

# INDICE

## Editoriale

---

### La telemedicina e la ventilazione domiciliare a lungo termine

---

Alessandro Onofri, Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano, Serena Soldini, Livio Pompetti, Lorenza Rosito, Angelica Mazzocchi, Renato Cutrera

### L'esperienza delle televisite nei pazienti con patologia cronica

---

Annalisa Allegorico, Nicola Ullmann, Alessandro Onofri, Antonio Di Marco, Serena Soldini, Livio Pompetti, Lorenza Rosito, Angelica Mazzocchi, Sergio Bella, Renato Cutrera

### COVID-19 in pediatria: il bambino non è un piccolo adulto

---

Angelo Mazza, Laura Petrarca, Domenico Paolo La Regina, Vera Quadri, Ciretta Pelliccia, Lucio Verdoni, Laura Martelli, Maurizio Ruggeri, Lorenzo D'Antiga

### Novità sui corticosteroidi inalatori in pediatria

---

Valentina Agnese Ferraro, Valeria Caldarelli

### Ruolo dei nuovi device "intelligenti" nell'educazione ed aderenza del bambino asmatico

---

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

### La pletismografia a luce strutturata nella valutazione funzionale del wheezing prescolare

---

Michele Chezzi, Laura Tenero

# Pneumologia Pediatria

Volume 20, n. 79 - settembre 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 (Misurina)  
Attilio L. Boner (Verona)  
Mario Canciani (Udine)  
Carlo Capristo (Napoli)  
Fabio Cardinale (Bari)  
Salvatore Cazzato (Bologna)  
Renato Cutrera (Roma)  
Fernando M. de Benedictis (Ancona)  
Fulvio Esposito (Napoli)  
Mario La Rosa (Catania)  
Massimo Landi (Torino)  
Gianluigi Marseglia (Pavia)  
Fabio Midulla (Roma)  
Luigi Nespoli (Varese)  
Giorgio L. Piacentini (Verona)  
Giovanni A. Rossi (Genova)  
Giancarlo Tancredi (Roma)  
Marcello Verini (Chieti)

## Editore

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

## Coordinamento Editoriale

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

## Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA  
Napoli

© Copyright 2020 by SIMRI  
Finito di stampare nel mese di ottobre 2020

## 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.

## Editoriale

---

Cari colleghi,

siamo felici di presentarvi il terzo numero della nostra rivista curato prevalentemente da membri SIMRI appartenenti al Forum Junior Members. Questo è il segno della professionalità dimostrata dai nostri giovani e della stima che la nostra Società nutre per loro.

Il numero tratta tematiche molto varie ma soprattutto attuali di pneumologia pediatrica. Sebbene gli argomenti possano sembrare distanti tra loro, risulteranno di sicuro interesse non soltanto per gli esperti di malattie respiratorie ma di certo per tutti i nostri soci.

Gli argomenti scelti includono argomenti molto innovativi come la telemedicina, la pletismografia a luce strutturata e l'utilizzo dei devices "intelligenti" nelle malattie respiratorie. C'è inoltre un capitolo sulle novità che si evincono da recenti studi e linee guida internazionali sulle terapie inalatorie con corticosteroidi in pediatria. In ultimo, ma primo tra gli argomenti di interesse in questo triste momento storico, abbiamo inserito un capitolo sul COVID-19 in pediatria. Quest'ultimo capitolo vuole essere uno strumento per tutti i pediatri che si trovano in questo momento a dover fronteggiare la malattia da virus SARS-CoV-2 e soprattutto un ringraziamento ai giovani colleghi di Bergamo che anche durante la fase attiva della prima ondata pandemica non si sono sottratti ad iniziative educative della nostra società, mettendo a beneficio di tutti la loro esperienza "sul campo".

Mi auguro sinceramente che i lettori di questo numero possano trovare interesse alla lettura dei diversi articoli ed uno stimolo nuovo all'aggiornamento su patologie anche diverse dal COVID 19 che è ormai al centro delle nostre giornate.

Buona lettura a tutti.

Valeria Caldarelli

# La telemedicina e la ventilazione domiciliare a lungo termine

*Telemedicine and long-term home mechanical ventilation.*

---

**Alessandro Onofri, Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano, Serena Soldini, Livio Pompetti, Lorenza Rosito, Angelica Mazzocchi, Renato Cutrera**

*Area Semi-intensiva Pediatrica Respiratoria, UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*

**Corrispondenza:** Alessandro Onofri **e-mail:** alessandro.onofri@opbg.net

**Riassunto:** La telemedicina rappresenta un campo in espansione, che sempre più si sta diffondendo nella gestione dei pazienti affetti da patologia cronica. Nello specifico i bambini affetti da insufficienza respiratoria cronica ed in ventilazione meccanica domiciliare a lungo termine, rappresentano una popolazione che può beneficiare dei vantaggi offerti dall'uso delle telecomunicazioni in campo medico.

Il tele-monitoraggio dei ventilatori domiciliari consente al clinico di accedere da remoto ai dati del *software* integrato al ventilatore del paziente e di valutare pertanto l'aderenza all'utilizzo del ventilatore, l'efficacia della ventilazione ed eventuale presenza di fughe d'aria. Tali informazioni consentono di avere dati rispetto all'andamento del paziente in ventilazione e potenzialmente potrebbero portare a una riduzione degli spostamenti per valutazione del setting ventilatorio, nonché ad un monitoraggio a distanza del paziente in corso di training alla ventilazione, con riduzione del tempo di ospedalizzazione. I limiti dell'applicazione della telemedicina nel campo della ventilazione domiciliare a lungo termine sono rappresentati prevalentemente da una mancanza di standardizzazione dei dati ottenuti, dall'assenza in commercio di *software* ad uso specificamente pediatrico e dalla difficoltà di accesso alla tecnologia per le fasce di popolazione più povere.

In conclusione, il tele-monitoraggio è senz'altro una promettente modalità di follow-up dei pazienti in ventilazione meccanica domiciliare a lungo termine e avrà verosimilmente un ruolo sempre più determinante in futuro nella gestione di tali pazienti. Ulteriori studi su larga scala sono necessari per validare e standardizzare l'utilizzo della telemedicina in questo campo di applicazione.

**Parole chiave:** ventilazione meccanica, telemedicina, insufficienza respiratoria cronica.

**Summary:** Telemedicine is an expanding field, which is increasingly spreading in the management of patients with chronic diseases. Specifically, children with chronic respiratory failure and long-term home mechanical ventilation represent a population that can take advantage of the use of telecommunications.

The remote monitoring of home ventilators allows to access the data of the software integrated with the patient's ventilator. Therefore, the clinician can evaluate the adherence to the use of the ventilator, the effectiveness of the ventilation and any presence of air leaks. This information allows to reduce admissions for evaluation of the ventilatory setting, as well as to reduce hospitalization time during ventilation training. The limits of the application of telemedicine in the field of long-term home ventilation are mainly represented by a lack of standardization of the data obtained, by the absence of software for specific pediatric purpose and by the difficulty of access to technology for disadvantaged population.

In conclusion, remote monitoring is undoubtedly a promising way to follow-up patients on long-term home mechanical ventilation and will likely play an increasingly decisive role in the future in their management.

**Keywords:** mechanical ventilation, telemedicine, chronic respiratory failure.

---

## INTRODUZIONE

I progressi tecnologici hanno guidato la rapida evoluzione della telemedicina, un campo in espansione in ambito sanitario che utilizza le telecomunicazioni per connettere paziente e clinico a distanza. La telemedicina ha l'importante vantaggio di aumentare l'accesso dei pazienti alle cure fornendo assistenza quando e dove i pazienti ne hanno bisogno. Tuttavia, nonostante gli indubbi vantaggi nell'utilizzo della telemedicina questa pratica non è, allo stato attuale, né ampiamente diffusa, né adeguatamente regolamentata a livello legislativo (1).

I progressi nella gestione del paziente affetto da patologia cronica hanno inoltre comportato una maggiore sopravvivenza di bambini affetti da insufficienza respiratoria cronica. Questi pazienti sono, per lungo tempo, dipendenti dall'utilizzo del ventilatore meccanico, oltre che da altri presidi, con il risultato di un aumento della sopravvivenza complicato però da una maggiore difficoltà di gestione a domicilio da parte del *caregiver* (2). Tali pazienti hanno spesso necessità di dover effettuare accessi in ospedale per la gestione dei loro complessi presidi domiciliari, in particolare, nel caso specifico della ventilazione meccanica a lungo termine, per rivalutare gli scambi respiratori ed il setting ventilatorio. Gli spostamenti di tali pazienti sono tuttavia complessi e spesso destabilizzanti per il paziente; la possibilità di utilizzare la telemedicina in questo campo è promettente e nei prossimi anni è destinato a modificare radicalmente la gestione dei bambini con insufficienza respiratoria cronica in ventilazione.

## STORIA DELLA TELEMEDICINA

Il termine “telemedicina” è in uso dagli anni '60, quando cominciarono a diffondersi sistemi di telecomunicazione (telegrafo, radio, telefono, ecc.) per trasmettere i dati dei pazienti, quali, ad esempio, il monitoraggio dei parametri vitali basato sulla telemetria, durante i programmi di volo spaziale con equipaggio. Il primo articolo noto in cui si faceva riferimento alla telemedicina risale al 1950 e riguardava la teleradiologia trattando l'argomento della trasmissione e dell'interpretazione a distanza di immagini radiografiche (3).

Con il diffondersi dell'uso delle telecomunicazioni finalizzate allo scambio di informazioni cliniche, parallelamente al progresso tecnologico in tale ambito, si delineò l'ambito applicativo della telemedicina che fu definita come: “l'uso delle tecnologie di informazione e comunicazione elettronica per fornire e supportare l'assistenza sanitaria quando i partecipanti sono distanti” (4, 5). Gli esponenziali progressi tecnologici hanno guidato la rapida evoluzione della telemedicina. Lo sviluppo di *internet* e del *web* hanno consentito più *social networking*, interoperabilità, collaborazione e comunicazione. Negli ultimi anni è progredita parallelamente la crescita della comunicazione audiovisiva (AV) sincrona e asincrona ed infine l'industria dei dispositivi mobili ha aumentato l'accesso sia alla voce che al video, consentendo discussioni in tempo reale per medici e pazienti (6). Tali progressi stanno consentendo uno sviluppo esponenziale delle potenzialità applicative della telemedicina in diversi campi in ambito sanitario.

## CAMPI DI AZIONE DELLA TELEMEDICINA

La telemedicina ha, allo stato attuale, un'ampia gamma di applicazioni. La telemedicina può essere utilizzata per la tele-istruzione, il tele-consulto, il tele-monitoraggio.

- **Tele-istruzione:** può essere fornita tramite collegamenti audio-visivi, interattivi dal vivo, video in *streaming live* e visualizzazione di materiale didattico archiviato. I programmi di tele-educazione consentono ai medici di rimanere aggiornati, viaggiare meno spesso per la formazione continua in medicina (ECM), e promuovere le relazioni tra medici accademici e di comunità con finalità formativa (6, 7).
- **Tele-consulto:** consente al clinico di interagire da remoto con la famiglia con una video-chiamata. Il clinico ospedaliero ha potenzialmente la possibilità di raccogliere informazioni cliniche finalizzate ad acquisire elementi diagnostici di rilievo, apportare modifiche a trattamenti in atto o prescrivere nuovi farmaci. Il clinico tramite il tele-consulto può inoltre interfacciarsi con il curante sul territorio, con il *caregiver*, con altre figure professionali che si occupano dell'assistenza del paziente (infermieri, fisioterapisti ecc.) (8).
- **Tele-monitoraggio:** consente al clinico di controllare i parametri vitali di un paziente da remoto. Il tele-monitoraggio ha numerosi campi di applicazione in ambito clinico quali ad esempio il controllo dei parametri in ambito cardiologico (pazienti portatori di *devices* impiantabili), endocrinologico (monitoraggio dei valori glicemici), ostetrico (monitoraggio pressorio in pazienti con rischio di gestosi) (9-11).

## TELE-MONITORAGGIO E VENTILAZIONE DOMICILIARE

Fin dalla metà degli anni '80, la ventilazione meccanica domiciliare, in ambito pediatrico, è diventata un trattamento consolidato per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica. Il numero di bambini in ventilazione domiciliare è in costante crescita così come le indicazioni all'utilizzo della protesi ventilatoria, soprattutto in modalità non invasiva (NIV) (12).

Parallelamente all'aumento dell'utilizzo della ventilazione domiciliare, sono stati progressivamente sviluppati metodi per monitorare gli esiti dei pazienti per garantire l'efficacia della terapia, in particolare durante il sonno. In passato, la valutazione dell'efficacia della ventilazione era limitata al controllo dei gas ematici arteriosi diurni ed al dato anamnestico dei cambiamenti nella sintomatologia del paziente. L'aderenza all'utilizzo del ventilatore era valutata durante il colloquio con il paziente e/o la famiglia, e non era in alcun modo oggettivabile (13). I progressi tecnologici nella medicina del sonno hanno spinto i produttori a integrare sistemi di monitoraggio nei dispositivi ventilatori per registrare i dati relativi all'aderenza, alle perdite, nonché ai parametri respiratori (frequenza respiratoria, volume corrente, ventilazione minuto ed eventi respiratori residui). Queste informazioni forniscono al clinico importanti notizie aggiuntive sull'efficacia della ventilazione e sulle possibili cause di ventilazione inadeguata. I dati provenienti dal ventilatore possono essere raccolti manualmente tramite mezzi fisici (*memory card*, chiave USB) ovvero tramite piattaforme *cloud* che evitano laboriosi trasferimenti manuali e consentono un monitoraggio più frequente dei pazienti.

Ad oggi, i nuovi ventilatori possiedono sempre dei *software* integrati che registrano dati di dettaglio relativi alla ventilazione; tuttavia, relativamente pochi ventilatori sono dotati di sistemi di teletrasmissione. Gli attuali sistemi di telemonitoraggio prevedono che i dati vengano trasmessi alla piattaforma *cloud* una o più volte al giorno e non sono in commercio sistemi che consentano, invece, una valutazione dei dati in tempo reale. È previsto un riepilogo dei dati pre-analizzati automaticamente dal *software* integrato oltre che la possibilità per il clinico di visualizzare i grafici di dettaglio della ventilazione. In futuro si prevede che tutti i ventilatori saranno equipaggiati con *software* in grado di trasmettere dati a postazioni remote via *web*. Inoltre, i rapidi progressi nelle telecomunicazioni e la diminuzione dei costi associati al trasferimento dei dati consentiranno presto di analizzare *on-line* i dati ventilatori del paziente: la rilevanza clinica, le possibili limitazioni oltreché le implicazioni medico-legali di tale novità saranno da valutare attentamente con studi approfonditi su larga scala.

Il tele-monitoraggio può essere eseguito anche utilizzando dispositivi di monitoraggio trans-piattaforma come Twittoo (H2AD, St Jean Bonnefonds, Francia), T4P-NIV (SRETT, Boulogne - Billancourt, Francia) o SPIRI-NIV (Sleepinnov Technologies, Moirans, Francia). Questi sistemi sono costituiti da un pneumotacografo esterno che registra l'uso, il flusso e le pressioni erogate dal ventilatore, nonché i dati respiro per respiro. Un vantaggio di questi sistemi è che possono essere adattati ai ventilatori di tutte le marche; lo svantaggio consiste nella necessità di un'apparecchiatura esterna sul circuito del ventilatore e nell'impossibilità di includere il segnale della pulsossimetria o altri dati che possono invece essere integrati direttamente nel ventilatore (ad es. PtcCO<sub>2</sub> e cinture addomino-toraciche).

Una volta che i dati sono stati caricati sulla piattaforma *cloud*, possono essere consultati dai medici utilizzando codici di accesso protetti. Analogamente ai *software* integrati nei ventilatori e alle piattaforme *desktop*, i dati forniti dalle piattaforme *cloud* variano notevolmente sia come nomenclatura, sia come natura dei dati ottenuti, determinando spesso confusione e difficoltà nella standardizzazione dell'analisi (14). Diversi studi in letteratura hanno riportato l'uso e l'efficacia dell'utilizzo della telemedicina per il *follow-up* dei bambini in ventilazione meccanica domiciliare, con un crescente interesse per questa tipologia di monitoraggio da remoto. È stata altresì descritta anche l'utilità dell'aggiunta ai dati del ventilatore anche del monitoraggio di SpO<sub>2</sub> e/o della misurazione continua della CO<sub>2</sub> per via transcutanea (15, 18). I principali parametri forniti dal ventilatore sono riassunti nella tabella 1.

**Tab.1:** Principali parametri forniti dai software integrati al ventilatore. AHI= Apnoea Hyopnea Index, AI= Apnoea Index, HI= Hypopnoea Index.

DATI FORNITI DAI BUILT-IN SOFTWARE
Aderenza (Utilizzo complessivo, utilizzo > 4 ore, giorni di non utilizzo, ore di utilizzo)
Flusso, Pressione
Perdite
Volume minuto e volume corrente
Frequenza respiratoria
Rapporto I:E, % respiri con trigger spontaneo, % respiri con ciclaggio spontaneo
Eventi respiratori (AHI, AI, HI)
Possibile integrazione SpO <sub>2</sub> , tcCO <sub>2</sub> (solo su specifici software)

**Aderenza.** Il primo strumento sviluppato è stato il *timer* del ventilatore che fornisce una stima del numero di ore di utilizzo giornaliero del ventilatore. Tale strumento determina il vantaggio di poter oggettivamente conoscere l'utilizzo del ventilatore da parte del paziente. Un recente articolo pubblicato dalla nostra Unità Operativa ha evidenziato come circa un *car-giver* su quattro ha una cattiva percezione dell'utilizzo del ventilatore da parte del paziente sovrastimando di fatto l'aderenza del paziente in ventilazione (19). L'utilizzo dei dati di aderenza ottenuti dal ventilatore permettono pertanto di ottenere una misurazione più accurata dell'uso del ventilatore (20).

**Perdite.** I *software* integrati nei ventilatori utilizzano nomenclature diverse rendendo spesso complicato per il clinico una facile valutazione delle fughe d'aria in corso di ventilazione. Le interfacce per ventilazione non invasiva prevedono delle perdite definite "intenzionali" che vengono corrette direttamente dal ventilatore. Le perdite "non intenzionali" sono invece quelle dovute a ridotta aderenza della maschera al volto del paziente, perdite dal circuito, respirazione orale. In generale risulta importante che il clinico conosca il *software* in uso per sapere quali perdite vengono considerate dal *software* (19).

**Parametri di efficacia di ventilazione.** Lo pneumotacografo integrato al ventilatore fornisce al clinico informazioni di dettaglio rispetto a pressioni erogate, flusso, percentuale di cicli innescati dal paziente, tempo inspiratorio ed espiratorio, volume corrente, ventilazione minuto e perdite. Tali dati hanno l'utilità di fornire al clinico un esatto prospetto dei parametri ventilatori del paziente al fine di individuare possibili fattori che possano potenzialmente determinare una cattiva ventilazione. Ad esempio, la presenza di alte perdite e bassi volumi ovvero la presenza di asincronie con il ventilatore sono evidenziabili nei grafici di dettaglio del ventilatore e possono essere corretti modificando il setting ventilatorio (21).

Come già descritto, la misurazione dei volumi (minuto e corrente) fornisce già un'indicazione rispetto all'efficacia della ventilazione. Alcuni ventilatori più moderni abbinano a queste informazioni anche dati sull'efficacia della ventilazione attraverso stime dell'indice apnea-ipopnea (AHI), dell'indice di apnea (AI) e dell'indice di ipopnea (HI). Sebbene nel nostro recente lavoro (19) abbiamo evidenziato come l'AHI automatico non sia completamente affidabile se paragonato con l'AHI ottenuto dallo *scoring* manuale di una poligrafia notturna, tuttavia, è un utile ulteriore indice di efficacia di ventilazione che può essere valutato dal clinico per poter comprendere l'andamento del paziente in ventilazione da remoto. L'aggiunta dell'utilizzo del sensore del saturimetro aggiunge sensibilità al telemonitoraggio in quanto la desaturazione persistente dell'ossigeno è considerata uno dei principali indicatori di inadeguata ventilazione (22). Alcuni produttori hanno molto recentemente incluso anche i connettori per la poligrafia cardiorespiratoria notturna integrata, forniti di segnali aggiuntivi provenienti dalle cinture

toraco-addominali per aumentare la sensibilità della valutazione di eventuali eventi residui. Alcuni produttori hanno altresì integrato al ventilatore la cella per poter connettere apparecchi per il monitoraggio del segnale della CO<sub>2</sub> transcutanea. Tale integrazione risulta utile per poter evidenziare eventuale ipoventilazione residua in corso di terapia ventilatoria (23).

## VANTAGGI

Con lo sviluppo dei suddetti strumenti di monitoraggio avanzati, le variabili che precedentemente erano esclusivamente registrate nei laboratori del sonno possono essere monitorate a domicilio del paziente. Questo ovviamente si riflette su una migliore possibilità di monitoraggio e *follow-up* del paziente in ventilazione meccanica invasiva o non invasiva. Diversi studi hanno mostrato una buona accettazione da parte dei pazienti e delle famiglie nonché delle *équipe* paramediche e mediche (24). Nelle famiglie, in particolare, il tele-monitoraggio determina un impatto positivo, in quanto aumenta la sicurezza rispetto alla malattia di base e all'utilizzo della protesi ventilatoria a lungo termine. (25).

Spesso non è possibile ottimizzare il *setting* ventilatorio durante una degenza ospedaliera di pochi giorni. In genere, soprattutto in età pediatrica, occorrono diverse settimane perché i pazienti si abituino al dispositivo e lo tollerino; l'ottimizzazione delle impostazioni può essere più appropriata quando il bambino si è ben adattato all'utilizzo del ventilatore piuttosto che quando ancora è ospedalizzato e può avere difficoltà a tollerarlo. I dati del monitoraggio domiciliare notturno da parte del *software* del dispositivo associato eventualmente all'ossimetria notturna e/o alla capnografia possono in questo caso essere molto utili. Diversi studi hanno dimostrato che non si riscontrano differenze negli *outcomes* né nell'aderenza a distanza di tempo tra l'ottimizzazione del *setting* ventilatorio effettuato durante ricovero ospedaliero piuttosto che a domicilio (26). Hazenberg et al. hanno condotto uno studio randomizzato che ha mostrato che la configurazione della NIV a casa con telemonitoraggio (trasmissione dei dati dal ventilatore domiciliare, pulsossimetria notturna, capnografia notturna insieme al supporto telefonico) era efficace quanto la configurazione della NIV in ospedale. Inoltre, i costi sanitari risultavano inferiori nell'ottimizzazione effettuata a domicilio rispetto che in ambito ospedaliero (27).

Infine, se da una parte il tele-monitoraggio del paziente in ventilazione consente di avere i dettagli sull'andamento dell'utilizzo della protesi ventilatoria nel paziente, più in generale l'utilizzo degli strumenti di telemedicina come il tele-consulto permettono anche di associare discussioni in tempo reale con il paziente, la famiglia e i professionisti che seguono il paziente a domicilio, nonché la trasmissione dei dati clinici, il monitoraggio di SpO<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> transcutaneo e i dati della spirometria (28), aumentando le informazioni per il clinico senza necessità della presenza del paziente.

## LIMITI

Allo stato attuale c'è una forte tendenza verso l'uso della telemedicina senza una corrispondente comprensione del suo impatto, dei suoi vantaggi e delle sue limitazioni. Dal punto di vista economico mancano evidenze forti rispetto al vantaggio di utilizzare la telemedicina come strumento di *follow-up*. È stato altresì evidenziato come la telemedicina possa anche causare un aumento del numero di ricoveri, delle visite di pazienti esterni o di assistenza domiciliare. Non è pertanto ancora affatto evidente se riduca i costi e migliori gli *outcomes* (29, 15).

La telemedicina richiede inoltre accesso alla tecnologia da parte del paziente, questo può pertanto rappresentare un limite per la fascia di popolazione economicamente più svantaggiata. Inoltre, nell'ambito del tele-monitoraggio da remoto dei ventilatori domiciliari ogni produttore ha sviluppato il proprio *software*, con necessità da parte dei medici di adattarsi all'interfaccia utente del sistema utilizzato. I dati presentati da ciascun *software* variano, sia come nomenclatura sia spesso anche come presentazione. Alcuni tipi di *software*, per esempio, indicano

le perdite non intenzionali stimate, mentre altri indicano le perdite totali stimate, generando confusione nel clinico poco avvezzo all'analisi dei dati sui diversi *software*. L'analisi dei dati diventa così spesso complessa e il margine di errore interpretativo aumenta impedendo peraltro la possibilità di standardizzare l'analisi stessa.

Sebbene sia stato dimostrato che i dati forniti dai ventilatori sono affidabili, la precisione si riduce rispetto all'AHI e agli eventi residui presenti specialmente in ambito pediatrico. È essenziale tenere sempre in considerazione i limiti di peso indicati dalla ditta, al fine di avere dei dati più attendibili e non valutare come attendibili i dati di pazienti con peso inferiore a quanto indicato dal manuale del ventilatore. Inoltre, i *software* sono allo stato attuale ideati per l'adulto e non esistono *software* specifici per la popolazione pediatrica. Quindi anche gli algoritmi di *scoring* automatico degli eventi residui seguono le regole dell'adulto e non i criteri pediatrici secondo le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM) (28). Questo comporta una discrepanza tra AHI automatico ed AHI ottenuto in corso di monitoraggio cardio-respiratorio tradizionale (19).

L'utilizzo del saturimetro aumenta la sensibilità rispetto ai possibili eventi residui da parte del clinico, tuttavia in commercio non esistono, allo stato attuale, *software* che possano integrare il segnale del sensore del saturimetro nello *scoring* automatico degli eventi residui. Risultano pertanto ampiamente sottostimate dalla macchina in particolare le ipopnee con riduzione di flusso < 10 secondi e concomitante desaturazione.

## PROSPETTIVE FUTURE

I vantaggi nell'utilizzo del tele-monitoraggio dovranno essere confermati da trials su larga scala che prevedano un'attenta analisi del rapporto costo-beneficio nonché l'analisi rispetto al numero di ospedalizzazioni, di accessi in ospedale e di visite a domicilio. Parallelamente, gli sforzi delle ditte produttrici dovranno essere focalizzati sul fornire al clinico strumenti sempre più attendibili, con nomenclature semplici ed universali, con dati standardizzabili e univoci anche tra *software* diversi. È inoltre auspicabile lo sviluppo di *software* specifici per la popolazione pediatrica al fine di rendere più precisa l'analisi dei dati dei ventilatori ed evitare di sottostimare gli eventi residui utilizzando in modo inappropriato i criteri dell'adulto. Sarà inoltre essenziale poter avere strumenti anche di facile fruizione per il paziente e la sua famiglia, semplificando il più possibile le necessità tecnologiche, al fine di poter includere nella popolazione che può beneficiare della telemedicina anche le famiglie in condizioni economiche più sfavorevoli.

## CONCLUSIONI

La tele-medicina trova nei pazienti in ventilazione meccanica domiciliare un ambito di sviluppo importante. Gli attuali ventilatori domiciliari permettono di accedere a numerosi dati di ventilazione che hanno dimostrato utilità clinica e discreta affidabilità ma che richiedono più prove a sostegno della loro efficacia, della riduzione dei costi e della effettiva riduzione della necessità di ospedalizzazione di questi pazienti. Il tele-monitoraggio tramite piattaforme *web* appare senz'altro una promettente modalità di *follow-up* dei pazienti in ventilazione meccanica domiciliare a lungo termine e avrà verosimilmente un ruolo sempre più importante in futuro; tuttavia studi multicentrici su larga scala sono necessari per valutare l'effettivo impatto di tali sistemi sulla gestione del paziente pediatrico in ventilazione meccanica a lungo termine.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Utidjian L, Abramson E. Pediatric Telehealth: Opportunities and Challenges. *Pediatr Clin North Am.* 2016; 63: 367-378.
- (2) Wallis C, Paton JY, Beaton S, et al. Children on long-term ventilatory support: 10 years of progress. *Arch Dis Child.* 2011; 96: 998-1002.
- (3) Gershon-Cohen J, Cooley AG. Telognosis. *Radiology.* 1950; 55: 582-587.
- (4) K.M. Zundel. Telemedicine: history, applications, and impact on librarianship. *Bull Med Libr Assoc.* 84 (1).1996. pp. 71-79.
- (5) Institute of Medicine (US), M.J. Field. Telemedicine: a guide to assessing telecommunications in health care. National Academies Press, Washington, DC. 1996
- (6) Smith CE, Fontana-Chow K, Boateng BA, et al. Tele-education: linking educators with learners via distance technology. *Pediatr Ann.* 2009; 38: 550-556.
- (7) González-Espada WJ, Hall-Barrow J, Hall RW, et al. Achieving success connecting academic and practicing clinicians through telemedicine. *Pediatrics.* 2009; 123.
- (8) Burke BL Jr, Hall RW; SECTION ON TELEHEALTH CARE. Telemedicine: Pediatric Applications. *Pediatrics.* 2015; 136: e293-e308.
- (9) Khalil A, Perry H, Lanssens D, et al. Telemonitoring for hypertensive disease in pregnancy. *Expert Rev Med Devices.* 2019; 16: 653-661.
- (10) Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, et al. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD007228.
- (11) Lieber BA, Taylor B, Appelboom G, et al. Meta-analysis of telemonitoring to improve HbA1c levels: promise for stroke survivors. *J Clin Neurosci.* 2015; 22: 807-811.
- (12) Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 1025-1031.
- (13) Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al. ATS Subcommittee on CPAP Adherence Tracking Systems. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 613-620.
- (14) Borel JC, Palot A, Patout M. Technological advances in home non-invasive ventilation monitoring: Reliability of data and effect on patient outcomes. *Respirology.* 2019; 24: 1143-1151.
- (15) Chuo J, Webster KA. Practical use of telemedicine in the chronically ventilated infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019; 24: 101036.
- (16) Ambrosino N, Vitacca M, Dreher M, et al. Tele-monitoring of ventilator-dependent patients: a European Respiratory Society Statement. *Eur Respir J.* 2016; 48: 648-663.
- (17) Casavant DW, McManus ML, Parsons SK, et al. Trial of telemedicine for patients on home ventilator support: feasibility, confidence in clinical management and use in medical decision-making. *J Telemed Telecare.* 2014; 20: 441-449.
- (18) Trucco F, Pedemonte M, Racca F, et al. Tele-monitoring in paediatric and young home-ventilated neuromuscular patients: a multicentre case-control trial. *J Telemed Telecare.* 2019; 25: 414-424.
- (19) Onofri A, Pavone M, De Santis S, et al. Built-in software in children on long-term ventilation in real life practice [published online ahead of print, 2020 Jul 4]. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 10.1002/ppul.24942.
- (20) A.R. O'Donnell, C.L. Bjornson, S.G. Bohn, et al. Compliance rates in children using noninvasive continuous positive airway pressure. *Sleep* 2006; 29: 651-658.
- (21) Pasquina P, Adler D, Farr P, et al. What does - software of home ventilators tell us? An observational study of 150 patients on home ventilation. *Respiration.* 2012; 83: 293-299.

- (22) Khirani S, Delord V, Olmo Arroyo J, et al. Can the analysis of built-in software of CPAP devices replace polygraphy in children? *Sleep Med.* 2017; 37: 46-53.
- (23) Ognà A, Nardi J, Prigent H, et al. Prognostic value of initial assessment of residual hypoventilation using nocturnal capnography in mechanically ventilated neuromuscular patients: a 5-year follow-up study. *Front. Med. (Lausanne)* 2016; 3: 40.
- (24) Zhou J, Liu D-B, Zhong J-W, et al. Feasibility of a remote monitoring system for home-based non-invasive positive pressure ventilation of children and infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012; 76: 1737-1740.
- (25) Jaana M, Pare G, Sicotte C. Home telemonitoring for respiratory conditions: a systematic review. *Am. J. Manag. Care* 2009; 15: 313-320.
- (26) Patout M, Arbane G, Cuvelier A, et al. Polysomnography versus limited respiratory monitoring and nurse-led titration to optimise non-invasive ventilation set-up: a pilot randomised clinical trial. *Thorax* 2019; 74: 83-86.
- (27) Hazenberg A, Kerstjens HA, Prins SC, et al. Initiation of home mechanical ventilation at home: a randomised controlled trial of efficacy, feasibility and costs. *Respir. Med.* 2014; 108: 1387-1395.
- (28) Khirani S, Amaddeo A, Griffon L, et al. Follow-Up and Monitoring of Children Needing Long Term Home Ventilation. *Front Pediatr.* 2020; 8: 330.
- (29) Peeters JM, Mistiaen P, Francke AL. Costs and financial benefits of video communication compared to usual care at home: a systematic review. *J Telemed Telecare.* 2011; 17: 403-411.

# L'esperienza delle televisite nei pazienti con patologia cronica

*Experience of televisits in patients with chronic disease*

---

**Annalisa Allegorico<sup>1</sup>, Nicola Ullmann<sup>1</sup>, Alessandro Onofri<sup>1</sup>, Antonio Di Marco<sup>1</sup>, Serena Soldini<sup>1</sup>, Livio Pompetti<sup>1</sup>, Lorenza Rosito<sup>1</sup>, Angelica Mazzocchi<sup>1</sup>, Sergio Bella<sup>2</sup>, Renato Cutrera<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*U.O.C Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*

<sup>2</sup>*U.O.C Fibrosi Cistica, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma*

**Corrispondenza:** Annalisa Allegorico **e-mail:** annalisa.allegorico@opbg.net

**Riassunto:** Il sistema sanitario in molti paesi è stato paralizzato a causa dell'epidemia da COVID-19. Restrizioni sulla disponibilità del medico specialista e di medicina generale hanno messo in pericolo in modo significativo la salute del paziente, esponendolo all'impossibilità di ottenere cure mediche, consulti e prescrizione di farmaci. Durante questo periodo di crisi epidemica, la telemedicina ha dato un valido aiuto al sistema sanitario. Alla luce del disagio nel quale i nostri pazienti pediatrici potevano vivere, è nato il nostro approccio verso una medicina più moderna, informatizzata e che potesse in qualche modo cercare di seguire ugualmente i nostri pazienti, nonostante le distanze. Il nostro *team* composto da personale medico, infermieristico e fisioterapisti respiratori ha cercato di tranquillizzare, monitorare e seguire in *follow-up* i pazienti e le famiglie che non si sono sentite abbandonate durante la pandemia.

**Parole chiave:** televisita, patologia cronica, medicina informatizzata.

**Summary:** The health system in many countries has been paralyzed due to the COVID-19 epidemic. Restrictions on the availability of a specialist doctor and general practitioner may significantly endangered the patient's health, exposing him to the inability to obtain medical consultations and prescribe medication. During this time of epidemic crisis, telemedicine can save the outpatient healthcare system. In this discomfort in which our pediatric patients could live, our approach was born towards a more modern, computerized medicine that could in some way try to follow our patients equally, despite the distances. Our team of medical, nursing and respiratory physiotherapists have tried to reassure, monitor and follow-up patients and families who have not felt abandoned during the epidemic crisis.

**Keywords:** televisit, chronic disease, cybermedicine.

---

## INTRODUZIONE

La telemedicina è stata definita come “l'uso di informazioni mediche scambiate da un sito ad un altro tramite comunicazioni elettroniche per migliorare lo stato di salute clinica del paziente”. In altre parole, la telemedicina può essere definita in senso ampio come l'uso della tecnologia delle telecomunicazioni per fornire informazioni e servizi medici. Il prefisso, dal greco “telos”, implica la distanza. Questa tecnologia è nata per collegare aree non ben servite o geograficamente distanti affinché meno personale in loco altamente qualificato possa fornire assistenza sanitaria. Il tipico programma di telemedicina consiste in un collegamento di comunicazione bidirezionale tra un centro medico composto da uno o più medici o personale sanitario ed i pazienti.

La tecnologia informatica è diventata sempre più affidabile e meno costosa, i metodi di comunicazione si sono espansi ed oltre alle semplici telefonate, soprattutto “nell'epoca COVID” c'è stato un più largo utilizzo di videoconferenze, scambio di immagini ad alta risoluzione e *file* video per avere la possibilità di monitorare a distanza i pazienti tramite *internet*.

Il servizio di telemedicina si può esprimere in due diverse forme:

- asincrono: quando non c'è un'interazione in tempo reale ma si basa su uno scambio di informazioni sotto forma di foto o video che successivamente vengono lette ed interpretate.

Ciò accade per esempio in radiologia o dermatologia in cui vengono scaricate le immagini, vengono viste e viene data l'interpretazione in un secondo momento.

- **sincrono**: sottintende un'interazione in tempo reale tra i partecipanti come il teleconsulto tramite videoconferenza.

La tele-salute ha storicamente avuto una definizione più ampia che comprende telemedicina clinica per la cura dei pazienti, tele-educazione e tele-ricerca. Tele-salute e telemedicina, come comunemente chiamata oggi, possono essere considerati sinonimi.

La telemedicina può essere utilizzata per: tele-educazione, teleconsulto, tele-pratica e tele-ricerca (1).

- La **tele-educazione** può essere garantita tramite collegamenti interattivi in tempo reale, video in *streaming live* e visualizzazione del materiale didattico. I programmi di tele-educazione consentono ai medici di rimanere aggiornati, viaggiare meno spesso per la formazione continua in medicina (ECM), promuovere relazioni tra medici implicati in attività universitarie e territoriali così da apprendere gli uni dagli altri (2).
- Il **teleconsulto** comporta tipicamente la creazione di un collegamento di comunicazione tra personale medico ed esperti specialisti che vivono in sedi lontane su pazienti affidati alle loro cure. Può essere utilizzato sia nelle patologie acute che croniche. Vantaggi di tali consultazioni includono un maggiore accesso alle cure per le persone con disabilità, un migliore accesso per le aree rurali ed una maggiore velocità nella valutazione che diventa più rapida ed accurata rispetto a quella telefonica con minori costi per le famiglie delle persone ammalate (3).
- La **tele-pratica** stabilisce un legame tra il medico ed i suoi pazienti che sono allocati in asilo nido, scuola materna, scuola o struttura di detenzione minorile. La tele-pratica non sostituisce la visita di persona, ma ha diversi vantaggi tra cui una maggiore attenzione alla cura del minore, costi ridotti per il sistema sanitario, nonché minori assenze scolastiche per i bambini; meno soldi spesi dai genitori per il trasporto dei bambini dal pediatra; meno tempo lontano dal lavoro per i genitori; e meno affollamento nei reparti di emergenza (4).
- La **tele-ricerca** prevede la diffusione della ricerca traslazionale dal centro accademico ai medici di base, l'uso della telemedicina per ampliare una base di popolazione in studio ed una migliore collaborazione tra i ricercatori all'interno e tra le istituzioni (5).

Gli sviluppi tecnologici stanno aumentando il numero di strumenti che possono essere utilizzati per l'assistenza telematica, riducendone al contempo i costi. Inoltre, le forze governative possono implementare ulteriormente lo sviluppo della telemedicina imponendo il rimborso delle visite effettuate. Le visite di telemedicina domiciliare possono ridurre gli accessi al pronto soccorso per cure non urgenti, prevenendo così il sovraffollamento e lo spreco di denaro per l'assistenza sanitaria.

## STORIA DELLA TELEMEDICINA

La data esatta in cui le prime telecomunicazioni furono usate in ambito sanitario è sconosciuta (6). Le telecomunicazioni hanno avuto un ruolo nell'assistenza medica almeno dalla guerra civile, quando il telegrafo è stato utilizzato per trasmettere elenchi di vittime e per ordinare rifornimenti necessari.

Nel 1900 è nato il telefono ed i medici sono stati i primi ad utilizzarlo. Gli attuali sistemi di telemedicina hanno avuto origine dallo sviluppo del programma di volo spaziale. Uno dei primi sforzi per superare le barriere del tempo e le distanze è stato messo in atto dalla NASA nel controllare le funzioni fisiologiche degli astronauti nello spazio tramite il monitoraggio continuo di frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria e temperatura corporea. L'esperienza della NASA si può paragonare all'esigenza di un medico che cerca di monitorare, diagnosticare e trattare un astronauta nello spazio così come un medico sulla terra cerca di diagnosticare o curare un paziente lavorando da remoto (7).

Una seconda grande influenza sullo sviluppo della telemedicina è stata l'introduzione della te-

levisione. Il primo sistema completo di telemedicina che collegava i professionisti permettendo un incontro medico-paziente fu installato nel 1967, quando si stabilì un collegamento tra la stazione medica all'aeroporto Logan di Boston ed il Massachusetts General Hospital. Durante questa fase iniziale di implementazione e test, i ricercatori hanno dimostrato che la diagnosi remota era possibile attraverso la televisione interattiva e che potevano essere trasmessi raggi X, cartelle cliniche e dati di laboratorio con successo (8).

Durante la fine degli anni '60 e l'inizio degli anni '70, il governo federale ha fornito finanziamenti per sostenere l'attuazione di sette progetti di ricerca e dimostrazione di telemedicina. Si sperava che questi progetti potessero aiutare a determinare le potenziali capacità delle apparecchiature a disposizione ed anche la loro applicabilità clinica per risolvere o mitigare problemi specifici nell'assistenza medica. Molti dei programmi sono stati sviluppati nelle zone rurali, aree in cui il personale medico aveva difficoltà nell'operare. Il primo obiettivo della telemedicina era quello di garantire la fornitura di assistenza sanitaria a persone geograficamente lontane da medici o da un centro medico. Sono nati, quindi, numerosi progetti sviluppati per promuovere la consultazione a distanza e la diagnosi tramite varie forme di telecomunicazione. I campi medici che inizialmente maggiormente hanno partecipato all'utilizzo della telemedicina sono stati: anestesia, dermatologia, cardiologia, psichiatria, radiologia ed oncologia. Il settore dei dispositivi mobili ha anche aumentato l'accesso sia alla voce che al video, consentendo ai medici in tempo reale di effettuare discussioni sui casi clinici e collaborare in modo più efficace. Questi miglioramenti tecnologici hanno contribuito alla rapida espansione della telemedicina anche in area pediatrica. I pediatri possono utilizzare la telemedicina per un'ampia gamma di applicazioni.

## LA TELEMEDICINA IN PEDIATRIA

Nel 1996 uno dei principali ospedali pediatrici in Canada, *Hospital for Sick Children* (SickKids) a Toronto, ha riconosciuto la necessità di utilizzare la videoconferenza per promuovere l'equità nell'accesso dei pazienti alle cure e massimizzare l'impatto di un'assistenza sanitaria pediatrica scarsa e specializzata su una popolazione geografica dispersa. Negli anni questa attività si è sempre più implementata tanto che attualmente il programma SickKids è considerato uno dei più importanti programmi di telemedicina nelle sedi ospedaliere pediatriche in Canada.

In pediatria la telemedicina ha lo scopo di migliorare l'assistenza al paziente e la qualità della stessa. Uno dei benefici maggiori è la capacità di aumentare l'accesso alle cure ovunque il paziente si trovi, inoltre, data la scarsità di sub-specialisti pediatrici, i servizi di telemedicina potrebbero essere un'opzione meno costosa soprattutto per i pazienti che vivono in zone geografiche non ben servite.

Il potenziale obiettivo di ridurre i costi si basa proprio sul vantaggio finanziario dato dalla capacità della telemedicina di superare la distanza tra pazienti e personale sanitario eliminando i costi di trasporto dei pazienti presso le strutture sanitarie. Altro vantaggio è dato dalla riduzione dei tempi di attesa per i pazienti che necessitano di visite sub-specialistiche. La telemedicina permetterebbe ai familiari di pazienti pediatrici di continuare l'attività lavorativa senza doversi assentare dal lavoro. Rappresenta, quindi, un servizio che può offrire ai genitori un mezzo per ottenere cure mediche, un vantaggio potenzialmente enorme per le famiglie e la società in termini di recupero della produttività della forza lavoro.

La telemedicina ha avuto un grande successo, come dimostrato dall'aumento esponenziale dell'uso di questa tecnologia in pediatria negli ultimi dieci anni. È stato utilizzato con successo in neonatologia, in terapia intensiva, in oftalmologia per la retinopatia dello *screening* della prematurità, per le malattie croniche come l'asma ed il diabete, in psicologia, per cure ambulatoriali, in dermatologia e nell'istruzione. Tuttavia, nonostante i molteplici benefici che la telemedicina può offrire, esistono delle barriere che ne ostacolano l'ampio utilizzo in campo pediatrico che comprendono: barriere tecnologiche, preoccupazioni del familiare, questioni legali. Sicuramente affinché il servizio funzioni c'è la necessità che ci sia una postazione *com-*

*puter* con linea *internet* che sia efficiente, la mancanza di accesso ad apparecchiature di alta qualità può rendere impossibile il servizio.

Le interazioni di telemedicina devono essere conformi all'*Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA) del 1996 (9). Uno degli obiettivi principali della sicurezza HIPAA è proteggere la *privacy* delle informazioni sanitarie degli individui consentendo alle entità coperte di adottare nuove tecnologie per migliorare la qualità e l'efficienza dell'assistenza ai pazienti. La maggior parte delle tecnologie di telemedicina crea una crittografia punto-punto tra i dispositivi coinvolti nell'interazione. Sebbene la sicurezza dell'interazione telematica sia determinata dalla crittografia e dalla *privacy* della connessione *internet*, ciascuna entità dovrebbe garantire la sicurezza delle informazioni sanitarie sviluppando adeguate misure relative all'integrità ed alla salvaguardia dei dati.

In Italia i servizi di telemedicina dedicati alla pediatria non sono comuni, inoltre non sono sempre inclusi nel rimborso sanitario come visita specialistica.

L'ospedale pediatrico Bambino Gesù, ospedale universitario di cure terziarie con sede a Roma, ha effettuato uno studio con l'obiettivo di identificare i bisogni e le aspettative delle famiglie dei bambini riguardo l'uso dei servizi di telemedicina e di indagare la tecnologia a loro disposizione. Lo studio è stato condotto nel periodo tra settembre 2014 a gennaio 2015, su un campione casuale di genitori di bambini di età compresa tra 0 e 18 anni, ammessi all'Ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma, sia in regime ambulatoriale che in regime di ricovero, sia per patologie croniche che acute. Dopo aver firmato il consenso informato, i partecipanti hanno compilato un questionario basato sulla loro percezione nei confronti delle opportunità date dalla telemedicina. Nello specifico, il questionario era basato su: dati socio-demografici, dati riguardanti il paziente, profilo tecnologico familiare, attitudine alla telemedicina, vantaggi e perplessità sull'utilizzo della telemedicina. Dallo studio emerge che le famiglie di pazienti pediatrici con diversi problemi clinici desiderano intraprendere programmi di telemedicina indipendentemente dalla gravità della malattia o dalla cronicità e dalla distanza dall'ospedale (10). Il contesto pediatrico è particolarmente favorevole ai servizi di telemedicina in quanto genitori e pazienti sono giovani e hanno familiarità con le nuove tecnologie.

## TELEMEDICINA NEL 2020

Il sistema sanitario in molti paesi è stato paralizzato a causa dell'epidemia da COVID-19. Restrizioni sulla disponibilità del medico specialista e di medicina generale hanno messo in pericolo in modo significativo la salute del paziente, esponendolo all'impossibilità di ottenere cure mediche, consulti e prescrizione di farmaci. Durante questo periodo di crisi epidemica, la telemedicina ha dato un valido aiuto al sistema sanitario (11).

La medicina informatica è un termine più moderno utilizzato per indicare la telemedicina. Si sta distinguendo dalla telemedicina, che comprendeva anche la consulenza telefonica ed indica una telemedicina di seconda generazione: "la telemedicina dell'era digitale".

La pandemia ha causato un rapido e dinamico aumento dell'interesse per la medicina informatica con una crescita nel mercato delle applicazioni mobili. Il periodo di crisi epidemica, che ha creato la necessità di effettuare televisite tra personale medico e pazienti, causerà anche una rivoluzione nel pensiero di molti pazienti. Se non ci sono altri modi per contattare lo specialista se non attraverso il contatto remoto, la barriera della tecnofobia -la paura delle nuove tecnologie- comune soprattutto nelle persone anziane, sarà superata.

Gli organismi scientifici di tutto il mondo dovrebbero ora sviluppare regolamenti e linee guida per la conduzione delle televisite. La Sezione Scientifica di Tele-psiatria della Polonia ha sancito delle linee guida finalizzate ad avere delle regole da rispettare nel praticare le televisite a distanza.

Una visita a distanza dovrebbe essere completa ed equivalente a una visita effettuata in una clinica o studio medico privato. In circostanze normali, possono essere alternate visite tradizionali e da remoto. Tuttavia, in questo momento critico, quando l'accesso al medico è limitato,

eccezionalmente anche la prima visita può assumere la forma di una video-visita e le condizioni fisiche del paziente, l'esame clinico, può essere completato dopo che le restrizioni sociali vengono a cadere al fine di prevenire la diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2.

La televisita dovrebbe essere condotta utilizzando audio e video. Questo permette di creare un rapporto empatico tra medico e paziente. Questa combinazione consente anche una valutazione più affidabile e appropriata del paziente, delle sue espressioni facciali e gesti, così come sottili sfumature nel suo comportamento durante la conversazione.

## LA NOSTRA ESPERIENZA

Durante il periodo di *lockdown* imposto per l'epidemia da Coronavirus i pazienti regolarmente seguiti, perché affetti da patologie croniche, si sono ritrovati soli e senza il supporto medico che normalmente ricevevano. Alla luce del disagio nel quale i nostri pazienti pediatrici potevano vivere, è nato il nostro approccio verso una medicina più moderna, informatizzata e che potesse in qualche modo cercare di seguire ugualmente i nostri pazienti, nonostante le distanze. È iniziata così l'attività di televisita rivolta ai pazienti affetti da Discinesia Ciliare Primaria, asma grave o in ventilazione domiciliare, seguiti dalla U.O.C. di Broncopneumologia dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma. Le televisite non sono, nel nostro caso, finalizzate alla diagnosi, ma si tratta di un supporto di carattere medico-sanitario, non sostitutivo ma integrativo delle attività cliniche tradizionali. Sono stati inclusi nel nostro programma tutti i pazienti noti all'unità operativa che non necessitavano di ricovero ospedaliero ma di controllo specialistico, che non poteva essere erogato presso la nostra struttura. Sono stati inclusi solo pazienti con condizioni cliniche gestibili attraverso una valutazione della storia clinica ed un monitoraggio a distanza. È stata essenziale la capacità da parte del paziente e/o del genitore di condurre, con l'aiuto del medico, una valutazione guidata come ad esempio la descrizione di sintomi o l'auto-valutazione fisica.

Sono state escluse le prestazioni riguardanti in primo luogo pazienti che non posseggono tecnologie sufficienti per completare la valutazione a distanza o che presentano barriere linguistiche, pazienti in situazioni di emergenza o quando l'acuzie o la gravità della patologia supera la capacità di gestione a distanza. Il consenso informato è stato preliminarmente acquisito dal personale sanitario previa adeguata informazione alla famiglia relativa alla procedura in oggetto. Lo stesso è stato inviato per via telematica e restituito dalla famiglia con un documento di identità valido allegato allo stesso. Il *team* presente al momento della televisita era composto da personale medico, infermieristico e fisioterapisti respiratori. È stata effettuata una prima valutazione con la compilazione di una scheda generale comprendente: dati demografici del paziente, la diagnosi, la terapia effettuata al domicilio e le condizioni cliniche generali del paziente. Il momento vero della televisita è rappresentato dal colloquio con i genitori in presenza del paziente in cui si compila un questionario che verte sullo stato di salute del piccolo paziente, indagando su eventuali riacutizzazioni respiratorie, necessità di effettuare cicli di antibiotico-terapia, frequenza di utilizzo e aderenza alla fisioterapia respiratoria, aumento delle secrezioni e qualità di vita del paziente. La tempistica di necessità di una nuova televisita è stata stabilita in base alla prima valutazione effettuata. Grazie alla presenza dei fisioterapisti abbiamo potuto rivedere la corretta tecnica di esecuzione della fisioterapia respiratoria. Inoltre, è stato possibile proseguire il *follow-up* dei nostri pazienti anche se a distanza, identificare il peggioramento delle condizioni cliniche che, se associato ad un aumento delle secrezioni respiratorie con colturale su aspirato rino-faringeo positivo, ci ha indotti a modificare la terapia in atto.

Questo tipo di medicina ci ha permesso di seguire i nostri pazienti, aiutarli ad affrontare eventuali riacutizzazioni respiratorie gestibili al domicilio e non abbandonarli nonostante la pandemia in corso, tranquillizzando in questo modo anche i familiari e gli stessi pazienti.

## IL FUTURO

La telemedicina ha molte e diverse applicazioni in pediatria. Poiché la tecnologia continua a migliorare e ne diminuiscono i costi, la telemedicina migliorerà la ricerca, l'istruzione, l'accesso alle cure, la risposta alle emergenze e la possibilità di consulti di pediatria generale e specialistica in contesti diversi.

Aumenterà la comunicazione tra famiglie e professionisti che si prendono cura dei loro bambini, anche per la pediatria di libera scelta, a favore della comunità. Le barriere più significative sono il pagamento, la concessione di licenze oltre i confini statali e la responsabilità. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare i migliori usi della telemedicina, il miglioramento della qualità, le implicazioni per la sicurezza dei pazienti ed il rapporto costo-efficacia in sistemi di pagamento alternativi. La più grande forza della telemedicina risiede nella sua capacità di superare le barriere della distanza e del tempo per raggiungere popolazioni sottoposte a cure mediche. Questa forza dovrebbe consentire alla telemedicina di espandersi sempre più anche nel contesto pediatrico.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Burke BL, Hall RW, and the SECTION ON TELEHEALTH CARE. Telemedicine: Pediatric Applications. *Pediatrics*. 2015; 136: e293-e308.
- (2) Kolb DA, Boyatzis RE, Mainemelis C. Experiential learning theory: previous research and new directions 1999. Available at: <http://www.d.umn.edu/~kgilbert/educ5165-731/Readings/experiential-learning-theory.pdf>. Accessed September 10, 2020.
- (3) Marcin JP, Nesbitt TS, Kallas HJ, et al. Use of telemedicine to provide pediatric critical care inpatient consultations to underserved rural northern California. *J Pediatr*. 2004; 144: 375-380.
- (4) Kahn J. Consumers now can “visit” doctors via smartphones, computers. *AAP News*. 2015; 36: 14.
- (5) Puskin DS, Cohen Z, Ferguson AS, et al. Implementation and evaluation of telehealth tools and technologies. *Telemed J E Health*. 2010; 16: 96-102.
- (6) K.M. Zundel. Telemedicine: history, applications, and impact on librarianship. *Bull Med Libr Assoc*. 1996; 84: 71-79.
- (7) Brown JHU. Telecommunications for health care. Boca Raton, FL: CRC, 1982.
- (8) Bashur R, Lovetti J. Assessment of telemedicine: results of the initial experience. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48: 65-70.
- (9) Modifications to the HIPAA Privacy, Security, Enforcement, and Breachm Notification rules under the Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act and the Genetic Information Non-discrimination Act; other modifications to the HIPAA rules. *Fed Regist*. 2013; 78: 5565-5702.
- (10) Russo L, Campagna I, Ferretti B, et al. What drives attitude towards telemedicine among families of pediatric patients? A survey. *BMC Pediatrics* 2017; 17:17-21.
- (11) Krzystanek M. Cyber(r)evolution of the healthcare system: a televisit during the epidemic crisis. *Reumatologia* 2020; 59: 127-129.

# COVID-19 in pediatria: il bambino non è un piccolo adulto

COVID-19 in pediatric age: child is not a little adult

---

Angelo Mazza<sup>1</sup>, Laura Petrarca<sup>2</sup>, Domenico Paolo La Regina<sup>2</sup>, Vera Quadri<sup>1</sup>, Ciretta Pelliccia<sup>1</sup>, Lucio Verdoni<sup>1</sup>, Laura Martelli<sup>1</sup>, Maurizio Ruggeri<sup>1</sup>, Lorenzo D'Antiga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Pediatria, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

<sup>2</sup>Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, "Sapienza" Università di Roma

**Corrispondenza:** Angelo Mazza **e-mail:** amazza@asst-pg23.it

**Riassunto:** L'infezione da SARS-CoV-2 comparsa a fine 2019 ha assunto un carattere epidemico dall'inizio del 2020. L'infezione risulta solitamente più moderata nel bambino rispetto all'adulto. Nonostante ciò, l'analisi delle peculiarità pediatriche permette di aprire numerose interessanti questioni per garantire il miglior livello di cura nei confronti di bambini e adolescenti. In particolare, il rischio di trasmissione dell'infezione in età pediatrica assume un ruolo determinante al momento della riapertura delle attività scolastiche. L'impatto dell'isolamento sociale e dell'ansia determinati dalle procedure di prevenzione per COVID-19 hanno determinato un drastico incremento di problematiche psicologiche in età pediatrica. La comparsa di quadri clinici pediatrici peculiari, come la MIS-C, possono fornire interessanti spunti interpretativi anche per la patologia in età adulta così come l'interpretazione immunologica della sostanziale benignità dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica. Il pediatra si trova a dover fronteggiare numerose novità di pratica clinica legate all'insorgenza della pandemia da COVID-19. Obiettivo dell'articolo è quello di fornire una fotografia della situazione attuale stante la rapida evoluzione delle dinamiche cliniche e sociali.

**Parole chiave:** COVID-19, pediatria, scuola, MIS-C, immunologia.

**Summary:** The SARS-CoV-2 infection appeared at the end of 2019 assuming the character of epidemic since the beginning of 2020. Clinical infection is usually milder in children than adults. Despite this, analysis of pediatric peculiarities opens up many interesting questions to ensure the best level of care for children and adolescents. Particularly, the risk of contagion linked to pediatric age, plays a leading role at the time of reopening of school activities. The impact of social isolation and anxiety caused by the preventive measures for COVID-19 have resulted in a drastic increase in psychological problems in children. The description of peculiar pediatric clinical pictures such as MIS-C can provide interesting interpretative insights also for pathology in adulthood as well as immunological interpretation of the milder course of SARS-CoV-2 infection in pediatric age. Every pediatrician faces a new scenario related to the onset of the COVID-19 pandemic. The aim of the article is to provide a snapshot of the current situation given the rapid evolution of clinical and social dynamics.

**Keywords:** COVID-19, pediatrics, school, MIS-C, immunology.

---

## INTRODUZIONE

I coronavirus sono una famiglia di virus RNA capsulati a singola catena di cui si riconoscono sette agenti patogeni per l'uomo. Di questi sette, quattro circolano comunemente nell'uomo senza conseguenze severe (HCoV2-229E, -HKU1, -NL63 and -OC43), mentre gli altri tre sono emersi negli ultimi vent'anni grazie a mutazioni e ricombinazioni che ne hanno permesso il passaggio dall'animale all'uomo. Il virus della SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) ha fatto la sua comparsa nel 2002 e nel 2012 il virus della MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) (1). A fine 2019 è apparso in Cina il virus SARS-CoV-2, successivamente diffusosi rapidamente in tutto il mondo assumendo le caratteristiche di una pandemia.

Nell'uomo i coronavirus causano essenzialmente sintomi respiratori o gastrointestinali. Le manifestazioni cliniche vanno dal banale raffreddore fino a quadri respiratori molto più severi con possibile *exitus* del paziente. Gli ultimi tre ceppi di coronavirus identificati hanno in comune la caratteristica di causare forme più lievi nel bambino rispetto all'adulto, nonostante il tasso di infezione appaia sovrapponibile. In tutti e tre, la maggior parte dei bambini presenta

un documentato contatto intrafamiliare, a differenza dell'adulto che presenta più frequentemente un'infezione comunitaria (2).

Come spesso capita in pediatria, il bambino presenta caratteristiche e problematiche cliniche differenti rispetto all'adulto. L'analisi di queste peculiarità può essere d'aiuto per meglio definire l'approccio globale al COVID-19 in primis in pediatria ma in seconda battuta anche nell'età adulta.

## **EPIDEMIOLOGIA E TRASMISSIBILITÀ IN ETÀ PEDIATRICA**

Tutte le età pediatriche senza differenza di genere risultano suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2. Uno studio cinese su 2135 bambini con COVID-19 confermato o sospetto ha segnalato un'età media di sette anni. Più del 90% di questi pazienti ha presentato un quadro clinico lieve, moderato o senza sintomi (3).

Anche se meno del 5% di tutti i casi di COVID-19 riportati negli stati membri della comunità europea e nel Regno Unito sono da imputare a pazienti in età pediatrica, il ruolo dei bambini nella trasmissione di SARS-CoV-2 rimane incerto, soprattutto nei contesti educativi (4). Questo aspetto risulta di drammatica attualità nel nostro paese (ma non solo) in vista della riapertura delle scuole, prevista per il 14 settembre, e merita di essere analizzato nel dettaglio proprio perché la questione è tutt'altro che semplice (figura 1).

UNICEF, UNESCO e Organizzazione Mondiale della Sanità hanno sottolineato le ricadute negative in termini di salute psico-fisica in età pediatrica determinate dalla chiusura delle scuole. La scuola rappresenta una inestimabile fonte di apprendimento e di crescita per ogni classe di età e la sua mancanza genera sentimenti di colpa, rabbia e depressione nei soggetti pediatrici. Gli effetti negativi risultano poi ancora più evidenti nelle classi più disagiate ed emarginate dove la scuola rappresenta spesso l'unica ancora di salvezza (5).

Le evidenze della letteratura sul COVID-19 suggeriscono come i bambini abbiano contratto l'infezione essenzialmente nell'ambiente familiare, soprattutto negli stati dove la chiusura delle scuole e il distanziamento sociale sono stati imposti per legge (6).

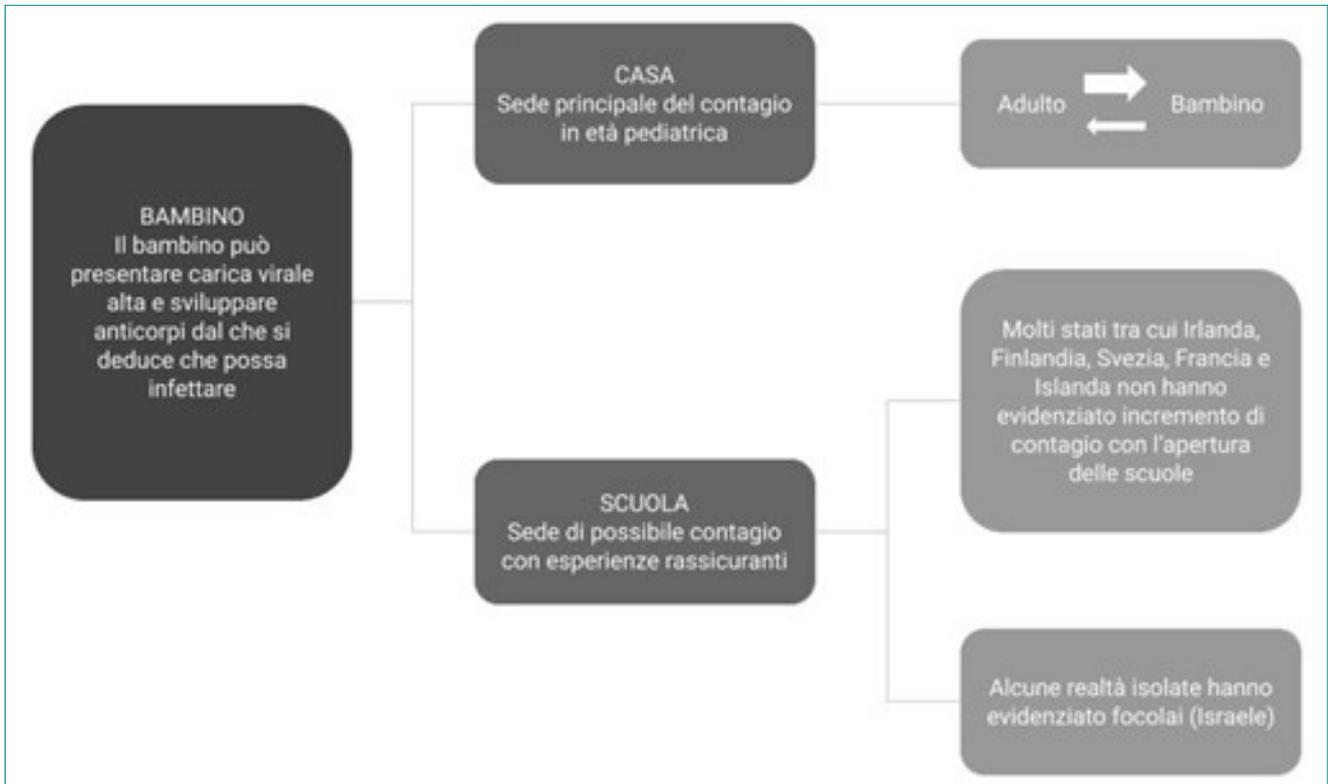
Il riscontro di RNA virale nei liquidi corporei non indica necessariamente la possibilità di contagio. Ciò nonostante, questo riscontro unito alla misura della carica virale possono essere validi strumenti per predire l'infettività di un soggetto. Nei casi pediatrici di COVID-19 la diffusione di virus per via aerea risulta identica a quella dell'adulto, di conseguenza i bambini possono infettare altre persone (7). Allo stesso modo è dimostrato come i bambini sviluppino anticorpi neutralizzanti nei confronti del SARS-CoV-2 anche se con tassi di sierconversione leggermente inferiori a quelli dell'adulto (8).

La trasmissione dell'infezione da COVID-19 da parte di soggetti pediatrici all'interno del nucleo familiare è sostenuta da diversi report. Uno studio coreano segnala come casi indice di 0-9 anni o 10-18 anni abbiano un rischio rispettivamente del 5,3% e 18,6% di trasmettere l'infezione all'interno della famiglia (9).

La trasmissione dell'infezione all'interno dell'ambiente scolastico risulta invece più dibattuta. Uno studio americano pubblicato sul JAMA segnala come la chiusura delle scuole in tempi più precoci fosse legata a 128,7 casi in meno ogni 100.000 abitanti in 26 giorni e 1,5 morti in meno ogni 100.000 abitanti in 16 giorni (10). Gli stessi autori concludono però presentando dubbi sulla veridicità del dato che potrebbe essere alterato da altri interventi di sanità pubblica concomitanti.

Le voci della letteratura derivate dalle esperienze scolastiche di vari stati sembrerebbero più rassicuranti. Irlanda e Finlandia non hanno evidenziato casi di contagio interscolastico. L'esperienza svedese e islandese (le uniche due nazioni europee che non hanno chiuso le scuole durante l'epidemia di COVID-19) confermano la stessa impressione e cioè che i bambini non siano le fonti primarie di trasmissione del virus. In Corea del Sud la riapertura delle scuole non ha causato una ripresa della epidemia da COVID-19. L'unica voce fuori dal coro proviene da un articolo israeliano che segnala la comparsa di un focolaio di COVID-19 dopo la riapertura delle scuole con un tasso di contagio del 13,2% fra gli studenti e del 16,6% fra gli insegnanti (4).

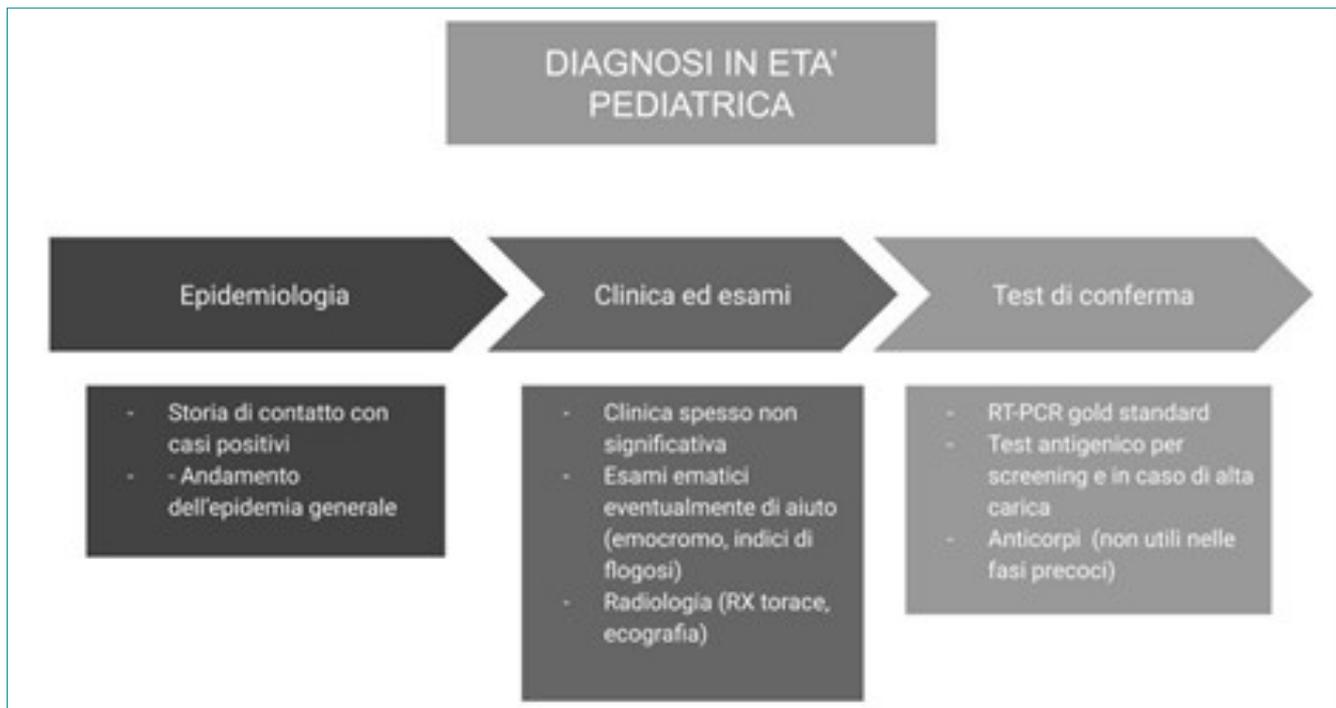
Tirando le somme ci si può affidare alle conclusioni del documento dell'ECDC sulla trasmissione di SARS-CoV-2 in ambiente scolastico. È vero che i casi sono pochi, ma comunque esistono e possono essere di difficile diagnosi stante la numerosità di casi pediatrici asintomatici. Ciò nonostante, le evidenze in letteratura sottolineano che la trasmissione all'interno della scuola è poco comune e, quindi, l'applicazione delle corrette misure di prevenzione rende la scuola un ambiente simile ad altri contesti lavorativi o di divertimento con pari densità di persone (4).



**Fig. 1:** Esempificazione del rischio di contagio da parte del bambino. La maggior parte dei contagi avviene a livello familiare e in minor parte il bambino può essere la fonte primaria. La scuola, per le evidenze attuali, rappresenta una sede poco comune di contagio.

## DIAGNOSI IN ETÀ PEDIATRICA

Dal punto di vista diagnostico il bambino presenta percorsi simili all'adulto. La diagnosi si basa sul riscontro dell'RNA virale in campioni biologici (11). La particolarità nel bambino è dettata però dalla presenza di numerosi quadri asintomatici o paucisintomatici che possono rendere più difficile l'identificazione dei soggetti possibilmente infetti. Si unisca poi a questo dato il fatto che la numerosità degli altri agenti infettivi virali o meno che entrano in diagnosi differenziale col SARS-CoV-2 sia maggiore in età pediatrica (12). Queste precisazioni sottolineano come il dato epidemiologico sia determinante nel guidare una corretta diagnosi in età pediatrica (figura 2). Nei bambini gli esami di laboratorio, nelle fasi iniziali di malattia, possono evidenziare una normale o ridotta conta dei globuli bianchi con linfocitopenia. LDH, enzimi epatici e muscolari possono essere elevati così come troponina, D-dimero e ferritina nei pazienti severi. Per quanto riguarda gli indici infiammatori si evidenzia rialzo di PCR e VES ma non di procalcitonina. Pazienti critici possono presentare valori elevati dei fattori dell'infiammazione (IL-6, IL-4, IL-10 e TNF-alfa) (12).



**Fig. 2:** Percorso diagnostico in età pediatrica. Il dato epidemiologico sostiene l'indagine a fronte di una clinica a volte spuria. La conferma diagnostica è data dal riscontro del genoma virale in liquidi biologici.

Il dato radiologico conferma come la clinica polmonare sia meno aggressiva in età pediatrica, anche se studi con esecuzione di TAC torace in soggetti pediatrici hanno evidenziato lesioni anche in pazienti con sintomatologia assente o lieve (13). La radiografia del torace può mostrare polmonite, opacità irregolari e alterazioni interstiziali solitamente nella periferia polmonare. I casi più severi possono presentare aree a vetro smerigliato o consolidamenti. Anche se nella definizione di tale quadro la TAC del torace presenta maggiore sensibilità, va ricordato come tale esame vada limitato in età pediatrica stante l'elevata esposizione a radiazioni ionizzanti. Di aiuto, in tal senso, risulta l'ecografia toracica con evidenza di artefatti verticali o piccole aree di polmone bianco solitamente bilaterali, singole o a gruppi (12). Infine, ulteriore particolarità pediatrica da segnalare è la comune presenza di coinfezioni che suggeriscono come una maggiore estrinsecazione clinica possa essere dovuta ad esse più che alla presenza di SARS-CoV-2 (14). Il riscontro di RNA di SARS-CoV-2 con RT-PCR (*Real Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*) rappresenta la metodica diagnostica di riferimento. Il virus si può trovare nelle secrezioni di alte e basse vie aeree, in urine, sangue e feci (12). Il CDC (*Center for Disease Control*) ha autorizzato anche l'esecuzione di test antigenici, eseguibili sulle secrezioni nasali, per la diagnosi di COVID-19 (15). I test antigenici, che identificano la presenza di antigeni virali nel substrato utilizzato, sono solitamente meno costosi e forniscono una risposta in tempi più rapidi (15 minuti), ma hanno minore sensibilità (con buona specificità). Il primo test antigenico per COVID-19 che ha ricevuto l'approvazione dell'FDA-EUAs presenta sensibilità dell'84-97,6% e specificità del 100%. Anche se il *gold standard* diagnostico resta il test in PCR, i contesti di utilizzo più adeguato per il test antigenico possono essere le fasi iniziali di malattia, quando la carica virale è più alta, e lo screening rapido di popolazioni a rischio (16). L'esecuzione della sierologia può essere d'aiuto nella diagnosi anche in età pediatrica. Studi hanno evidenziato come la risposta sierologica sia presente nel bambino quanto nell'adulto. La negatività dell'esame non esclude però la diagnosi soprattutto nelle fasi iniziali di malattia. Nel quadro clinico delle MIS-C (vedi in seguito) la sierologia può essere di aiuto a identificare un'infezione pregressa (17).

## MANIFESTAZIONI CLINICHE IN ETÀ PEDIATRICA

Il quadro clinico pediatrico di COVID-19 risulta lieve, moderato o nullo nella grande maggioranza dei casi. Ciò nonostante, vale la pena identificare tre ambiti di manifestazioni cliniche che meglio aiutano ad analizzare la situazione (figura 3).

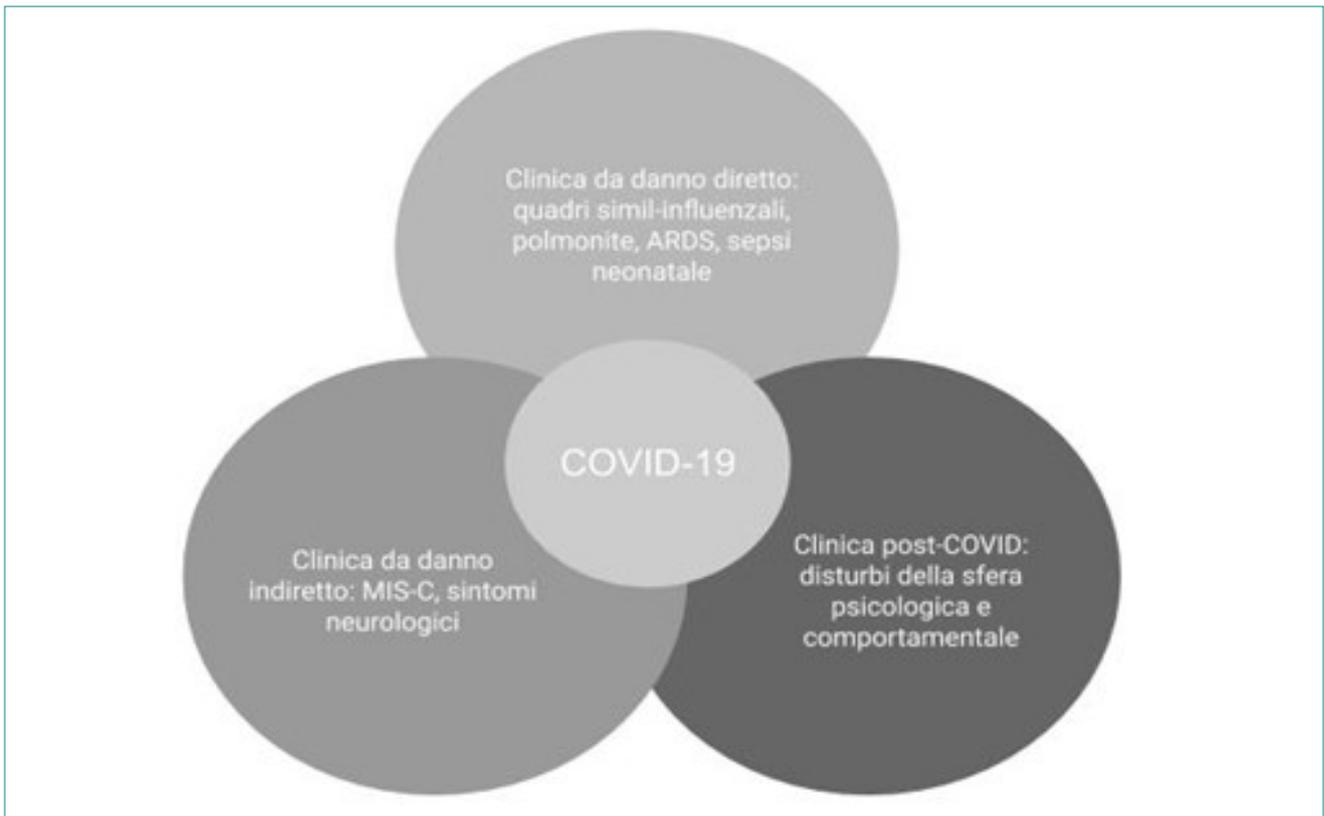
Nell'adulto l'infezione da COVID-19 moderato-severa presenta un andamento bitemporale con una fase precoce caratterizzata da sintomi prodromici simil-influenzali seguiti da uno stato proinfiammatorio con danni a livello respiratorio e circolatorio (18). Tale andamento non è solito del bambino dove la sostanziale mancanza di quadri severi è la regola generale. Una revisione sistematica della letteratura segnala come sintomi più frequenti: tosse (48%), febbre (47%), mal di gola/faringite (28,6%), sintomi delle vie aeree superiori (13,7%), vomito/nausea (7,8%) e diarrea (10,1%) (19). Peculiare dell'età pediatrica è una possibile presentazione neonatale caratterizzata da un quadro simil-settico con febbre e lieve rialzo degli indici di flogosi, ma rapida ripresa e breve e rara necessità di supporto vitale (20).

Uno studio multicentrico che ha coinvolto 77 centri di 21 nazione europee ha riportato i dati provenienti da quasi 600 casi di bambini e adolescenti con infezione da SARS-CoV-2 per valutare quali fossero i fattori di rischio per una forma più severa di malattia. Dall'analisi dei dati è emerso che l'età inferiore ad un mese, il sesso maschile, patologie pre-esistenti (in particolare le patologie cardiache e polmonari), febbre, infezione delle basse vie aeree, segni di ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*) e coinfezioni erano associati ad un rischio maggiore di accesso in terapia intensiva. È interessante notare come in questo studio, l'assunzione di terapia immunosoppressiva non sia stato associato ad una forma grave di malattia (21).

Inaspettatamente la fibrosi cistica (22) e l'asma allergico (23) non si sono rivelati fattori di rischio per avere una forma grave di malattia.

Durante il picco epidemico in Italia, così come in altri stati, si è evidenziato un altro quadro clinico peculiare dell'età pediatrica caratterizzato da una presentazione simile alla malattia di Kawasaki e che poi è stato descritto a livello internazionale come sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C o PIMS) (24, 25). Tale sindrome è caratterizzata da febbre e un quadro di malattia severa con coinvolgimento di due o più organi e rialzo degli indici di flogosi; il tutto associato al nesso epidemiologico o di laboratorio di infezione da SARS-CoV-2. Alcuni aspetti di questo quadro clinico ricordano la malattia di Kawasaki, la sindrome da *shock* tossico e la sindrome da attivazione macrofagica (26). La reale natura del quadro clinico è tuttora in fase di definizione e l'analisi di ulteriori casi aiuterà di certo a fare chiarezza in tal senso. Il nesso tra MIS-C e SARS-CoV-2 suggerisce che all'origine di tale presentazione vi possa essere una disregolazione immune post-infettiva. Tale origine potrebbe essere alla base anche della sintomatologia neurologica presentata da alcuni pazienti pediatrici e caratterizzata da encefalopatia, cefalea, segni cerebrali e cerebellari, debolezza muscolare e iporefflessia (27).

Un ultimo ambito di interessamento clinico pediatrico riguarda i cosiddetti danni indiretti da COVID-19 (28). Isolamento e restrizioni di contatto hanno radicalmente trasformato il contesto psicosociale esponendo potenzialmente i soggetti in età pediatrica a problemi di salute mentale caratterizzati da ansia, mancanza di contatti tra pari e occasioni di svago per scaricare lo stress. Altro fattore di rischio è l'incremento di violenza domestica e maltrattamento in un tempo in cui anche la salute mentale dei familiari è a rischio. Le classi più esposte risultano poi essere quelle già più svantaggiate: soggetti con disabilità, esperienze traumatiche o pregressi disturbi mentali e con uno status socioeconomico più disagiato (29).



**Fig. 3:** La clinica in ambito pediatrico si divide essenzialmente in tre gruppi denominati da danno diretto, indiretto e post-COVID.

### IPOTESI ALLA BASE DELLA PARTICOLARITÀ PEDIATRICA

Come già più volte dichiarato i bambini presentano quadri meno severi di COVID-19 rispetto all'adulto. Diversi quadri interpretativi sono stati proposti per cercare di spiegare questa particolarità (figura 4).

Alcuni autori hanno sottolineato come i recettori ACE-2, che il virus SARS-CoV-2 utilizza per l'ingresso nella cellula, abbiano una diversa espressione in adulti e bambini (30, 31). ACE-2 è un enzima regolatore del sistema renina-angiotensina che agisce convertendo l'angiotensina-2 nella forma angiotensina 1-7. Disturbi metabolici ed avanzamento dell'età stimolano l'asse dell'angiotensina-2 a scapito della forma angiotensina 1-7 portando a effetti pro-infiammatori a livello respiratorio e vascolare (32). Dopo l'ingresso negli pneumociti, il virus SARS-CoV-2 riduce l'espressione di ACE-2 diminuendo il metabolismo di angiotensina-2. L'effetto dell'espressione di ACE-2 nei bambini è però dibattuto. In alcuni studi gli alti livelli di ACE-2 sembrano essere protettivi e portare ad una malattia meno severa tramite il metabolismo dell'angiotensina-2 (31), in altri studi invece livelli più bassi di recettore ridurrebbero la suscettibilità a contrarre l'infezione.

I bambini hanno un *cut-off* inferiore per quanto riguarda l'inizio della risposta interferonica antivirale mentre gli adulti presentano una tendenza alla risposta immune neutrofilica, mentre fagocitosi e rilascio citochinico vengono alterati con l'avanzare dell'età (33). Le persone più anziane hanno un repertorio di cellule T più ridotto, probabilmente soggetto ad un effetto di esaurimento in caso di infezione cronica virale. D'altra parte, il diverso e più esteso *pool* di cellule T tipico dell'età pediatrica può rendere ragione della ridotta severità del COVID-19 nei bambini (34).

La risposta immune innata rappresenta la prima linea di protezione nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2, ma in caso di alterata regolazione di tale risposta, il risultato può essere una eccessiva infiammazione fino all'*exitus* (35). L'inizio della risposta è dettato dal riconoscimento dei cosiddetti PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*). I recettori di tali epi-

topi (*Pattern Recognition Receptors*, PRRs) sono i responsabili della cascata infiammatoria e nel caso dei virus a RNA, come il SARS-CoV-2, i PRR sono i TLRs (*Toll Like Receptors*) 3, 7 e 8 (36). La disregolazione di tali recettori può portare a un eccessivo rilascio di citochine pro-infiammatorie con danno tissutale (37). I bambini presentano risposte B, Th1 e Th2 immature ma un alto livello di cellule T regolatorie. Tali cellule producono (TGF)- $\beta$  o IL-10 per regolare e sopprimere risposte immunitarie eccessive ed evitare quindi il danno tissutale (38). Mentre una risposta Th2 mediata, che si verifica negli atopici, sembra essere associata ad una forma meno grave di infezione (23).

Altri autori hanno infine suggerito un eventuale effetto protettivo nei confronti del SARS-CoV-2 in età pediatrica derivato dalla più frequente esposizione a altri coronavirus e dalla più recente esposizione ai vaccini. Tali ipotesi presuppongono una sorta di reazione crociata protettiva nel primo caso e una sorta di maggiore attivazione del sistema immunitario nel secondo. Non sono però presenti evidenze che confermino queste ipotesi (31).



**Fig. 4:** Possibili meccanismi alla base della particolarità pediatrica nell'espressione del COVID-19. PRR: *pattern recognition receptor*. ACE: *angiotensine converting enzyme*.

## TERAPIA IN ETÀ PEDIATRICA

Le forme più lievi di COVID-19 in età pediatrica rappresentano la maggior parte dei casi e necessitano essenzialmente di terapia sintomatica (ad esempio paracetamolo).

Nelle forme più severe sono stati fatti tentativi derivati dall'adulto. Gli agenti antivirali come oseltamivir, ribavirina, ganciclovir, remdesivir, lopinavir e ritonavir non hanno avuto particolare efficacia (12) e l'utilizzo dell'idrossiclorochina necessita di ulteriori conferme di sicurezza e efficacia in età pediatrica (39). Interessante e intricato è il capitolo della terapia immunomodulante. Una revisione della letteratura segnala come non esistano evidenze sufficienti a suggerire l'utilizzo di immunoglobuline nel COVID-19 severo (40). Report di casi di MIS-C evidenziano invece

come tale terapia rappresenti una valida soluzione (26). Lo stesso discorso vale per la terapia steroidea, anch'essa utilizzata nei quadri di MIS-C ma per la quale i dati di utilizzo nelle forme di ARDS sono più discordanti. Alcuni studi segnalano eccessivi effetti collaterali nell'utilizzo di steroidi ad alte dosi nell'ARDS pediatrica anche se pochi giorni di steroide a dosi basse o moderate potrebbe essere di beneficio (41).

L'utilizzo di plasma iperimmune raccolto da donatori convalescenti si è rivelato essere una possibilità terapeutica sicura sia per l'adulto che per il bambino (42), così come pure l'uso dell'azitromicina, che sembra essere promettente soprattutto per la sua attività antivirale, ma che necessita di studi clinici randomizzati controllati per la conferma della sua efficacia (43).

In ultimo, più delicato è il tema dei disturbi del comportamento in età pediatrica conseguenti all'epoca COVID-19. In tale ambito risulta molto importante che siano garantite le cure di tipo psichiatrico anche nel corso dell'epidemia per non svantaggiare ulteriormente i soggetti più emarginati già a maggior rischio di conseguenze psicologico-comportamentali. Studi in grado di comprendere le implicazioni delle decisioni di sanità pubblica sulla salute mentale di bambini e adolescenti e di valutare il rischio/beneficio di misure restrittive come la didattica a distanza, sono necessari per affrontare più preparati i risvolti futuri dell'epidemia da COVID-19 (29).

## CONCLUSIONI

In conclusione, l'epidemia da COVID-19, rappresenta l'ennesimo esempio di come il bambino non possa essere considerato un piccolo adulto. Gli approcci e le terapie sono spesso derivate da quanto si apprende nell'adulto, ma conferme di sicurezza e efficacia devono essere garantite ai fini di fornire la migliore assistenza possibile al paziente pediatrico.

Come evidenziato dai dati della letteratura, il bambino è essenzialmente meno colpito e meno gravemente interessato dall'infezione da SARS-CoV-2 rispetto all'adulto. Al di là della particolarità clinica del quadro di MIS-C che apre interessanti interrogativi sul comportamento eziopatogenetico di questo nuovo agente infettivo, i punti più caldi del COVID-19 in pediatria riguardano la tutela della salute psicofisica del paziente pediatrico nel suo insieme. Il garantire un'adeguata esperienza scolastica ai bambini appare un tema prioritario al fine di prevenire altri disturbi favoriti da ansia e isolamento. Ovviamente tale impegno, ben presente a qualunque pediatra si trovi a lavorare in questo particolare periodo storico, deve conciliarsi con le adeguate misure di prevenzione disposte dai comitati tecnici in base all'andamento epidemiologico.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Liang Y, Wang ML, Chien CS, et al. *Highlight of Immune Pathogenic Response and Hematopathologic Effect in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-Cov-2 Infection*. *Front Immunol* 2020; 11: 1022.
- (2) Zimmermann P, Curtis N. *Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children*. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 355-368.
- (3) Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. *Epidemiology of COVID-19 Among Children in China*. *Pediatrics* 2020; 145: e20200702.
- (4) *COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission*, ECDC Technical Report, 6 Aug 2020.
- (5) Fantini MP, Reno C, Biserni GB, et al. *COVID-19 and the re-opening of schools: a policy maker's dilemma*. *Ital J Pediatr* 2020; 46: 79.
- (6) Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. *Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy*. *N Engl J Med* 2020; 383: 187-190.

- (7) Jones TC, Mühlemann B, Veith T, et al. *An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age*. medRxiv 2020.
- (8) Sermet-Gaudelus I, Temmam S, Huon C, et al. *Prior infection by seasonal coronaviruses does not prevent SARS-CoV-2 infection and associated Multisystem Inflammatory Syndrome in children*. medRxiv 2020.
- (9) Park YJ, Choe YJ, Park O, et al. *Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020*. Emerging Infectious Diseases. 2020; 26: 2465-2468.
- (10) Auger KA, Shah SS, Richardson T, et al. *Association Between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US*. JAMA 2020; e2014348.
- (11) Chen Z, Fu J, Shu Q, et al. *[Diagnosis and treatment recommendation for pediatric COVID-19 (the second edition)]*. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2020;49: 139-146.
- (12) Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, et al. *COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients*. Clinics (Sao Paulo) 2020; 75: e1894.
- (13) Duan YN, Zhu YQ, Tang LL, et al. *CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children*. Eur Radiol 2020; 30: 4427-4433.
- (14) Xia W, Shao J, Guo Y, et al. *Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults*. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 1169-1174.
- (15) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
- (16) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
- (17) Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, et al. *Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department*. J Med Virol. 2020; 10.1002/jmv.25800.
- (18) Akhmerov A, Marbán E. *COVID-19 and the Heart*. Circ Res. 2020; 126:1443-1455.
- (19) Patel NA. *Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature*. Am J Otolaryngol 2020; 41: 102573.
- (20) Coronado Munoz A, Nawaratne U, McMann D, et al. *Late-Onset Neonatal Sepsis in a Patient with Covid-19*. N Engl J Med 2020; 382: e49.
- (21) Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. *COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study*. Lancet Child Adolesc Health. 2020; 4: 653-661.
- (22) Mondejar-Lopez P, Quintana-Gallego E, Giron-Moreno RM, et al. *Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey*. Respir Med 2020; 170: 106062.
- (23) Scala E, Abeni D, Tedeschi A, et al. *Atopic status protects from severe complications of COVID-19*. Allergy 2020; in press.
- (24) *World Health Organization Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19*. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
- (25) *Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19*. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
- (26) Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. *An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study*. Lancet 2020; 395: 1771-1778.
- (27) Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, et al. *Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children*. JAMA Neurol 2020; e202687.
- (28) Lee J. *Mental health effects of school closures during COVID-19*. Lancet Child Adolesc Health. 2020; 4: 421.
- (29) Fegert JM, Vitiello B, Plener PL, et al. *Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research*

- needs in the acute phase and the long return to normality.* Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2020; 14: 20.
- (30) South AM, Brady TM, Flynn JT. *ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), COVID-19, and ACE Inhibitor and Ang II (Angiotensin II) Receptor Blocker Use During the Pandemic: The Pediatric Perspective.* Hypertension 2020; 76: 16-22.
- (31) Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, et al. *Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?* Indian J Pediatr 2020; 87: 537-546.
- (32) Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, et al. *The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend?* Horm Metab Res 2020; 52: 257-263.
- (33) Fialkowski A, Gernez Y, Arya P, et al. *Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection.* Pediatr Pulmonol 2020; 10.1002/ppul.24981.
- (34) Vardhana SA, Wolchok JD. *The many faces of the anti-COVID immune response.* J Exp Med. 2020; 217: e20200678.
- (35) Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. *Age-dependent dysregulation of innate immunity.* Nat Rev Immunol 2013; 13: 875-887.
- (36) Poulas K, Farsalinos K, Zanidis C. *Activation of TLR7 and Innate Immunity as an Efficient Method Against COVID-19 Pandemic: Imiquimod as a Potential Therapy.* Front Immunol 2020; 11: 1373.
- (37) Huggard D, Doherty DG, Molloy EJ. *Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome.* Front Pediatr 2020; 8: 73.
- (38) Zhao M, Zeng HT, Yang G, et al. *Toll-like receptor signal is required in maintenance of immune suppressive capacity of regulatory T cells.* Immunol Lett 2019; 210: 47-54.
- (39) Rodríguez-Martínez CE, Fernandes RM, Hawcutt DB, et al. *Efficacy, safety and cost-effectiveness of hydroxychloroquine in children with COVID-19: A call for evidence.* Acta Paediatr 2020; 109: 1711-1712.
- (40) Zhang J, Yang Y, Yang N, et al. *Effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with severe COVID-19: a rapid review.* Ann Transl Med 2020; 8: 625.
- (41) Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. *COVID-19: Immunology and treatment options.* Clin Immunol. 2020; 215: 108448.
- (42) Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, et al. *Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review.* J Med Virol 2020; 10.1002/jmv.25961.
- (43) Oliver ME, Hinks TSC. *Azithromycin in viral infections.* Rev Med Virol 2020: e2163.

# Novità sui corticosteroidi inalatori in pediatria

*Inhaled steroids in pediatrics: which news?*

---

**Valentina Agnese Ferraro<sup>1</sup>, Valeria Caldarelli<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova

<sup>2</sup>Struttura Complessa di Pediatria, Arcispedale S. Maria Nuova, Azienda USL di Reggio Emilia-IRCCS

**Corrispondenza:** Valeria Caldarelli **e-mail:** vale.caldarelli@gmail.com

**Riassunto:** I corticosteroidi inalatori (CSI) rappresentano la terapia di elezione nel *wheezing* in età prescolare e nell'asma in pediatria. Nel *wheezing* ricorrente o persistente in età prescolare il trattamento di prima scelta è l'utilizzo dei CSI, raccomandati da tutte le principali LG, anche se per il momento ancora senza unanimità relativamente al dosaggio. Nell'asma il trattamento con CSI si basa sullo stadio di gravità dell'asma e sul controllo dei sintomi. Oltre all'utilizzo dei CSI nel paziente asmatico come terapia continuativa, nelle più recenti linee guida i CSI sono diventati una terapia cardine anche in acuto in associazione ai broncodilatatori. Nell'articolo approfondiremo le novità relative alla terapia con CSI sia nel *wheezing* che nell'asma, facendo riferimento alle più recenti linee guida internazionali.

**Parole chiave:** corticosteroidi inalatori (CSI), *wheezing*, asma, terapia.

**Summary:** Inhaled corticosteroids (CSI) are the milestones in therapeutic approach in preschool wheezing and in pediatric asthma. In preschool recurrent or persistent wheezing, the main treatment are the use of CSI, recommended by all the main guidelines, although for the moment still without unanimity regarding the dosage. In asthma, treatment is based on the severity of the asthma and on the control of symptoms. Even if CSI are the key of continuous therapy, recently they have been indicated also in acute asthmatic attacks in combination with bronchodilators. In the article we will explore the news relating to CSI therapy in both wheezing and asthma, referring to the most recent international guidelines.

**Keywords:** inhaled corticosteroids (CSI), wheezing, asthma, therapy.

---

## INTRODUZIONE

L'utilizzo dei corticosteroidi inalatori (CSI) in pediatria è oramai consolidato da decenni e la loro attività anti-infiammatoria li ha resi i farmaci di prima scelta per molti quadri patologici che colpiscono le vie aeree. Ad oggi sono disponibili sul mercato otto diversi CSI: beclometasone dipropionato, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone furoato, fluticasone propionato, mometasone furoato e triamcinolone acetone. Ogni molecola presenta specifiche caratteristiche biologiche, che determinano diverse proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, ovvero diversa affinità recettoriale, diversa biodisponibilità, diverso tempo di permanenza polmonare, diverso volume di distribuzione, diverso metabolismo, diversa emivita plasmatica, e così via (1) the potential adverse effects of these drugs on growth remains a matter of concern for parents and physicians. \nOBJECTIVES: To assess the impact of different inhaled corticosteroid drugs and delivery devices on the linear growth of children with persistent asthma. \nSEARCH METHODS: We searched the Cochrane Airways Trials Register, which is derived from systematic searches of bibliographic databases including CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, AMED and PsycINFO. We handsearched respiratory journals and meeting abstracts. We also conducted a search of ClinicalTrials.gov and manufacturers' clinical trial databases, or contacted the manufacturer, to search for potential relevant unpublished studies. The literature search was initially conducted in September 2014, and updated in November 2015, September 2018, and April 2019. \nSELECTION CRITERIA: We selected parallel-group randomized controlled trials of at least three months' duration. To be included, trials had to compare linear growth between different inhaled corticosteroid molecules at equivalent doses, delivered by the same type of device, or between different devices used to deliver the same inhaled corticosteroid molecule at the same dose, in children up to 18 years

of age with persistent asthma. \nDATA COLLECTION AND ANALYSIS: At least two review authors independently selected studies and assessed risk of bias in included studies. The data were extracted by one author and checked by another. The primary outcome was linear growth velocity. We conducted meta-analyses using Review Manager 5.3 software. We used mean differences (MDs). Da tali proprietà si delinea il profilo di efficacia e sicurezza di ogni singolo CSI, che se volessimo rappresentarlo idealmente dovrebbe possedere una bassa biodisponibilità, un elevato legame alle proteine plasmatiche e una buona clearance (2). Oltre alle disponibilità di diverse molecole di CSI, è importante sottolineare che esistono anche molteplici modalità di somministrazione del farmaco per via inalatoria, ovvero tramite nebulizzatori, *spray* predosati (*pressurized metered dose inhaler* - pMDI) oppure inalatori di polvere secca (*dry powder inhaler* - DPI). La scelta del dispositivo da utilizzare dipende dal quadro clinico e dalle caratteristiche del paziente, dalle sue capacità ed esperienze nell'uso del device, dalla disponibilità di tempo da parte dell'educatore per istruirlo e monitorarne l'uso ed infine dalla disponibilità di una particolare combinazione farmaco/device e dal costo del trattamento (2). Attualmente i CSI rappresentano la terapia di elezione nel *wheezing* in età prescolare e nell'asma in pediatria, prevalentemente grazie alla loro potente azione antiinfiammatoria.

## WHEEZING IN ETÀ PRESCOLARE

In Europa, il 25% dei bambini al di sotto dei 3 anni e il 50% dei bambini nei primi 6 anni di vita è affetto da respiro sibilante (o broncospasmo o *wheezing*), ovvero il sintomo principale in un quadro di ostruzione delle vie aeree inferiori. Attività fisica, pianto, esposizione ad inquinanti ambientali, agenti infettivi o ad allergeni sono i fattori che più frequentemente scatenano il broncospasmo, la cui manifestazione clinica varia dalla paucisintomaticità fino al severo *distress* respiratorio. I costi sanitari che la gestione e il trattamento del *wheezing* richiedono sono particolarmente elevati, determinati dalle numerose visite ambulatoriali (più del 50% delle totali), dai molti accessi in pronto soccorso e dai ricoveri ospedalieri per sintomi acuti (3). Inoltre, se non opportunamente indagato e quindi trattato, il *wheezing* in età prescolare può determinare un danno polmonare funzionale che può persistere fino all'età adulta (4). Tali considerazioni hanno, nel corso degli ultimi decenni, determinato un interesse particolare della comunità scientifica nei confronti dell'approccio diagnostico-terapeutico al *wheezing* in età prescolare, dapprima classificando il *wheezing* in virale episodico (o *episodic viral wheezing* EVW) e scatenato da fattori multipli (o *multiple trigger wheezing*, MTW) (5), quindi ponendo l'attenzione sulla necessità di valutare criticamente ogni singolo paziente per definire il fenotipo di *wheezing* che lo caratterizza e come esso possa eventualmente variare nel tempo (6). La distinzione dei diversi fenotipi di *wheezing* assicura, inoltre, un approccio terapeutico il più individualizzato possibile.

Il trattamento di prima scelta nel bambino con *wheezing* prescolare ricorrente o persistente è l'utilizzo di CSI, raccomandati per efficacia e profilo di sicurezza dalle più importanti linee guida internazionali pubblicate dalla *British Thoracic Society* e *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (BTS/SIGN) (7), dalla *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (8) e dalla *Global Initiative for Asthma* (GINA) (9).

Secondo le linee guida BTS-SIGN 2019 (7), i CSI possono essere utilizzati nei bambini di età inferiore ai 5 anni se, tre o più volte a settimana, il bambino necessita di  $\beta$ 2-agonisti per via inalatoria e presenta sintomi quali tosse o difficoltà respiratoria o se, almeno una notte a settimana, presenta risvegli notturni per i medesimi motivi.

Secondo le linee guida NICE 2017 (8), nei bambini di età inferiore ai 5 anni si raccomanda di somministrare i CSI se vi sono sintomi correlati all'asma 3 o più volte a settimana o che causano il risveglio notturno, oppure nel caso in cui si sospetti una sottostante asma che non è messa sotto controllo con il solo utilizzo dei  $\beta$ 2-agonisti a breve durata d'azione. La durata della terapia, secondo le linee guida NICE 2017, dovrebbe essere pari a 8 settimane, al termine delle quali il trattamento deve essere interrotto e deve essere ripetuto per altre 8 settimane solo se

i sintomi si risolvono con il trattamento e si ripresentano entro 4 settimane dall'interruzione. Secondo le linee guida GINA 2020 (9), l'utilizzo dei CSI è raccomandato nel bambino in età prescolare affetto da *wheezing* se la storia clinica e il pattern dei sintomi sono indicativi di una diagnosi di asma e se i sintomi presentati non sono controllati e/o gli episodi di *wheezing* sono frequenti (tre o più episodi in una stagione). Il farmaco di prima scelta è una bassa dose di CSI somministrata ogni giorno per almeno 3 mesi, al fine di stabilire la sua efficacia e il raggiungimento di un buon controllo dei sintomi. Un altro utilizzo dei CSI nel bambino di età inferiore ai 5 anni che presenta *wheezing* ma senza le caratteristiche compatibili con una diagnosi di asma, è la somministrazione di un *trial* con lo steroide inalatorio, raccomandato se la terapia inalatoria con Salbutamolo o la necessità di antibiotico terapia risultano frequente (più di 6-8 settimane), al fine di valutare la risposta clinica e confermare o meno la diagnosi di asma. A fianco della terapia continuativa per almeno 8 settimane, negli ultimi decenni si è fatta strada la terapia intermittente (8-10 giorni) ad alto dosaggio di CSI, utile nel migliorare la compliance terapeutica. È stato dimostrato che tale approccio terapeutico riduce la gravità e la frequenza delle riacutizzazioni che necessitano dell'utilizzo di steroide orale ma non la frequenza delle riacutizzazioni, né il rischio di ospedalizzazioni né l'uso di farmaci *rescue* (10-12). Inoltre sono contrastanti i dati sulla sicurezza della terapia intermittente ad alto dosaggio di CSI, in quanto in alcuni studi è stata dimostrata la riduzione della velocità di crescita del bambino sottoposto a tale trattamento (12). Anche le linee guida, ad oggi, non danno delle raccomandazioni univoche, ovvero mentre le LG NICE 2017 (8) non raccomandano l'utilizzo di tale schema terapeutico, il documento GINA 2020 (9) ne raccomanda la prescrizione in bambini con *wheezing* intermittente virus-indotto e senza sintomi intercritici (*Step 1*) nei quali i  $\beta$ 2-agonisti a breve durata d'azione non siano efficaci nel controllare la sintomatologia.

## ASMA IN ETÀ PEDIATRICA

Nell'approccio terapeutico al bambino con asma, le LG raccomandano l'utilizzo di due tipologie di farmaci:

- farmaci d'emergenza: forniti a tutti i pazienti per l'uso al bisogno per sintomi improvvisi, compresi il peggioramento dell'asma e/o le riacutizzazioni;
- farmaci per il controllo dei sintomi dell'asma: usati per ridurre l'infiammazione delle vie aeree, controllare i sintomi e ridurre i rischi futuri, quali riacutizzazioni e declino della funzione polmonare (9).

Per quanto riguarda i farmaci d'emergenza, nella gestione della riacutizzazione asmatica il *gold standard* è l'utilizzo di dosi ripetute di broncodilatatori  $\beta$ 2-agonisti a breve durata d'azione (SABA) e, se necessario, l'utilizzo di corticosteroidi orali (OCS) secondo un piano terapeutico personalizzato per ogni singolo paziente.

Le evidenze scientifiche rispetto all'utilizzo dei CSI nella riacutizzazione asmatica sono molto eterogenee. Al momento le evidenze (13) risultano coerenti e a favore dei CSI solo se si confronta l'associazione SABA+CSI con SABA+placebo, quindi i pazienti che potrebbero trarre vantaggio dai CSI nell'attacco acuto sono quelli che non assumono CSI come terapia di fondo, o quelli con attacco acuto che non assumono OCS. Anche se bisogna tener conto che associare i CSI ai SABA comporta un aumento dei costi diretti della terapia inalatoria del 550% e che generalmente il costo dei CSI è il 1.000% di quello dei CSO (13).

Rispetto all'utilizzo dei CSI nelle riacutizzazioni asmatiche non c'è una unica condotta nelle linee guida europee. Le LG SIGN-BTS 2019 (7) e SIP 2016 (14) non raccomandano la somministrazione dei CSI durante l'attacco acuto di asma, né raccomandano di aumentare la dose di CSI nei pazienti già in terapia di fondo. Le LG GINA 2020 (9), invece, raccomandano due diversi approcci in base all'età del paziente:

- Età inferiore ai 12 anni: gestire la riacutizzazione asmatica con SABA+CSI in due inalatori diversi. Tale indicazione fonda le sue basi sul concetto dell'infiammazione cronica nell'asma che potrebbe essere limitato dall'utilizzo dei CSI. Il ricorso ai soli SABA al bisogno infatti privile-

gia l'aspetto della broncodilatazione senza tener conto dei processi infiammatori sottostanti e, magari, esponendo questi pazienti a rischi maggiori anche di morte per asma acuto.

- Adolescenti e bambini con età > 12 anni: gestire la riacutizzazione asmatica con farmaci contenenti la doppia terapia con budesonide+formoterolo.

Per quanto riguarda i farmaci per il controllo dell'asma, le LG GINA 2020 (9) suggeriscono una strategia a *steps* (da 1 a 5), tenendo conto dello stadio di gravità dell'asma e aumentando o riducendo la terapia di fondo in base al controllo dei sintomi. Tale terapia continuativa ha come obiettivi a lungo termine il controllo dei sintomi, la riduzione al minimo del rischio futuro di riacutizzazioni e del progressivo declino della funzione polmonare.

Le nuove linee guida GINA 2020 (9) hanno introdotto modifiche per lo più riguardanti i primi *steps* di trattamento. Allo *step* 1 di terapia, per i pazienti con età superiore ai 12 anni, è stata eliminata l'indicazione alla monoterapia con SABA da utilizzare al bisogno in caso di sintomi acuti a favore della raccomandazione di utilizzare la combinazione budesonide+formoterolo al bisogno, oppure in alternativa una bassa dose di CSI ogni volta che si renda necessario l'utilizzo di SABA. Per quanto riguarda i pazienti con età dai 6 agli 11 anni è stata indicata l'assunzione di CSI a basso dosaggio ogni volta che si assume un SABA oppure l'assunzione quotidiana di CSI a basso dosaggio.

Inoltre, le nuove LG GINA 2020 (9) hanno inoltre introdotto una seconda modifica riguardante lo *step* 3 di terapia, ovvero la possibilità di trattare i pazienti con CSI a medio dosaggio o in alternativa CSI/LABA, entrambe da considerarsi come prima scelta.

## DOSAGGIO DEI CSI

Non ci sono ad oggi indicazioni univoche sul dosaggio di CSI da prescrivere nella terapia di fondo di *wheezing* e asma bronchiale nelle diverse fasce di età.

Nel *wheezing* in età prescolare vi è discordanza per quanto riguarda la dose di steroide inalatorio se si considerano le LG GINA 2020 (9), BTS/SIGN 2019 (7) e NICE 2017 (8). Nel dettaglio, BTS/SIGN 2019 (7) e NICE 2017 (8) non danno indicazione relativamente al dosaggio, ma la prima LG puntualizza l'importanza di ridurre la terapia alla minor dose efficace una volta ottenuto il controllo dei sintomi. GINA 2020 (9) raccomanda di personalizzare il trattamento in base alle caratteristiche del singolo paziente e di preferire come primo step terapeutico CSI a basso dosaggio assunto regolarmente ogni giorno.

Per quanto riguarda il bambino in età scolare, le LG GINA 2020 (9) propongono la suddivisione dei dosaggi dei CSI in basso, medio e alto in base alla comparazione clinica stimata (prevalentemente basata sugli eventi avversi sistemici), analogamente alle LG NICE 2017 (8) ma in contrasto con le LG BTS/SIGN 2019 (7) che classificano il dosaggio dei CSI in molto basso, basso e medio per i bambini con età 5-12 anni e in basso, medio e alto nei bambini con età maggiore ai 12 anni (equiparati agli adulti).

Per quanto riguarda le LG GINA 2020 (9), i dosaggi dei CSI in terapia di fondo vengono suddivisi in due fasce di età, ovvero sopra i 12 anni (equiparati agli adulti) e tra i 6 e gli 11 anni, come rappresentato in tabella 1. È importante ricordare che nell'ultimo aggiornamento delle LG GINA 2020 (9) è stato ridotto il dosaggio del Fluticasone Propionato, che presenta uguale attività clinica rispetto a Beclometasone Dipropionato e Budesonide ad un dosaggio dimezzato, anche se è ancora dibattuto se a questo dosaggio determini meno effetti avversi rispetto agli altri due CSI. Lo stesso concetto, ovvero che Fluticasone Propionato avrebbe la stessa efficacia di Beclometasone e Budesonide a metà del dosaggio, era stato precedentemente descritto dalle LG BTS/SIGN 2019 (7).

**Tab.1:** Dosaggi dei corticosteroidi inalatori secondo le Linee Guida GINA 2020 (9).

<b>Bambini 6-11 anni</b>			
	Basso Dosaggio	Medio Dosaggio	Alto Dosaggio
Beclometasone dipropionato (pMDI, standard, HFA)	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionato (pMDI, extrafine, HFA)	50-100	>100-200	> 200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone furoato (DPI)	50	50	N/A
Fluticasone propionato (DPI)	50-100	>100-200	> 200
Fluticasone propionato (pMDI, standard, HFA)	50-100	>100-200	> 200

<b>Bambini &gt;12 anni</b>			
	Basso Dosaggio	Medio Dosaggio	Alto Dosaggio
Beclometasone dipropionato (pMDI, standard, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionato (pMDI, extrafine, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Fluticasone furoato (DPI)	100	100	200
Fluticasone propionato (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionato (pMDI, standard, HFA)	100-250	>250-500	>500

**Abbreviazioni:** pMDI, *pressurized metered dose inhaler*; HFA, *hydrofluoroalkanes*; DPI, *dry powder inhalers*.

## CONCLUSIONI

Nell'utilizzo dei CSI in età pediatrica, per quanto riguarda il *wheezing* in età prescolare, le recenti LG confermano la raccomandazione al loro utilizzo continuativo in presenza di specifici criteri clinici, mentre è ancora oggetto di dibattito quali bambini traggano vantaggio da una terapia intermittente (8-10 giorni) con CSI ad alto dosaggio. Per quanto riguarda invece il bambino con asma bronchiale, le recenti linee guida confermano la raccomandazione a seguire una strategia a steps (da 1 a 5) nella prescrizione della terapia cronica con CSI, tenendo conto dello stadio di gravità dell'asma e aumentando o riducendo la terapia di fondo in base al controllo dei sintomi, inserendo come novità principale la raccomandazione all'utilizzo dei CSI in associazione al broncodilatatore durante le riacutizzazioni asmatiche.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, et al. *Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth*. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 6: CD010126.
- (2) SIPPS. Anno XIV – Numero 3 Supplemento 2 / 2019. SIPPS. 2019. Available at: <https://www.sipps.it/attivita-editoriale/consensus/appendice-consensus-intersocietaria-corticosteroidi/>
- (3) Clavenna A, Sequi M, Cartabia M, et al. *Effectiveness of nebulized beclomethasone in preventing viral wheezing: an RCT*. Pediatrics. 2014; 133: e505-512.
- (4) Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. *Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis*. Pediatrics. 2009; 123: e519-525.
- (5) Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Respir J. 2008; 32: 1096–1110.

- (6) Brand PLP, Caudri D, Eber E, et al. *Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008*. Eur Respir J. 2014; 43: 1172–1177.
- (7) BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma 2019 | British Thoracic Society | Better lung health for all. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/pressmedia/2019/btssign-british-guideline-on-the-management-of-asthma-2019/>
- (8) Overview | Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management | Guidance | NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>
- (9) 2020 GINA Main Report. Global Initiative for Asthma - GINA. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- (10) Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. *Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: a systematic review with meta-analysis*. Respir Med. 2013; 107: 1133–1140.
- (11) Chong J, Haran C, Chauhan BF, et al. *Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults*. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 7: CD011032.
- (12) Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al. *Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis*. Pediatrics. 2016; 137.
- (13) Pardue Jones B, Fleming GM, Otilio JK, et al. *Pediatric acute asthma exacerbations: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit*. J Asthma. 2016; 53: 607–617.
- (14) Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M, et al. *Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics*. Ital J Pediatr. 2018; 44: 46.

# Ruolo dei nuovi device “intelligenti” nell’educazione ed aderenza del bambino asmatico

*The role of smart devices in the education and adherence of children with asthma*

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

<sup>1</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

<sup>2</sup>Istituto per la Ricerca e l’Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo

**Corrispondenza:** Giuliana Ferrante **e-mail:** giuliana.ferrante@unipa.it

**Riassunto:** Una buona aderenza al trattamento è fondamentale per il mantenimento del controllo dell’asma e di una buona qualità di vita. La cosiddetta “gestione elettronica” della salute (*e-Health*), è emersa recentemente come un’area promettente di ricerca con l’intento di migliorare la qualità delle cure e l’aderenza al trattamento nelle patologie croniche. Nell’ambito dell’asma, la *e-Health* comprende una varietà di strumenti che offrono il vantaggio di tenere traccia dei sintomi e dell’uso dei farmaci, impostare promemoria, migliorare la tecnica inalatoria e fornire educazione sull’asma. I *device* “intelligenti” sfruttano tecnologie avanzate basate sull’intelligenza artificiale che possono supportare gli operatori sanitari nella gestione dell’asma e consentire ai pazienti di ottenere un migliore controllo della malattia. Una serie di *device* “intelligenti” quali dispositivi di monitoraggio elettronico, applicazioni per dispositivi mobili, promemoria elettronici, *serious games*, è stata testata nell’asma in età pediatrica con risultati variabili che attualmente hanno limitato la loro diffusa adozione nella vita reale, principalmente a causa dell’eterogeneità degli studi disponibili e della mancanza di dati di efficacia a lungo termine. I *device* “intelligenti” hanno infatti un potenziale impatto positivo sull’autogestione dell’asma nei bambini e negli adolescenti, migliorando l’aderenza al trattamento e gli esiti della malattia. Tuttavia, mancano ancora dati sufficienti per supportarne l’adozione diffusa nella pratica clinica.

**Parole chiave:** asma, dispositivi intelligenti, educazione, aderenza, controllo, terapia.

**Summary:** High levels of adherence to treatment are essential for maintaining asthma control and satisfactory quality of life. The so-called “electronic health” (*e-Health*) has recently emerged as a promising area of research with the aim of improving the quality of care and adherence to treatment in chronic diseases. *E-Health* includes a variety of tools that offer the advantage of tracking asthma symptoms and drug use, setting reminders, improving inhalation technique and providing education. The smart devices exploit advanced technologies based on artificial intelligence that can support healthcare professionals in the management of asthma and allow patients to obtain better control of the disease. A series of smart devices such as electronic monitoring devices, applications for mobile devices, electronic reminders, serious games, have been tested in pediatric asthma with variable results that currently have limited their widespread adoption in real life, mainly due to the heterogeneity of the available studies and the lack of long-term efficacy data. Indeed, smart devices have the potential to positively impact on the self-management of asthma in children and adolescents, improving adherence to treatment and disease outcomes. However, there is still insufficient evidence to support their widespread adoption in clinical practice.

**Keywords:** asthma, smart devices, education, adherence, control, treatment.

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha sempre più frequentemente individuato una delle principali cause del mancato controllo dell’asma pediatrico nella limitata capacità di autogestione della patologia. Essere in grado di autogestire l’asma significa conoscere la patologia, imparare a riconoscere i propri sintomi, i fattori scatenanti, e soprattutto imparare ad eseguire il trattamento in modo corretto e tempestivo. Una buona aderenza al trattamento è infatti fondamentale per il mantenimento del controllo dell’asma e di una buona qualità di vita. L’identificazione degli interventi utili a promuovere l’aderenza al trattamento e l’autogestione dell’asma è essenziale per ottenere il controllo dei sintomi. Tuttavia, la maggior parte degli

studi condotti finora non ha mostrato risultati soddisfacenti, principalmente perché questi interventi sono complessi e non facilmente trasferibili alla pratica clinica quotidiana.

La cosiddetta “gestione elettronica” della salute, definita come *e-Health*, è emersa recentemente come un’area promettente di ricerca con l’intento di migliorare la qualità delle cure e l’aderenza al trattamento nelle patologie croniche. Nell’ambito dell’asma, la *e-Health* comprende una varietà di strumenti che offrono il vantaggio di tenere traccia dei sintomi e dell’uso dei farmaci, impostare promemoria, migliorare la tecnica inalatoria e fornire educazione sull’asma.

## USO DEI DEVICE “INTELLIGENTI” NELL’ASMA IN ETÀ PEDIATRICA: STATO DELL’ARTE

Una serie di *device* “intelligenti” è stata testata nell’asma in età pediatrica con risultati variabili che attualmente hanno limitato la loro diffusa adozione nella vita reale, principalmente a causa dell’eterogeneità degli studi disponibili e della mancanza di dati di efficacia a lungo termine (1). I principali *smart device* comprendono: dispositivi di monitoraggio elettronico; applicazioni per dispositivi mobili (App); promemoria elettronici; *serious games* (figura 1). Tali strumenti vengono di seguito definiti in base alle loro caratteristiche essenziali:

- dispositivi di monitoraggio elettronico, dispositivi elettronici che si collegano agli inalatori, direttamente o mediante app specifiche, consentendo il monitoraggio dell’uso del farmaco da parte del paziente attraverso la registrazione dei tempi e del numero delle attuazioni del farmaco. I *device* più sofisticati possono inoltre fornire informazioni sulla tecnica inalatoria, che rappresentano un prezioso *feedback* per il paziente al fine di verificare l’avvenuta corretta inalazione del farmaco (2).
- App, applicazioni create per dispositivi mobili come *smartphone* e *tablet* che, in ambito sanitario, rappresentano strumenti utili nella gestione delle malattie croniche. Nel caso delle patologie respiratorie, le App più sofisticate possono svolgere molteplici funzioni: elaborare dati sull’aderenza al trattamento, fornire informazioni relative alla qualità dell’aria, alle conte polliniche, alle previsioni meteorologiche (3).
- Promemoria elettronici, dispositivi elettronici che, attraverso un sistema di *alerting*, consentono al paziente di ricordare quando eseguire la terapia. Alcuni *device* possono essere connessi a dispositivi mobili e sfruttare il calendario degli eventi/appuntamenti con orari configurabili sul server e programmabili sulla base del piano di cura (4).
- *Serious games*, videogiochi di nuova generazione progettati per la formazione di pazienti e professionisti in ambito sanitario. Nei bambini con asma l’uso di tali strumenti ha l’obiettivo di favorire la conoscenza della malattia attraverso giochi divertenti e coinvolgenti e sistemi premianti per sviluppare abilità utili alla gestione della stessa (fattori di rischio, tecnica inalatoria, trattamento) (5).

Le diverse tipologie di *device* “intelligenti” sono spesso usate in combinazione, come nel caso delle App associate a dispositivi *Bluetooth* e a dispositivi di monitoraggio elettronico per il controllo in remoto, ed a sistemi elettronici di promemoria.

Diversi studi hanno mostrato una buona predisposizione all’uso dei dispositivi “intelligenti”, sia da parte dei bambini e dei *caregiver*, sia da parte dei medici, nonostante le preferenze e le necessità degli utilizzatori rimangano molto diversificate (6). Tra le criticità più comunemente evidenziate, riguardo all’effettiva implementazione dei dispositivi “intelligenti” nella pratica clinica, vi sono problemi di natura tecnica (ad esempio di connettività e di trasmissione delle informazioni) e possibili problemi di sicurezza e di confidenzialità dei dati (7).

Riguardo all’efficacia dei dispositivi “intelligenti”, numerosi studi sono stati condotti negli ultimi anni, rimarcando un progressivo interesse scientifico in tale ambito. Alcuni studi randomizzati controllati hanno evidenziato un miglioramento significativo nella sola aderenza (8), mentre altri hanno colto miglioramenti significativi anche su altri esiti clinici come ad esempio il controllo dell’asma e il numero di riacutizzazioni (4). Più in generale, gli strumenti



**Fig. 1:** I device “intelligenti”.

<b>Tab.1:</b> Tipologie di dispositivi “intelligenti” per promuovere l’educazione e l’aderenza nel bambino asmatico.			
<b>Tipologia di dispositivo</b>	<b>Caratteristiche</b>	<b>Punti di forza</b>	<b>Punti di debolezza</b>
Dispositivi di monitoraggio elettronico	Dispositivi solitamente collegati agli inalatori che registrano i tempi e il numero delle attuazioni del farmaco, e talvolta anche la tecnica di esecuzione.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non necessitano di particolare collaborazione/conoscenza da parte dell’utilizzatore</li> <li>- Utili per migliorare l’aderenza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possono essere danneggiati o smarriti</li> <li>- Dubbia efficacia sugli <i>outcome</i> clinici</li> </ul>
Applicazioni per dispositivi mobili	Applicazioni per <i>smartphone</i> e <i>tablet</i> che possono svolgere molteplici funzioni, come raccogliere informazioni sui sintomi e sui fattori di rischio ed elaborare dati sull’aderenza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buona predisposizione all’utilizzo da parte degli utilizzatori</li> <li>- Utili per migliorare l’aderenza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dubbia efficacia sugli <i>outcome</i> clinici</li> <li>- Limitato accesso durante le lezioni a scuola</li> <li>- Uso non validato in contesti clinici</li> <li>- Mancanza di regolamentazione per la gestione dei dati sensibili</li> </ul>
Promemoria elettronici	Dispositivi audio-video che, attraverso un sistema di <i>alerting</i> , consentono al paziente di ricordare quando eseguire la terapia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Generalmente semplici e di basso costo</li> <li>- Utili per migliorare l’aderenza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dubbia efficacia sugli <i>outcome</i> clinici</li> </ul>
<i>Serious games</i>	Videogiochi di nuova generazione progettati per favorire la conoscenza della malattia attraverso giochi divertenti e coinvolgenti e sistemi premianti	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buona predisposizione all’utilizzo da parte degli utilizzatori</li> <li>- Utili per migliorare l’educazione all’asma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dubbia efficacia sugli <i>outcome</i> clinici</li> </ul>

di monitoraggio elettronico si sono rivelati molto utili per classificare gli asmatici controllati e non controllati rispetto al livello di aderenza, per ridefinire i livelli di terapia, e per identificare bambini con asma grave (9). Per quanto concerne invece i *serious games*, generalmente progettati per l'educazione all'asma, diversi studi sono concordi nel riportare chiari miglioramenti nella conoscenza della malattia ma scarsi effetti sui comportamenti e sugli esiti clinici (10). In **tabella 1** vengono riassunte caratteristiche, punti di forza e punti di debolezza delle principali tipologie di dispositivi "intelligenti" per promuovere l'educazione e l'aderenza nel bambino asmatico.

Gli studi finora condotti sono piuttosto eterogenei in termini di tipologia di intervento ed esiti clinici considerati; in generale, le tecnologie che includono maggiori funzionalità interattive e di *feedback* in tempo reale sono risultate associate a risultati migliori. Tuttavia, i risultati riportati sono ancora piuttosto deboli e contrastanti, e sono affetti da un certo grado di incertezza legata a potenziali *bias*, inerenti ad esempio all'assenza di studi in cieco (11) e alla carenza di stime di effetto valutate a lungo termine (1). Le difficoltà riscontrate nell'identificare effetti significativi potrebbero anche essere dovute alla presenza di "artefatti" nelle misure di aderenza prodotte e negli stessi esiti sanitari. Per esempio, una maggiore aderenza alla terapia di fondo potrebbe essere osservata durante i periodi caratterizzati da sintomi più frequenti e severi, suggerendo in questo caso una relazione inversa tra le due variabili.

## ALGORITMI DI MACHINE LEARNING DEI DEVICE "INTELLIGENTI" PER LA GESTIONE DELL'ASMA

I *device* "intelligenti" sfruttano tecnologie avanzate basate sull'intelligenza artificiale (IA) che possono supportare gli operatori sanitari nella gestione dell'asma e consentire ai pazienti di ottenere un migliore controllo della malattia. Algoritmi di *machine learning* (ML) sono stati impiegati nello sviluppo di *device* "intelligenti" per la gestione dell'asma. Il ML è una branca dell'IA che utilizza metodi statistici per migliorare la *performance* di un algoritmo nell'identificare un *outcome* di interesse. Il ML studia la costruzione di algoritmi che possano apprendere da un insieme di dati con il fine ultimo di fornire delle predizioni, generando così in modo induttivo un modello basato sulle informazioni campionarie.

Alcuni dispositivi sono progettati per essere collegati agli inalatori e per monitorare efficacemente la tecnica e la frequenza dell'inalazione, catturando parametri come il volume di inspirazione, il tempo di inspirazione e la gestione dell'inalatore da parte del paziente. Altri dispositivi invece permettono il monitoraggio giornaliero della funzione polmonare (PEF e/o FEV<sub>1</sub>). Una volta raccolti i dati, i sistemi di IA uniti ad algoritmi di ML permettono l'apprendimento e l'elaborazione in tempo reale dell'informazione fornendo immediatamente un *feedback* al paziente. Un algoritmo che utilizza l'analisi acustica tempo-frequenza è stato recentemente sviluppato per rilevare automaticamente il corretto uso dell'inalatore pressurizzato. L'algoritmo sviluppato ha mostrato un'accuratezza complessiva del 99,7% dimostrando come l'uso dell'IA abbia dei risvolti clinici importanti nel monitoraggio dell'asma (12). Altri algoritmi di ML in combinazione con tecnologie avanzate di sensori basate sull'IA hanno dimostrato di migliorare l'aderenza, la tecnica inalatoria e il controllo dell'asma (4,13).

Recentemente diversi algoritmi sono stati sviluppati all'interno di applicazioni mobili per *smart device* destinati all'uso nei bambini con asma. *DragONE* è un'applicazione mobile innovativa che interfacciandosi con uno spirometro portatile grazie all'algoritmo implementato al suo interno restituisce l'esito della spirometria attraverso pittogrammi di semplice comprensione per bambini (draghetto rosso = spirometria patologica; draghetto verde = spirometria normale) (14).

*Blowfish* è un'altra applicazione mobile recentemente sviluppata. L'App cattura le frequenze emesse, a seguito del soffio del bambino, dallo *smart device* "vortex whistle" che altro non è che un vero e proprio fischiello. Il suono prodotto dal fischiello viene captato dal microfono dello *smartphone* e gli algoritmi di IA, di cui è dotata l'app, restituiscono una stima del PEF. L'utente

riceve così un *feedback* immediato sottoforma di percentuale della *performance* svolta (15). *AsthmaCare* è un'app interattiva che fornisce promemoria giornalieri per l'uso di farmaci; le icone, il codice colore e linguaggio usato sono comprensibili per bambini in età scolare. Installando l'app, gli utenti attivano il loro piano di trattamento dell'asma personalizzato che viene modificato attraverso la registrazione dei sintomi respiratori e dell'uso dei farmaci al bisogno (16). Gli effetti benefici evidenziati dai diversi studi sostengono la promozione e l'implementazione di *smart device* innovativi basati su algoritmi di autoapprendimento per una migliore gestione dell'asma pediatrico.

## I DEVICE "INTELLIGENTI" NELL'EDUCAZIONE TERAPEUTICA DEL BAMBINO ASMATICO

Nell'ultimo ventennio, gli strumenti a supporto dell'educazione terapeutica si sono moltiplicati, beneficiando del rapido sviluppo delle nuove *Information Communication Technologies*, le quali rappresentano un'opportunità per la trasmissione al paziente delle informazioni di cui necessita per conoscere e gestire efficacemente la propria malattia. L'educazione terapeutica è infatti un processo indispensabile per la gestione delle patologie croniche, come l'asma, accompagnando il paziente e la famiglia lungo tutto il percorso dalla diagnosi all'accettazione della terapia. Il processo "[...] implica attività organizzate di sensibilizzazione, informazione e, in particolare, di apprendimento all'autogestione [...], forma il paziente affinché possa acquisire un 'sapere, saper fare e un saper essere' adeguato per raggiungere un equilibrio tra la sua vita e il controllo ottimale della malattia [...], è un processo continuo che fa parte integrante della cura" (17). L'educazione terapeutica è dunque in grado di generare un processo di *empowerment* della persona, attraverso la conquista della consapevolezza del sé e del controllo delle proprie scelte in relazione allo stato di salute/malattia. Partendo dalle caratteristiche bio-psico-sociali, il paziente non solo acquisisce delle conoscenze, ma viene motivato a gestire in prima persona la propria patologia.

Ai mezzi più tradizionali di erogazione dell'educazione terapeutica nei pazienti con malattie croniche si stanno sempre più affiancando strumenti innovativi, come siti *internet* e *App* dedicate, sfruttando la diffusione d'uso di *smartphone* e *tablet*, anche in età pediatrica. Ad oggi, ci sono crescenti evidenze a sostegno della *e-health* come prezioso strumento per promuovere l'*empowerment* e l'autogestione del paziente (18). Le *App* rappresentano, ad esempio, una potente soluzione recentemente utilizzata in diversi studi interventistici sull'autogestione dell'asma, soprattutto negli adolescenti (19). Infatti, i programmi tradizionali di educazione terapeutica che prevedono attività frontali di formazione risentono spesso di problemi di accessibilità per i pazienti, mentre, l'utilizzo di questi nuovi strumenti consente di accedere autonomamente alle informazioni di cui si necessita, in qualunque momento e da casa. Inoltre, predisporre siti *internet* di riferimento o *App* dedicate per i pazienti consente di ridurre il rischio di ricevere informazioni contraddittorie o confondenti e garantisce che tutti fruiscano dello stesso trattamento accedendo ad informazioni approfondite e soprattutto *evidence-based*. Di recentissimo sviluppo e studio sono infine i *serious games* che consentono attraverso il gioco l'apprendimento dei diversi aspetti legati alla patologia, favorendo una migliore conoscenza e gestione della stessa (20).

Dunque, se da un lato educare il paziente rappresenta il punto di partenza del processo di cambiamento necessario a convivere con la malattia, dall'altro le nuove tecnologie consentono di verificare gli *outcome* di salute del paziente e rinforzare l'apprendimento. Pertanto, sviluppare e promuovere un approccio combinato che consideri i *device* "intelligenti" al servizio dell'educazione terapeutica all'interno del percorso di cure, potrebbe rappresentare una valida strategia per implementare l'autogestione del bambino con asma.

## EFFETTI SULL'ADERENZA AL TRATTAMENTO NEL BAMBINO ASMATICO

Negli ultimi anni sono stati testati diversi tipi di intervento con l'intento di migliorare l'aderenza alla terapia di fondo nell'asma pediatrico attraverso l'uso di tecnologie digitali innovative. L'uso di dispositivi elettronici in grado di registrare il tempo ed il numero di somministrazioni della terapia di fondo è stato studiato in un *trial* clinico randomizzato (RCT) di 6 mesi su 220 bambini di età scolare affetti da asma persistente. I bambini nel gruppo di intervento, che hanno utilizzato un *device* dotato di una funzione di promemoria audiovisivo, hanno mostrato una percentuale di aderenza mediana significativamente più alta rispetto al gruppo di controllo (84% vs 30%,  $p < 0.0001$ ) (4). Un successivo RCT di 12 mesi ha riportato risultati simili su 209 bambini con asma persistente. A tutti i partecipanti è stato fornito un dispositivo di monitoraggio elettronico che registrava la data e l'ora delle attuazioni del farmaco. Nel gruppo di intervento, messaggi di testo personalizzati venivano inviati quando una dose di farmaco era a rischio di omissione; ciò ha consentito di registrare una maggiore aderenza media rispetto al gruppo di controllo: 69,3% vs 57,3% (differenza 12,0%, IC 95% 6,7% – 17,7%) (21).

Alcuni interventi hanno proposto l'uso di piattaforme *web* che implementano attività educative e modalità di comunicazione interattiva con gli operatori sanitari. Uno studio pilota di 6 mesi su 58 bambini con asma persistente randomizzati a ricevere "usual care" o ad utilizzare un sito *web* interattivo progettato per l'istruzione, il monitoraggio e la comunicazione con i medici delle cure primarie, ha portato ad un miglioramento significativo dell'aderenza monitorata mediante dispositivo elettronico o contatore di dosi nel gruppo di intervento, anche se solo all'interno del sottogruppo di bambini con bassa aderenza (<75%) al basale ( $p < 0.01$ ) (22).

L'utilizzo in ambito medico-sanitario di dispositivi mobili, come *smartphone* e *tablet*, con o senza sensori indossabili, e di tecnologie mobili e di comunicazione *wireless* ha registrato un notevole incremento negli ultimi anni. Nel 2019 sono state segnalate più di 500 *App* per l'asma ma il loro uso in contesti clinici non è ancora stato validato. In uno studio di 12 settimane, 65 bambini in età prescolare con respiro sibilante sono stati randomizzati a ricevere la terapia mediante nebulizzazione tradizionale o tramite un nebulizzatore collegato allo *smartphone* dei genitori grazie a un'*App* e ad un sito *web* interattivo attraverso il quale il pediatra ricordava loro le dosi di farmaco non erogate. Il gruppo di intervento ha mostrato un miglioramento significativo dell'aderenza oggettiva alla terapia di fondo rispetto al gruppo di controllo dopo 4, 8 e 12 settimane (86.67% vs 62.86%, 76.67% vs 51.42% e 67,33% vs 40%, rispettivamente,  $p < 0.05$ ) (23). Più recentemente, l'uso di un programma di educazione terapeutica (*MyTherapeutic Education Program* - MyTEP) integrato con un programma mHealth (mHP - *App* per *smartphone*) in 50 bambini con asma lieve-moderato non è riuscito a dimostrare differenze significative nell'aderenza *self-reported* tra i bambini randomizzati a ricevere MyTEP rispetto a quelli che ricevevano mHP. Questi risultati suggeriscono che l'intervento sarebbe probabilmente più vantaggioso in bambini con asma grave o con scarsa capacità di autogestione della malattia (14).

In merito all'aderenza al trattamento nel bambino con asma, l'uso di tecnologie digitali innovative ha mostrato risultati promettenti. Tuttavia, studi più ampi e rigorosi con valutazioni di *follow-up* post-intervento sono necessari per confermare l'efficacia nel lungo termine, in particolare nei bambini con asma grave e/o difficile da trattare.

## CONCLUSIONI

I *device* "intelligenti" hanno un potenziale impatto positivo sull'autogestione dell'asma nei bambini e negli adolescenti, migliorando l'aderenza al trattamento e gli esiti della malattia. Tuttavia, mancano ancora dati sufficienti per supportarne l'adozione nella pratica clinica. Un numero crescente di studi ha analizzato l'implementazione di questi strumenti in contesti di ricerca, ma è necessario affrontare diversi aspetti ancora problematici per fornire ai pediatri raccomandazioni *evidence-based* circa il loro utilizzo nella pratica clinica.

È necessario infatti sviluppare strategie per promuovere l'adozione di questi strumenti per lunghi periodi, soprattutto nelle fasce di popolazione più svantaggiate. Inoltre, affinché un tale approccio abbia successo, i pediatri dovrebbero identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare di questi strumenti. L'uso degli *smart device* potrebbe infatti essere utile a migliorare la gestione dei bambini con asma grave o difficile da trattare, in cui la scarsa aderenza alla terapia di fondo aumenta il rischio e la gravità di riacutizzazioni.

In futuro, sarà inoltre necessario implementare adeguati processi di regolamentazione per sviluppare misure di sicurezza nella gestione dei dati sensibili. Ovviamente, i sistemi sanitari dovranno progressivamente adattarsi alla digitalizzazione dell'assistenza al paziente, garantendo le risorse economiche necessarie all'acquisto e alla manutenzione di queste nuove tecnologie, nonché alla formazione del personale sanitario che sarà essenziale per garantire sia la gestione ottimale del dispositivo che la comunicazione con i pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Licari A, Ferrante G, Marseglia GL, et al. *What Is the Impact of Innovative Electronic Health Interventions in Improving Treatment Adherence in Asthma? The Pediatric Perspective.* J Allergy Clin Immunol Pract. 2019; 7:2574-2579.
- (2) Chan AHY, Stewart AW, Harrison J, et al. *Electronic adherence monitoring device performance and patient acceptability: a randomized control trial.* Expert Rev Med Devices 2017; 14:401-11.
- (3) Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, et al. *POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project.* Clin Transl Allergy. 2018; 8:36.
- (4) Chan AH, Stewart AW, Harrison J, et al. *The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial.* Lancet Respir Med. 2015; 3:210-219.
- (5) Bergeron B. *Developing Serious Games.* First edition. Hingham, Mass: Charles River Media 2006.
- (6) Geryk LL, Roberts CA, Sage AJ et al. *Parent and Clinician Preferences for an Asthma App to Promote Adolescent Self-Management: A Formative Study.* JMIR Res Protoc 2016; 5:e229.
- (7) Shields MD, ALQahtani F, Rivey MP, et al. *Mobile direct observation of therapy (MDOT) - A rapid systematic review and pilot study in children with asthma.* PLoS One 2018; 13:e0190031.
- (8) Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, et al. *STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma.* Thorax 2017; 72:347-354.
- (9) Jochmann A, Artusio L, Jamalzadeh A, et al. *Electronic monitoring of adherence to inhaled corticosteroids: an essential tool in identifying severe asthma in children.* Eur Respir J. 2017; 50.
- (10) Drummond D, Monnier D, Tesnière A, et al. *A systematic review of serious games in asthma education.* Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28:257-265.
- (11) Normansell R, Kew KM, Stovold E. *Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2017; 4:CD012226.
- (12) Taylor TE, Holmes MS, Sulaiman I, et al. *An acoustic method to automatically detect pressurized metered dose inhaler actuations.* Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014; 2014:4611-4614.
- (13) Sanchis J, Gich I, Pedersen S; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). *Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time?* Chest 2016; 150:394-406.
- (14) Montalbano L, Ferrante G, Cilluffo G, et al. *Targeting quality of life in asthmatic children: The MyTEP pilot randomized trial.* Respir Med. 2019; 153:14-19.
- (15) Mikalsen IB, Nassehi D, Øymar K. *Vortex Whistle and Smart Phone Application for Peak Flow Recordings in Asthmatic Children: A Feasibility Study.* Telemed J E Health. 2019; 25:1077-1082.

- (16) Farooqui N, Phillips G, Barrett C, et al. *Acceptability of an interactive asthma management mobile health application for children and adolescents*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 114:527-529.
- (17) World Health Organization. Regional Office for Europe (1998). *Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases: report of a WHO working group*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/108151>. 1998.
- (18) Bonini M. *Electronic health (e-Health): emerging role in asthma*. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23:21–26.
- (19) Alquran A, Lambert K, Farouque A, et al. *Smartphone applications for encouraging asthma self-management in adolescents: a systematic review*. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15:2403.
- (20) Charlier N, Zupancic N, Fieuws S, et al. *Serious games for improving knowledge and self-management in young people with chronic conditions: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Med Inform Assoc*. 2016; 23:230-9.
- (21) Vasbinder EC, Goossens LM, Rutten-van Mölken MP, et al. *e-Monitoring of Asthma Therapy to Improve Compliance in children (e-MATIC): a randomised controlled trial*. *Eur Respir J*. 2016; 48:758-767.
- (22) Wiecha JM, Adams WG, Rybin D, et al. *Evaluation of a web-based asthma self-management system: a randomised controlled pilot trial*. *BMC Pulm Med*. 2015; 15:17.
- (23) Zhou Y, Lu Y, Zhu H, et al. *Short-term effect of a smart nebulizing device on adherence to inhaled corticosteroid therapy in Asthma Predictive Index-positive wheezing children*. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12:861-868.

# La pletismografia a luce strutturata nella valutazione funzionale del wheezing prescolare

*Structured light plethysmography in the functional assessment of preschool wheezing*

---

**Michele Ghezzi<sup>1</sup>, Laura Tenero<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>*Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Unità Operativa Complessa di Pediatria*

**Corrispondenza:** Michele Ghezzi, Laura Tenero **e-mail:** michele.ghezzi@asst-fbf-sacco.it; laura.tenero@univr.it

**Riassunto:** La pletismografia a luce strutturata (SLP) è una nuova tecnica, non invasiva e priva di contatto diretto con il paziente per valutare la funzionalità respiratoria anche nel bambino in età prescolare. La tecnica valuta i cambiamenti del volume polmonare durante gli atti respiratori a volume corrente analizzando il movimento della parete toracica e addominale. In letteratura alcuni studi hanno dimostrato l'utilità di tale tecnica nella valutazione delle patologie ostruttive pediatriche e in pazienti con patologie neuromuscolari. Al momento attuale non sono ancora stati definiti valori di normalità stratificati e pertanto saranno necessari ulteriori studi per valutare l'introduzione della SLP nella pratica clinica.

**Parole chiave:** pletismografia a luce strutturata (SLP), bambini, età scolare.

**Summary:** Structured light plethysmography (SLP) is a new, non-invasive and non-contact technique for assessing respiratory function in preschool children. The technique assesses changes in lung volume during tidal volume breathing by measuring the movement of the chest and abdominal wall. Some studies have shown the usefulness of this technique in the evaluation of pediatric obstructive diseases, and in patients with neuromuscular diseases. At present, stratified normality values have not yet been defined and therefore further studies will be needed to evaluate the introduction of SLP into clinical practice.

**Keywords:** Structured light plethysmography (SLP), preschool, children.

---

## INTRODUZIONE

La valutazione della funzionalità respiratoria è parte essenziale e integrante nell'inquadramento clinico-funzionale del bambino con patologia respiratoria. Negli ultimi decenni lo sviluppo di nuove tecniche di misurazione non invasiva dei volumi polmonari, soprattutto in ambito pediatrico, ha permesso la misurazione della funzionalità respiratoria anche nel bambino non collaborante in età prescolare.

Queste tecniche possono fornire informazioni utili relative allo sforzo ventilatorio o stimare i cambiamenti nei volumi polmonari. Tuttavia, richiedono il contatto fisico con il paziente e il posizionamento di *device* o boccagli che possono rappresentare un limite nel paziente pediatrico. La pletismografia a luce strutturata (SLP) è stata proposta come una metodica nuova, non invasiva e che non necessita del contatto diretto con il paziente. Essa permette la valutazione dei cambiamenti del volume polmonare durante gli atti respiratori a volume corrente analizzando il movimento della parete toracica e addominale (1).

## LA TECNICA

La SLP è stata sviluppata da un gruppo di studiosi dell'Università di Cambridge (UK) nel 2010 (2). Questa tecnica, attraverso l'utilizzo di una luce strutturata e non invasiva è in grado di misurare i movimenti dinamici del torace e della parete addominale durante gli atti respiratori. Ciò è reso possibile mediante la proiezione di una griglia sul torace del paziente e la valutazione delle variazioni delle intersezioni dei quadranti durante gli atti respiratori mediante algoritmi matematici. La SLP utilizza un fascio di luce bianca non UV che viene proiettato sul torace del paziente formando una griglia a scacchiera come riportato in **figura 1**. Ai lati del

proiettore sono collocati due *detector* sensibili (30 fotogrammi per secondo), che rilevano i movimenti toracici ed addominali durante il normale atto respiratorio. I punti di intersezione dei quadrati bianchi con quelli neri vengono utilizzati per costruire una registrazione dinamica del movimento della parete toracica che successivamente, attraverso principi matematici, viene rielaborata in una ricostruzione tridimensionale su un *monitor* di un *personal computer*. Attraverso l'analisi dei movimenti della parete toraco-addominale vengono quindi estrapolati i flussi d'aria polmonari (3, 4, 5).

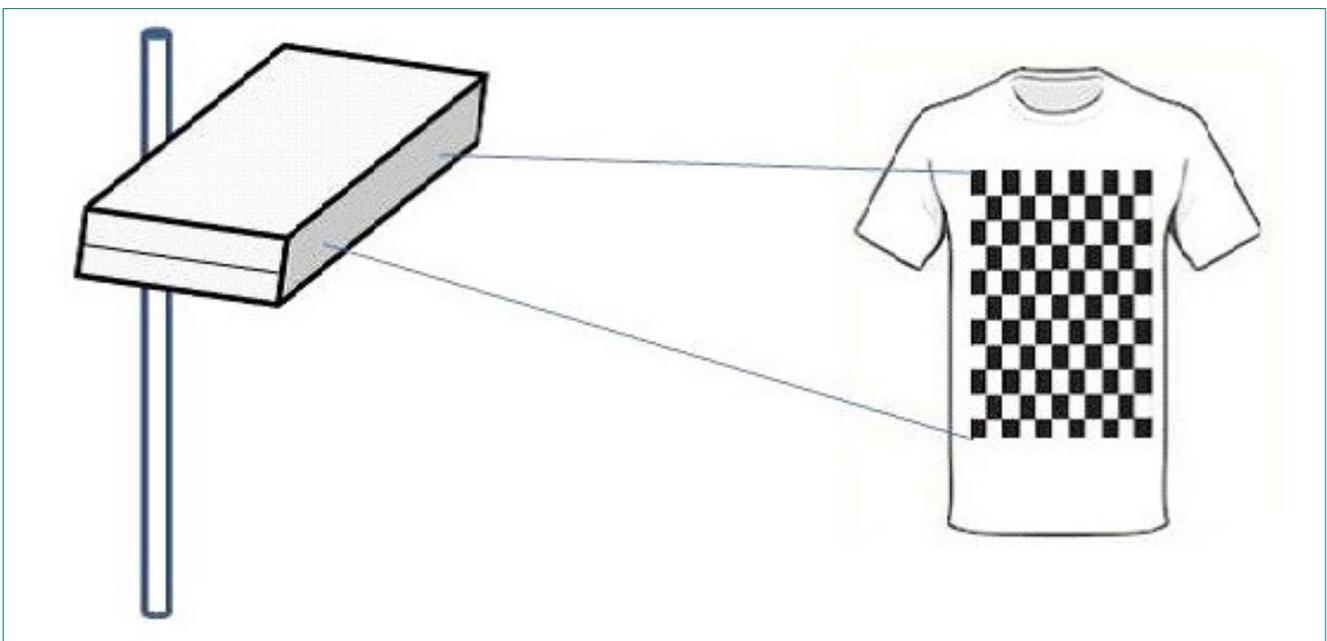
La SLP consente inoltre la valutazione delle differenti zone del torace in relazione ai movimenti respiratori, come ad esempio differenziare torace e addome e i lati destro e sinistro della parete toracica, dati non rilevabili con i tradizionali test di funzionalità polmonare.

Dal punto di vista pratico, la misurazione può essere eseguita sia con il paziente seduto che in posizione supina (preferibile nel paziente in età prescolare), a torace nudo o con indossata una maglietta bianca. Viene proiettata la griglia sul torace del paziente facendo in modo che il centro della stessa coincida con la base dello sterno del bambino. Durante la registrazione è necessario che il bambino rimanga fermo per tutto il tempo dell'esame (3-5 minuti).

I parametri rilevati dallo strumento, come la frequenza respiratoria (RR), il tempo inspiratorio (tI) e il tempo espiratorio (tE), hanno mostrato una buona correlazione con i parametri rilevati mediante pneumotocografo (6).

Uno dei parametri fondamentali che ci fornisce tale metodica è l'IE50 definito come il rapporto tra flusso inspiratorio ed espiratorio al 50% del volume corrente (IE50). Un valore aumentato di IE50 suggerisce una limitazione del flusso espiratorio.

Inoltre, è possibile analizzare il contributo relativo di diverse regioni (torace e addome, ad esempio) ai movimenti respiratori (*Relative Expired*), così come valutare la sincronia dei movimenti tra diverse regioni (*Phase*).



**Fig. 1:** Utilizzo clinico della SLP

## APPLICAZIONI: REVISIONE DEGLI STUDI IN LETTERATURA

Uno dei primi studi, condotto su pazienti adulti, è stato in grado di dimostrare che i parametri respiratori, durante la respirazione a volume corrente, ottenuti con la SLP correlavano con analoghi risultati ottenuti attraverso il pneumotacografo, strumento *gold standard* per questo tipo di valutazione. Sono stati studiati 20 pazienti adulti, sottoposti a contemporanea esecuzione di SLP e pneumotacografia per 45 secondi: la correlazione di Pearson per i diversi parametri presi in considerazione (in particolare la frequenza respiratoria, il tempo inspiratorio, il tempo espi-

ratorio e il rapporto IE50) è risultata nel *range* 0.95–0.99 sia considerando ciascuna rilevazione per atto respiratorio che la media delle rilevazioni di ciascun paziente. La differenza tra le rilevazioni medie di ciascun parametro coi due strumenti è risultata inferiore al 10% e considerata quindi come clinicamente non significativa; solo la rilevazione di IE50 differiva fino al 20%. Lo stesso tipo di valutazione è stata ripetuta in 20 controlli sani con risultati analoghi. Tale livello di concordanza tra le due rilevazioni si è confermata anche ripetendo le valutazioni dopo sforzo fisico, con conseguente aumento della frequenza respiratoria media (7).

In un altro studio, 30 adulti affetti da bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e 30 adulti sani sono stati sottoposti analogamente a simultanea valutazione dei parametri respiratori durante respirazione a volume corrente tramite SLP e pneumotacografo. I parametri ottenuti non hanno mostrato differenze significative mentre è stato possibile evidenziare la presenza di una maggiore variabilità degli atti respiratori, rispetto al pneumotacografo, durante la registrazione con SLP, tecnica che non richiede l'utilizzo del boccaglio (8).

La SLP permette di quantificare il contributo relativo di diverse regioni e la presenza di asincronia tra le stesse ed è stato per questo utilizzato per studiare 15 pazienti adulti, sottoposti a lobectomia (9) o a resezione a cuneo (10). È stato possibile dimostrare la riduzione della partecipazione ai movimenti respiratori dell'emilato sottoposto a chirurgia, pur in assenza di asincronia tra i due emilati, e un aumento del grado di asincronia dei movimenti toraco-addominali. Nei pazienti sottoposti a lobectomia si è osservata una riduzione significativa dei movimenti dell'emilato sottoposto a intervento, così come un significativo incremento degli indici di asincronia dei movimenti respiratori, mentre non sono state riscontrate differenze significative in pazienti sottoposti a resezione a cuneo (11).

L'analisi dei valori ottenuti con SLP in 31 adulti affetti da BPCO rispetto a 31 controlli sani ha dimostrato una riduzione significativa del tempo inspiratorio medio, nonché un incremento significativo di IE50 (IE50  $1.21 \pm 0.31$  vs  $1.68 \pm 0.58$ ,  $p < 0.001$ ) e dell'asincronia toraco-addominale nei pazienti affetti da BPCO (12).

## APPLICAZIONI IN AMBITO PEDIATRICO: ASMA E WHEEZING PRESCOLARE

La SLP come dimostrato dagli studi su pazienti affetti da BPCO può risultare utile nell'evidenziare alterazioni del *pattern* respiratorio di tipo ostruttivo e, dal momento che richiede minima collaborazione da parte del paziente, ha trovato applicazione in diversi studi in ambito pediatrico. Un primo studio condotto da *Hmeidi et al.* ha arruolato 30 bambini asmatici di età compresa tra 7 e 16 anni con valori alla spirometria di  $FEV_1 < 80\%$  del predetto, nei quali spirometria e SLP sono state eseguite prima e dopo broncodilatazione; i risultati sono stati confrontati con i risultati ottenuti in 41 controlli sani di pari età.

IE50 così come la sua variabilità ( $vIE50$ ) sono risultati significativamente aumentati nei bambini affetti da asma prima della broncodilatazione (IE50:  $1.53$  vs  $1.22$ ,  $p < 0.001$ ;  $vIE50$ :  $0.63$  vs  $0.47$ ,  $p < 0.001$ ). Dopo la somministrazione del broncodilatatore, IE50 ha mostrato una diminuzione significativa in accordo con i risultati della spirometria ( $1.53$  vs  $1.45$ ,  $p = 0.01$ ).

IE50 ha inoltre dimostrato correlazione sia con  $FEV_1$  ( $-0.49$ ,  $p = 0.0054$ ) che con  $FEV_1/FVC$  ( $-0.38$ ,  $p = 0.034$ ) nelle misurazioni basali (6).

In virtù delle caratteristiche intrinseche dello strumento è stato poi possibile, per lo stesso gruppo, eseguire SLP in bambini di età compresa tra 2 e 12 anni ricoverati per esacerbazione asmatica acuta. Anche in questo caso IE50 è risultato significativamente più alto nei bambini ricoverati rispetto a 54 controlli sani. Analogamente nei bambini con broncostruzione acuta è stato osservato un aumento del grado di asincronia toraco-addominale e tra i due emilati. L'incremento dell'asincronia toraco-addominale è risultato inoltre maggiore nei bambini in età prescolare (2-5 anni) (13).

Nello studio condotto dal gruppo di Verona si è dimostrata la fattibilità di questa nuova tecnica, eseguita in 52 bambini di età compresa tra 3 e 16 anni, tra cui 10 pazienti in età prescolare; solo il 77% di questi bambini era stato invece in grado di eseguire la spirometria. IE50 è

risultato significativamente più alto nei soggetti con broncostruzione acuta, rispetto a pazienti asmatici in buon controllo e ai controlli sani. Anche in questo caso è stata dimostrata una correlazione tra  $IE_{50}$  e  $FEV_1$  (9).

## ALTRE APPLICAZIONI IN AMBITO PEDIATRICO

Nonostante finora i maggiori riscontri in letteratura sono relativi al suo utilizzo in bambini con broncostruzione, le possibili analisi sui movimenti respiratori e sulla sincronia dei diversi compartimenti ampliano le diverse possibili applicazioni della SLP.

La SLP è stata utilizzata, ad esempio, per quantificare la riduzione dei movimenti respiratori di un bambino di 15 anni ricoverato per polmonite lobare, dato coerente con i risultati della radiografia del torace e della spirometria (10).

Recentemente la SLP è stata utilizzata per studiare l'asincronia dei movimenti respiratori in pazienti affetti da distrofia muscolare di età compresa tra 5 e 18 anni (14).

La SLP è stata utilizzata anche per studiare la funzionalità respiratoria di 57 neonati, di cui 11 nati prematuri. Sono emersi valori significativamente maggiori di asincronia tra i due emilati nei bambini nati prematuri, mentre tutti gli altri parametri non hanno mostrato differenze significative (15).

## CONCLUSIONI

La pletismografia a luce strutturata (SLP) è una metodica nuova, non invasiva e che non necessita del contatto diretto con il paziente. Richiede minima collaborazione da parte del paziente e per questo ha trovato applicazione anche in ambito pediatrico. Diversi lavori hanno dimostrato la possibile utilità nelle patologie ostruttive in età pediatrica e, in particolare, in età prescolare. Inoltre, interessanti studi pilota hanno dimostrato la possibile applicazione in ambiti specifici, come ad esempio nei pazienti affetti da malattie neuromuscolari.

La mancanza di valori di normalità stratificati per età ne limita al momento l'utilizzo in ambito clinico, per cui sono sicuramente necessari nuovi studi per definire i possibili vantaggi derivanti dall'introduzione di questa tecnica nella pratica clinica.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Parreira VF, Vieira DS, Myrrha MA, et al. *Optoelectronic plethysmography: a review of the literature*. Rev Bras Fisioter 2012; 16: 439-453
- (2) de Boer W, Lasenby J, Cameron J, et al. *SLP: a zero-contact non-invasive method for pulmonary function testing*. Proc. BMVC. Durham, UK: BMVA press, 2010; 85: 1-12.
- (3) Iles R, Motamedi-Fakhr S, De Boer W, et al. *Comparison of Tidal Breathing Indices Measured Simultaneously Using Pneumotachography and Structured Light Plethysmography (SLP)*. In American Thoracic Society International Conference Meetings Abstracts, 2015, A2111-A2111.
- (4) Usher-Smith J, Wareham R, Cameron J, et al. *Structured light plethysmography in infants and Children – a pilot study*. Arch Dis Child 2009; 94: A38-40.
- (5) Levai I, Kimber K, de Boer W, et al. *A novel method of chest wall movement analysis using Structured Light Plethysmography: A study on Elite Athletes vs “Normal” Subjects*. Eur Resp J 2013; 42: P3982
- (6) Hmeidi H, Motamedi-Fakhr S, Chadwick E, et al. *Tidal breathing parameters measured using structured light plethysmography in healthy children and those with asthma before and after bronchodilator*. Physiol Rep. 2017; 5(5):e13168.
- (7) Motamedi-Fakhr S, Iles R, Barney A, et al. *Evaluation of the agreement of tidal breathing parameters measured simultaneously using pneumotachography and structured light plethysmography*. Physiol Rep 2017; 5: e13124.

- (8) Nierat MC, Dube BP, Llontop C, et al. *Measuring ventilatory activity with structured light plethysmography (SLP) reduces instrumental observer effect and preserves tidal breathing variability in healthy and COPD*. *Front Physiol* 2017; 8: 316.
- (9) Ghezzi M, Tenero L, Piazza M et al. *Feasibility of structured light plethysmography for the evaluation of lung function in preschool children with asthma*. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39: e42.