pneumologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi; Follow-up U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Milano

<sup>3</sup> U.O. Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Università di Milano – Milano

<sup>4</sup> U.O.C. Chirurgia Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Milano

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

## INTRODUZIONE

Le malformazioni toraciche congenite (MTC) costituiscono un ampio spettro di anomalie congenite dello sviluppo che coinvolgono il parenchima polmonare e le sue strutture bronco-vascolari. Esse comprendono: malformazioni adenomatoidi cistiche congenite (CPAM), sequestro bronco-polmonare (SP), cisti broncogene, enfisema lobare congenito e atresia bronchiale (BA). Nella maggior parte dei casi vengono diagnosticate in epoca prenatale mediante le ecografie di screening, ma possono anche manifestarsi clinicamente durante l'infanzia.

Mentre vi è unanimità nell'indicazione alla resezione chirurgica delle lesioni sintomatiche, per quanto riguarda le lesioni asintomatiche è dibattuto il beneficio della resezione rispetto a un approccio conservativo e i dati in letteratura sono pochi (1).

Scopo del nostro lavoro è stato valutare gli esiti respiratori clinici e funzionali di lungo termine nei bambini affetti da MTC sottoposti a resezione chirurgica.

## METODI

È stata condotta un'analisi retrospettiva di una coorte di 115 bambini con diagnosi di MTC sottoposti a resezione polmonare, afferenti all'ambulatorio di Pneumologia Pediatrica dell'Ospedale V. Buzzi (86/115) e della Fondazione Policlinico Ca' Granda (29/115) di Milano.

Sono state analizzate le complicanze cliniche e gli esiti respiratori a lungo termine mediante l'analisi delle prove di funzionalità respiratoria (PFR), ottenute tramite spirometria globale e/o pletismografia corporea. Sono stati valutati FVC, FEV<sub>1</sub>, rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC, TLC, RV, rapporto RV/TLC, RAW. Tutti i valori sono stati espressi come Z-score e considerati patologici se inferiori a 2 deviazioni standard (DS).

## RISULTATI

La diagnosi più frequente è stata la CPAM, nel 40% dei casi (46/115), seguita da SP nel 25% (29/115), enfisema lobare congenito nel 10.4% (12/115), BA nel 4.4% (5/115), malformazioni complesse nel 9.6% (11/115) e altri tipi di malformazione nel 10.4% (12/115).

La diagnosi istologica ha confermato l'ipotesi diagnostica pre-resezione in 68/86 pazienti (79%). Nei restanti casi, rispetto a un'iniziale diagnosi di CPAM, istologicamente vi erano 5 dilatazioni bronchiali con infiammazione cronica, 3 BA, 3 enfisema polmonare, 2 cisti broncogene, un blastoma pleuro-polmonare e in un paziente non è stata riscontrata alcuna alterazione parenchimale. In 2 pazienti con una diagnosi radiologica di lesione ibrida/CPAM è stato invece riscontrato un SP. Infine in un paziente con diagnosi pre-resezione di displasia bollosa è stato rilevato un enfisema interstiziale.

La tipologia più frequente di resezione è stata la lobectomia nel 66% dei casi (76/115), seguita dalla resezione a cuneo (15.6% - 18/115), segmentectomia (8.7% - 10/115) e pneumonectomia (4.3% - 5/115).

**Tab. 1: Complicanze post-operatorie a breve termine**

Complicanze acute post-operatorie	N° (28/86)	% (33)
Pneumotorace	17	20
Distress Respiratorio	4	4.6
Emotorace	3	3.5
Sanguinamento	1	1.2
Paralisi transitoria del nervo frenico	1	1.2
Anemia	2	2.5
Versamento pleurico	2	2.5
Sindrome da <i>air-leak</i>	3	3.5
Aumento delle transaminasi	1	1.2
Iperinflazione polmonare	1	1.2
Idropneumotorace	1	1.2
Chilotorace	1	1.2
TVP femorale	1	1.2

L'età media all'intervento è stata di 21 mesi. Nella **tabella 1** sono riportate le complicanze acute post-operatorie.

Il 41.8% dei pazienti (36/86) presentava sintomi prima dell'intervento chirurgico: 14/86 difficoltà respiratoria (16%), 9/86 tosse (10%), 7/86 pneumotorace (8%) e 6/86 infezioni polmonari ricorrenti (7%).

Nella nostra casistica, 65/86 bambini (76%) hanno riportato complicanze a lungo termine, quali tosse, infezioni ricorrenti, respiro sibilante, scarsa tolleranza allo sforzo, scoliosi lieve, pectus excavatum, alterazioni radiologiche, sindrome post-pneumonectomia (**Tabella 2**).

Le complicanze post intervento sono risultate più frequenti nella fascia d'età tra i 2 e i 4 anni. La presenza di tali complicanze non è risultata statisticamente correlata al timing dell'interven-

**Tab. 2: Complicanze post-resezione a lungo termine**

	Clinica Pediatrica V. Buzzi		Fondazione Cà Granda Policlinico		Totale	
N° pazienti	86		29		115	
N° pazienti con complicanze	65	76%	14	48%	79	69%
Tosse ricorrente	46	53.5%	4	13.8%	50	43.5%
1-3 infezioni basse vie aeree/anno	32	37.2%	5	17.2%	37	32.2%
>3 infezioni basse vie aeree/anno	16	18.6%	3	10.3%	19	16.5%
<i>Wheezing</i>	26	30.2%	5	17.2%	31	27%
Scarsa tolleranza allo sforzo	17	19.8%	0		17	14.8%

**Tab. 3: Risultati del test chi-quadro per la correlazione delle complicanze a lungo termine e delle PFR con l'età all'intervento chirurgico, la tipologia di approccio e la tipologia di resezione**

	Complicanze a lungo termine	FVC Z-score < 2 DS	FEV <sub>1</sub> /FVC Z-score < 2DS
<b>Età all'intervento chirurgico (&gt;6 mesi)</b>	NS	0.047*	NS
<b>Complicanze acute post-operatorie</b>	-	NS	NS
<b>Toracosopia VS Toracotomia</b>	NS	NS	NS
<b>Segmentectomia</b>	0.043*	NS	NS
<b>Resezione a cuneo</b>	NS	-	-
<b>Lobectomia</b>	NS	NS	NS
<b>Pneumonectomia</b>	NS	-	-

\*significatività p-value <0.05

FEV<sub>1</sub>: volume espiratorio forzato nel primo secondo

FVC: capacità vitale forzata

NS: non significativo

DS: deviazione standard

**Tab. 4: Prove di Funzionalità Respiratoria**

PFR (No. 86/115)	Z-score medio	DS
FVC	-1.16	1.06
FEV <sub>1</sub>	-1.38	0.87 <i>Top of Form Bottom of Form</i>
FEV <sub>1</sub> /FVC	-0.4047	9.05
TLC	-0.0008	1.65
RV	<i>Top of Form</i> $3.81639 \times 10^{-17}$ <i>Bottom of Form</i>	0.52
RV/TLC	0.00012	10.65
RAW	$-4.88498 \times 10^{-17}$	0.28

PFR: prove di funzionalità respiratoria

DS: deviazione standard

FEV<sub>1</sub>: volume espiratorio forzato nel primo secondo

FVC: capacità vitale forzata

TLC: capacità polmonare totale

RV: volume residuo

RAW: resistenze delle vie aeree

to chirurgico (prima o dopo 6 mesi di vita), né alla tipologia di approccio (toracosopia o toracotomia), ma è risultata associata alla segmentectomia ( $p=0.043$ ). Considerando le PFR, abbiamo inoltre riscontrato una correlazione statisticamente significativa tra l'esecuzione della resezione chirurgica dopo i 6 mesi di vita e lo sviluppo di un deficit restrittivo ( $p=0.047$ ) (**Tabella 3**).

Abbiamo infine valutato le PFR dopo l'intervento chirurgico in 86/115 bambini (età media di 9.7 anni). Il 20% ha presentato un deficit restrittivo, il 13% un deficit ostruttivo. I valori dei parametri considerati sono mostrati in **tabella 4** come Z-scores medi.

## CONCLUSIONI

I nostri pazienti operati per MTC hanno per la maggior parte affrontato un intervento di lobectomia elettiva, che rappresenta la tipologia di resezione più frequente e meglio tollerata (1). Il nostro lavoro si è posto come obiettivo quello di focalizzarsi sulle complicanze a lungo termine post-resezione polmonare e sulle alterazioni a livello delle PFR. Nella nostra casistica abbiamo riscontrato un'elevata prevalenza di complicanze nel corso del *follow-up* dopo l'intervento: il 76% dei pazienti ha presentato delle sequele cliniche o radiologiche, sovrapponibile al dato di Calzolari et al. (2), che, analizzando una coorte di 68 bambini operati per MTC, ha evidenziato delle complicanze a lungo termine nel 78% dei casi. Quest'ultime includevano soprattutto le alterazioni radiologiche, il *wheezing*, le infezioni delle basse vie aeree e le anomalie della parete toracica, riportate con prevalenze simili anche nella nostra casistica. Analogamente esse si sono verificate più frequentemente prima dei quattro anni di età in entrambe le coorti. Come riscontrato da Calzolari et al. (2), anche nei nostri pazienti la lobectomia non è risultata associata allo sviluppo delle complicanze. Un elemento di novità emerso dal nostro lavoro è che la segmentectomia, rispetto ad altre tipologie di resezione, è associata a una maggior morbilità a lungo termine.

Sono diverse le ipotesi che possano spiegare una così elevata prevalenza di sequele post-intervento: da un lato la resezione chirurgica può determinare delle alterazioni anatomiche nella struttura delle vie aeree, che si riflette in un anomalo flusso d'aria all'interno di esse; dall'altro la malformazione può interessare in misura minore una parte più estesa dell'albero respiratorio, con maggior predisposizione all'infiammazione e alla reattività bronchiale (3).

Le alterazioni nelle PFR riscontrate nei nostri pazienti si possono spiegare con il fatto che la riduzione della riserva respiratoria nei pazienti affetti da MTC è proporzionale all'estensione

dell'anomalia o alla quantità di parenchima polmonare resecato (4).

Il polmone durante l'infanzia è tuttavia in grado di organizzare una ricrescita con adeguata alveolarizzazione (5). Questo potrebbe spiegare la riduzione della prevalenza di complicanze nel corso del tempo e il fatto che la maggior parte dei bambini operati nella nostra casistica entra nella vita adulta con PFR normali.

Nella nostra coorte la resezione dopo i 6 mesi di vita è risultata correlata allo sviluppo di un deficit restrittivo: resezioni in epoche più tardive potrebbero quindi non essere completamente compensate dalla ricrescita polmonare. Ulteriori studi basati su *follow-up* prospettici sono necessari al fine di identificare la corretta gestione delle lesioni asintomatiche, che potrebbero beneficiare di una gestione conservativa.

## RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano per la collaborazione le equipe delle unità operative di Chirurgia Pediatrica dell'Ospedale dei Bambini V. Buzzi e della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Eber E. *Antenatal Diagnosis of Congenital Thoracic Malformations: Early Surgery, Late Surgery, or No Surgery?* Semin Respir Crit Care Med 2007; 28: 355–366.
- (2) Calzolari F, Braguglia A, Valfré L, et al. *Outcome of Infants Operated on for Congenital Pulmonary Malformations.* Pediatric Pulmonology 2016; 51: 1367–1372.
- (3) Pelizzo G, Barbi E, Codrich D, et al. *Chronic inflammation in congenital cystic adenomatoid malformations. An underestimated risk factor?* J Pediatr Surg 2009; 44: 616–619.
- (4) Parikh DH, Rasiyah SV. *Congenital lung lesions: Postnatal management and outcome.* Seminars in Pediatric Surgery 2015; 24: 160–167.
- (5) Jobe AH. *Good News for Lung Repair in Preterm Infants.* Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1043–1044.



# L'effetto della pandemia da SARS-CoV-2 sugli accessi nei pronto soccorso pediatrici in Italia: uno studio multicentrico

Luigi Matera<sup>1</sup>, Raffaella Nenna<sup>1</sup>, Valentina Rizzo<sup>1</sup>, Francesca Ardenti Morini<sup>2</sup>, Giuseppe Banderali<sup>3</sup>, Mauro Calvani<sup>4</sup>, Matteo Calvi<sup>5</sup>, Giorgio Cozzi<sup>6</sup>, Elisabetta Fabiani<sup>7</sup>, Raffaele Falsaperla<sup>8</sup>, Ahmad Kantar<sup>9</sup>, Marcello Lanari<sup>10</sup>, Riccardo Lubrano<sup>11</sup>, Beatrice Messini<sup>12</sup>, Antonio Augusto Niccoli<sup>13</sup>, Pietro Scoppi<sup>14</sup>, Vincenzo Tipo<sup>15</sup>, Fabio Midulla<sup>1</sup> e CICERO Group\*

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Materno Infantili e Urologiche, Sapienza Università di Roma, Roma

<sup>2</sup> Ospedale Sant'Eugenio, Roma

<sup>3</sup> Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano, Milano

<sup>4</sup> Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma

<sup>5</sup> Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

<sup>6</sup> IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste

<sup>7</sup> Ospedale Gaspare Salesi, Ancona

<sup>8</sup> Ospedale Universitario Vittorio Emanuele, Catania

<sup>9</sup> Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Gruppo Ospedaliero San Donato, Ponte San Pietro

<sup>10</sup> Ospedale Sant'Orsola, Bologna

<sup>11</sup> Ospedale Santa Maria Goretti, Sapienza Università di Roma, Latina

<sup>12</sup> Ospedale San Giovanni Battista, Foligno

<sup>13</sup> Ospedale Fabrizio Spaziani, Frosinone

<sup>14</sup> Ospedale San Matteo degli Infermi, Spoleto

<sup>15</sup> Ospedale Santobono-Pausilipon, Napoli

\* CICERO Group: Teresa Agovino, Francesca Benini, Silvia Bloise, Stefania Bolognini, Serena Cataldi, Mariasole Conte, Ilaria Corsini, Carolina D'Anna, Cristina Di Lillo, Francesco Maria Di Ubaldo, Alessandro Felici, Maximilian Fischer, Claudio Germani, Roberto Guidi, Parente Iolanda, Marco Mallardi, Marzia Mandelli, Simona Marra, Vanessa Martucci, Federico Poropat, Cosimo Ruggiero, Maria Teresa Sanseviero, Elena Santori.

**Corrispondenza:** Fabio Midulla **e-mail:** midulla@uniroma1.it

## INTRODUZIONE

L'11 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato la pandemia da SARS-CoV-2. Per affrontare la pandemia in Italia è stato dichiarato il *lockdown* il 9 marzo 2020. L'obiettivo di questo studio è di valutare l'effetto che la pandemia da SARS-CoV-2 e le relative strategie preventive hanno avuto sui Pronto Soccorso pediatrici (PS) in Italia durante il periodo di *lockdown*.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo multicentrico, che ha coinvolto 15 ospedali italiani selezionati in maniera randomizzata (**Figura 1**), in cui abbiamo confrontato gli accessi totali nei PS pediatrici durante il *lockdown* (9 marzo - 3 maggio 2020) con il corrispondente periodo del 2019.

Abbiamo valutato 16 diagnosi specifiche secondo i codici ICD9-CM e le abbiamo raggruppate in due categorie: malattie trasmissibili per via aerea e non trasmissibili per via aerea. Nel primo gruppo sono state incluse le infezioni delle vie aeree superiori e inferiori e le infezioni gastroentericali, in quanto abbiamo supposto che queste condizioni fossero legate alla trasmissione per via aerea. Nel gruppo di malattie non trasmissibili per via aerea sono stati inclusi i traumi, le malattie cardiovascolari, dermatologiche, endocrinologiche, la febbre e le patologie chirurgiche, ematologiche, nefrologiche, neurologiche, le malattie neuropsichiatriche, oncologiche, oftalmologiche

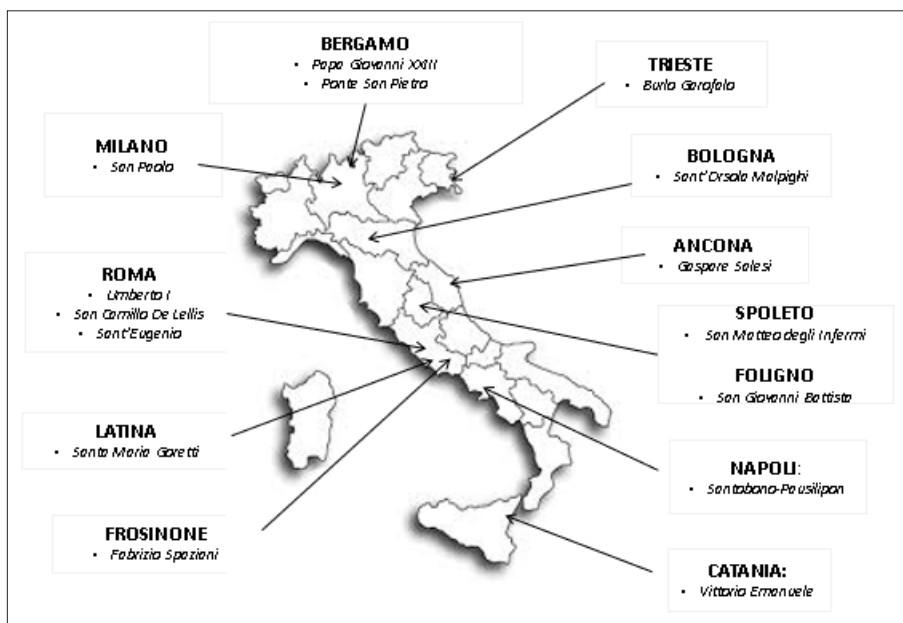


Fig. 1: PS pediatriche italiani coinvolti nello studio.

e reumatologiche, perché abbiamo assunto che queste condizioni non fossero legate alla trasmissione per via aerea. La diagnosi di febbre è stata inclusa in questo secondo gruppo perché, se si presenta senza altri segni o sintomi, è più probabile che sia causata da infezioni non trasmissibili per via aerea, come le infezioni del tratto urinario.

Gli accessi in PS sono stati divisi nelle quattro categorie di *triage*: bianco, verde, giallo (che include anche i codici arancione e blu se-

condo le nuove categorie di *triage* adottate in alcune regioni dalla fine del 2019) e rosso.

Abbiamo utilizzato il programma SPSS di IBM per analizzare i nostri dati. Abbiamo confrontato il numero di accessi nei PS pediatriche, le diagnosi specifiche in termini di malattie trasmissibili per via aerea e malattie non trasmissibili per via aerea e le categorie di *triage* del 2019 vs 2020 con il test del Chi-quadro. Un *p-value* < 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

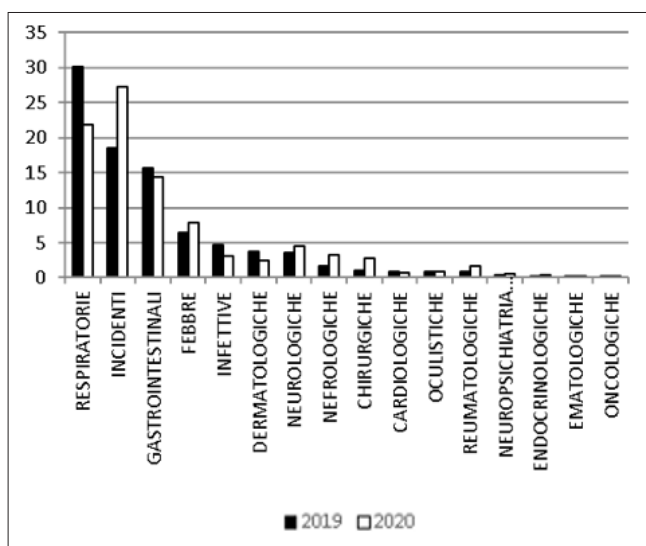
## RISULTATI

Nel periodo 9 marzo - 3 maggio 2020 abbiamo dimostrato una riduzione dell'81% degli accessi totali in pronto soccorso rispetto al periodo 9 marzo - 3 maggio 2019 (10112 vs 52364, rispettivamente). Abbiamo riscontrato una significativa riduzione in tutte le 16 diagnosi specifiche considerate. Tuttavia, la diminuzione delle malattie trasmissibili per via aerea è stata significativamente più elevata rispetto alle malattie non trasmissibili per via aerea (25462 vs 2934 e 26902 vs 7178,  $p < 0.001$ ) (**Tabella 1**). Per alcune diagnosi, abbiamo osservato un aumento relativo in percentuale rispetto al numero totale di accessi (**Figura 2**).

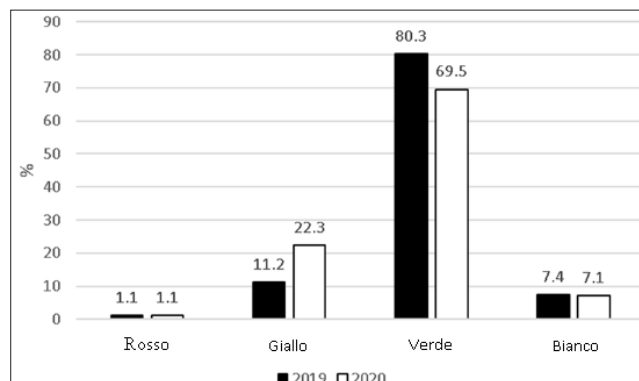
Gli accessi divisi per categoria di *triage* sono tutti diminuiti nel 2020: 408 vs 97 codici rossi, 5678 vs 1580 codici gialli, 40707 vs 7339 codici verdi e 5533 vs 1072 codici bianchi nel 2019 vs 2020. Considerando le singole categorie di *triage* rispetto al numero totale di accessi in PS per periodo di riferimento, i codici bianchi (7.4% vs 7.1%) e i codici rossi (1% vs 1%) sono rimasti pressoché invariati, i codici gialli sono aumentati (11.2% vs 22.3%), e i codici verdi sono diminuiti (80.3% vs 69.5%) (**Figura 3**).

Tab. 1: Confronto tra malattie trasmissibili per via aerea e malattie non trasmissibili per via aerea.

	2019 (n = 52364)	2020 (n = 10112)	<i>p-value</i>
Malattie trasmissibili per via aerea	25462 (49%)	2934 (29%)	$p < 0.001$
Malattie non trasmissibili per via aerea	26902 (51%)	7178 (71%)	



**Fig. 2:** Percentuale delle diagnosi specifiche nei periodi 9 marzo - 3 maggio 2019 e 2020.



**Fig. 3:** Confronto tra le categorie di triage tra il 9 marzo - 3 maggio 2019 e il 9 marzo - 3 maggio 2020.

## DISCUSSIONE

Il risultato principale del nostro studio è stato la dimostrazione che gli accessi totali nei PS pediatrici in Italia nel 2020 sono diminuiti dell'81%. Possiamo ipotizzare che le misure di distanziamento sociale, l'uso delle mascherine, l'igiene delle mani e la completa chiusura delle attività sociali possano aver contribuito non solo alla riduzione della diffusione del SARS-CoV-2 ma anche alla riduzione della diffusione di altre patologie infettive, in particolare di quelle trasmissibili per via aerea che rappresentano le patologie più comuni in età pediatrica (1). I nostri risultati sono anche rafforzati da diversi studi che hanno dimostrato una riduzione delle esacerbazioni di patologie croniche durante il periodo di *lockdown*, come l'asma (2) e la fibrosi cistica (3). La riduzione degli accessi nei PS pediatrici può essere spiegata anche dal timore dei genitori di essere infettati in ospedale (4) e l'ordine esplicito di evitare di andare al pronto soccorso salvo in caso di estrema necessità (5).

La percentuale di malattie non trasmissibili per via aerea è significativamente aumentata nel 2020. Questi risultati devono essere considerati con relativa cautela, in quanto questo aumento è stato determinato dalla riduzione percentuale delle malattie trasmissibili per via aerea. Il nostro studio ha infatti dimostrato che tutte le 16 categorie cliniche si sono ridotte in termini assoluti durante il periodo di *lockdown*.

Tutte le categorie di *triage* sono diminuite nel 2020. Possiamo giustificare questa tendenza, almeno in parte, con la significativa riduzione nella diffusione delle malattie trasmissibili per via aerea e degli incidenti all'aperto, che in genere rappresentano le principali cause di accesso ai PS pediatrici. Inoltre, non possiamo escludere il fatto che le misure preventive adottate in Italia (5) e il timore dei genitori di esporre i propri figli al SARS-CoV-2 in ospedale (4) abbiano svolto un ruolo importante in questa riduzione. È interessante notare che, in percentuale, i codici gialli sono aumentati durante il *lockdown*: questo aumento è stato probabilmente dovuto al ritardo negli accessi ai PS pediatrici a causa delle difficoltà nell'assistenza territoriale e della paura dei genitori di esporre i propri figli al SARS-Cov-2 in ospedale (4).

## CONCLUSIONI

Il distanziamento sociale e le semplici misure igieniche adottate hanno drasticamente ridotto la circolazione delle malattie trasmissibili per via aerea.

Il ritardo nell'assistenza primaria e, di conseguenza, nell'accesso ai PS pediatrici, ha provocato un aumento dei codici gialli durante il periodo di *lockdown*.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Li H, Yu G, Duan H, Fu J, Shu Q. Changes in Children's Healthcare Visits During Coronavirus Disease-2019 Pandemic in Hangzhou, China. *J. Pediatr.* 2020; 224: 146–149.
- (2) Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, Mai Q, Yeh, Muhammad LN, Harris KE, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and non-hospitalized patients with COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146: 307–314.
- (3) Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, Brownlee K, Burgel PR, Byrnes C, Corvol H, Cheng SY, Elbert A, Faro A, et al. A multinational report to characterize SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19: 355–358.
- (4) Lazzarini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4: e10–e11.
- (5) Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri. 9 Marzo 2020. Accessibile online: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/03/09/20A01558/sg>

# Lung Clearance Index nella valutazione dell'ipossiemia notturna in pazienti affetti da Fibrosi Cistica

Maria Papale, Giuseppe Fabio Parisi, Sara Manti, Enza Mulè, Donatella Aloisio, Novella Rotolo, Salvatore Leonardi

UOC Broncopneumologia pediatrica e fibrosi cistica – Università degli Studi di Catania

**Corrispondenza:** Maria Papale **e-mail:** mariellapap@yahoo.it

## INTRODUZIONE

La Fibrosi Cistica (FC) è una patologia genetica multisistemica, in cui l'organo principalmente coinvolto è il polmone. La storia naturale della malattia prevede un progressivo danno polmonare associato ad anomalie parenchimali ed ostruzione cronica delle vie aeree, con graduale aumento del lavoro respiratorio, ipoventilazione alveolare e alterazione degli scambi gassosi. Analogamente ad altre patologie croniche delle vie aeree, nella FC il sonno è riconosciuto come momento vulnerabile. Studi hanno infatti dimostrato come durante il sonno i pazienti affetti da FC rispetto ai soggetti sani presentano un rischio maggiore di incorrere ad ipossiemia con riduzione dei valori di saturazione di ossigeno ( $SpO_2$ ) associato ad un numero variabile di eventi ostruttivi delle vie aeree. L'ipossiemia notturna è stata principalmente correlata all'ipoventilazione alveolare e all'alterato rapporto ventilazione/perfusione polmonare durante il sonno, in particolare durante la fase REM, con conseguente insorgenza di ipercapnia notturna. Il mancato riconoscimento precoce dei disturbi respiratori del sonno espone il paziente al rischio di andare incontro a lungo termine a problematiche irreversibili come ipertensione polmonare e insufficienza ventricolare destra. Pertanto, il riconoscimento precoce dell'ipossiemia notturna e dei disturbi respiratori del sonno, in particolare nelle prime fasi della malattia, è stato il tema di molti studi (1).

In termini di funzionalità polmonare, il parametro più comunemente utilizzato è il volume espiratorio massimo ad 1 secondo ( $FEV_1$ ) che tuttavia si è rivelato un cattivo predittore dell'ipossiemia notturna, tranne in caso di compromissione respiratoria severa. Studi recenti mirati all'identificazione di un valore di riferimento di  $FEV_1$  correlato ad ipossiemia notturna, hanno stabilito un *cut-off* pari al 65% o in alcuni casi del 53% (2-3).

La maggior parte degli studi in merito ai potenziali predittori di ipossiemia del sonno in FC sono stati basati su parametri funzionali tradizionali come  $FEV_1$  o  $SpO_2$  in veglia, ma hanno condotto a risultati poco soddisfacenti soprattutto in fase lieve o iniziale di malattia.

Recentemente, il *Lung Clearance Index* (LCI), parametro derivato dal test del *Multiple Breath Wash-out* (MBW) ed indice di disomogeneità ventilatoria, è stato ampiamente utilizzato in pazienti con FC in quanto fornisce informazioni sullo stato delle vie aeree periferiche e rileva un eventuale danno polmonare più precocemente rispetto alla spirometria convenzionale (4). Lo scopo del nostro studio è stato quello di stabilire se il LCI può rappresentare un indice predittivo di ipossiemia notturna in pazienti FC normossiemicici in veglia e con compromissione respiratoria lieve o moderata.

## MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati 31 pazienti affetti da FC in condizioni di stabilità di patologia, definita dai seguenti criteri: assenza di riacutizzazioni respiratorie e la stabilità dei parametri di funzionalità respiratoria ( $FEV_1$ ) per almeno 1 mese antecedente all'arruolamento. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con insufficienza respiratoria cronica e necessità di ossigenoterapia. I dati demografici dei pazienti sono riassunti nella **tabella 1**.

Al tempo 0 sono state eseguite le prove di funzionalità respiratoria: spirometria standard (Co-



<b>Tab. 1: Parametri demografici, clinici e poligrafici</b>	
Pazienti	31
Sesso (M:F)	15:16
Età (Anni)	17.4 ± 5.2
BMI (<18/>18)	21/10
Colonizzazione polmonare	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	14
Burkholderia cepacia	1
Normale flora batterica	5
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	86.21 ± 10.9
PCO <sub>2</sub> (mmhg)	35.61 ± 3.81
LCI	13.1 ± 5.1
FEV <sub>1</sub> %	66.3 ± 19.6
<b>Variabili poligrafiche</b>	
SpO <sub>2</sub> media in veglia	97% ± 0.01
SpO <sub>2</sub> media notturna	93% ± 0.02
Tempo di SpO <sub>2</sub> <90%	10% ± 0.2
TcCO <sub>2</sub> media (mmHg)	32.6 ± 3.21
ODI	7.2 ± 0.92
AHI	1.1 ± 1.7
FR media in veglia	20.6 ± 1.8
FR media notturna	18.5 ± 7.0

M: maschio; F: femmina; BMI: *body mass index*; LCI: *lung clearance index*; FEV<sub>1</sub>: volume espiratorio forzato in 1 s; TcCO<sub>2</sub>: misurazione transcutaneo anidride carbonica; ODI: indice di desaturazione; AHI: indice di apnea ipopnea; FR: frequenza respiratoria. Dati presentati come media +/- deviazione standard.

smed srl, Italia) valutando i valori di FEV<sub>1</sub> secondo i criteri dell'*American Thoracic Society*; LCI con la tecnica MBW mediante l'utilizzo dell'Exhalyzer D (Ecomedics AG, Duernten, Svizzera). Il MBW test è stato eseguito utilizzando come tracciante un gas inerte (azoto). Tutti i soggetti hanno eseguito il test respirando a volume corrente fino al raggiungimento di 1/40 della concentrazione iniziale del gas. Valori di LCI > 7 sono considerati patologici. (4) Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti a rilevazione della SpO<sub>2</sub> in veglia, monitoraggio transcutaneo notturno dell'anidride carbonica (TcCO<sub>2</sub>), emogasanalisi al risveglio, e poligrafia cardiorespiratoria notturna (PG).

## ANALISI DEI DATI

I dati sono stati analizzati statisticamente utilizzando il software SPSS (versione 15.0) e presentati come media ± deviazione standard (DS). Il test di normalità Shapiro-Wilk è stato utilizzato per valutare i modelli di distribuzione dei dati. Per il confronto dei dati non parametrici, è stato impiegato il test Mann-Whitney, per le correlazioni è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson. Un valore di p<0.05 è stato considerato statisticamente significativo. Per valutare la predittività di LCI o FEV<sub>1</sub> per ipossiemia notturna, è stata elaborata curva ROC. Inoltre, l'indice J di Youden è stato calcolato per ottimizzare il valore soglia ottenuto.

## RISULTATI

Tutti e 31 pazienti hanno mostrato valori nella norma dell'indice di Apnea/Ipopnea (AHI), escludendo pertanto la presenza di ostruzioni delle vie aeree superiori durante le ore notturne. Invece, in una percentuale significativa di pazienti si segnalava la presenza di desaturazioni notturne: tempo di SpO<sub>2</sub> <90% 10±0.2%, SpO<sub>2</sub> media notturna 93±0.02%. Tutti i pazienti erano normocapnici: TcCO<sub>2</sub> media 32.6±3.21 mmHg

## IPOSSIEMIA NOTTURNA E LUNG CLEARANCE INDEX

La maggior parte dei pazienti presentava valori LCI patologici (>7). Dal momento che alcuni studi precedenti suggeriscono che un valore di FEV<sub>1</sub> inferiore al 65% rappresenta un predittore valido di ipossiemia notturna, abbiamo diviso i pazienti in due gruppi considerando 65% di FEV<sub>1</sub> come valore di *cut-off*. I dati per ciascun gruppo sono riassunti nella **tabella 2**.

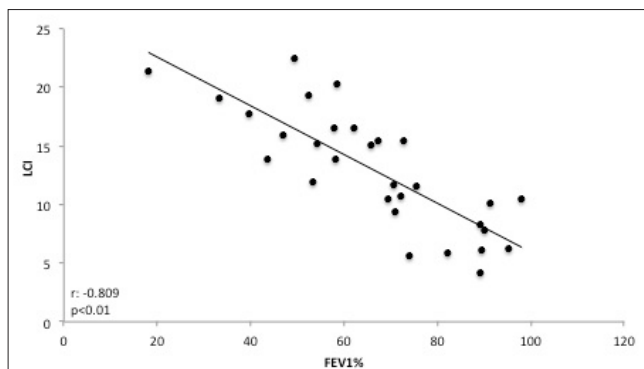
Pazienti con FEV<sub>1</sub><65% hanno mostrato valori di LCI significativamente superiori rispetto ai pazienti con FEV<sub>1</sub>>65% (rispettivamente 17.4 e 9.6) (p<0.01). Inoltre, i valori di LCI erano

<b>Tab. 2:</b> Confronto di parametri demografici, clinici e poligrafici in relazione ai valori di FEV <sub>1</sub>			
	<b>FEV<sub>1</sub>&lt;65%</b>	<b>FEV<sub>1</sub>&gt;65%</b>	<b>p value</b>
Pazienti N.	14	17	
Sesso (M:F)	7:7	8:9	n.s.
Età (anni)	18.9 ± 4.7	16.1 ± 5.4	n.s.
BMI (<18/>18)	11/3	10/7	n.s.
Colonizzazione polmonare			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	2	<0.01
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	10	<0.05
Burkholderia cepacia	1	0	n.s.
Normale flora batterica	0	5	<0.05
LCI	17.4 ± 3.1	9.6 ± 3.5	<0.01
FEV <sub>1</sub> %	48.2 ± 12.2	80.1 ± 10.8	<0.01
SpO <sub>2</sub> media in veglia	96% ± 0.009	98% ± 0.007	n.s.
SpO <sub>2</sub> media in sonno	91% ± 0.01	94% ± 0.01	<0.01
Tempo di SpO <sub>2</sub> <90%	8% ± 0.09	2.38% ± 0.28	<0.01
TcCO <sub>2</sub> media (mmHg)	32.6 ± 3.33	32.6 ± 3.09	n.s.
ODI	7.2 ± 0.7	7.2 ± 1.0	n.s.
AHI	0.5 ± 0.3	1.7 ± 2.1	n.s.
FR media in veglia	21.3 ± 2.2	20 ± 1.3	n.s.
FR media in sonno	27.4 ± 3.8	21.9 ± 2.1	<0.01

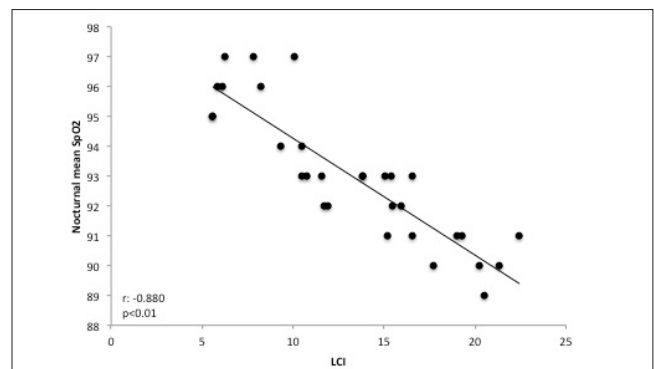
M: maschio; F: femmina; BMI: body mass index; LCI: *lung clearance index*; FEV<sub>1</sub>: volume espiratorio forzato in 1 s; TcCO<sub>2</sub>: misurazione transcutaneo anidride carbonica; ODI: indice di desaturazione; AHI: indice di apnea ipopnea; FR: frequenza respiratoria; n.s.: non significativo. Dati presentati come media +/- deviazione standard.

inversamente correlati con quelli di FEV<sub>1</sub> (r=-0.809, p<0.01) (**figura 1**).

Quattro pazienti con valori normali di FEV<sub>1</sub> presentavano valori di LCI patologici. In tutto il campione analizzato risulta una significativa correlazione negativa tra i valori di LCI e la media notturna SpO<sub>2</sub> (r=-0.880, p<0.01) e tra FEV<sub>1</sub> e SpO<sub>2</sub> media notturna (r=-0.805, p=0.01) (**figura 2**).



**Fig. 1:** Correlazione statistica tra Lung Clearance Index (LCI) e volume espiratorio forzato in 1 secondo % del predetto (FEV1%).



**Fig. 2:** Correlazione statistica tra Lung Clearance Index (LCI) e saturazione di O<sub>2</sub> media notturna (SpO<sub>2</sub>).

L'analisi della curva ROC ha mostrato che la misurazione del LCI era in grado di predire l'ipossiemia notturna ( $T90SpO_2 > 5\%$ ) (AUC 0.96).

## CONCLUSIONI

Nella gestione del paziente con FC, prevenire e/o rallentare la progressione del danno polmonare è di fondamentale importanza per evitare tutte le complicanze irreversibili che ne derivano. In questo studio, abbiamo dimostrato che il LCI, oltre a rappresentare un indice precoce di danno polmonare, rappresenta un valido parametro predittivo di ipossiemia notturna in pazienti con FC normocapnici e normossiemicici durante le ore diurne. (5)

## BIBLIOGRAFIA

- (1) L. Spicuzza, C. Sciuto, S. Leonardi, et al. *Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 166 (12) (2012) 1165–1169.
- (2) M.A. Milross, A.J. Piper, M. Norman, et al. *Predicting sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis*. Chest 120 (2001) 1239–1245.
- (3) A. Isaiah, A. Daher, P.B. Sharma, et al. *Predictors of sleep hypoxemia with cystic fibrosis*. Pediatr. Pulmonol. (2019) 1–7.
- (4) W. Poncin, P. Lebecue. *Lung clearance index in cystic fibrosis*. Rev. Mal. Respir. S0761–8425 (18) (2019), 31015-5.
- (5) R. Amin, J. Bean, K. Burklow, et al. *The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients*. Chest 128 (3) (2005) 1357–1363.



# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

---

ABSTRACT SIMRI 2020

Con il contributo incondizionato di

**LUSOFARMACO**





# Asma, quanto ci complichi?

E. Arturi, V. Cecchin, V. Piazza, L. Tenero, M. Piazza, G. Piacentini

*Università degli Studi di Verona, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno Infantili, Sezione Pediatria*

## Introduzione

L'asma è la più frequente malattia cronica in età pediatrica. Pneumotorace spontaneo, enfisema sottocutaneo e pneumomediastino sono complicanze rare ma potenzialmente fatali.

## Caso clinico

E.F. di 13 anni giunge in Pronto Soccorso Pediatrico per dolore toracico con difficoltà respiratoria, insorti acutamente in stato di riposo. In anamnesi: dermatite atopica e asma allergico con sensibilizzazione a multipli inalanti, inclusa l'Alternaria; scarsa compliance alla terapia di mantenimento (salmeterolo e fluticasone) e frequenti riacutizzazioni severe. Alla valutazione clinica: presenza di tachipnea e polidispnea ingravescente con ingresso aereo francamente ridotto all'emitorace destro. Nel sospetto di pneumotorace, si esegue una radiografia del torace che conferma la presenza di ampia falda di pneumotorace destro non a tensione. Viene quindi posizionato un drenaggio toracico con successiva riespansione polmonare. Dopo due giorni, si riscontra enfisema sottocutaneo dell'emitorace destro con radiografia di controllo che mostra la ricomparsa della falda di pneumotorace. Tramite toracosopia video-assistita, all'apice polmonare destro si evidenzia un quadro di distrofia bollosa a grappolo, per cui si procede a trattamento chirurgico di resezione delle bolle, apicectomia e grattage pleurico. La paziente viene infine dimessa con profilassi di mantenimento con corticosteroidi inalatori e  $\beta$ 2-agonisti.

## Discussione

Questo caso clinico è un esempio di pneumotorace spontaneo, definito "secondario" perché insorto in un soggetto con una patologia polmonare cronica sottostante. L'asma, soprattutto se non controllato, predispone gli individui suscettibili alla rottura delle bolle pleuriche con conseguente pneumotorace ricorrente e necessità di trattamento chirurgico definitivo.

## Conclusioni

Nei pazienti asmatici, la sintomatologia di dolore toracico e difficoltà respiratoria insorti acutamente deve sempre porre il sospetto di pneumotorace o pneumomediastino. Inoltre, bisogna considerare che la funzionalità polmonare dei soggetti asmatici con storia di sensibilizzazione all'Alternaria e mancata aderenza alla terapia risulta già compromessa ed aumenta perciò la severità delle complicanze.

---

# Ipotensione ed iperlattacidemia secondari a somministrazione intermittente di salbutamolo a dosaggi standard

A. Bosco<sup>1</sup>, M. Colombo<sup>2</sup>, L. Nosetti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di specializzazione in pediatria, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

<sup>2</sup>Pronto soccorso pediatrico, ASST Sette laghi, Varese

<sup>3</sup>Clinica Pediatrica, ASST Sette laghi, Varese

L, 12 anni, 34 kg, noto allergico ad acari ed asmatico da sforzo, accede in PS per dispnea, toracalgia, febbricola. Sospeso montelukast la settimana precedente. A domicilio effettuati il giorno precedente salbutamolo 200 mcg x 6 e la mattina stessa altri 200 mcg.

All'arrivo in PS bambino eupnoico con eloquio conservato, al torace sibili e MV ipotrasmesso. SpO<sub>2</sub> 94% in aria, FR 28 apm.

Durante posizionamento di accesso venoso si assiste ad episodio presincopale vaso-vagale poi autorisoltosi.

Impostata terapia con metilprednisolone 2 mg/Kg e tre nebulizzazioni in un'ora con salbutamolo 3.75 mg + ipratropio bromuro 500 mcg. Al termine della seconda nebulizzazione comparsa di tremori poi autorisoltisi. Terminata la terza, nuovo episodio presincopale con pallore, polsi radiali deboli e parametri vitali nella norma. All'ECG alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione. Avviata infusione con soluzione fisiologica.

Persistendo malessere, pallore, estremità fredde effettuati due boli di soluzione fisiologica ed avviata ossigenoterapia (SpO<sub>2</sub> 88% in aa). In attesa di esami ematici (normali), eseguita RX torace (piccola area distelettasica posteriore dx) ed EGA (lattato 5.4 mmol/L, K<sup>+</sup> 2.6 mEq/L, glicemia 260 mg/dl). Rapidamente compare ipotensione con tachicardia (91/40 mmHg, 139/min).

Si imposta correzione dell'ipokaliemia ed idratazione con ringer acetato con graduale miglioramento della potassiemia e della pressione sistolica. Ripetuto ECG ed effettuato ecocardiogramma (nella norma), il paziente viene posto in OBI. Durante la notte si assiste a lenta normalizzazione della lattacidemia. Pressione diastolica normalizzata solo il mattino seguente.

L. quindi si dimette con ipratropio bromuro ogni 6 ore e betametasona fino al controllo presso il Curante. Prescritti fluticasone spray e montelukast.

Tale episodio (tremori, iperlattacidemia, ipotensione diastolica, ipokaliemia, iperglicemia) viene ritenuto sospetto per reazione avversa a salbutamolo.

In particolare iperlattacidemia ed ipotensione diastolica possono verificarsi anche a somministrazioni intermittenti a dosaggi standard e bisogna essere pronti a trattarle sospendendo prontamente il farmaco.

# Un raro caso di danno polmonare da elettrocuzione: *outcomes e follow-up*

M. Di Pietro, L. Tenero, M. Piazza, G. Piacentini

U.O.C Pediatria, Ospedale della Donna e del Bambino, AOUI Verona

## Introduzione

Nei paesi sviluppati i danni da folgorazione rappresentano lo 0.04% - 5% degli accessi presso i Centri Ustioni. Risultano ancora più rari i relativi danni viscerali, per i quali ad oggi non esiste un piano condiviso di trattamento, non essendo la patogenesi delle lesioni ben chiara. Il danno sembrerebbe causato, oltre che dalla conversione dell'energia elettrica in energia termica, anche dall'elettroporazione, non sempre associata a necrosi tissutale.

## Scopo

Studiare la funzionalità polmonare in seguito al danno da elettrocuzione.

## Caso clinico

L. (ragazza di 14 anni in buona salute) giunge presso il nostro Pronto Soccorso in seguito al contatto con i cavi dell'alta tensione, nel tentativo di scattare un *selfie* sopra un vagone di un treno. Alla TC *Total Body* eseguita all'ingresso si evidenziano opacità a carico dell'intero polmone di destra e del lobo inferiore del polmone di sinistra. A dispetto del più frequente approccio chirurgico, ci siamo orientati su uno stretto *follow-up* radiografico durante le ore successive, riscontrando una rapida detersione degli addensamenti e una completa *restitutio ad integrum* del parenchima a distanza di quattro giorni.

## Metodi

Abbiamo proseguito il *follow-up* a 10 giorni, 2 - 4 - 6 mesi dal trauma, testando i parametri ventilatori tramite spirometria, pletismografia, LCI (*Lung Clearance Index*), IOS (*Impulse Oscillometry System*) e FOT (*Forced Oscillation Technique*) e, a completamento diagnostico, abbiamo eseguito a 6 mesi anche una HRTC (*High-Resolution Computed Tomography*).

## Risultati

I risultati hanno mostrato normali valori dei volumi polmonari, incluso il volume residuo, delle proprietà elastiche delle vie aeree e della diffusione alveolo-capillare, associati a un quadro radiografico nella norma.

## Conclusioni

Non sicuri della natura necrotica delle lesioni, fin dall'inizio abbiamo preferito un approccio conservativo, consapevoli che un'accurata conoscenza dei meccanismi patogenetici e dell'interazione tra la corrente elettrica e il corpo umano siano essenziali per le scelte terapeutiche successive.

---

# Una complicanza rara di una patologia comune: un caso neonatale di pneumatocele post-infettivo

L. A. Fumagalli<sup>1</sup>, S. Perniciaro<sup>2</sup>, M. Ragazzo<sup>1</sup>, A. Bossi<sup>2</sup>, G. Farris<sup>3</sup>, M. Mogiatti<sup>3</sup>, V. Gentilino<sup>3</sup>, L. Nosetti<sup>1</sup>, M. Agosti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pediatria, Scuola di Specializzazione in Pediatria, ASST Sette Laghi, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

<sup>2</sup>Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, ASST Sette Laghi, Varese

<sup>3</sup>Chirurgia Pediatrica, ASST Sette Laghi, Varese

## Caso clinico

A. nasce a termine da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa. Allattamento al seno. A 15 giorni, ricovero per bronchiolite da RSV complicata da polmonite sinistra trattata con ossigenoterapia ad alto flusso ed antibioticoterapia (10 giorni di ampicillina-sulbactam e amikacina) con buona risposta clinica.

A 30 giorni, nuovo ricovero per febbre, scarsa alimentazione e pianto lamentoso. Nonostante un'obiettività negativa, l'RX torace riscontra polmonite lobare sinistra ascessualizzata e la TC toracica mostra polmonite necrotizzante con cavitazione. Esami colturali negativi. Accertamenti immunologici nella norma. Effettuata terapia con ceftazidime e vancomicina per 11 giorni con normalizzazione degli indici infiammatori. Non necessità di supporto ventilatorio. Visto il miglioramento clinico e radiologico, proseguita terapia con linezolid e cefpodoxima. Il piccolo viene dimesso con follow-up.

Dopo dieci giorni, nuovo ricovero per difficoltà respiratoria senza alcun segno d'infezione. L'RX torace mostra ampie aree radiotrasparenti a livello polmonare sinistro. La TC descrive multipli pneumatoceci ai lobi superiori e inferiori di sinistra con grave atelectasia polmonare e *shift* mediastinico. Posizionato drenaggio con aspirazione a bassa pressione e fuoriuscita continua d'aria, poi chiuso e rimosso dopo pochi giorni. Effettuata terapia con clindamicina per 3 settimane ed amikacina per 7 giorni. Indici di flogosi ed esami colturali negativi. Vista la stabilità clinica, adottata strategia "wait and see" con stretto follow-up. A tre mesi di distanza, il bambino si presenta in buone condizioni generali. L'RX torace di controllo evidenzia piccola bolla aerea residua al campo polmonare inferiore sinistro. Avviato regolare calendario vaccinale.

## Discussione

Gli pneumatoceci possono complicare gravi polmoniti necrotizzanti. Gli agenti patogeni più coinvolti sono *Streptococcus pneumoniae* e *Panton-Valentine leukocidin-Staphylococcus aureus* (PVL-SA). La maggior parte degli pneumatoceci si risolve entro un anno e può essere trattata con antibioticoterapia prolungata. Il trattamento chirurgico potrebbe essere riservato a pneumatoceci complicati caratterizzati da oltre il 50% di coinvolgimento dell'emittoce, infezioni toraciche frequenti o fistola broncopleurale.

## Pleuropolmonite a patogenesi autoinfiammatoria: case report

A. Goffredo

UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziata Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Asia 12 anni, viene ricoverata presso la nostra UO con diagnosi di polmonite bilaterale complicata da versamento pleurico. Viene posizionato drenaggio toracico e avviata antibiotico-terapia ev. Gli esami citologici e microbiologici su liquido pleurico risultano nella norma. Tutte le indagini microbiologiche eseguite (incluse emocolture seriate al picco febbrile con ricerca di genoma batterico e virale, intradermoreazione secondo Mantoux, dosaggio Quantiferon) risultano negative. Risulta negativa anche l'autoimmunità. Per il peggioramento delle condizioni cliniche, in nona giornata Asia viene sottoposta a TC torace e addome con riscontro di versamento pericardico e peritoneale. Si pone quindi il sospetto clinico di polisierosite a patogenesi autoinfiammatoria. Viene avviata terapia con colchicina e metilprednisolone ev, previa esecuzione di ago aspirato midollare (cellularità nella norma). La rapida risoluzione della sintomatologia dopo avvio della terapia steroidea e la recrudescenza al tentativo di scalare la stessa confermano la patogenesi autoinfiammatoria. Le indagini genetiche per febbri periodiche risultano negative. Nei mesi successivi la paziente presenta episodi ricorrenti di pericardite. La diagnosi definitiva è "pericardite ricorrente cortico dipendente e colchicina resistente". Viene avviata terapia con farmaco biologico (Anakinra) con buona risposta.

La peculiarità del caso clinico descritto è che la pleuropolmonite ha rappresentato l'unica manifestazione d'esordio di una malattia autoinfiammatoria. Il polmone è frequentemente interessato in bambini con HAIDs (*Hereditary Autoinflammatory Disorders*). Le anomalie polmonari possono variare da anomalie sub cliniche in caso di "inflammatory flares" a forme cliniche severe. La pericardite ricorrente acuta idiopatica mostra molte caratteristiche in comune con le malattie autoinfiammatorie che sono caratterizzate da un'aumentata produzione di interleukina 1. L'eccellente risposta clinica all'Anakinra osservata in questi casi supporta l'ipotesi che l'interleuchina 1 possa avere un ruolo nella patogenesi di questa malattia. Dunque la pericardite idiopatica potrebbe essere considerata una malattia autoinfiammatoria non ancora identificata.

---



# Manifestazioni respiratorie in patologie reumatiche in età pediatrica

B. Madini<sup>1</sup>, L. Senatore<sup>1</sup>, M. Lelii<sup>1</sup>, M. Pensabene<sup>1</sup>, G. Filocamo<sup>2</sup>, F. Minoia<sup>2</sup>, M. F. Patria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

<sup>2</sup>Pediatria a Media Intensità di Cura, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

## Introduzione

Le manifestazioni respiratorie nelle patologie reumatiche dell'infanzia sono un'evenienza generalmente rara, che può però comportare elevata morbilità e mortalità nei bambini che ne sono affetti. I quadri clinici possono essere variabili, sia come manifestazioni che come gravità, anche se in generale sono più frequenti forme asintomatiche o subcliniche, riscontrabili solamente tramite alterazioni delle prove di funzionalità respiratoria (PFR) e/o del quadro radiologico. Le patologie in cui è più frequente il coinvolgimento respiratorio sono le connettiviti sistemiche ed alcune vasculiti, mentre, nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) questo è più raro, anche se possibile.

## Metodi

Sono stati analizzati retrospettivamente, prima dell'inizio della terapia specifica per patologia, la funzionalità respiratoria (spirometria e diffusione DLCO) e il quadro radiologico polmonare tramite TC ad alta risoluzione di quattro pazienti, afferenti alla Clinica Pediatrica De Marchi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

## Risultati

Dei quattro pazienti studiati tre sono affetti da connettiviti (connettivite sistemica, connettivite da *overlap*, sclerodermia sistemica) e una è affetta da AIG sistemica. Età mediana: 15 anni (range 9-17 anni). In tutti e quattro i pazienti si è evidenziata un'alterazione della spirometria con un quadro restrittivo da lieve a moderato, una DLCO patologica per riduzione e un quadro radiologico caratterizzato da interstiziopatia alla TC polmonare. Nessuno presentava sintomi respiratori all'epoca delle valutazioni e un solo paziente presentava clubbing digitale. In tutti i casi la funzionalità respiratoria è migliorata dopo l'inizio della terapia specifica per patologia.

## Conclusioni

Dai nostri dati si evince come sia importante eseguire un *follow-up* pneumologico in pazienti con patologia reumatica, perché, anche in assenza di sintomi, possono essere già presenti alterazioni alla PFR o alla TC torace. Infine, in caso di riscontro di sindrome restrittiva alla PFR con DLCO ridotta o segni di interstiziopatia alla TC polmonare è opportuno escludere la presenza di una patologia del connettivo.

# Un raro caso di sarcoidosi laringea

M. Pensabene, G. Filocamo, M. Lelii, B. Madini, P. Marchisio, L. Senatore, M. F. Patria

Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

## Introduzione

La sarcoidosi è una malattia multisistemica ad eziologia sconosciuta. L'interessamento laringeo è raro, presente nel 6% dei casi, specie nelle adolescenti. Una tumefazione sovraglottica, correlata al reperto istologico di granulomi non caseosi è cruciale per la diagnosi. La tempestività diagnostica previene l'ostruzione delle vie aeree superiori, complicanza rara, ma che può esitare nella necessità di tracheostomia.

## Formulazione del caso

Presentiamo il caso di una ragazza diciassettenne, valutata per disfonia e linfadenopatia angolo-mandibolare persistenti da 12 mesi e insorte dopo una faringotonsillite. La ragazza lamentava inoltre disfagia ingravescente, calo ponderale, stridore inspiratorio e respirazione orale obbligata. La TC collo, un mese prima della visita, documentava un ispessimento del tessuto linfoide dall'anello di Waldayer alla regione sovraglottica. La visita otorinolaringoiatrica, successiva alla TC, documentava un sovvertimento anatomico laringeo, con iperplasia delle pliche ariepiglottiche, epiglottide e aritenoidi, riduzione dell'aditus laringeo e estrinsecazione verso la falsa corda sinistra. Le biopsie mostravano una granulomatosi non necrotizzante. La ragazza veniva ricoverata per accertamenti e nel ricovero venivano escluse patologie autoimmuni, neoplastiche ed infettive, ponendo diagnosi di sarcoidosi laringea. Il coinvolgimento polmonare veniva escluso dalla TC torace. La SpO<sub>2</sub> notturna e la spirometria risultavano normali, così come gli accertamenti volti a individuare ulteriori sedi di malattia. La calcemia e i valori di *angiotensin converting enzyme* (ACE) risultavano nei limiti. Si iniziava una terapia steroidea con beneficio, ma alla sospensione della stessa si assisteva ad una recidiva di malattia. La ripresa dello steroide a bassa dose, in associazione a methrotexate, portava ad un persistente miglioramento clinico.

## Conclusioni

Il polmone rappresenta il sito anatomico maggiormente coinvolto nella sarcoidosi. Nel nostro caso l'assenza di coinvolgimento polmonare a distanza dall'esordio sembra suggestiva per una forma laringea isolata, anche se è difficile escludere tale interessamento nel lungo termine. Risulta quindi importante un *follow-up* multidisciplinare, che includa valutazioni pneumologiche periodiche.

---

# Efficacia e sicurezza dell'omalizumab in un paziente pediatrico con alti livelli di IgE

M. I. Petrosino<sup>1</sup>, V. Martucci<sup>1</sup>, S. Bloise<sup>1</sup>, P. Di Filippo<sup>2</sup>, R. Lubrano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Ambulatorio di allergologia pediatrica di Latina, UOC di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria dell'Ospedale S.M. Goretti di Latina, Università Sapienza di Roma

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università di Chieti

Ragazzo di 15 aa giunge alla nostra osservazione, presso l'ambulatorio di allergologia pediatrica dell'ospedale Santa Maria Goretti di Latina, per asma grave persistente refrattario a terapia. Familiarità per allergopatie. Anamnesi fisiologica silente per patologie degne di nota. All'anamnesi patologica, dermatite atopica, rinite ostruttiva persistente, congiuntivite, asma, orticaria, allergia a Graminacee e Dermatophagoides, ridotta funzionalità polmonare ( $FEV_1 < 80\%$ ). Dai 3 anni episodi di broncospasmo progressivamente peggiorati nel tempo, per cui ha effettuato inizialmente terapia al bisogno e poi di fondo con fluticasone propionato e terapia antistaminica; la terapia è stata progressivamente modificata a causa dello scarso controllo dei sintomi con risvegli notturni, dispnea da sforzo e ricorso a steroidi orali e salbutamolo inalatorio anche quotidianamente, fino ad effettuare terapia di fondo con fluticasone-formoterolo, tiotropio bromuro, doppia terapia antistaminica e salbutamolo prima dell'attività sportiva. Secondo le linee guida GINA, in questo caso di asma allergico grave persistente si può valutare l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab, la cui posologia e frequenza di somministrazione dipendono dal peso corporeo e dal valore sierico delle IgE (tra 30 e 1.500UL/mL) determinato all'inizio del trattamento. Nel nostro caso il paziente presenta valori di IgE superiori al *range* (3034UI/ml), ma l'analisi della letteratura documenta l'efficacia dell'omalizumab anche in caso di IgE superiori al *range* previsto. È stata pertanto intrapresa la terapia con omalizumab nel nostro paziente che ha presentato rapido miglioramento clinico, riducendo progressivamente la terapia di fondo, il ricorso agli steroidi per via orale e le esacerbazioni asmatiche, raggiungendo un buon controllo dell'asma, della tolleranza all'esercizio fisico e miglioramento dei test di funzionalità respiratoria. Questo caso clinico ha confermato le evidenze presenti in letteratura che descrivono l'efficacia e la sicurezza dell'omalizumab nei pazienti pediatrici con livelli di IgE superiori alle finestre terapeutiche indicate e offre un'altra opzione nei pazienti in cui l'asma non può essere controllato con altre terapie.

---

# Infezione da Sars-Cov-2 in 7 lattanti di età inferiore a 3 mesi: il ruolo dell'ecografia polmonare

C. Sabatini<sup>1</sup>, A. Diouf<sup>1</sup>, M. V. Sparta<sup>1</sup>, L. Schena<sup>2</sup>, G. Limoli<sup>1</sup>, P. Pavesi<sup>1</sup>, B. Pietra<sup>1</sup>, M. R. Longo<sup>1</sup>, E. Rossi<sup>1</sup>, R. Pignataro<sup>1</sup>, M. G. Cammarota<sup>1</sup>, L. Corsano<sup>1</sup>, M. Gigliotti<sup>1</sup>, R. Giacchero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Lodi, Lodi

<sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

## Obiettivo

Studiare le caratteristiche dell'ecografia polmonare in lattanti di età inferiore a 3 mesi affetti da infezione da Sars-Cov-2 e correlare l'aspetto ultrasonografico toracico al quadro clinico.

## Metodi

Studio retrospettivo di serie di 7 casi di lattanti di età compresa tra 0 e 3 mesi ricoverati per febbre e sintomi respiratori dal 1 al 31 marzo 2020 presso il reparto di Pediatria dell'ospedale di Lodi. Sono stati descritti dati clinici e laboratoristici e i reperti all'ecografia polmonare.

## Risultati

Riportiamo i dati relativi a 6 maschi e 1 femmina ricoverati per febbre e infezione respiratoria. Nessun paziente ha necessitato di ossigenoterapia e tutti sono guariti. I sintomi più comuni sono stati febbre (100%), inappetenza (100%), tosse (80%). 6 pazienti su 7 avevano genitori sintomatici con diagnosi di polmonite. Tutti i pazienti avevano tampone nasofaringeo positivo per Sars-Cov-2 e negativo per gli altri virus respiratori. I principali reperti all'ecografia polmonare sono stati: aree di normalità del parenchima polmonare alternate ad aree caratterizzate da linee B tendenti alla coalescenza e artefatti verticali brevi, spesso associate ad ispessimento e irregolarità della linea pleurica e alcuni piccoli consolidamenti subpleurici (subcentimetrici). I reperti ecografici sono risultati sovrapponibili a quelli rinvenibili nel corso di bronchiolite lieve-moderata e correlano alla bassa gravità della presentazione clinica dei casi descritti.

## Conclusioni

La malattia da Sars-Cov-2 in età pediatrica si presenta per lo più in forma lieve e l'esposizione epidemiologica è un indizio chiave per giungere alla diagnosi. Nonostante l'esiguo numero dei casi, i nostri dati ci inducono a concludere che l'infezione da Sars-Cov-2 nell'età infantile possa presentarsi principalmente con un quadro di bronchiolite lieve. L'uso dell'ecografia toracica può aiutare nell'identificazione precoce del coinvolgimento polmonare, evitando l'utilizzo di radiazioni ionizzanti e potrebbe essere considerata la metodica di *imaging* al *baseline* oltre che un utile strumento per il *follow up*.

---

# Bronchiectasie nella popolazione pediatrica: una pericolosa evoluzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

G. M. L. Cammi<sup>1</sup>, L. Paradiso<sup>1</sup>, E. Longoni<sup>1</sup>, M. Ghezzi<sup>1</sup>, M. Morelli<sup>1</sup>, A. Farolfi<sup>2</sup>, E. C. D'Auria<sup>1</sup>, G. V. Zuccotti<sup>1</sup>

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

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

## Scopo dello Studio

La più frequente causa di bronchiectasie nella popolazione pediatrica è la fibrosi cistica (FC). Nei pazienti con bronchiectasie non FC-correlate devono invece essere escluse altre condizioni predisponenti: infezioni respiratorie ricorrenti (IRR), aspirazione, discinesia ciliare, immunodeficienze congenite o acquisite, malformazioni congenite e altre cause.

Scopo dello studio è delineare le cause di bronchiectasie in età pediatrica con uno sguardo verso quella adulta.

## Metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente 155 bambini con bronchiectasie non FC-correlate in *follow-up* presso il nostro servizio di Pneumologia Pediatrica negli ultimi 20 anni.

## Risultati

Nella nostra casistica, 62.5% dei pazienti ha presentato IRR; 13.8% patologie polmonari specifiche (displasia broncopolmonare 4.5%, malformazioni 7.4%, bronchiolite obliterante post-infettiva 1.3%, deficit di alfa1antitripsina 0.6%); 9.1% inalazione (reflusso gastroesofageo 1.3%, atresia esofagea 3.2%, fistola tracheoesofagea 1.9%, patologie neurologiche 4.5%); 4.9% deficit immunitari (deficit di IgA 3.9%); 3.7% malformazioni cardiache con iperafflusso polmonare; 2.6% discinesia ciliare; 2.1% altre condizioni patologiche e 1.3% forme idiopatiche.

Dei pazienti con IRR, il 38.1% ha manifestato la prima infezione nel corso del primo anno di vita e il 5.2% ha necessitato il ricovero in terapia intensiva.

La diagnosi di bronchiectasie è stata effettuata mediamente a 5.8 anni tramite TC torace, dopo una media di 3.3 RX torace per paziente. Abbiamo analizzato le scansioni TC tramite il *Reiff score* modificato, basato sul numero di lobi coinvolti (lingula inclusa) e la severità della dilatazione bronchiale (min 0 max 18). Il suo valore medio per i nostri pazienti è 2.36.

## Conclusioni

Nella nostra casistica la prevalenza di comorbidità e patologie sottostanti predisponenti riflette quella della letteratura. Le IRR rappresentano una delle cause principali di bronchiectasie non CF-correlate nei nostri piccoli pazienti e questo può spiegare come molte delle bronchiectasie che si riscontrano negli adulti possano originare in età pediatrica, ma ulteriori studi sono necessari per confermare questa ipotesi.



# Asma e bronchite asmatica durante il *lockdown* per SARS-CoV-2: trend clinici in un campione di pazienti ambulatoriali

L. Cristiani, E. Mancino, L. Matera, L. Petrarca, R. Nenna, A. Frassanito, D. La Regina, V. Rizzo, G. Di Mattia e F. Midulla

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

## Introduzione

Durante il *lockdown* attuato in seguito alla pandemia causata dal SARS-CoV-2, abbiamo assistito ad una riduzione della circolazione dei più comuni virus respiratori. L'asma e la bronchite asmatica riconoscono come fattore precipitante principale le infezioni respiratorie.

## Scopo dello studio

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'andamento clinico di un campione di bambini affetto da asma o bronchite asmatica nel corso del *lockdown*.

## Metodi

Nel mese di giugno 2020, abbiamo condotto un'intervista telefonica ai genitori dei bambini seguiti in *follow-up* presso l'ambulatorio di pneumologia pediatrica del Policlinico Umberto I di Roma che non avevano potuto eseguire il controllo clinico programmato durante il *lockdown*, somministrando un questionario strutturato volto ad indagare le condizioni cliniche dei pazienti.

## Risultati

Su un totale di 188 pazienti che avevano saltato l'appuntamento di *follow-up*, sono stati intervistati telefonicamente i genitori di 100 bambini. Sono stati arruolati 61 bambini (46 maschi e 15 femmine) di età mediana 5,7 anni (1,4 - 18) con diagnosi di asma (62%) o bronchite asmatica (38%). 27 bambini (44,3%) hanno eseguito terapia con corticosteroidi inalatori durante il *lockdown*, mentre 34 (55,7%) non hanno eseguito profilassi. 19 bambini su 61 (30,6%) è ricorso al salbutamolo almeno una volta nel periodo tra l'ultima visita ambulatoriale e l'inizio del *lockdown* (mediana 98 giorni; range 4 - 420). Solamente 8 bambini su 61 (13,1% - di cui 7 bambini con asma e 1 bambino con bronchite asmatica) sono ricorsi al salbutamolo almeno una volta durante il *lockdown* ( $p < 0.05$ ).

## Conclusioni

Il nostro studio dimostra per la prima volta che il controllo ambientale delle infezioni riduce drasticamente le riacutizzazioni in bambini affetti da malattie respiratorie.

---

# Tassi di ammissione ed ospedalizzazione per malattie respiratorie durante la pandemia da SARS-CoV-2: l'esperienza di un singolo centro

L. Iozzi, M. Votto, M. De Filippo, R. Castagnoli, A. Licari, G. L. Marseglia

Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia, Italia.

## Scopo

Verificare i tassi di ammissione e ospedalizzazione per malattie respiratorie (asma, infezioni delle alte e delle basse vie aeree) nel nostro Pronto Soccorso Pediatrico durante il *lockdown* (marzo-maggio 2020).

## Metodi

Abbiamo valutato le caratteristiche cliniche e demografiche e le diagnosi dei pazienti registrati al Pronto Soccorso Pediatrico, durante il *lockdown*. Inoltre, abbiamo confrontato i dati con quelli nello stesso periodo nel 2019.

## Risultati

543 pazienti sono stati registrati presso il nostro Pronto Soccorso da marzo a maggio 2020, con una drastica riduzione (-74%) delle visite rispetto al 2019 (Tabella 1). 8 (1,5%) bambini sono risultati positivi al tampone nasale per SARS-CoV-2. Durante il *lockdown*, la percentuale di accessi per infezione delle alte vie aeree si è significativamente ridotto (22,9% vs 11,4%  $p < 0.0001$ ), mentre la percentuale di accessi per infezioni delle basse vie aeree è stato più alto (11% vs 7,5%  $p = 0.009$ ) rispetto al 2019. Nessuna differenza è stata riscontrata negli accessi per asma.

Durante il *lockdown*, il tasso di ospedalizzazione è stato significativamente alto paragonato a quello del 2019 (16,2% vs. 10,2%  $p = 0.0002$ ). Nel 2020 il 30% dei pazienti con infezioni delle basse vie aeree è stato ricoverato, e il 6,7% era affetto da COVID-19. Tutti i pazienti con infezione delle basse vie aeree sono stati sottoposti a tampone nasale per SARS-CoV-2 (Tabella 2). La percentuale di ospedalizzazione per infezioni delle alte vie aeree è stata significativamente alta confrontata con quella del 2019 (16,1 vs. 5,4%  $p = 0.004$ ). La prevalenza di COVID-19 in pazienti con infezione delle basse vie aeree è stata del 6,5%, tuttavia solo il 38,7% dei bambini è stato sottoposto a tampone nasale (Tabella 3). Nessun paziente valutato per asma aveva il COVID-19. (Tabella 4)

## Conclusioni

Nonostante la percentuale di accessi al Pronto Soccorso Pediatrico durante la pandemia da COVID-19 è stata più bassa del 2019, la percentuale di ospedalizzazioni per infezioni delle alte e delle basse vie aeree è stata significativamente più alta. La paura di contrarre il virus ha ridotto drasticamente gli accessi, portando a ritardi diagnostici e terapeutici, e di conseguenza ad una maggiore necessità di ospedalizzazione.

**Tab. 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti afferiti al Pronto Soccorso Pediatrico di Pavia durante il lockdown e nello stesso periodo nel 2019.**

	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>p value<sup>§</sup></b>
Popolazione n	2108	543	-
Età (anni)	6,0 +/- 4,2	5,5 +/- 4,5	<b>0.0004</b>
Genere, maschi n (%)	1163 (55,2%)	295 (54,3%)	0.73
Diagnosi di asma n (%)	25 (1,2%)	11 (2,0%)	0.14
Diagnosi di infezione delle alte vie aeree n (%)	483 (22,9%)	62 (11,4%)	<b>&lt;0.0001</b>
Diagnosi di infezione delle basse vie aeree n (%)	158 (7,5%)	60 (11%)	<b>0.009</b>
*Febbre n (%)	342 (16,2%)	117 (21,5%)	<b>0.004</b>
Ospedalizzazione n (%)	216 (10,2%)	88 (16,2%)	<b>0.0002</b>
Tampone nasale per SARS-COV-2 n (%)	0	174 (32%)	-
Infezione da SARS-CoV-2 n (%)	0	8 (1,5%)	-

\*Temperatura corporea > 37,5°C. §Test Chi-quadrato

**Tab. 2. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti afferiti al Pronto Soccorso Pediatrico di Pavia per infezioni delle basse vie aeree durante il lockdown e nello stesso periodo nel 2019.**

	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>p value<sup>§</sup></b>
Popolazione n	158	60	-
Età (anni)	3,8 +/- 2,8	5,4 +/- 5,1	<b>0.0009</b>
Genere, maschio n (%)	92 (58,2%)	24 (40 %)	<b>0.02</b>
*Febbre n (%)	50 (31,6%)	22 (36,7%)	0.52
Ospedalizzazione n (%)	39 (24,7%)	18 (30%)	0.49
Infezione da SARS-CoV-2 n (%)	0	4 (6,7%)	-
Tampone nasale per SARS-CoV-2 n (%)	0	60 (100%)	-

\*Temperatura corporea > 37,5°C. §Test Chi-quadrato

**Tab. 3. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti afferiti al Pronto Soccorso Pediatrico di Pavia per infezione delle alte vie aeree durante il lockdown e nello stesso periodo nel 2019.**

	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>p value<sup>§</sup></b>
Popolazione n	480	62	-
Età (anni)	4,3 +/- 3,3	5,5 +/- 3,3	<b>0.006</b>
Genere, maschio n (%)	225 (46,5%)	37 (59,7%)	0.06
*Febbre n (%)	134 (27,7%)	29 (46,8%)	<b>0.003</b>
Ospedalizzazione n (%)	26 (5,4%)	10 (16,1 %)	<b>0.004</b>
Infezione da SARS-CoV-2 n (%)	0	4 (6,5 %)	-
Tampone nasale per SARS-CoV-2 n (%)	0	24 (38,7%)	-

\*Temperatura corporea > 37,5°C. §Test Chi-quadrato

**Tab. 4. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti afferiti al Pronto Soccorso Pediatrico di Pavia per asma durante il lockdown e nello stesso periodo nel 2019.**

	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>p value<sup>§</sup></b>
Popolazione n	25	11	-
Età (anni)	7 +/- 4	7,8 +/- 7,2	0.08
Genere, maschio n (%)	19 (76,0%)	8 (72,7%)	>0.99
*Febbre n (%)	1 (4%)	0	>0.99
Ospedalizzazione n (%)	1 (4%)	3 (27,3%)	0.07
Infezione da SARS-CoV-2 n (%)	0	0	-
Tampone nasale per SARS-CoV-2 n (%)	0	9 (81,8%)	-

\*Temperatura corporea > 37,5°C. §Test Chi-quadrato

# Survey sulla conoscenza dell'impatto dei cambiamenti climatici sulle malattie allergiche da parte dei pediatri

M. Lauletta<sup>1</sup>, E. Moisè<sup>1</sup>, M. E. Di Cicco<sup>2</sup>, D. Peroni<sup>1,2</sup>, S. La Grutta<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Pisa, Pisa

<sup>2</sup> Sezione di Allergologia, U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

<sup>3</sup> CNR - Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Palermo

## Scopo dello studio

I cambiamenti climatici (CC) hanno determinato stagioni polliniche più lunghe, con maggiore produzione di polline ed incremento del rischio di esacerbazione per i soggetti affetti da asma e/o rinite allergica. Anche gli eventi meteorologici estremi possono influenzare le concentrazioni degli allergeni. Scopo della nostra indagine è stato valutare in un campione di pediatri italiani la conoscenza degli effetti dei CC sulle malattie respiratorie allergiche e la percezione degli eventuali cambiamenti epidemiologici già in atto.

## Metodi

Abbiamo realizzato un questionario anonimo composto da 19 domande a risposta multipla, accessibile sul sito della SIMRI ([www.simri.it](http://www.simri.it)) da febbraio ad aprile 2020.

## Risultati

105 pediatri hanno partecipato all'indagine (78 F), di cui il 77,1% lavora in ambito ospedaliero/universitario, il 21% sul territorio e l'1,9% in centri di ricerca/IRCCS. Il 75,2% ritiene i CC una seria minaccia per la salute, in particolare per quanto riguarda le malattie allergiche (91,4%). Il 90,5% ritiene che i CC abbiano già modificato le stagioni polliniche e la maggior parte dei partecipanti riferisce di aver notato un incremento della prevalenza (82,9%) e della gravità (67,6%) di asma e/o rinite allergica da pollini tra i propri pazienti, in particolare se residenti in aree urbane (70,4%). Il 42,9% ritiene che sia aumentata anche la prevalenza delle allergie alle muffe. Solo il 53,3% dei partecipanti è a conoscenza del fenomeno del *thunderstorm asthma*.

## Conclusioni

Gli effetti dei CC sulla salute respiratoria infantile sono già rilevabili nella pratica clinica, con un incremento della prevalenza e della gravità di asma e rinite allergica da pollini, in particolare nelle zone urbane. Sebbene la maggior parte del nostro campione sia consapevole dei rischi per la salute legati ai CC, è necessario implementare la formazione dei pediatri su questi temi, in particolare rispetto agli effetti sulle malattie allergiche e alle conseguenze degli eventi meteorologici estremi.

---

# Coinvolgimento respiratorio da COVID-19 in età pediatrica: esperienza di una realtà lombarda

M. Lelii<sup>1</sup>, L. Senatore<sup>2</sup>, B. Madini<sup>2</sup>, M. Pensabene<sup>2</sup>, R. Pinzani<sup>1</sup>, S. Guez<sup>1</sup>, S. Bosis<sup>1</sup>, M. Bellasio<sup>3</sup>, A. Rocchi<sup>3</sup>, M. F. Patria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura

<sup>2</sup>Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, UOC Pronto Soccorso Pediatrico

## Introduzione

In Italia i pazienti affetti da COVID-19 con età inferiore ai 20 anni sono circa l'1,9% e hanno riportato una necessità nettamente inferiore di Cure Intensive rispetto all'adulto. È ormai noto che negli adulti l'infezione si manifesti soprattutto con sintomi respiratori, ma pochi sono i dati sul coinvolgimento polmonare nei bambini.

## Metodi

Dal 21/02 al 19/05, presso la UOSD Pediatria-Alta Intensità di Cura del Policlinico di Milano, sono stati ricoverati 20 bambini con PCR positiva per SARS-CoV-2.

## Risultati

Cinque pazienti (25%) sono stati ricoverati per una sintomatologia respiratoria. Due di questi erano affetti da Fibrosi Cistica (FC) con riscontro radiografico di polmonite, di cui uno ha necessitato ossigenoterapia. Il terzo paziente ha presentato un'infezione delle alte vie aeree senza distress respiratorio. Gli ultimi due pazienti hanno avuto un quadro di bronchite catarrale e hanno necessitato di ossigenoterapia, il primo per qualche ora, il secondo per 4 giorni (quadro clinico complicato da malattia di Kawasaki). Gli altri 15 bambini sono stati ricoverati per problematiche cliniche di diversa natura. Alcuni di loro hanno riferito collateralmente sintomi respiratori blandi tra cui rinite (1), tosse (3) e faringodinia (3). I pazienti sottoposti a terapia specifica (idrossiclorochina e opinavir/ritonavir) sono stati 3: due pazienti con FC, data la patologia sottostante, e il terzo in quanto esordito con crisi convulsiva febbrile con necessità di ricovero in Terapia Intensiva. Oltre ai 2 pazienti FC, nessuno altro è risultato avere patologie croniche respiratorie sottostanti; 4 su 20 pazienti erano prematuri, non broncodisplastici.

## Conclusioni

Nella nostra casistica pediatrica solo una percentuale ridotta di pazienti con PCR positiva per SARS-CoV-2 è stata ricoverata per una patologia primitivamente respiratoria, con andamento per lo più lieve e limitatissimo ricorso alla ossigenoterapia. Poiché ancora poco è noto sul coinvolgimento respiratorio dei pazienti pediatrici, sono auspicabili studi sistematici su più ampie popolazioni.

---



# Tracheomalacia: l'esperienza di dieci anni del nostro centro a Milano

L. Paradiso<sup>1</sup>, G. M. L. Cammi<sup>1</sup>, E. Longoni<sup>1</sup>, M. Ghezzi<sup>1</sup>, M. Morelli<sup>1</sup>, A. Farolfi<sup>2</sup>, E. C. D'Auria<sup>1</sup>, G. V. Zuccotti<sup>1</sup>

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

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

## Scopo dello Studio

La tracheomalacia è un'anomalia del tratto respiratorio superiore caratterizzata da un'eccessiva lassità e collassabilità delle pareti tracheali durante l'atto respiratorio. Tale anomalia può estendersi a parte delle pareti bronchiali.

Vi sono molteplici cause di tracheomalacia, congenite e acquisite: difetti intrinseci della porzione cartilaginea della trachea; patologie cardiovascolari o compressione estrinseca da anomalie cardiache o vascolari, masse tumorali o linfonodali; sindromi genetiche; prolungata ventilazione a pressione positiva nei neonati prematuri con displasia broncopolmonare; forme idiopatiche. In circa il 30-40% dei casi può risultare una complicanza della correzione chirurgica dell'atresia esofagea e della fistola tracheo-esofagea.

Scopo dello studio è stato di analizzare la casistica del nostro centro in termini di eziologia, approccio terapeutico e *outcome*.

## Metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati relativi a 44 pazienti seguiti presso il nostro centro negli ultimi 10 anni con diagnosi di tracheomalacia, tracheobroncomalacia o broncomalacia isolata.

## Risultati

Nel 54% dei casi è stata riscontrata tracheomalacia, nel 16% broncomalacia isolata, mentre nel 30% dei casi entrambe.

Il 18% dei nostri pazienti presenta forme idiopatiche; il 54% anomalie cardiovascolari; il 27% atresia esofagea; il 27% sindromi congenite e il 14% reflusso gastro-esofageo.

Tredici pazienti affetti da sindromi come la VACTERL o precedentemente operati per atresia esofagea hanno presentato sintomi severi o eventi avversi potenzialmente letali, che hanno necessitato una risoluzione chirurgica. L'intervento di aortopessi è stato il più frequentemente praticato (8/13), con miglioramento dei sintomi nel breve periodo e necessità di terapia con CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) solo in 1/13.

Durante il *follow-up* è stato osservato un miglioramento spontaneo della sintomatologia nei pazienti senza altre patologie sottostanti. Indipendentemente dal tipo di approccio terapeutico, conservativo o chirurgico, i pazienti affetti da sindromi genetiche hanno invece riportato un *outcome* peggiore.

## Conclusioni

La definizione dell'eziologia nella tracheomalacia è importante per impostare il corretto *follow-up* dei piccoli pazienti.

# Valutazione dell'efficacia della fisioterapia respiratoria con la tomografia ad impedenza elettrica

L. Barrocu, A. Folino, S. Beux, M. Goia, L. Negri, L. Pilatone, A. R. Berghelli, C. Ferrero, E. Bignamini

SOC Pneumologia Pediatrica, presidio OIRM-Sant'Anna, Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino

## Introduzione

La fisioterapia respiratoria, tra cui la maschera per la pressione positiva espiratoria PEP (con/senza una pausa inspiratoria), ha un ruolo nella gestione respiratoria dei pazienti con fibrosi cistica (FC). Gli scopi di questo studio sono stati: 1) valutare l'efficacia della maschera PEP in termini di disomogeneità polmonare (GI) e di variazione del volume polmonare di fine-espirazione ( $\Delta EELI$ ) come valutato dalla tomografia ad impedenza elettrica (EIT); 2) valutare se e quando l'aggiunta di una pausa inspiratoria porti ad una maggiore omogeneità/reclutamento polmonare.

## Metodi

Sono stati arruolati 32 pazienti con FC (età media 16 anni). La registrazione EIT è avvenuta prima, durante e dopo la seduta PEP (5 cicli: 3 cicli con pausa inspiratoria seguiti da 2 cicli senza pausa o viceversa in due sottogruppi randomizzati). Una successiva analisi ha preso in considerazione la presenza di insufficienza pancreatica.

## Risultati

Nel complesso, i dati hanno mostrato che il GI era significativamente ridotto sia durante ciascun ciclo ( $p < 0,01$ ) e sia nel post-fisioterapia ( $p < 0,05$ ). L'analisi dei sottogruppi ha mostrato che i risultati sopra riportati erano osservati solo in quelli in cui i tre cicli di maschera PEP con pausa inspiratoria hanno seguito i due senza di essa ( $p < 0,01$  e  $p < 0,05$ , durante e dopo la fisioterapia, rispettivamente). I valori  $\Delta EELI$  e del volume corrente non sono cambiati in tutto il protocollo. I pazienti senza insufficienza pancreatica hanno presentato valori GI significativamente ridotti sia durante i cicli di maschera PEP ( $p < 0,01$ ), sia nella post-fisioterapia ( $p < 0,05$ ); mentre nessun cambiamento significativo in GI è emerso in pazienti con insufficienza pancreatica.

## Conclusione

In questo studio abbiamo evidenziato che l'EIT può essere uno strumento valido per progettare la fisioterapia respiratoria, valutare in tempo reale i suoi benefici e personalizzare il trattamento con maschera PEP (ad es. secondo lo stato pancreatico).

---

# Asma eosinofilo non allergico in età pediatrica: descrizione clinica e storia naturale.

E. Conversano, F. Bravin, L. Badina, M. Maschio, E. Barbi, G. Longo

## Introduzione

L'asma eosinofilo non allergico rappresenta un fenotipo noto nell'adulto. In pediatria è invece un fenotipo misconosciuto, anche se indirettamente alcuni lavori riportano la possibilità di un asma infantile senza sensibilizzazioni allergiche a flogosi eosinofila, che potrebbe differire dalla forma dell'adulto per caratteristiche cliniche e storia naturale.

## Materiali e metodi

Sono state revisionate le cartelle cliniche dei pazienti afferiti al Servizio di Allergologia dell'IRC-CS Burlo Garofolo tra il 2013 e il 2018 con età <16 anni, diagnosi di asma, presenza d'infiammazione eosinofila delle vie aeree (eosinofili nasali >10% nel muco nasale, FeNO >25 ppb, eosinofili periferici >500/mmc) e assenza di sensibilizzazione allergica. L'assenza di attacchi asmatici acuti e/o l'assenza di un quadro di asma almeno lieve persistente a un anno dalla sospensione della terapia di fondo è stata definita come remissione.

## Risultati

Sono stati reclutati 61 pazienti, (di cui 16 femmine). L'età media d'esordio è stata 5.77 (IQR<sub>1</sub>;I<sub>3</sub>, 3.92;7.57); 81.9% avevano una storia precedente di *viral wheezing* ricorrente; il 67.2% (41) ha presentato sintomi di asma persistente lieve o moderato in coda a un'acuzie infettiva. Nel 21.3% dei casi si associava una rinite cronica a eosinofili. Nei bambini capaci di eseguire il test, il valore mediano del FeNO alla diagnosi era di 62 ppb (IQR<sub>1</sub>;3, 39;88). In tutti i pazienti tranne uno, l'asma è stato ben controllata con il solo CSI inalatorio a dosaggio standard; si è registrato un unico caso di asma grave di difficile trattamento. La durata mediana di malattia è stata di 42 mesi (27;81). Il 18% dei pazienti è in remissione a 1 anno dalla diagnosi, 36% a 3 anni, il 48% a e il 62% a 10 anni.

## Conclusione

Il fenotipo di asma eosinofilo in pediatria sembra più benigno di quello dell'adulto e potrebbe rappresentare, almeno in alcuni casi, una malattia auto-risolutiva nel lungo termine.

---

# Stop Omalizumab: persistenza della risposta alla sospensione della terapia. Studio multicentrico asma grave SIMRI

V. A. Ferraro<sup>1</sup>, A. Licari<sup>2</sup>, G. Fenu<sup>3</sup>, M. Raso<sup>4</sup>, A. Volpini<sup>5</sup>, F. Rusconi<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

<sup>3</sup>Broncopneumologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze

<sup>4</sup>Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Università "G. d'Annunzio", Chieti, Italia

<sup>5</sup>SOD di Pediatria Ospedale ad Alta Specializzazione "G. Salesi" AOU Ancona

<sup>6</sup>Unità di Epidemiologia, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze

Sono stati pubblicati pochi dati sulla persistenza della risposta alla terapia con Omalizumab dopo sospensione in pazienti con asma grave, per lo più adulti.

## Scopo

Valutare il *follow-up* di bambini con asma allergico grave dopo aver sospeso Omalizumab per efficacia, a giudizio del curante.

## Metodi

Studio prospettico multicentrico (4 centri di Pneumologia Pediatrica) in bambini trattati da almeno 2 anni con Omalizumab. Abbiamo considerato: al momento della sospensione (T<sub>0</sub>), a 3 (T<sub>1</sub>), a 6 (T<sub>2</sub>), a 12 (T<sub>3</sub>) e a 24 mesi (T<sub>4</sub>) dalla sospensione le riacutizzazioni asmatiche, il grado di controllo (*score* GINA e CASI), la funzionalità respiratoria (spirometria sec. GLI2012); a T<sub>0</sub> e a T<sub>3</sub> la qualità di vita (PAQLQ); a T<sub>1</sub> e a T<sub>3</sub> FeNO, eosinofili ematici ed IgE totali.

## Risultati

Sono stati finora inclusi 12 pazienti (M=11) con età mediana 15 anni che avevano effettuato Omalizumab per 2-6 anni (mediana 3 anni). 10 pazienti hanno terminato il *follow-up* fino al T<sub>3</sub>. Due pazienti hanno avuto una riacutizzazione asmatica trattata a domicilio. Al T<sub>3</sub> tutti hanno presentato un completo controllo secondo lo *score* GINA mentre un paziente ha avuto un peggioramento dello *score* CASI. In 3 pazienti è stato aumentato il dosaggio dello steroide inalatorio in terapia di fondo. Confrontando T<sub>3</sub> con T<sub>0</sub>, vi è stata una riduzione non significativa di FEV<sub>1</sub> Z-score (mediamente da -0,37 a -0,74; t-test per dati appaiati p=0.2). Il PAQLQ è lievemente aumentato al T<sub>3</sub> (*score* medio 6,9) rispetto al T<sub>0</sub> (6,5).

## Conclusioni

Questi dati preliminari, con i limiti dell'esiguo campione finora raccolto, indicano una persistenza della risposta alla terapia con Omalizumab a distanza di 12 mesi dalla sospensione, pur in alcuni casi con un lieve peggioramento della funzionalità respiratoria o la necessità di un aumento del dosaggio dello steroide inalatorio in terapia di fondo.

# L'analisi con il naso elettronico (E-nose) dei composti organici volatili (VOCs) discrimina i pazienti pediatrici con fibrosi cistica (FC) dai controlli sani (CS) e descrive lo stato di malattia

F. Lucca<sup>1</sup>, L. Tenero<sup>2</sup>, S. Volpi<sup>1</sup>, M. Piazza<sup>2</sup>, M. Sandri<sup>3</sup>, M. Cipolli<sup>1</sup>, G. Piacentini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

<sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

<sup>3</sup>Università di Brescia, Brescia

## Introduzione

I VOCs originano dai processi metabolici dell'apparato respiratorio e sistemici. Il *pattern* dei VOCs è stato precedentemente analizzato nell'aria esalata con E-nose; in FC ha mostrato di individuare i soggetti con *P. aeruginosa* e *A. fumigatus*.

## Scopo

Valutare il *pattern* dei VOCs esalati con E-nose (Cyrano320®) nei CS e nei pazienti con FC; confrontare i VOCs negli FC stabili (StFC) e nei pazienti con esacerbazione respiratoria (ExFC).

## Metodi

Uno studio *cross-sectional* sperimentale è stato approvato dal Comitato Etico di Verona. La spirometria, il N<sub>2</sub> *multiple breath washout* (MBW) e la raccolta dell'aria esalata sono stati eseguiti in 29 pazienti con FC (età 12.56 ± 4.08; 23 StFC, 6 ExCF) e 15 CS (età 13.36 ± 4.13). L'analisi dei VOCs è stata condotta con Cyrano320®. I dati output sono stati sottoposti ad analisi multivariata e delle componenti principali (PCA).

## Risultati

Diversi sensori di E-nose (S6-8, S10, S12, S21, S27, S28) hanno discriminato in modo significativo i pazienti FC dai CS; inoltre, StFC ed ExFC sono stati discriminati (S6-8, S10, S12, S21, S27). Per i sensori che discriminavano CS da FC, la AUC della ROC è risultata più che accurata per S12 (0.85), buona per S6-7, S21, S27 (0.73-0.76). La PCA ha identificato PC10, PC1, PC7 e PC2, che si è dimostrata la migliore nel discriminare CS e FC. La spirometria ha distinto i CS dai ExFC, ma non dagli StFC; N<sub>2</sub>MBW è stato invece in grado di distinguere anche StFC e CS.

## Conclusioni

L'analisi con E-nose dell'aria esalata discrimina tra CS e pazienti con FC e, tra i pazienti con FC, tra StFC ed ExFC. N<sub>2</sub>MBW ha distinto i 3 *subset* mentre la spirometria ha distinto solo gli ExFC dai CS. E-nose risulta pertanto un promettente ed innovativo strumento nei *setting* clinico e di ricerca.



# Bronchiolite acuta e nasocannule ad alti flussi: è possibile prevederne l'insuccesso?

E. Mancino, D. La Regina, L. Cristiani, R. Nenna, L. Petrarca, A. Frassanito, G. Di Mattia, L. Matera, V. Rizzo e F. Midulla

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

## Introduzione

La bronchiolite rappresenta la più comune patologia respiratoria e la principale causa di insufficienza respiratoria nei bambini al di sotto di un anno di vita. Ad oggi non esiste una terapia specifica, il trattamento è di supporto e si avvale prevalentemente dell'utilizzo della fluidoterapia e dell'ossigenoterapia. L'ossigenoterapia ad alti flussi tramite cannule nasali (HFNC) rappresenta un metodo relativamente nuovo e sicuro di somministrazione di ossigeno. Nonostante i numerosi benefici che ne sono derivati, molte questioni legate al suo utilizzo clinico rimangono ancora aperte.

## Scopo dello studio

L'obiettivo principale del nostro studio è quello di analizzare il decorso clinico di bambini di età inferiore ai 12 mesi di vita ricoverati per bronchiolite e sottoposti ad HFNC con lo scopo di identificare eventuali caratteristiche cliniche, laboratoristiche e radiologiche correlabili al fallimento di questo tipo di ossigenoterapia, inteso come il ricorso alla ventilazione meccanica.

## Materiali e metodi

Abbiamo raccolto e analizzato in modo retrospettivo i dati clinici, laboratoristici e radiologici di 130 pazienti ricoverati per bronchiolite e sottoposti ad HFNC, dal 2012 al 2019.

## Risultati

Solo 11 pazienti su 130 (8,5%) hanno presentato un peggioramento del quadro respiratorio tale da necessitare della ventilazione meccanica invasiva. I pazienti sottoposti a ventilazione meccanica presentavano più frequentemente alla radiografia del torace un consolidamento completo del lobo polmonare superiore (90,9%) rispetto a quelli che hanno necessitato solo degli HFNC (14,9%). Avevano inoltre un'età minore, un peso a ricovero più basso e un numero minore di linfociti rispetto ai pazienti sottoposti unicamente ad HFNC.

## Conclusioni

Il consolidamento completo di un lobo polmonare nei bambini piccoli può essere considerato un importante fattore di rischio per il ricorso alla ventilazione meccanica. L'identificazione precoce e un adeguato *follow-up* clinico-strumentale di un consolidamento polmonare insieme a strategie terapeutiche mirate potrebbero ridurre ulteriormente il numero di bambini che necessitano di ventilazione meccanica.

---

# Un nuovo approccio chirurgico al trattamento della tracheobroncomalacia: la tracheopessi posteriore

M. Torre<sup>1,2</sup>, V. Guerriero<sup>2</sup>, A. Gallizia<sup>3</sup>, G. Mattioli<sup>2</sup>, O. Sacco<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UOSD Chirurgia Pediatrica Toracica e delle Vie Aeree, Istituto G. Gaslini, Genova

<sup>2</sup>UOC Chirurgia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova

<sup>3</sup>Pneumologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova

La tracheobroncopessi posteriore è stata recentemente descritta come un nuovo approccio chirurgico alla tracheobroncomalacia severa, in alternativa o in aggiunta all'aortopessi. L'intervento consiste nel fissare la trachea e i bronchi posteriormente ai corpi vertebrali, per ottenere un allargamento della via aerea. Solo poche serie di casi sono stati descritti fino ad ora. Il nostro scopo è descrivere l'esperienza preliminare con questo approccio presso l'Istituto Gaslini.

Abbiamo operato 7 pazienti da 8 mesi a 20 anni di età, per via toracoscopica e, negli ultimi 3 casi, robot assistita.

Tre pazienti presentavano multiple comorbidità, due erano portatori di tracheotomia. L'ostruzione pre-operatoria valutata tramite broncoscopia variava dal 70 al 100%, in tutti si osservava la protrusione della pars membranacea. Il tempo operatorio è variato da 110 a 320 minuti. In un caso l'aortopessi è stata eseguita simultaneamente, in altri due casi prima o dopo la tracheobroncopessi. Non abbiamo osservato complicanze significative. In tutti i pazienti abbiamo osservato un miglioramento all'endoscopia postoperatoria. L'approccio robotico ha reso la dissezione esofagea e la tracheopessi più agevole.

La tracheobroncopessi posteriore è fattibile, in particolare l'approccio robotico rende la procedura più semplice. È molto importante una collaborazione intraoperatoria perfetta tra chirurgo ed endoscopista, per poter apporre i punti nella posizione migliore per ottenere una apertura del lume tracheobronchiale soddisfacente. La tracheobroncopessi posteriore è una nuova e promettente alternativa per il trattamento chirurgico della tracheobroncomalacia severa.

---

# Funzioni esecutive e disturbi specifici dell'apprendimento nel bambino con asma: studio pilota

L. Montalbano<sup>1</sup>, S. Fasola<sup>1</sup>, G. Cilluffo<sup>1</sup>, V. Malizia<sup>1</sup>, M. Alesi<sup>2</sup>, S. La Grutta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche, dell'Esercizio Fisico e della Formazione, Università degli Studi di Palermo

## Introduzione

Le disfunzioni nelle Funzioni Esecutive (FE, pianificazione e *problem solving*) e i Disturbi Specifici dell'Apprendimento (DSA, abilità di lettura, scrittura e calcolo) possono ostacolare la capacità del bambino di autogestione della malattia. Questi aspetti sono poco esplorati nel bambino con asma.

## Obiettivo

Lo studio vuole indagare la frequenza di disfunzioni nelle FE e dei DSA nel bambino con asma persistente (AP).

## Metodi

Studio osservazionale su un campione di bambini con diagnosi di AP. Due questionari per la valutazione rispettivamente delle FE e della percezione di DSA sono stati somministrati al bambino e al genitore (ESAB, ESAG, DSAB, DSAG). Sono state eseguite analisi descrittive sulle risposte fornite da bambini e genitori e sono state valutate le differenze tra i due gruppi attraverso un test  $\chi$ -quadrato ( $p < 0.05$ ).

## Risultati

39 bambini, 14 femmine (36%) e 25 maschi (64%), hanno correttamente completato i questionari. L'età media del campione era di 9,4 anni.

Le più frequenti disfunzioni nelle FE erano: "Ho difficoltà ad aspettare il mio turno per parlare" (ESA7); "Non presto attenzione ai dettagli quando svolgo un'attività" (ESA11); "Non pianifico le mie attività quotidiane" (ESA14); "Ho difficoltà a ignorare pensieri estranei quando eseguo un compito" (ESA15).

I più frequenti DSA erano: "Ho difficoltà ad allacciare le scarpe e abbottonare i bottoni" (DSA2); "La mia grafia è poco comprensibile" (DSA4); "Ho difficoltà a orientarmi in una mappa e/o cartina geografica" (DSA14); "Ho difficoltà a scrivere con ordine sul foglio o mantenere il rigo" (DSA19). Non vi erano differenze statisticamente significative nella distribuzione delle risposte fornite dai bambini e dai genitori (Tabella 1).

## Conclusioni

I risultati dello studio mostrano la presenza di aspetti disfunzionali nel bambino con asma, suggerendone una valutazione multidimensionale che possa favorire la corretta gestione della malattia.

**Tab. 1. Distribuzione di frequenza delle risposte: bambini e genitori.**

	Bambini	Genitori	P-valore*
ESA7, n(%)			0.940
Mai	20 (52.6)	20 (52.6)	
A volte	9 (23.7)	9 (23.7)	
Spesso	7 (18.4)	8 (21.1)	
Sempre	2 (5.3)	1 (2.6)	
ESA11, n(%)			0.409
Mai	21 (55.3)	23 (60.5)	
A volte	14 (36.8)	10 (26.3)	
Spesso	1 (2.6)	4 (10.5)	
Sempre	2 (5.3)	1 (2.6)	
ESA14, n(%)			0.406
Mai	19 (50.0)	25 (65.8)	
A volte	14 (36.8)	9 (23.7)	
Spesso	4 (10.5)	4 (10.5)	
Sempre	1 (2.6)	0 (0.0)	
ESA15, n(%)			0.490
Mai	19 (50.0)	18 (47.4)	
A volte	10 (26.3)	13 (34.2)	
Spesso	7 (18.4)	7 (18.4)	
Sempre	2 (5.3)	0 (0.0)	
DSA2, n(%)			0.768
No	31 (79.5)	33 (84.6)	
Sì	8 (20.5)	6 (15.4)	
DSA4, n(%)			0.376
No	30 (76.9)	34 (87.2)	
Sì	9 (23.1)	5 (12.8)	
DSA14, n(%)			0.543
No	31 (79.5)	34 (87.2)	
Sì	8 (20.5)	5 (12.8)	
DSA19, n(%)			0.779
No	30 (76.9)	32 (82.1)	
Sì	9 (23.1)	7 (17.9)	

I dati sono riportati come No. (%).

\*Test  $\chi$ -quadrato (differenza significativa:  $p < 0.05$ ).

# Ruolo della pH-impedenziometria multicanale delle 24 ore nei bambini con sintomatologia respiratoria

G.F. Parisi, A. Bongiovanni, M. Papale, S. Manti, S. Leonardi.

*UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania*

## Introduzione

La relazione tra malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) e patologie respiratorie è controversa. La pH-impedenziometria multicanale delle 24 ore (MII-pH) è la metodica più sensibile nell'identificazione degli eventi di reflusso gastro-esofageo acidi e non acidi.

Obiettivi del presente studio erano: a) valutare l'utilità diagnostica della MII-pH in una coorte di bambini inviati presso la nostra unità operativa per problematiche respiratorie; b) stabilire l'entità dell'associazione tra sintomi respiratori e MRGE.

## Metodi

I criteri di inclusione erano pazienti di entrambi i sessi, di età compresa tra 2 e 14 anni e malattie respiratorie che duravano da più di 2 mesi o che si presentavano in modo ricorrente. I pazienti sono stati divisi in gruppi di età: 2-5 anni (gruppo A) e 6-14 anni (gruppo B). Tutti sono stati sottoposti a MII-pH e, in caso di risultato patologico, i pazienti hanno ricevuto una terapia antiacida.

## Risultati

21 bambini sono stati arruolati (M 13/F 8; età media:  $6,76 \pm 0,39$  anni). La prevalenza di MRGE era del 64,8% nei bambini con tosse cronica, del 100% nei bambini con laringospasmo, del 16,6% nei bambini con infezioni respiratorie ricorrenti e del 50% nei bambini con polmonite. L'analisi per sottogruppi di età non ha rivelato differenze significative per la prevalenza di MRGE nei soggetti con tosse cronica ma c'erano differenze significative per il laringospasmo ( $X^2: 196,2; p < 0,0001$ ), asma ( $X^2: 64,03; p < 0,0001$ ), infezioni respiratorie ricorrenti ( $X^2: 64,03; p < 0,0001$ ) e polmonite ( $X^2: 64,03; p < 0,0001$ ). 13 pazienti sono stati trattati con inibitori di pompa protonica e il 76,92% di questi ha avuto un miglioramento della sintomatologia respiratoria.

## Discussione

Nel nostro studio, la MRGE sembrerebbe essere associata a tosse cronica, asma, polmoniti e infezioni respiratorie ricorrenti soprattutto nei bambini appartenenti al gruppo B. Inoltre, l'avvio della terapia antiacida determinerebbe un miglioramento dei sintomi respiratori.

---



# Le polmoniti necrotizzanti in età pediatrica nell'epoca della vaccinazione pneumococcica

C. Rubino<sup>1</sup>, I. Carloni<sup>2</sup>, S. Ricci<sup>1</sup>, G. Cobellis<sup>3</sup>, G. Rinaldelli<sup>4</sup>, C. Azzari<sup>1</sup>, F. M. de Benedictis<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze

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

<sup>3</sup>UOC Chirurgia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Salesi, Ancona

<sup>4</sup>UOC Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Pediatrico Salesi, Ancona

<sup>5</sup>Fondazione Ospedale Pediatrico Salesi, Ancona

## Razionale

Non esistono studi epidemiologici sulle polmoniti necrotizzanti (PN) prima e dopo l'introduzione del vaccino pneumococcico 13-valente (PCV13).

## Scopo dello studio

Valutare l'impatto del PCV13 su incidenza ed eziologia delle PN durante un periodo di 15 anni.

## Metodo

Sono stati considerati i pazienti ricoverati per PN presso gli ospedali Meyer di Firenze e Salesi di Ancona nel periodo 2005-2019 valutandone i dati demografici, clinici, di immunizzazione, laboratorio, *imaging* e trattamento. Sono stati analizzati i periodi 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 (età mediana 44 mesi). 32 bambini hanno presentato un versamento pleurico. Il drenaggio pleurico, la urochinasasi intrapleurica e la toracosopia-video-assistita sono stati effettuati rispettivamente in 15, 4 e 8 casi. Lo stato vaccinale per pneumococco era disponibile in 37 pazienti, di cui 27 avevano ricevuto il vaccino eptavalente e 10 il PCV13. Non sono state riscontrate differenze significative tra i periodi pre- e post-PCV13 per ogni variabile esaminata. Confrontando l'incidenza di ospedalizzazione di ogni periodo con il precedente, una differenza significativa è stata documentata 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 era presente tra post-PCV13 intermedio e tardivo. L'agente eziologico più frequente è risultato *Streptococcus pneumoniae* (pre-PCV13: 61%, post-PCV13: 52%). I sierotipi isolati nel periodo post-PCV13 erano soprattutto il 3, 1, 7F; il sierotipo 3 è stato l'unico sierotipo vaccinale isolato in bambini vaccinati con PCV13. *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* sono stati riscontrati pressoché esclusivamente nel post-PCV13.

## Conclusioni

L'incidenza di ricoveri per PN si è ridotta dopo l'introduzione del PCV13, tuttavia esiste un *trend* in aumento negli ultimi anni che dovrà essere attentamente monitorato nel tempo. Lo pneumococco rimane l'agente eziologico più frequente. Tutti i casi di insuccesso del PCV13 erano dovuti al sierotipo 3.

# Efficacia dell'immunoterapia specifica sublinguale in pazienti con patologia allergica: studio longitudinale prospettico

S. Manti, M. Amato, G.F. Parisi, M. Papale, S. Leonardi.

UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

## Introduzione

L'Immunoterapia allergene specifica (ITS) rappresenta l'unico trattamento eziologico delle malattie respiratorie allergiche. Lo scopo del nostro studio è stato quello di stabilire l'efficacia dell'ITS sublinguale (SLIT) mediante la valutazione dei sintomi e del consumo di farmaci, dei test di funzionalità polmonare, della frazione di ossido nitrico esalata (FeNO) e dell'ossido nitrico nasale (nNO) dopo sei mesi di trattamento.

## Metodi

Criteri di inclusione: (1) età 6-14 anni; (2) diagnosi di rinite allergica e/o asma bronchiale; e (3) sensibilizzazione verso un singolo allergene perenne. Abbiamo studiato in basale (T0) e dopo 1 (T1), 2 (T2), 3 (T3) e 6 (T6) mesi i pazienti analizzando i sintomi tramite la scala analogica visiva (VAS) e sottoponendoli a spirometria e allo studio di FeNO e nNO.

## Risultati

34 bambini (21M/13F, età media  $10.1 \pm 3.2$  anni) sono stati arruolati. Lo studio della VAS ha documentato un significativo miglioramento clinico ( $47.13$  vs.  $17.57$ ,  $p < 0.05$ ) associato ad una riduzione nel consumo dei farmaci (steroidi inalatori  $71.4\%$  vs.  $32.1\%$ ; altri farmaci  $28.6\%$  vs.  $21.2\%$ ). Non è stato possibile dimostrare un miglioramento statisticamente significativo né del  $FEV_1$  ( $105.8 \pm 11.16$  vs.  $107.9 \pm 10.05$ ;  $p$ : ns) né una riduzione del FeNO ( $18.00 \pm 13.67$  vs.  $13.9 \pm 10.72$ ;  $p$ : ns); viceversa, il nNO si è ridotto in maniera significativa ( $1035.2 \pm 956.1$  vs.  $139.2 \pm 59.01$ ;  $p < 0.05$ ): L'analisi *post-hoc* con l'applicazione del Tukey test ha evidenziato che la riduzione del nNO raggiunge la significatività statistica solo al sesto mese di trattamento. Infine, nel corso dei sei mesi si riduce, sebbene non in modo statisticamente significativo, la risposta al test di reversibilità con salbutamolo ( $9.28 \pm 10.32\%$  vs  $0.135 \pm 5.3\%$ ).

## Conclusioni

I risultati dello studio ci consentono di confermare che la SLIT determina un significativo miglioramento della sintomatologia allergica e una riduzione della terapia di fondo. È inoltre possibile dimostrare una riduzione dell'infiammazione eosinofila nasale valutata mediante studio del nNO.

---

# PnEFRO: studio pilota della funzionalità respiratoria nei pazienti nefropatici

L. Senatore, M. Lelii, B. Madini, M. Pensabene, P. Marchisio, M. F. Patria

Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

## Introduzione

L'insufficienza renale cronica (IRC) è caratterizzata da un danno progressivo della funzionalità renale fino all'insufficienza renale cronica terminale. Nei pazienti adulti con IRC sono state riconosciute diverse alterazioni della funzionalità polmonare: riduzione della capacità vitale forzata (CVF), del volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV<sub>1</sub>) con riscontro di quadri spirometrici di tipo ostruttivo (FEV<sub>1</sub>/CVF <0,7), restrittivo (FEV<sub>1</sub>/CVF >0,7 con CVF% <80) e riduzione della capacità di diffusione della CO (DLCO). Non è noto se tali alterazioni possano essere presenti già in età pediatrica e quale ne siano l'entità clinica e le eventuali implicazioni prognostiche.

## Materiali e metodi

Lo studio pilota, in corso, condotto presso la Clinica Pediatrica De Marchi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, ha arruolato 4 gruppi di 5 bambini ciascuno: pazienti con IRC in trattamento dialitico, pazienti con IRC non in trattamento dialitico, pazienti trapiantati, controlli sani. Per ognuno è stata valutata la funzionalità respiratoria mediante spirometria e la misurazione della DLCO. Al momento dell'arruolamento, i soggetti sono stati sottoposti anche ad esami ematici ed hanno compilato un questionario di raccolta dati e un questionario standardizzato sulla qualità di vita.

## Risultati

Tra i pazienti affetti da IRC in trattamento dialitico è stato riscontrato un caso di riduzione della DLCO, tra i pazienti affetti da IRC non in trattamento dialitico sono stati riscontrati due casi di sindrome ostruttiva reversibile e un caso di sindrome ostruttiva non reversibile, nel gruppo di pazienti portatori di trapianto renale è stato riscontrato un caso di sindrome restrittiva, un caso di sindrome ostruttiva e due casi di riduzione della DLCO.

## Conclusione

Da un'analisi dei dati preliminari si documenta che, anche in assenza di una sintomatologia, i pazienti con IRC (dializzati e non) e i pazienti trapiantati possono avere alterazioni della funzionalità respiratoria, che vanno valutate periodicamente nell'ambito del *follow-up*.

---

# I pediatri di famiglia e la gestione dei disturbi respiratori del sonno: dall'analisi dei dati raccolti a livello nazionale alla costituzione di un algoritmo decisionale

L. Nosetti<sup>1</sup>, M. G. Paglietti<sup>2</sup>, L. Brunetti<sup>3</sup>, L. Masini<sup>4</sup>, M. Zaffanello<sup>5</sup>, M. C. Barbini<sup>1</sup>, E. Malorgio<sup>6</sup>, E. Verrillo<sup>2</sup>, M. Pavone<sup>2</sup>, R. Cutrera<sup>2</sup>, e Gruppo di Studio Disturbi Respiratori del Sonno (DRS), Società italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

<sup>2</sup>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

<sup>3</sup>Ospedale Cardinal G. Panico, Tricase (Lecce)

<sup>4</sup>Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon, Napoli

<sup>5</sup>Clinica Pediatrica Università degli Studi di Verona, Verona

<sup>6</sup>Pediatra di Libera Scelta, Torino

Il coinvolgimento dei Pediatri di Famiglia nella gestione dei Disturbi Respiratori del sonno (DRS) consente di intercettare precocemente il maggior numero di casi e di avere un percorso diagnostico e decisionale condiviso nella gestione di questa patologia che è molto comune ed ha importanti ricadute nell'età adulta.

## Materiali e Metodi

Il gruppo di Studio DRS SIMRI ha inviato un questionario ai Pediatri di Libera Scelta italiani. La partecipazione allo studio è stata volontaria ed anonima. Il questionario era costituito da una sequenza di domande relative alla pratica pediatrica dei DRS. I dati ottenuti sono stati rielaborati statisticamente.

## Risultati

Dei pediatri interpellati n.1014 hanno risposto al questionario: il 76.82 % ha segnalato che ritengono i DRS un problema importante nella loro pratica lavorativa. La diagnosi di DRS viene effettuata clinicamente nel 54.3% dei casi. Viene indicato l'uso di esami strumentali nel 44.7% dei casi. Le diagnosi più comunemente effettuate sono: russamento primario (80.4%), OSAS (30.2% dei casi). Il 60.9% collabora con altri specialisti. Gli esami più comunemente consigliati sono: saturimetria (36.25% dei casi), poligrafia notturna 48.03%, polisonnografia completa notturna (15.45% dei casi). Il trattamento più frequentemente proposto dai pediatri di famiglia è quello farmacologico (38.3% dei casi), l'intervento di adenotonsillectomia (35.8% dei casi), il calo ponderale (19.9% dei casi), la NIV (6% dei casi).

## Conclusioni

I Pediatri di Famiglia svolgono un ruolo importante nella gestione dei DRS pediatrici. La realizzazione di un algoritmo diagnostico-terapeutico è fondamentale per organizzare una rete tra territorio ed ospedale con il coinvolgimento di diversi specialisti. Questo algoritmo comprende: storia clinica dettagliata, un esame obiettivo mirato. La scelta di esami diagnostici dipende dalla gravità della forma e dalla possibilità di disporre a livello territoriale degli strumenti necessari. In base ai risultati ottenuti verrà preferito un trattamento farmacologico a quello chirurgico, ortodontico e miofunzionale. NIV e Chirurgia maxillofacciale verranno limitate a casi molto gravi.