

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

COVID-19: effetti sul sonno nei bambini

Malattia bronchiectasica asintomatica
in un raro caso di osteoartropatia
ipertrofica primaria da mutazione del gene HPGD

Insufficienza respiratoria nel neonato a termine:
quando la causa è nel DNA

Anticorpi monoclonali nel trattamento del
COVID-19 pediatrico: stato dell'arte

Efficacia di Nirsevimab per la prevenzione
delle infezioni da VRS in neonati
a termine e in neonati late-preterm

Junior Members protagonisti
dei Corsi di Spirometria

Congresso Internazionale ERS 2022
XXVI Congresso Nazionale SIMRI 27-29 ottobre 2022

Nuove intuizioni in cILD

Up to date in fibrosi cistica

Pulsossimetria notturna in età pediatrica: uno
strumento utile per lo screening delle apnee
ostruttive nel sonno di entità moderata-grave

Discinesia Ciliare Primaria

Intervista al Dott. Massimo Landi: 7 domande
e 7 risposte per conoscerci meglio!

Il COVID-19

La Bronchiolite



INDICE

RUBRICHE SCIENTIFICHE

Articolo di Revisione

COVID-19: effetti sul sonno nei bambini

Gaia Di Bella, Daniela Simoncini, Massimo Agosti, Luana Nosetti

Caso Clinico

Malattia bronchiectasica asintomatica in un raro caso di osteoartropatia ipertrofica primaria da mutazione del gene HPGD

Mariateresa De Sario, Doriana Amato, Alessandra Pisani, Lucia Grazia Tricarico, Francesco Carella, Antonella Strippoli, Valentina Tranchino, Fabio Cardinale

Insufficienza respiratoria nel neonato a termine: quando la causa è nel DNA

Giulia Roberto, Liesbeth Duijts, Sanne F. Kloosterman

Articolo di Aggiornamento

Anticorpi monoclonali nel trattamento del COVID-19 pediatrico: stato dell'arte

Giuseppe Fabio Parisi, Sara Manti, Maria Papale, Manuela Lo Bianco, Santiago Presti, Salvatore Leonardi

Novità dalla Letteratura

Efficacia di Nirsevimab per la prevenzione delle infezioni da VRS in neonati a termine e in neonati late-preterm

Giuliana Ferrante

Largo ai Giovani

Junior Members protagonisti dei Corsi di Spirometria

Michele Ghezzi, Paolo del Greco

Bacheca della Pneumologia Pediatrica

Congresso Internazionale ERS 2022 - XXVI Congresso Nazionale SIMRI 27-29 ottobre 2022

Giulia Roberto, Mara Lelii

Cosa dicono gli altri

Nuove intuizioni in chILD

Daniele Russo, Raffaella Nenna, Grazia Fenu, Marina Attanasi

ALTRE RUBRICHE

Novità dal mondo

Up to date in fibrosi cistica

Barbara Madini

Impariamo a...

Pulsossimetria notturna in età pediatrica: uno strumento utile per lo screening delle apnee ostruttive nel sonno di entità moderata-grave

Martino Pavone, Renato Cutrera

Ask the Expert

Discinesia Ciliare Primaria

Massimo Pifferi, Antonino Francesco Capizzi, Paola Di Filippo, Enrico Lombardi

L'intervista

Intervista al Dott. Massimo Landi: 7 domande e 7 risposte per conoscerci meglio!

Alessandro Volpini, Mara Lelii

Rubrica Educazionale-Fact Sheet

Il COVID-19

Ester Del Tufo

La Bronchiolite

Maria Furno

Pneumologia Pediatrica

Volume 22, n. 86 - giugno 2022

Direttore Responsabile

Stefania La Grutta (Palermo)

Direzione Scientifica

Maria Elisa Di Cicco (Pisa)

Enrico Lombardi (Firenze)

Raffaella Nenna (Roma)

Giampaolo Ricci (Bologna)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Nicola Ullmann (Roma)

Comitato Editoriale

Marina Attanasi (Chieti)

Silvia Bloise (Latina)

Valeria Caldarelli (Reggio Emilia)

Antonino Francesco Capizzi (Empoli)

Carlo De Pieri (Treviso)

Emanuela di Palmo (Bologna)

Paola Di Filippo (Chieti)

Valentina Fainardi (Parma)

Salvatore Fasola (Palermo)

Grazia Fenu (Firenze)

Giuliana Ferrante (Verona)

Antonella Frassanito (Roma)

Maria Furno (Empoli)

Michele Ghezzi (Milano)

Mara Lelii (Milano)

Giuseppe Fabio Parisi (Catania)

Laura Petrarca (Roma)

Marianna I. Petrosino (Latina)

Federica Porcaro (Roma)

Giulia Roberto (Pavia)

Valentina Tranchino (Bari)

Alessandro Volpini (Ancona)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazione e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Impaginazione e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2022 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di agosto 2022

Registrazione del Tribunale di Pisa
n. 12 del 2002

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione degli articoli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

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

LIBRI

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

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

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

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

NORME EDITORIALI PER RUBRICHE SCIENTIFICHE

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

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

Largo ai Giovani – Bacheca della pneumologia pediatrica – Cosa dicono gli altri – max 3.000 battute, spazi e bibliografia inclusi nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143"), senza figure o tabelle.

NORME EDITORIALI PER ALTRE RUBRICHE

Novità dal mondo – Rubrica Educazionale – Impariamo a... – Brevi pillole – Ask the expert – L'intervista/Sezioni Regionali SIMRI

Novità dal mondo – max 8.800 battute (spazi inclusi); max 2 figure o tabelle; max 5 referenze bibliografiche da includere nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143").

Rubrica Educazionale – Impariamo a... – Brevi pillole – max 5.500 battute (spazi inclusi); max 2 figure o tabelle; max 3 referenze bibliografiche da includere nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143").

Ask the expert – L'intervista/Sezioni Regionali SIMRI – max 3.300 battute (spazi inclusi) – non sono previste figure o tabelle o referenze bibliografiche.

I LAVORI VANNO INVIATI A:

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

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI A:

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

Editoriale

Carissimi Colleghi,

sono lieta di presentarvi il secondo numero della nostra rivista ricco di aggiornamenti sulla ricerca e sulle conoscenze raggiunte ad oggi, di argomenti, di sicuro interesse per gli esperti del settore e per tutti i pediatri. I temi scelti includono argomenti molto innovativi, quali malattie spesso poco conosciute o non sempre approfondite da chi non si occupa direttamente di pneumologia pediatrica (malattie interstiziali, la Fibrosi Cistica e la Discinesia Ciliare Primitiva), argomenti emergenti di cui le conoscenze sono in continua e rapida evoluzione (infezione da SARS-CoV-2, Anticorpi monoclonali nel trattamento del COVID-19 pediatrico, Efficacia di Nirsevimab per la prevenzione delle infezioni da VRS in neonati a termine e in neonati late-preterm) e la descrizione di casi clinici molto particolari (Malattia bronchiectasica asintomatica in un raro caso di osteoartropatia ipertrofica primaria da mutazione del gene HPGD, e la mutazione del gene ABCA3).

Le rubriche “Impariamo a...” su “Pulsossimetria notturna in età pediatrica: uno strumento utile per lo screening delle apnee ostruttive nel sonno di entità moderata grave” e “Ask the Expert” su “Discinesia Ciliare Primaria” forniranno ai lettori importanti informazioni utili nella pratica clinica fornendo un contributo significativo all’aggiornamento continuo che è alla base della professione medica.

Infine, gli articoli della “Rubrica Educazionale-Fact Sheet” su “Il COVID-19” e “La Bronchiolite”, chiudono il fascicolo consegnando messaggi chiari e utili per assicurare la corretta disseminazione delle informazioni scientifiche.

Buona lettura e aggiornamento a tutti.

Stefania La Grutta

COVID-19: effetti sul sonno nei bambini

COVID-19: effects on sleep in children

Gaia Di Bella^{1*}, Daniela Simoncini^{2*}, Massimo Agosti^{1&}, Luana Nosetti^{1&}

¹ Clinica Pediatrica, Università degli Studi Dell'Insubria, Varese

² Clinica Pediatrica, Ospedale Filippo Del Ponte, ASST-Settelaghi, Varese

* primo autore; & autore senior

Corrispondenza: Gaia Di Bella **e-mail:** dibellagaia01@gmail.com

Riassunto: Il COVID-19 ha influenzato le abitudini del sonno nel bambino con difficoltà all'addormentamento, riducendo il tempo totale di sonno e peggiorando la qualità del sonno, soprattutto durante il lockdown, probabilmente per un maggior uso dei dispositivi elettronici. Poco note sono le sue influenze sui disturbi respiratori del sonno ma entrambe le patologie condividono l'attivazione di mediatori pro-infiammatori e co-morbilità come patologie cardiovascolari, diabete, ipertensione, asma, obesità.

Parole chiave: COVID-19, disturbi del sonno, bambino.

Summary: COVID-19 has significantly affected pediatric sleep, with difficulty in falling asleep, deteriorated quality of sleep and reduction in total sleep time, more evident during the lockdown period, probably linked to a greater use of electronic devices. Little is known about its influence on sleep disorders but both diseases activate a series of pro-inflammatory mediators and both have some comorbidities in common such as cardiovascular diseases, diabetes, asthma, obesity, hypertension.

Keywords: COVID-19, sleep disorders, child.

Una buona qualità del sonno è fondamentale per la salute fisica e mentale nell'uomo. Il 25% dei bambini al di sotto dei 5 anni soffre di disturbi del sonno, mentre dopo i 6 anni e fino all'adolescenza la percentuale si attesta intorno al 10-12%. Il sonno è una componente chiave di una vita sana. L'American Academy of Sleep Medicine raccomanda ai bambini di età compresa tra 3 e 5 anni di dormire da 10 a 13 ore al giorno, quelli di età compresa tra 6 e 12 anni di dormire da 9 a 12 ore e gli adolescenti da 8 a 10 ore al giorno (1). Se i bambini e gli adolescenti non dormono abbastanza, possono essere irritabili e avere cambiamenti nel comportamento, difficoltà di attenzione e problemi di memoria (2). Un sonno inadeguato aumenta il rischio di patologie cardiovascolari e metaboliche. È ormai noto, infatti, che una cattiva qualità del sonno può comportare diversi disturbi come: riduzione delle performance scolastiche, problemi di apprendimento, sonnolenza, disattenzione, ridotta memoria, disregolazione del comportamento, rischio traumi accidentali, obesità, disturbi metabolici, predisposizione al diabete. Bambini con disturbi del sonno persistenti sono 16 volte più predisposti a sviluppare problemi psicosociali, in particolare negli adolescenti è stato osservato che le alterazioni del ritmo sonno-veglia (per esempio le minori ore di sonno) sono legate a sintomi ansiosi e a un aumento degli stati depressivi; più evidenti nei soggetti di sesso femminile (3).

Uno dei principali problemi che condizionano il sonno nei bambini sono i disturbi respiratori del sonno (DRS). I disturbi respiratori del sonno rappresentano uno spettro di entità cliniche differenti e comprendono: il russamento, l'ipoventilazione ostruttiva, la sindrome da aumentate resistenze respiratorie (*Upper airway resistance syndrome*, UARS) e la sindrome delle apnee ostruttive (*Obstructive sleep apnea*, OSA). Considerando che la loro prevalenza è in continuo aumento, sono una problematica di sempre maggior interesse. Il russamento interessa dal 7.45% al 12% dei bambini mentre le OSA hanno una prevalenza tra il 2% ed il 5%. I DRS sono spesso sotto diagnosticati o diagnosticati tardivamente quando ormai il bambino ha già manifestato le complicanze. Queste ultime comprendono problematiche cardiovascolari, metaboliche e neurocomportamentali.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato la pandemia da Coronavirus l'11 Marzo 2020, e da allora la diffusione del virus ha avuto un notevole e ben noto impatto, non solo in campo sanitario, ma anche a livello sociale ed economico. Nella maggior parte dei bambini l'infezione da SARS-CoV-2 è solitamente lieve-moderata. Nei casi sintomatici si riscontrano uno o più sintomi respiratori poco distinguibili da una comune infezione virale. La mortalità è estremamente bassa, aggirandosi attorno allo 0.005 -0.01%, variando tuttavia, a seconda dei diversi paesi in base al livello economico-sanitario. Due invece sono le manifestazioni post-Covid: la sindrome infiammatoria multi-sistemica che colpisce circa 1-2 bambini su 1000 con infezione da SARS-CoV-2 pregressa e il "Long COVID", caratterizzato da sintomi persistenti per 3 mesi che includono astenia, affanno, ottundimento, depressione, difficoltà all'esecuzione delle normali attività quotidiane, la cui diffusione è difficile da stimare ma può variare

dal 4 al 66% dei bambini affetti da COVID-19 (4). A queste manifestazioni bisogna aggiungere l'impatto che le restrizioni hanno avuto sulla quotidianità del bambino, peggiorando anche la qualità del sonno. Infatti, la pandemia ha alterato in modo significativo i normali schemi di sonno di bambini e adolescenti. La presenza di disturbi del sonno legati ai periodi di lockdown secondo alcune metanalisi si assesta attorno al 21,3% dei casi (5). Nel 9% degli adolescenti la sonnolenza eccessiva, problemi familiari e sociali, sembrerebbero aver contribuito a deteriorare ulteriormente il sonno (6). Secondo altre ricerche invece, la pandemia avrebbe avuto un impatto importante nel peggiorare i disturbi del sonno già precedentemente presenti in bambini con disturbi del comportamento, portando ad un aumento di incubi, pianti e risvegli notturni (7). In particolare, si è visto che il cambiamento della routine quotidiana ha portato a posticipare l'orario di addormentamento e di conseguenza l'orario del risveglio. Questo cambiamento, che spesso non ha influito sulla durata complessiva del sonno, rappresenta un "jet lag" domestico che soprattutto negli adolescenti ha provocato maggiore irritabilità e cambiamenti del tono dell'umore (8). Inoltre, l'aumento della sedentarietà e dell'utilizzo di dispositivi elettronici, associati a una riduzione dell'attività fisica, ha indotto una maggiore difficoltà nell'addormentamento e un peggioramento della qualità del sonno.

Tuttavia, la quasi totalità degli studi scientifici effettuati si focalizza sul cambiamento delle abitudini relative alla qualità del sonno (1). Poco sono stati indagati i DRS, quali russamento, la UARS, la OSA, durante e dopo l'infezione da COVID-19, nonostante spesso colpisca il sistema respiratorio ed le patologie condividano l'attivazione di una serie di mediatori pro-infiammatori. Effettuando una ricerca sui principali database (PubMed, Medline) attraverso le parole chiave "COVID-19" AND "sleep breathing disorders" AND "children", non abbiamo trovato studi che indagano la correlazione tra i DRS e l'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica. Diversi studi sono stati effettuati solo sulla popolazione adulta e hanno documentato un maggior rischio di ospedalizzazione, necessità di ventilazione invasiva e mortalità nei pazienti con OSA e infezione da SARS-CoV-2. Nonostante questo, l'OSA rappresenta un fattore di rischio indipendente e non aumenta la probabilità di infezione da SARS-CoV-2 negli adulti, se non si associa ad altre comorbidità come obesità, ipertensione, diabete (9).

Pertanto, sono necessari futuri studi clinici in età pediatrica per valutare l'effetto dell'infezione da SARS-CoV-2 sui disturbi respiratori del sonno.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Stern M., et al. *Current and COVID-19 Challenges With Childhood and Adolescent Sleep*. JAMA Pediatr. 2020; 174: 1124.
- (2) Nosetti L., et al. *Impact of pre-sleep habits on adolescent sleep: an Italian population-based study*. Sleep Med. 2021; 81: 300-306.
- (3) Xilong C., et al. *Epidemiology of Sleep Disturbances and Their Effect on Psychological Distress During the COVID-19 Outbreak: A Large National Study in China*. Front. Psychol. 2021; 12: 615867.
- (4) Fainardi V., et al. *Long COVID in Children and Adolescents*. Life (Basel). 2022;12:285.
- (5) Micheletti MB., et al. *Sleep problems in a sample of children with developmental disorders, before and during the COVID-19 pandemic*. Arch. Argent. Pediatr. 2021; 119: 296-303.
- (6) Fidanci I., et al. *Evaluation of the effect of the COVID-19 pandemic on sleep disorders and nutrition in children*. Int. J. Clin. Pract. 2021; 75: e14170.
- (7) Panda PK., et al. *Psychological and Behavioral Impact of Lockdown and Quarantine Measures for COVID-19 Pandemic on Children, Adolescents and Caregivers: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J. Trop. Pediatr. 2021; 67: fmaa122.
- (8) Kaditis AG., et al. *Effects of the COVID-19 lockdown on sleep duration in children and adolescents: A survey across different continents*. Pediatr. Pulmonol. 2021; 56: 2265-2273.
- (9) Bhat S., et al. *Sleep disorders and COVID-19*. Sleep Med. 2022; 91: 253-26.

Malattia bronchiectasica asintomatica in un raro caso di osteoartropatia ipertrofica primaria da mutazione del gene HPGD

Asymptomatic bronchiectasis disease in a rare case of primary hypertrophic osteoarthropathy from HPGD gene mutation

Mariateresa De Sario^{1*}, Doriana Amato^{2*}, Alessandra Pisani¹, Lucia Grazia Tricarico¹, Francesco Carella², Antonella Strippoli², Valentina Tranchino², Fabio Cardinale^{2&}

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Bari

² UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Pneumo-Allergologico, AOU Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari

* primo autore; & autore senior

Corrispondenza: Valentina Tranchino **e-mail:** valentina.tranchino@libero.it

Riassunto: Bambino di 11 anni ricoverato per artralgie, clubbing digitale e iperidrosi palmo-plantare. Effettuata TAC torace (bronchiectasie), Rx piedi (aspetto conico delle falangi) e mani (dismorfismi del ciuffo ungueale). Per il quadro di osteoartropatia ipertrofica primaria, richiesta clinical exome sequencing per ricerca di mutazioni nel gene HPGD, che evidenziava una variante in omozigosi. Trattasi del primo caso descritto di osteoartropatia ipertrofica primitiva associato a malattia bronchiectasica.

Parole chiave: Bronchiectasie, osteoartropatia ipertrofica primaria, clubbing digitale, malattia genetica.

Summary: 11-year-old boy hospitalized for arthralgia, digital clubbing and palmar-plantar hyperhidrosis. Chest CT scan evidenced bronchiectasis; X-ray of the feet showed conical aspect of the phalanges; X-ray of the hands demonstrated dysmorphism of the nail tuft. A clinical exome sequencing analysis was requested to search for mutations in the HPGD gene; a variant in homozygosity was founded. This is the first reported case of primary hypertrophic osteoarthropathy associated with bronchiectasis disease.

Keywords: bronchiectasis, primary hypertrophic osteoarthropathy, digital clubbing, genetic disease.

CASO CLINICO

B.F. è un bambino di 11 anni giunto a ricovero c/o la nostra U.O. per una storia di artralgie persistenti. Sin dalle prime epoche di vita riscontro di clubbing digitale e di significativa iperidrosi palmo-plantare. Ricoverato all'età di 6 anni c/o l'UO di Malattie Metaboliche e Genetiche del nostro nosocomio ove veniva sottoposto ad esami ematochimici di routine, oltre ad un'ecografia addominale, consulenza neurologica, fundus oculi ed elettroencefalogramma risultati nella norma. Veniva altresì sottoposto ad una radiografia del carpo ("ipoplasia delle falangi distali con aspetto a bacchetta di tamburo") e a consulenza dermatologica che concludeva per "iperidrosi palmo plantare associata a pachidermia di mani e piedi, più pronunciata alle estremità, iperlassità palmare e plantare e delle articolazioni delle mani". Per cui veniva eseguita una consulenza genetica che escludeva le sindromi di Marfan e di Ehlers Danlos.

Dall'età di 10 anni riferite artromialgie a livello degli arti inferiori, specie a livello di ginocchia e caviglie, presenti prevalentemente al mattino al risveglio. Il paziente veniva dunque sottoposto a tampone faringeo risultato positivo per streptococco beta emolitico di gruppo A, motivo per il quale veniva avviata terapia con amoxicillina con regressione della sintomatologia algica. Dopo sette mesi riferita ricomparsa delle artralgie a carico degli arti inferiori per cui veniva ricoverato c/o la nostra UO per ulteriori accertamenti. All'ingresso in reparto, il paziente si presentava in buone condizioni generali con obiettività cardiorespiratoria nella norma; evidenza di aspetto slargato a spatola delle falangi di tutte le dita delle mani e piedi con accenno alla convessità delle unghie. Durante la degenza si effettuava TAC torace senza mezzo di contrasto con riscontro di bronchiectasie del segmento mediale del lobo medio e posteriore dell'inferiore del polmone destro; esiti fibrotici al segmento apicale del superiore; e al polmone sinistro bronchiectasie del segmento apico-dorsale del lobo superiore, posteriore dell'inferiore ed alla lingua con esiti fibrotici bilaterali (Figura 1).

Veniva pertanto avviato screening diagnostico per la patologia bronchiectasica: spirometria (FVC 93%, FEV1 107%, FEF 25/75 L/min 123%, test di broncoreversibilità con salbutamolo negativo), test del sudore (Cl 22 mEq/L), FeNO nasale (narice destra 1286 ppb; narice sinistra 1706 ppb) ed esame ultrastrutturale delle ciglia (normale assetto dei microtubuli, dei braccetti di dineina e dei radial spokes), dosaggio di alfa1-antitripsina, DLCO, saturimetria notturna, EGA arterioso, valutazione ORL risultati tutti nella norma.

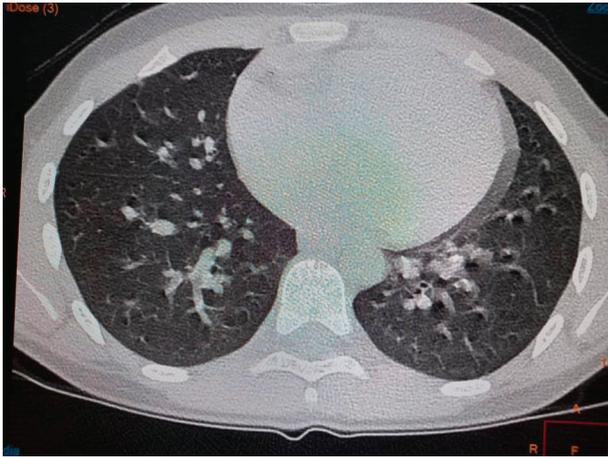


Fig. 1: Polmone destro: Bronchiectasie del segmento mediale del lobo medio e posteriore dell'inferiore. Polmone sinistro: Bronchiectasie del segmento apico-dorsale del lobo superiore, posteriore dell'inferiore ed alla lingula.

Right lung: Bronchiectasis of the medial segment of middle lobe and posterior segment of the inferior lobe. Left lung: Bronchiectasis of the apico-dorsal segment of the upper lobe, posterior segment of the inferior lobe and lingula.

DISCUSSIONE

L'osteopatia ipertrofica (HOA) consiste nella presenza di clubbing digitale, aumento dell'attività periostale delle ossa lunghe, artralgie e versamento articolare ed è caratterizzata da anormale proliferazione di cute, tessuti molli e tessuto osseo delle estremità (1, 2). Si differenzia in base all'eziopatogenesi in una forma primitiva e una secondaria. Le forme primaria e secondaria presentano caratteristiche cliniche simili, suggerendone quindi una eziopatogenesi comune.

La forma secondaria, detta anche osteopatia polmonare ipertrofica, sindrome di Marie-Bamberger o acropachia (SHO, Secondary hypertrophic osteoarthropathy), correla prevalentemente con patologie di natura neoplastica (carcinoma broncogeno, mesotelioma pleurico, colangiocarcinoma, linfoma di Hodking) (3) o condizioni non neoplastiche quali fibrosi cistica, colangite sclerosante, la cirrosi portale (2), patologie polmonari (mesotelioma, carcinoma broncogeno, bronchiectasie), cardiopatie congenite cianogene e patologie gastrointestinali (malattie infiammatorie intestinali). Tra le forme secondarie non neoplastiche la più comune è quella associata alla fibrosi cistica (FC), e per la quale viene segnalata una prevalenza pari al 2-7% dei pazienti (4).

La forma primitiva (PHO, Primary hypertrophic osteoarthropathy, ORPHA:248095) è anche nota come pachidermoperiostosi o sindrome di Touraine-Solente-Golè, geneticamente e clinicamente eterogenea, caratterizzata da ippocratismo digitale, osteopatia, pachidermia variabile, ritardo nella chiusura delle fontanelle e cardiopatia. La prevalenza della PHO non è nota. L'età di esordio della malattia è bifasico, con un picco d'esordio nel primo anno di vita ed un secondo picco durante la pubertà con maggiore prevalenza nel sesso maschile (5).

È una rara malattia a trasmissione autosomica recessiva. Il fenotipo PHO è associato a mutazione in due geni. Il gene primariamente implicato è HPGD e codifica per la 15-idrossiprostaglandina deidrogenasi, enzima responsabile della degradazione delle prostaglandine anche nei vasi polmonari (6, 7), mappato sul cromosoma 4q34.1 (MIM 601688); il secondo gene descritto è SLCO2A1 (Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 2A1), codificante per una proteina trasportatrice delle prostaglandine è map-

Alla luce del quadro bronchiectasico riscontrato alla TAC, in assenza di correlato clinico, si avviava fisioterapia respiratoria con PEEP-mask, soprassedendo alla terapia farmacologica. Il paziente veniva inoltre sottoposto a valutazione cardiologica comprensiva di ecocardiogramma ed ecografia addominale (entrambi nella norma) e radiografia dei piedi (aspetto conico di alcune falangi distali di ambedue i piedi) e mani (aspetto lievemente dismorfo del ciuffo ungueale del II e del V dito di ambedue le mani) (Figura 2). In considerazione del quadro di osteopatia ipertrofica primaria, già evidente sin dai primi mesi di vita, veniva richiesta l'analisi CES (clinical exome sequencing) per ricerca di mutazioni nel gene HPGD (15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase), che evidenziava una variante esonica in omozigosi nel gene HPGD (NM_000860.6) c.299G>A. Tale mutazione (mutazione framshift) determina la precoce interruzione della trascrizione della proteina p.Trp100Ter.



Fig. 2: Aspetto lievemente dismorfo del ciuffo ungueale del II e del V dito di ambedue le mani.

Slightly dysmorphic aspect of the nail tuft of the second and fifth fingers of both hands.

pato sul cromosoma 3q22.1-3q22.2 (MIM 601460). Entrambi i geni HPGD e SLCO2A1 sono responsabili della degradazione della prostaglandina E2 (PGE2) (8). La mutazione del gene HPGD determina un inadeguato metabolismo della PGE2 provocandone l'accumulo. L'accumulo di PGE2 induce la trascrizione del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) negli osteoblasti, stimolando quindi la deposizione ossea e l'attivazione delle cellule endoteliali, promuovendone la neoangiogenesi locale (1). VEGF stimola la neoangiogenesi, aumenta la permeabilità capillare, promuove la stimolazione e la migrazione degli osteoblasti, la neoformazione di osso e l'edema, tutti caratteristici della HOA.

L'associazione tra malattia bronchiectasica ed osteoartropatia ipertrofica è rara. In letteratura sono stati descritti casi di pazienti (9, 10) affetti da malattia bronchiectasica non-FC e PHO secondaria, i quali presentavano episodi ricorrenti di poliartralgia in corso di riacutizzazioni di infezioni polmonari. In questi pazienti, il trattamento antibiotico per via endovenosa avviato in corso di riacutizzazioni polmonari si associava ad un miglioramento della sintomatologia articolare.

La vascolarizzazione abnorme, l'ipossia, l'infiammazione cronica determinano la stimolazione e il rilascio di VEGF. Nelle forme secondarie l'eliminazione della causa sottostante, come la neoplasia polmonare o la correzione della cardiopatia provocano un drastico calo dei livelli di VEGF, nonché la risoluzione delle deformità ossee. Il management della forma primaria si basa sull'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (etoricoxib), steroidi, bifosfonati (pamidronato), infliximab per i sintomi reumatologici; beta-bloccanti e glicopirrolato sono stati proposti per la correzione dell'iperidrosi (11).

CONCLUSIONI

La variante del gene HPGD descritta (c.299G>A) ritrovata nel nostro paziente non è riportata nei principali database ed è stata interpretata come patogenetica in base ai seguenti criteri: null variant, assente nei database di frequenza allelica nelle popolazioni (ExAC, gnomAD), predetta in silico come patogenetica ed elementi fenotipici sovrapponibili. Le varianti patogenetiche nel gene HPGD sono in genere associate ad Osteoartropatia ipertrofica primaria (PHOAR1n OMIM #2591000) a trasmissione autosomica recessiva. Inoltre, l'analisi di segregazione mediante sequenziamento Sanger ha dimostrato l'origine biparentale della mutazione, in quanto entrambi i genitori sono portatori di tale variante in eterozigosi.

Il nostro è il primo caso descritto di osteoartropatia ipertrofica primitiva (a trasmissione autosomica recessiva associato alla suddetta nuova variante genica) fenotipicamente associato a malattia bronchiectasica silente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Callemeyn J., et al. *Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: insights in diagnosis, pathophysiology, and clinical significance*. Acta Clin. Belg. 2016; 71(3):123-30.
- (2) Pineda C., et al. *Hypertrophic osteoarthropathy: what a rheumatologist should know about this uncommon condition*. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2016; 39(2):383-400.
- (3) Meyer HJ., et al. *Secondary hypertrophic osteoarthropathy caused by non-pleural or pulmonary tumors*. Medicine (Baltimore). 2017; 96:36-42.
- (4) Botton E., et al. *Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis*. Joint Bone Spine. 2003; 70 (5):327-335.
- (5) Izumi M., et al. *Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer*. Respirology. 2010; 15(5):809-12.
- (6) Yuan L., et al. *A common mutation and a novel mutation in the HPGD gene in nine patients with primary hypertrophic osteoarthropathy*. Calcif. Tissue Int. 2015; 97 (4): 336-342.
- (7) Erken E., et al. *A novel recessive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase mutation in a family with primary hypertrophic osteoarthropathy*. Modern Rheumatology. 2015; 25 (2): 315-321.
- (8) Khan AK., et al. *A novel mutation in the HPGD gene causing primary hypertrophic osteoarthropathy with digital clubbing in a Pakistani family*. Annals of Human Genetics. 2018; 82(3):171-176.
- (9) Ozcay F., et al. *Relapsing hypertrophic osteoarthropathy in a child with bronchiectasis*. Indian Pediatr. 2002, 39(12):1152-1156.
- (10) Tekiteki A., et al. *Recurrent hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in an adult with bronchiectasis*. Respirology Case Reports. 2020; 8 (6):e00602.
- (11) Rostom H., et al. *A case of primary hypertrophic osteoarthropathy: Management considerations*. Int. J. Rheum. Dis. 2019; 22(11): 2080-2081.

Insufficienza respiratoria nel neonato a termine: quando la causa è nel DNA

Respiratory failure in full-term newborns: when the cause is in the DNA

Giulia Roberto^{1*}, Liesbeth Duijts², Sanne F. Kloosterman²

¹ Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

² Department of Pediatrics, division of Respiratory Medicine and Allergology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

* primo autore

Corrispondenza: Giulia Roberto **e-mail:** giulia.roberto01@universitadipavia.it

Riassunto: Le mutazioni del gene ABCA3 (ATP-binding cassette protein A3) responsabili delle interstizio-patie polmonari pediatriche sono state associate a distress respiratorio neonatale. La clinica dipende dal tipo di mutazione. Riportiamo il caso clinico di un neonato a termine con una mutazione letale di ABCA3, non migliorato con le cure ad oggi disponibili. Studi randomizzati e prospettici dei diversi approcci terapeutici possono modificare la prognosi della malattia e ottenere un trattamento condiviso.

Parole chiave: chILD, surfattante, TC toracica, trapianto polmonare, genetica.

Summary: ABCA3 (ATP-binding cassette protein A3) gene mutations causing pediatric interstitial lung disease, have been associated with neonatal respiratory distress. The clinical manifestations depend on the underlying mutations. We report a clinical case of a term-newborn with a lethal mutation of ABCA3 who didn't improve despite the current therapies. Randomized and prospective studies of the different therapeutic approaches may change prognosis of this disease and obtain a unique treatment.

Keywords: child, surfactant, chest CT, lung transplantation, genetics.

CASO CLINICO

N. è nata a termine con taglio cesareo per difficoltosa espulsione durante il parto, dopo gravidanza non complicata e in assenza di fattori di rischio materno per infezione. Peso alla nascita adeguato all'età gestazionale, punteggio Apgar 9-10. Da sottolineare la consanguineità dei genitori, originari del Marocco. Circa tre ore dopo la nascita, comparsa di segni di distress respiratorio quali tachipnea e gemiti persistenti, per cui è stato avviato supporto respiratorio non invasivo con HFNC (High Flow Nasal Cannula). La radiografia del torace in seconda giornata di vita ha mostrato un aumento simmetrico e diffuso della trama interstiziale. A causa di una sospetta infezione perinatale sono stati eseguiti test microbiologici (emocoltura e pannello virale) ed è stata avviata una doppia terapia antibiotica, interrotta dopo 48 ore una volta esclusa la causa infettiva del quadro. In diagnosi differenziale, è stata inoltre esclusa un'origine cardiaca del distress respiratorio, in assenza di una differenza di saturazione pre e post-dut-tale, con reperti di normalità all'ecocardiografia e all'elettrocardiogramma. La dinamica respiratoria è peggiorata ulteriormente sei giorni dopo la nascita e l'alto sospetto clinico di una chILD (children's

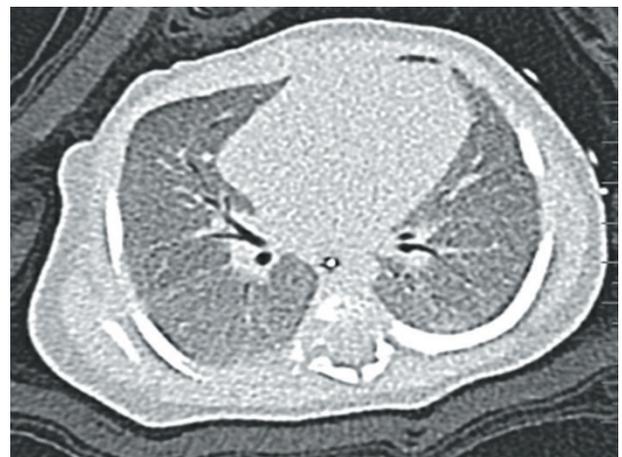
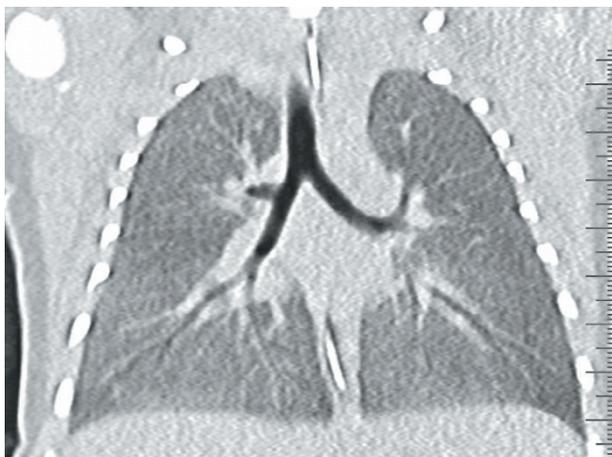


Fig. 1- 2: TC torace a sei giorni di vita. *Chest CT at 6 days of age.*

Interstitial Lung Disease, malattia interstiziale polmonare infantile) ha guidato le successive indagini diagnostiche. È stata eseguita una TC del torace (Figura 1-2) che ha mostrato un pattern caratteristico con anomalie diffuse del parenchima a vetro smerigliato e un pattern interstiziale reticolare in entrambi i polmoni (altamente indicativo di carenza congenita di surfattante).

È stata avviata una terapia con prednisolone (2 mg/kg) e idrossiclorochina (8 mg/kg). Successivamente è stata aggiunta l'azitromicina (10 mg/kg per tre volte a settimana). L'analisi completa dell'esoma (WES, Whole Exome Sequencing) ha identificato la variante patogena c.4681C> T in omozigosi nel gene ABCA3, quale causa di deficit congenito di surfattante. Nelle settimane seguenti il sistema HFNC non è mai stato interrotto con raggiungimento del supporto respiratorio massimale a 45 giorni di vita (flusso pari a 8 litri/minuto, FiO2 pari a 1.0). Data la prognosi sfavorevole correlata a queste specifiche mutazioni riportate in letteratura e lo stato critico della paziente, è stato proseguito un trattamento (di supporto) di tipo palliativo. La piccola è deceduta a 11 settimane di vita.

DISCUSSIONE

I disordini genetici della produzione di surfattante includono i deficit della proteina B (SP-B), proteina C (SP-C) e di ABCA3 (1). In particolare, la proteina ABCA3 è codificata da un gene situato sul braccio corto del cromosoma 16 contenente 33 esoni a trasmissione autosomica recessiva. La sua funzione è quella di trasportare fosfolipidi importanti per la biogenesi dei corpi lamellari, una forma di immagazzinamento del surfattante (2). Le conseguenze cliniche della mutazione di questo gene sono differenti e possono causare quadri di diversa gravità, dal distress respiratorio neonatale severo alle interstizio-patie polmonari con esordio successivo alla prima infanzia (3). Il caso clinico illustrato descrive una forma di insufficienza respiratoria neonatale a prognosi infausta, secondaria a mutazione del gene ABCA3 (OMIM 601615). In particolare, la variante c.4681C>T determina un codone di stop prematuro ed è stata precedentemente descritta in letteratura in sette pazienti, deceduti entro i primi cinque mesi di vita (4, 5). In letteratura sono riportate più di duecento mutazioni del gene ABCA3 con una forte correlazione genotipo-fenotipo. Come dimostrato da Wambach et al. (2014) le mutazioni *frameshift* e *nonsense* sono predittive di presentazione neonatale ed esito infausto, mentre le mutazioni *missense*, *splicing* e con inserzioni/delezioni non sono associate in modo prevedibile all'età di presentazione né alla prognosi. Infatti, non tutti i pazienti affetti da tale mutazione vanno incontro ad una forma ingravesciente di insufficienza respiratoria neonatale. Una presentazione meno severa è dovuta alla presenza della funzione residua di ABCA3, che dal punto di vista clinico può causare sintomi aspecifici suggestivi di una chILD (quali dispnea, tosse non produttiva, crepitazioni, clubbing e arresto della crescita) (1). Per i diversi quadri clinici che possono derivare dalla mutazione di ABCA3, Matsumura *et al.* hanno classificato tale mutazione in due tipi: tipo I con un'alterazione ed un blocco del traffico intracellulare; tipo II con l'azione di idrolisi-ATP dipendente di ABCA3 conservata ma ridotta (6). Le forme cliniche più severe sembrano essere secondarie a mutazioni omozigoti di tipo I o eterozigoti di tipo I-II: alla luce di tali considerazioni, la variante in omozigosi c.4681C>T (Arg 1561 Stop) riscontrata nella nostra paziente può quindi essere considerata di tipo I. La diagnosi differenziale di fronte ad un neonato a termine con distress respiratorio severo non è affatto semplice e comprende numerose ed eterogenee condizioni: infezioni congenite e acquisite, cardiopatie, diabete gestazionale materno, aspirazione di meconio, malattie metaboliche, fibrosi cistica, malformazioni polmonari, discinesia ciliare primitiva, chILD. In particolare, nel grande capitolo delle chILD, le due categorie da prendere in considerazione sono le forme caratteristiche dei primi due anni di vita (displasia alveolo-capillare, PIG-glicogenosi polmonare interstiziale, NEHI-iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia, linfoangectasia polmonare congenita) e le forme secondarie a deficit di surfattante (SP-B, SP-C, ABCA3). Il sospetto diagnostico per una sindrome da deficit di surfattante nasce di fronte ad alterazioni diffuse all'imaging polmonare accanto ad una storia familiare suggestiva per pneumopatia cronica o in caso di consanguineità. Per un corretto iter diagnostico è fondamentale eseguire una TC del torace, che pur non potendo in questo caso definire da sola la diagnosi può esserne di supporto. L'alterazione diffusa e bilaterale del parenchima polmonare a vetro smerigliato ("ground-glass"), l'ispessimento della trama interstiziale e la presenza di piccole cisti polmonari contenenti aria sono i reperti TC caratteristici di queste sindromi. La ricerca di mutazioni dei geni SFTPB, SFTPC, ABCA3 e dei geni Nkx-2.1 e FOXF1 (questi ultimi da ricercare rispettivamente in presenza di distress respiratorio severo, ipotonia ed ipotiroidismo congenito e insufficienza respiratoria associata a ipertensione polmonare refrattaria) permette di raggiungere la diagnosi (7). In caso di mancata diagnosi genetica, il passo successivo suggerisce l'esecuzione di una

biopsia polmonare per l'esame istologico. Non esistono ad oggi protocolli specifici per il trattamento dei pazienti con deficit di surfattante. Le strategie terapeutiche si basano sui farmaci utilizzati per le chILD (8). I corticosteroidi sono i farmaci di prima scelta (prednisone 1-2 mg/kg, metilprednisolone 10-30 mg/kg in base alla severità di malattia), seguita dall'idrossiclorochina (6,5-10 mg/kg). La scelta tra questi due farmaci dipende da diversi fattori, quali la gravità di malattia e l'esperienza del singolo centro ospedaliero; si può inoltre considerare la loro associazione in caso di mancata risposta clinica. Un'altra categoria di farmaci utilizzata in aggiunta a quelli sopracitati sono i macrolidi a dose profilattica per la loro azione antinfiammatoria e la capacità di accumularsi nelle cellule epiteliali e nei fagociti (9). Nel caso della mutazione di ABCA3, risultati favorevoli sono stati riscontrati nei casi con funzione residua del gene (10). È stata dimostrata l'efficacia dei corticosteroidi in vitro grazie alla loro capacità di aumentare l'espressione di ABCA3. Accanto ad esempi di pazienti con mutazioni di ABCA3 che abbiano risposto alle cure, si trovano anche casi di deterioramento clinico (11). Questo è il caso della nostra paziente, in cui la combinazione dei tre farmaci somministrati (corticosteroidi, azitromicina, idrossiclorochina) non ha interrotto o per lo meno attenuato il danno polmonare. Il trapianto di polmone rappresenta oggi il trattamento di scelta per le malattie polmonari pediatriche allo stadio terminale. I trapianti polmonari sotto l'anno di vita rappresentano meno del 5% del totale e i pochi centri esperti si trovano soprattutto in Nord America (1). L'indicazione principale è rappresentata dall'ipertensione polmonare (38%), seguita dal deficit di surfattante (21%). Il trapianto di polmone rimane quindi l'unica reale possibilità per poter prolungare la sopravvivenza dei pazienti con mutazione di ABCA3, nonostante il basso numero di casi riportati in letteratura (12). È associato a numerose complicanze a lungo termine e ad un'alta mortalità post-trapianto; questi fattori possono contribuire alla decisione dei genitori di non eseguire il trapianto polmonare in circa il 50% dei casi (13). La prognosi di sopravvivenza a 5 anni nei bambini con deficit di surfattante sottoposti a trapianto polmonare è circa del 50% (14). L'alto tasso di mortalità, le complicanze post-trapianto e la scarsa disponibilità di donatori d'organo rendono il trapianto di polmone nella prima infanzia una strada difficilmente percorribile nella realtà clinica (15). Le terapie per queste malattie polmonari monogeniche rimangono quindi limitate e poco specifiche. Nuove opportunità per il futuro di questi pazienti potrebbero nascere dall'utilizzo della terapia genica. Vettori non virali e virali hanno dato risultati positivi nel campo del trasferimento genico polmonare (16). In studi preclinici sono stati generati modelli murini per ciascun deficit di surfattante dimostrando che i topi knockout SP-B sviluppavano grave distress respiratorio e morivano entro poche ore dalla nascita, mentre con il ripristino di SP-B attraverso vettori adeno-associati la loro sopravvivenza migliorava. I topi knockout ABCA3 hanno un risultato simile ai topi knockout SP-B e non sopravvivono (17). Il principale obiettivo della terapia genica per le malattie con perdita di funzione sarebbe quello di esprimere il gene ABCA3 a livelli fisiologici all'interno degli pneumociti (18).

CONCLUSIONE

Il decorso clinico dei pazienti con mutazioni del gene ABCA3 è molto eterogeneo. Le mutazioni di ABCA3 rappresentano una rara diagnosi differenziale di distress respiratorio nel neonato. Sebbene attualmente non esista una terapia specifica, una diagnosi corretta e precoce è essenziale per una consulenza mirata poiché la malattia è ereditata in modo autosomico recessivo. Inoltre, nei bambini più grandi con tale mutazione è possibile evitare test diagnostici non necessari e morbilità risultanti da una diagnosi tardiva. È necessario che le strategie terapeutiche per le malattie polmonari interstiziali in età pediatrica vengano randomizzate e controllate per ottenere linee guida condivise. Ciò porterebbe così a maggiori conoscenze sull'efficacia degli interventi farmacologici in questa rara patologia con fenotipi estremamente variabili.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Moore GP., et al. *Novel mutation in ABCA3 resulting in fatal congenital surfactant deficiency in two siblings*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014;189(6):750-2.
- (2) ERS handbook. *Paediatric Respiratory Medicine*. 2nd Edition. 2021.
- (3) Bullard JE., et al. *ABCA3 deficiency: neonatal respiratory failure and interstitial lung disease*. Semin. Perinatol. 2006;30(6):327-34.
- (4) Winter J., et al. *Neonatal respiratory insufficiency caused by an (homozygous) ABCA3-stop mutation: a systematic evaluation of therapeutic options*. Klin. Padiatr. 2014;226(2):53-8.
- (5) Kröner C., et al. *Lung disease caused by ABCA3 mutations*. Thorax. 2017; 72:213-220.
- (6) Matsumura Y., et al. *Characterization and classification of ATP-binding cassette transporter ABCA3 mutants in fatal surfactant deficiency*. J. Biol. Chem. 2006; 281: 34503–34514.
- (7) Kurland G., et al. *ATS Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 188(3): 376-94.
- (8) Clement A., et al. *Interstitial lung diseases in children*. Orphanet J. Rare Dis. 2010; 5: 22.
- (9) Cho JG., et al. *ABCA3 deficiency from birth to adulthood presenting as paediatric interstitial lung disease*. Respirol Case Rep. 2020; 8(7): e00633.
- (10) Clement A., et al. *Dramatic Improvement by Macrolides in Surfactant Deficiency with ABCA3 Mutation*. In: San Diego Convention Center: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 79:A3011
- (11) Ciantelli M., et al. *Fatal respiratory failure in a full-term newborn with two ABCA3 gene mutations: a case report*. J. Perinatol. 2011; 31: 70–72.
- (12) Faro A., et al. *Lung Transplantation for Inherited Disorders of Surfactant Metabolism*. Neo Reviews. 2008; 9: e468–e476.
- (13) Werner R., et al. *Pediatric lung transplantation as standard of care*. Clin. Transplant. 2021;35(1): e14126.
- (14) Eldridge WB., et al. *Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism*. J. Pediatr. 2017;184: 157-164.e2.
- (15) Hamvas A. *Evaluation and management of inherited disorders of surfactant metabolism*. Chin. Med. J. (Engl) 2010; 123: 2943–2947.
- (16) Tu G., et al. *Non- Replicating Epstein-Barr Virus-Based Plasmids Extend Gene Expression and Can Improve Gene Therapy In Vivo*. J. Biol. Chem. 2000; 275, 30408–30416.
- (17) Ban N., et al. *ABCA3 as a lipid transporter in pulmonary surfactant biogenesis*. J. Biol. Chem. 2007;282(13):9628-9634.
- (18) Cooney AL., et al. *Gene Therapy Potential for Genetic Disorders of Surfactant Dysfunction*. Front. Genome Ed. 2022; 3: 785829.

Anticorpi monoclonali nel trattamento del COVID-19 pediatrico: stato dell'arte

State-of-the-art of monoclonal antibodies for the treatment of COVID-19 in children

Giuseppe Fabio Parisi*, Sara Manti, Maria Papale, Manuela Lo Bianco, Santiago Presti, Salvatore Leonardi[&]

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

* primo autore; & autore senior

Corrispondenza: Giuseppe Fabio Parisi **e-mail:** gf.parisi@policlinico.unict.it

Riassunto: Il decorso del COVID-19 nei bambini e negli adolescenti è nella maggior parte dei casi caratterizzato da sintomi lievi. Tuttavia, in presenza di comorbidità o fattori di rischio, è possibile una evoluzione verso forme gravi di malattia. In questo articolo di aggiornamento verranno discusse le indicazioni all'impiego degli anticorpi monoclonali in età pediatrica.

Parole chiave: COVID-19, bambini, adolescenti, terapia, anticorpi monoclonali.

Summary: *The course of COVID-19 in children and adolescents is typically mild. However, in patients with medical comorbidities or risk factors, an evolution to severe forms of the disease is possible. In this article the indications for the use of monoclonal antibodies in pediatric age will be discussed.*

Keywords: COVID-19, children, adolescents, treatment, monoclonal antibodies.

INTRODUZIONE

L'infezione da SARS-CoV-2 ha colpito nel mondo più di mezzo miliardo di individui, causando circa 6.5 milioni di decessi. In Italia, l'infezione è stata contratta da quasi 17 milioni di persone con circa 165.000 deceduti (<https://covid19.who.int/>). Dai dati attuali, quasi il 40% dei bambini di età compresa tra 0 e 12 anni risulta aver contratto il COVID-19 (<https://covid19.infn.it/iss/>).

Dopo più di due anni di pandemia, le evidenze preliminari che vedevano i bambini colpiti da manifestazioni cliniche meno gravi di malattia rispetto agli adulti sono state confermate (1-4). Tuttavia, anche in età pediatrica è possibile documentare forme gravi di malattia e sequele a distanza dall'infezione primaria che vengono racchiuse sotto il termine di long-COVID (5-7). Per questo motivo, anche in ambito pediatrico sono state implementate le possibilità terapeutiche con l'utilizzo degli anticorpi monoclonali, già ampiamente utilizzati negli adulti a rischio di complicanze gravi da COVID-19. Nello specifico, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha recentemente approvato dapprima l'utilizzo di due associazioni di anticorpi monoclonali (bamlanivimab + etesevimab; casirivimab + imdevimab) e successivamente anche di sotrovimab in pazienti di età superiore ai 12 anni con malattia lieve-moderata e la presenza di fattori di rischio per evoluzione grave (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>; Tabella 1). L'oggetto di questo articolo su tema di aggiornamento sarà la discussione delle indicazioni all'impiego degli anticorpi monoclonali in età pediatrica, prendendo spunto dalla recente consensus italiana inter-societaria pubblicata con lo scopo di implementare ed uniformare le indicazioni alla prescrizione di tali farmaci nella popolazione pediatrica (8).

BAMLANIVIMAB + ETESIMAB

Bamlanivimab (LY-CoV555) è un anticorpo monoclonale IgG1κ umano neutralizzante la proteina spike di SARS-CoV-2. Esso è stato ottenuto da un campione di sangue di uno dei primi pazienti statunitensi guarito dal COVID-19. I primi trial clinici hanno dimostrato che questo anticorpo era efficace in termini di riduzione del tasso di ricovero ospedaliero e i successivi studi randomizzati di fase due/tre hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della carica virale nei pazienti infetti a cui veniva somministrato il farmaco rispetto a quelli trattati con placebo (9). Successivamente, bamlanivimab è stato potenziato con etesevimab, altro anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG1κ neutralizzante la proteina spike del SARS-CoV-2, con sostituzioni amminoacidiche nella regione Fc (L234A, L235A) per ridurre la funzione effettrice. Ulteriori studi hanno mostrato che tale combinazione determinerebbe un ulteriore miglioramento nella velocità di riduzione della carica virale nel tempo (9, 10).

L'associazione degli anticorpi monoclonali bamlanivimab-etesevimab per il trattamento di COVID-19 non ha ancora ricevuto l'approvazione della Commissione europea. In Italia è stata autorizzata in via temporanea con Decreto del Ministro della Salute del 6 febbraio 2021 e con Decreto del Ministro della Salute del 12 luglio 2021. Il farmaco è indicato per il trattamento del COVID-19 lieve o moderato, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 grave. La dose raccomandata è una singola infusione endovenosa di 700 mg di bamlanivimab (1 flaconcino) e 1 400 mg di etesevimab (2 flaconcini) somministrata il più precocemente possibile dall'esito positivo del test per SARS-CoV-2 e comunque entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>). È bene segnalare che a gennaio 2022 l'FDA ha deciso di limitare le autorizzazioni alla somministrazione di questa associazione in quanto poco efficace nei confronti delle nuove varianti, come Omicron (<https://www.fda.gov/>).

CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB

Casirivimab e imdevimab sono due anticorpi monoclonali IgG1 umani ricombinanti, anch'essi neutralizzanti la proteina spike, prodotti mediante tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovaio di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO). Casirivimab+imdevimab è indicato per il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19 oppure anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2 (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>). Queste autorizzazioni si basano sui risultati di uno studio clinico randomizzato controllato con placebo che ha arruolato 275 pazienti che hanno riportato una riduzione della carica virale (11). Un altro studio retrospettivo di coorte ha arruolato 1392 pazienti e ha mostrato una riduzione dell'ospedalizzazione nei pazienti trattati con casirivimab-imdevimab rispetto ai controlli non trattati (12).

Il dosaggio in pazienti adulti e in pazienti adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg è di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab per i pazienti non ospedalizzati e di 1200 mg di casirivimab e 1200 mg di imdevimab per gli ospedalizzati in ossigenoterapia supplementare. Gli anticorpi vanno somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa o tramite iniezione sottocutanea (solo per la dose 600 mg + 600 mg). La somministrazione di casirivimab e imdevimab deve essere effettuata entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19 (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>).

SOTROVIMAB

Sotrovimab, precedentemente noto come VIR-7831, è un anticorpo monoclonale umano ingegnerizzato che neutralizza SARS-CoV-2 e molti altri sarbecovirus: i dati di uno studio multicentrico, in doppio cieco, di fase tre hanno dimostrato che Sotrovimab risulta in grado di ridurre il rischio di progressione della malattia (13). Sotrovimab è autorizzato per il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti, a partire dai 12 anni di età e con un peso corporeo di almeno 40 kg e la dose raccomandata è di 500 mg da infondere lentamente per via endovenosa in 30 minuti (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>). Il target di questo anticorpo è un epitopo altamente conservato di sarbecovirus e l'ipotesi alla base del suo utilizzo è che questo possa essere efficace anche verso potenziali varianti di SARS-CoV-2, compresa Omicron (13). Tuttavia, è da notare come nel maggio 2022 l'FDA abbia deciso di sospendere l'autorizzazione all'impiego di Sotrovimab in quanto non sembrerebbe essere confermata la sua efficacia nei confronti della sottovariante di Omicron BA.2, la cui prevalenza è progressivamente e molto rapidamente aumentata anche negli Stati Uniti (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>).

ALTRI ANTICORPI MONOCLONALI

I cambiamenti nell'epidemiologia di SARS-CoV-2, compreso l'emergere di varianti e sottovarianti distinte del virus, continuano ad alterare anche il panorama delle opzioni terapeutiche disponibili. A seguito della diffusione della sottovariante di Omicron BA.2, l'American Academy of Pediatrics (AAP)

ha dovuto rivedere le indicazioni all'impiego degli anticorpi monoclonali in quanto Sotrovimab, che sembrava l'unico efficace nei confronti di Omicron BA.1, non sarebbe attivo contro Omicron BA.2 (<https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/outpatient-covid-19-management-strategies-in-children-and-adolescents/>). In questo contesto, nuovi anticorpi monoclonali come bebtelovimab e l'associazione tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) manterrebbero l'attività neutralizzante contro le sottovarianti SARS-CoV-2 Omicron attualmente in circolazione, compresa la BA.2. Bebtelovimab è un anticorpo monoclonale umano neutralizzante la proteina spike di SARS-CoV-2 autorizzato dall'FDA per il trattamento delle forme lievi-moderate di COVID-19 nei bambini di età superiore ai 12 anni e peso superiore ai 40 kg che presentano un elevato rischio di evoluzione verso la malattia grave. Esso va somministrato per via endovenosa alla dose di 175 mg entro 7 giorni dall'inizio dei sintomi (<https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/outpatient-covid-19-management-strategies-in-children-and-adolescents/>). Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) è, invece, un'associazione di due anticorpi monoclonali anti spike impiegata per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 12 anni con grave stato di compromissione del sistema immunitario che inficia la risposta al vaccino (o in presenza di controindicazioni alla vaccinazione) associato ad un controllo sierologico completamente negativo (anticorpi IgG anti-Spike negativi). L'EMA ha recentemente autorizzato tale combinazione che viene somministrata tramite due iniezioni intramuscolari effettuate nella stessa seduta consentendo una protezione che dura circa 6 mesi (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/evusheld-e-par-medicine-overview_it.pdf).

CATEGORIE DI PAZIENTI A RISCHIO

Nel documento italiano di consensus inter-societaria vengono proposte alcune condizioni patologiche che, se presenti, rendono i pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali (8). Esse sono:

- **Obesità:** definita come BMI $\geq 95^{\circ}$ percentile per età e sesso (tabelle OMS), è uno dei più importanti fattori di rischio per la progressione verso forme gravi di malattia (14).
- **Emoglobinopatie:** i pazienti con anemia falciforme presentano disfunzioni immunologiche secondarie alla asplenia funzionale ed un aumentato rischio trombotico. Inoltre, vengono incluse tra le categorie a rischio anche i pazienti affetti da talassemia major o intermedia, indipendentemente dal valore di emoglobina, comorbidità o sovraccarico di ferro.
- **Trombofilia ereditaria o acquisita.**
- **Pazienti oncoematologici con linfopenia ($< 300/\text{mmc}$), neutropenia ($< 500/\text{mmc}$), sottoposti a trattamenti ad alta intensità (leucemia mieloide acuta, fase di induzione e reinduzione per quelli con leucemia linfoblastica acuta, linfoma non Hodgkin, trapiantati di cellule staminali ematopoietiche con finestra a rischio di 30 giorni se trapianto autologo, 100 giorni se allogenico).**
- **Trapiantati di organi solidi o cellule staminali ematopoietiche**
- **Malattie cardiache congenite o acquisite:** tra le cardiopatie ad elevato rischio vengono incluse il ventricolo singolo o i bambini sottoposti a intervento di Fontan, gravi valvulopatie, cianosi cronica ($\text{SpO}_2 < 85\%$), grave disfunzione ventricolare, cardiomiopatie terapia-dipendenti, ipertensione polmonare in trattamento, cardiopatie congenite associate a significative comorbidità (insufficienza renale cronica o patologie polmonari croniche).
- **Malattie polmonari croniche ostruttive o restrittive che richiedono terapia quotidiana o farmaci biologici:** sono incluse in questa categoria l'asma grave o non controllato dipendente da terapia specifica con farmaci biologici o steroidi orali per il controllo dei sintomi, la fibrosi cistica con insufficienza respiratoria da moderata a grave e BMI ridotto, i trapiantati e la graft versus host disease cronica, la fibrosi polmonare, la bronchiolite obliterante, la displasia broncopulmonare.
- **Pazienti con tracheostomia o gastrostomia.**
- **Malattie infiammatorie croniche intestinali:** questi pazienti non sembrerebbero avere un aumentato rischio di complicanze gravi tranne se sottoposti a terapia immunosoppressive (es. infliximab).
- **Immunodeficienze:** secondo la Società Europea per le Immunodeficienze, non vi sono evidenze che i pazienti con immunodeficienze abbiano un rischio aumentato di complicanze rispetto alla popolazione generale (15). Per questo motivo, le indicazioni all'utilizzo degli anticorpi monoclonali dipendono dal tipo di immunodeficienza e dall'eventuale presenza di comorbidità. Sono a basso rischio i deficit anticorpali minori (es, deficit di IgA), mentre sono a rischio più elevato le immunodeficienze gravi che necessitano di terapia sostitutiva. Per quanto riguarda le immunodeficienze acquisite, vie-

ne inclusa l'infezione da HIV se associata a bassa conta linfocitaria (linfociti CD4+ < 15% o < 200/mmc) o con gravi comorbidità, la chemioterapia (< 6 mesi dalla sospensione), il trapianto di cellule staminali ematopoietiche o trapianto d'organo solido e le terapie immunosoppressive protratte.

- Diabete: tale patologia rappresenta uno dei maggiori determinanti dell'evoluzione negativa del COVID-19 anche in età pediatrica (16). Per tale motivo, viene indicato il trattamento con anticorpi monoclonali per i pazienti con diabete mellito non controllato (HbA1c > 9% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche.
- Insufficienza renale cronica che richiede emodialisi o dialisi peritoneale.
- Malattie neurologiche, neuromuscolari o metaboliche: vengono escluse le epilessie, in quanto non associate ad un aumentato rischio di evoluzione grave di COVID-19, ed incluse le malattie neuromuscolari in cui vi sia disfunzione dei muscoli respiratori con capacità vitale forzata inferiore al 60% (soprattutto se associata a cifoscoliosi), disfagia con alterato meccanismo della tosse, ventilazione non-invasiva o tracheostomia, comorbidità (diabete, ipertensione, obesità), aumentato rischio di raddomiolisi in caso di febbre o digiuno protratto, concomitanti terapie immunosoppressive croniche (8).

Infine, nella consensus viene sottolineato che l'immunizzazione avvenuta tramite la vaccinazione anti SARS-CoV-2 o la pregressa malattia, non controindica l'impiego degli anticorpi monoclonali (8).

ANTICORPI MONOCLONALI NEI BAMBINI DI ETÀ INFERIORE AI 12 ANNI

Ad oggi, l'impiego degli anticorpi monoclonali non è consentito, se non in *off-label*, nei pazienti di età inferiore ai 12 anni oppure sotto i 40 kg di peso. Tuttavia, vi sono segnalazioni in letteratura del loro impiego anche in questa fascia d'età. Romani *et al.* hanno trattato 37 bambini di età compresa tra 24 giorni e 12 anni con anticorpi monoclonali (24 con casirivimab+imdevimab, 9 con banlanivimab+etesevimab, 4 con sotrovimab). I pazienti selezionati presentavano comorbidità tali da aumentare il rischio verso evoluzioni gravi di malattia (immunodeficienze, cardiopatie congenite, obesità, pneumopatie croniche, esiti di trapianto, insufficienza renale). Tutti i bambini sono stati trattati entro 5 giorni dall'inizio dei sintomi e in nessun caso sono stati riportati eventi avversi (17). In letteratura, sono evidenti altri case-report o case-series con esperienze simili (18-20).

RIFERIMENTI NORMATIVI

L'AIFA ha attivato da giorno 10/08/2021 la piattaforma web per la prescrizione dei farmaci bamlanivamb/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab. Le prescrizioni di anticorpi monoclonali relative alle indicazioni autorizzate dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica, scaricabile in formato .zip, dalla lista dei "Registri e PT attivi", raggiungibile dal box "Link correlati" (<https://www.aifa.gov.it/-/modifiche-registro-anticorpi-monoclonali-covid-19>).

Tab. 1: Indicazioni AIFA per l'impiego degli anticorpi monoclonali in pazienti di età superiore ai 12 anni con malattia lieve-moderata a recente insorgenza (< 10 giorni). (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>).
AIFA indications for the use of monoclonal antibodies in patients older than 12 years with mild-moderate recent onset disease (<10 days).

Body Mass Index (BMI) > 95° percentile per età e sesso
Soggetti cronicamente sottoposti a dialisi peritoneale o emodialisi per insufficienza renale cronica
Diabete mellito scompensato (HbA1c > 9% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
Immunodeficienze primitive e secondarie
Emoglobinopatie
Malattie vascolari cerebrali
Malattie neurodegenerative
Malattie polmonari croniche
Malattie epatiche croniche

CONCLUSIONI

Il COVID-19 pediatrico è generalmente caratterizzato da un'evoluzione favorevole ed una bassa incidenza di manifestazioni cliniche gravi. Tuttavia, alcune categorie di pazienti a rischio possono presentare una evoluzione clinica particolarmente complessa che può esitare in complicanze a lungo termine. In tal sen-

so, gli anticorpi monoclonali possono trovare impiego certamente nei pazienti di età superiore ai 12 anni e con peso superiore ai 40 kg inclusi nelle categorie a rischio e probabilmente anche nei bambini più piccoli, sebbene ancora il loro impiego sia *off-label*. Non si può non segnalare, tuttavia, che la diffusione delle varianti ha determinato una resistenza nei confronti di questi trattamenti. In tale contesto si inseriscono le recenti indicazioni dell'American Academy of Pediatrics (AAP) che suggeriscono che la scelta degli anticorpi monoclonali debba dipendere dalla predominante sottovariante di SARS-CoV-2 circolante.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ludvigsson J.F., *Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults*. Acta Paediatr. 2020; 109:1088-1095.
- (2) Zimmermann P., *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) Parisi G.F., et al. *COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management*. Front. Pediatr. 2020 Dec 14; 8: 616622.
- (4) Zhu F., Ang J.Y. *COVID-19 Infection in Children: Diagnosis and Management*. Curr. Infect. Dis. Rep. 2022; 24: 51-62.
- (5) Gatti E., et al. *Therapeutic Strategies for COVID-19 Lung Disease in Children*. Front. Pediatr. 2022 Mar 7; 10: 829521.
- (6) Piazza M., et al. *Long COVID-19 in Children: From the Pathogenesis to the Biologically Plausible Roots of the Syndrome*. Biomolecules. 2022; 12: 556.
- (7) Gupta M., et al. *Long COVID in Children and Adolescents*. Prim. Care Companion CNS Disord. 2022; 24: 21r03218.
- (8) Lanari M., et al. *Eligibility criteria for pediatric patients who may benefit from anti SARS-CoV-2 monoclonal antibody therapy administration: an Italian inter-society consensus statement*. Ital. J. Pediatr. 2022; 48: 7.
- (9) Dougan M., et al. *Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19*. N. Engl. J. Med. 2021; 385: 1382-1392.
- (10) Kreuzberger N., et al. *SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19*. Cochrane Database Syst. Rev. 2021; 9: CD013825.
- (11) Weinreich D.M., et al. *Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19*. N. Engl. J. Med. 2021; 384: 238-251.
- (12) Razonable R.R., et al. *Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19*. EClinicalMedicine. 2021; 40: 101102.
- (13) Gupta A., et al. *Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab*. N.Engl. J. Med. 2021; 385: 1941-1950.
- (14) Kompaniyets L., et al. *Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children*. JAMA Netw. Open. 2021; 4: e2111182.
- (15) Clinical Working Party COVID-19 group on behalf of the ESID Board. *ESID COVID-19 Statement*. ESID. 2021
- (16) Barron E., et al. *Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8: 813-822.
- (17) Romani L., et al. *Safety of Monoclonal Antibodies in Children Affected by SARS-CoV-2 Infection*. Children (Basel). 2022; 9: 369.
- (18) Di Chiara C., et al. *Early Use of Sotrovimab in Children: A Case Report of an 11-Year-Old Kidney Transplant Recipient Infected with SARS-CoV-2*. Children (Basel). 2022; 9: 451.
- (19) Lévy R., et al. *Monoclonal antibody-mediated neutralization of SARS-CoV-2 in an IRF9-deficient child*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2021; 118: e2114390118.
- (20) Pruccoli G., et al. *A Single-center Experience in Treating Young Children at High Risk For Severe COVID-19 With Sotrovimab*. Pediatr. Infect. Dis. J. 2022 Apr 13.

Efficacia di Nirsevimab per la prevenzione delle infezioni da VRS in neonati a termine e in neonati late-preterm

Giuliana Ferrante

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

E-mail: giuliana.ferrante@univr.it

INTRODUZIONE

Il Virus respiratorio Sinciziale (VRS) è un patogeno che causa epidemie stagionali di infezioni del tratto respiratorio inferiore che possono colpire soggetti di tutte le età. Forme solitamente più gravi si osservano nei neonati, per i quali le infezioni da VRS rappresentano una delle principali cause di ricovero. Negli ultimi mesi si è assistito ad un ritorno della circolazione del VRS, anche in seguito all'allentamento delle misure di salute pubblica previste per il controllo della pandemia da Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La maggior parte dei ricoveri per infezioni da VRS si verifica in neonati a termine sani. Ad oggi non sono disponibili anticorpi o vaccini registrati per la protezione di questi neonati dalle infezioni causate dal VRS. Palivizumab è infatti autorizzato per l'uso nei neonati a più alto rischio di malattia da VRS grave, compresi i neonati nati pretermine (età gestazionale ≤ 35 settimane) e di età inferiore a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica e nei bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia polmonare cronica o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa. Nirsevimab è un anticorpo monoclonale progettato per proteggere, con una singola dose, tutti i neonati nella loro prima stagione di VRS. Si tratta di un anticorpo monoclonale IgG1 umano ricombinante che lega le subunità F1 e F2 della proteina di fusione (F) bloccandola nella conformazione di prefusione, per ostacolare l'ingresso del virus nella cellula ospite. Una singola dose somministrata prima della stagione epidemica del VRS si è dimostrata efficace nella protezione di neonati pretermine sani (nati a un'età gestazionale compresa tra 29 e < 35 settimane) contro le infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS, con un profilo di sicurezza favorevole (Griffin MP., *et al.* N. Engl. J Med. 2020;383:415-25). La sicurezza e la tollerabilità di Nirsevimab rispetto a Palivizumab sono state valutate nello studio di fase 2/3 MEDLEY, che ha dimostrato che Nirsevimab ha un profilo di sicurezza e tollerabilità simile a quello di Palivizumab, quando somministrato a bambini con cardiopatia congenita, malattia polmonare cronica e prematuri (età gestazionale ≤ 35 settimane) esposti per la prima volta al VRS (Domachowske J., *et al.* N. Engl. J Med. 2022;386:892-894). In vista della necessità di un ampio approccio di immunizzazione per contribuire a mitigare il sostanziale onere globale che il VRS impone anche ai neonati sani a termine, è stato recentemente condotto in 21 Paesi lo studio MELODY, un trial di fase 3 randomizzato controllato, confrontato con placebo (Hammit LL., *et al.* N Engl. J Med. 2022;386:837-846).

Lo studio clinico

Obiettivi:

valutare la riduzione dell'incidenza delle infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS che necessitano di assistenza medica, in neonati sani nati a termine e late-preterm nella loro prima stagione di VRS.

Metodi:

Tra luglio 2019 e febbraio 2021, 1.490 neonati sani, nati a termine e pretermine (età gestazionale ≥ 35 settimane) sono stati randomizzati (2:1) a ricevere una singola iniezione intramuscolare di Nirsevimab, da 50 mg (nei neonati di peso < 5 kg) o 100 mg (nei neonati di peso ≥ 5 kg), o placebo. Lo studio ha avuto una durata di follow-up fino a 150 giorni dopo la somministrazione.

Risultati:

994 neonati sono stati assegnati al gruppo Nirsevimab e 496 al gruppo placebo. Infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS che hanno necessitato di assistenza medica si sono verificate in 12 neonati (1,2%) nel gruppo Nirsevimab e in 25 neonati (5%) nel gruppo placebo; questi risultati corrispondono a un'efficacia del 74,5% (95% CI, 49,6-87,1; $p < 0,001$) per Nirsevimab. L'ospedalizzazione

per infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS si è verificata in 6 neonati (0,6%) nel gruppo Nirsevimab e in 8 neonati (1,6%) nel gruppo placebo (efficacia: 62,1%; 95% CI, -8,6-86,8; p=0,07). Eventi avversi gravi sono stati segnalati in 67 bambini (6,8%) che hanno ricevuto Nirsevimab e in 36 bambini (7,3%) che hanno ricevuto placebo. Le misure di salute pubblica globale messe in atto per arginare l'infezione da SARS-CoV-2 avevano ridotto la circolazione di tutti i virus respiratori, compreso il VRS, al momento dell'inclusione dei neonati nello studio. Pertanto, altri 1.500 neonati saranno inclusi nello studio per fornire ulteriori informazioni sulla sicurezza.

Conclusioni:

Una singola iniezione di Nirsevimab somministrata prima della stagione epidemica del VRS è efficace nella protezione di neonati sani a termine e neonati late-preterm contro le infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS che richiedono assistenza medica.

Take home message

Nirsevimab è il primo anticorpo monoclonale in grado di offrire una protezione efficace nei confronti del VRS a tutti i neonati, rappresentando un potenziale cambiamento paradigmatico nell'approccio a questo patogeno.

Junior Members protagonisti dei Corsi di Spirometria

Michele Ghezzi¹, Paolo del Greco²

¹ *Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano*

² *Ambulatorio di Broncopneumologia, A.O.U. "Meyer", Firenze*

Corrispondenza: Michele Ghezzi **e-mail:** michele.ghezzi@asst-fbf-sacco.it

Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) sono alla base delle valutazioni cliniche dello specialista pneumologo pediatra così come forniscono dati importanti a supporto della ricerca scientifica nelle patologie non solo dell'apparato respiratorio.

Proprio comprendendo il ruolo centrale delle PFR la SIMRI ha nel tempo sviluppato dei format di grande successo per diffondere le conoscenze non solo in merito al test più diffuso, la spirometria, ma anche ad altri test, ormai presenti nella pratica clinica nei principali centri di Pneumologia Pediatrica d'Italia.

A Bergamo il 13 e il 14 Maggio si è svolto il "IX Corso Teorico Pratico di Spirometria in Età Pediatrica - Livello base (esecutore certificato)". Il corso è stato frequentato da medici, fisioterapisti e infermieri, e da molti giovani, grazie anche al supporto della Società.

I numerosi aspetti teorici legati ai principi fisiologici, alla corretta esecuzione del test, alla corretta interpretazione dei risultati, presentati nelle sessioni teoriche dai massimi esperti della Società, sono stati poi messi in pratica nelle sessioni pratiche, in cui sono stati presi in considerazione i possibili errori nell'esecuzione del test così come i "trucchi del mestiere" per motivare e supportare i bambini nell'esecuzione della prova.

Il corso si è concluso con il test di apprendimento, tra sorrisi e soddisfazione dei partecipanti, dando appuntamento alle prossime edizioni a cui consigliamo di non mancare.

In precedenza, in data 18 e 19 marzo 2022, ad Ancona si era tenuto il "III Corso Advanced - Prove di Funzionalità Respiratoria in Età Pediatrica - oltre la Spirometria".

Come negli anni passati, il corso è stato tenuto dai massimi esperti italiani. E anche in questa sessione la mission formativa della Società è stata confermata dal supporto per l'iscrizione al corso di 10 Junior Members.

Il corso è stato articolato in due fasi, quella teorica seguita poi da sessioni pratiche, in gruppi. Come obiettivi il corso si prefiggeva l'acquisizione delle competenze teoriche e pratiche in merito alle indicazioni, le applicazioni, le valutazioni e l'interpretazione delle diverse prove di funzionalità attualmente disponibili in età pediatrica.

In questi due giorni intensi il corso ha affrontato diversi temi: la misurazione della funzionalità polmonare nel bambino poco collaborante e in età prescolare, la pulsossimetria e l'emogasanalisi, la misurazione dei volumi statici nella patologia polmonare (pletismografia) ed extrapolmonare, la diffusione alveolo capillare (DLCO), il test di iperreattività bronchiale, la prova da sforzo e il test da sforzo cardio-polmonare, la misurazione dell'ossido nitrico (FeNO) e infine le basi teoriche e l'applicabilità clinica dell'ecografia toracica in pediatria.

Dopo la discussione interattiva e la verifica di apprendimento teorico - pratica, sono stati chiusi i lavori, anche in questo caso con un arrivederci al prossimo anno per una nuova edizione.

Congresso Internazionale ERS 2022

Giulia Roberto

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

E-mail: giulia.roberto01@universitadipavia.it

Dal 4 al 6 luglio prossimo si terrà in doppia modalità (in presenza e online) il Congresso Internazionale della European Respiratory Society (ERS), occasione annuale in cui gli esperti di pneumologia di tutto il mondo si riuniranno per presentare e discutere gli ultimi progressi scientifici e clinici nel campo delle malattie respiratorie sia dell'adulto che dell'età pediatrica. Il programma include numerose sessioni con differenti modalità ed argomenti che vengono aggiornati ogni due settimane; i diversi tipi di sessione prevedono una parte dedicata alla presentazione e discussione degli abstract e dei casi clinici (tra cui la caratteristica sessione "lung on fire"), una parte dedicata alle letture magistrali su un ampio gruppo di argomenti di pneumologia ed infine una parte di workshop progettato per consentire ai partecipanti di acquisire competenze pratiche in diverse discipline della medicina respiratoria. Nell'ambito del Congresso ERS 2022, a novembre sarà organizzato un evento virtuale di una settimana dedicato a corsi per poter affinare la parte pratica attraverso la partecipazione a compiti di gruppo.

Di seguito il link: <https://www.ersnet.org/congress-and-events/congress/registration/>.

XXVI Congresso Nazionale SIMRI 27-29 ottobre 2022

Mara Leli

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

E-mail: mara.leli@policlinico.mi.it

Quest'anno l'attesissimo *XXVI Congresso Nazionale della SIMRI* si terrà a Palermo dal 27 al 29 ottobre 2022. Tantissimi gli argomenti che si propone di trattare: dalle malattie infettive polmonari all'asma in tutte le sue sfaccettature; ma anche le interstiziopatie, le malformazioni polmonari e i disturbi respiratori del sonno. Non mancherà uno sguardo all'ambiente, come importante agente nel determinare la salute respiratoria dei bambini, e al futuro parlando di ricerca, innovazioni tecnologiche e telemedicina. In questa edizione tanta attenzione verrà data ai giovani con numerose iniziative. Oltre agli abituali abstract da inviare per la sessione dei poster, infatti, il Comitato Organizzatore ha istituito altre due affascinanti iniziative per i più giovani. La prima nuova sessione è stata chiamata "La pneumologia pediatrica che guarda al Futuro" il cui obiettivo è far esporre ai giovani Ricercatori i risultati delle attività scientifiche in corso di pubblicazione o recentemente pubblicate. La seconda è il "Ground Round" e dove i giovani ricercatori esporranno casi clinici con domande interattive per l'audience, affiancati da un discussant senior. Tanti i buoni motivi per partecipare numerosi sia al congresso sia alle numerose iniziative correlate!

Per maggiori dettagli: <https://simri.it/simri/idPage/102/idNews/1402/XXVI-Congresso-Nazionale-SIMRI.html>

Nuove intuizioni in chILD

Daniele Russo^{1*}, Raffaella Nenna², Grazia Fenu³, Marina Attanasi⁴

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti

² Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Università degli studi di Roma "La Sapienza", Roma

³ SOSA Broncopneumologia Pediatrica, A.O.U. "Meyer", Firenze

⁴ Clinica Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata, Università degli studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti

* primo autore

Corrispondenza: Daniele Russo **e-mail:** danielerusso1607@gmail.com

Il termine chILD (*children's interstitial lung diseases*) definisce uno spettro di oltre 200 patologie polmonari rare dell'età pediatrica, che coinvolgono non solo la componente interstiziale, ma anche parenchimale e vascolare dei polmoni, con una conseguente alterazione degli scambi dei gas respiratori. Questo conduce ad una progressiva ipossiemia nel bambino affetto, che determina l'insorgenza di sintomi e segni respiratori, come tosse secca cronica, tachipnea, cianosi, insufficienza respiratoria, rallentamento della crescita, dispnea da sforzo a volte difficili da inquadrare perché comuni a molte altre patologie dell'infanzia. Infatti, come sottolineato dalle linee guida americane dell'*American Thoracic Society* (Kurland G., et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013 1;188:376-94), dall'*European Respiratory Society* (Laenger FP., et al. *Eur. Respir. Rev.* 2022;31:210251) e dal progetto europeo *chILD-EU* (<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Child-EU/en/eur-manag-platform/index.html>), sviluppato e sostenuto da un gruppo di studio di esperti internazionali, l'iter diagnostico per il corretto inquadramento e per la gestione terapeutica delle interstiziopatie polmonari nei bambini presuppone un team multidisciplinare dato l'enorme risvolto che tali patologie hanno sulla psiche e sulla qualità della vita dei piccoli pazienti e delle loro famiglie.

Al momento in Italia, al contrario di altri paesi come Inghilterra, Francia e Stati Uniti, i gruppi di sostegno per i bambini affetti da chILD e per le loro famiglie sono presenti in numero esiguo. La speranza, con il progetto chILD-EU insieme con il Kid's Lung Register, è di incrementare nel nostro paese i gruppi di sostegno per portare avanti i diritti e le necessità di cui hanno bisogno i bambini affetti da chILD. Il sito internet del Kid's Lung Register (<http://www.kinderlungenregister.de/>) ha infatti un ruolo importante nella diffusione delle informazioni utili alla gestione dei bambini con chILD e al supporto delle loro famiglie. Il registro è una organizzazione no profit, che ha come obiettivo promuovere la ricerca nelle malattie polmonari rare del bambino. In linea con questo principio, ad aprile 2022 è stato avviato uno studio (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05285982>) promosso dalla *chILD Foundation* aperto ai bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni di età con chILD ad evoluzione fibrosante, che testerà la tolleranza e la sicurezza a lungo termine del Nintedanib. Tale farmaco è un inibitore della tirosin-chinasi multitarget con effetti antifibrotici e antinfiammatori, già utilizzato con successo per il trattamento di diversi tipi di fibrosi polmonare negli adulti e dalle premesse incoraggianti anche in età pediatrica.

Un'iniziativa interessante da segnalare, che si terrà online in data 21 giugno 2022, è la "*Virtual school on rare lung diseases*" (<https://www.ersnet.org/events/virtual-school-on-rare-lung-diseases/#Policies>), nata dalla collaborazione dell'*European Respiratory Society (ERS)* e dell'*European Reference Network (ERN-LUNG)*.

Up to date in fibrosi cistica

Barbara Madini

Ambulatorio di Pneumologia Pediatrica, Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

E-mail: barbara.madini@policlinico.mi.it

La fibrosi cistica (FC) è una malattia autosomica recessiva che comporta una disfunzione multiorgano con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita.

Dalla scoperta del gene regolatore della conduttanza transmembrana (CFTR) numerosi sforzi sono stati effettuati per trovare dei farmaci in grado di correggere il difetto genetico di base. Recentemente è stata approvata una combinazione di tre farmaci modulatori elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) negli individui con almeno un allele F508del, una delle mutazioni causanti FC più comune al mondo, con il potenziale di trattare circa l'85% delle persone affette (Heijerman HGM., *et al.* Lancet 2019; 394:1940-1948).

Nichols D., *et al.* (Nichols D., *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022; 205(5):529-539) nel loro lavoro presentano i risultati dello studio PROMISE, studio osservazionale post-approvazione del farmaco, in cui sono stati arruolati 487 pazienti di almeno 12 anni, che hanno assunto ETI da novembre 2019 a maggio 2021. Lo scopo primario dello studio è stato quello di valutare gli effetti clinici di ETI dopo 6 mesi dalla somministrazione.

Dopo l'arruolamento i pazienti sono stati valutati a 1, a 3 e a 6 mesi. Durante le visite sono stati raccolti i seguenti dati: peso, altezza, BMI (*body mass index*, BMI), sintomi respiratori tramite il questionario rivisto per pazienti affetti da FC (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*, CFQ-R-RD), dati spirometrici e test del sudore.

L'età media dei partecipanti allo studio è stata di 25.1 anni e l'aver già assunto una terapia con modulatori CFTR, sia duplice (lumacaftor/ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor nel 44.1% dei pazienti) che singola (ivacaftor, nel 6.7% dei pazienti), non ha costituito un criterio di esclusione dallo studio. Il 50.9% dei pazienti non aveva precedentemente assunto terapia modulatrice. Dall'analisi dei risultati si è assistito ad un sostanziale miglioramento degli *outcomes* clinici in tutti i pazienti. La funzionalità polmonare ha subito un miglioramento indipendente dal precedente utilizzo di un modulatore CFTR. Tutti i sottogruppi considerati, divisi in base al precedente utilizzo o meno dei farmaci modulatori, da un FEV1 predetto basale (ppFEV1) tra 79% e 81% hanno raggiunto il 90% del FEV1 predetto a 6 mesi. Anche nei pazienti con un valore basale di FEV1 di circa 90% si osservato un miglioramento medio di 6.5 punti di ppFEV1. Inoltre, i pazienti che partivano da una riduzione severa del ppFEV1 (65%) hanno avuto un miglioramento medio di 12.2 ppFEV1. In aggiunta si è assistito anche ad un aumento della funzionalità di CFTR valutato tramite il test del sudore: in particolare c'è stata una riduzione media del valore di cloro essudato di 45.7 mmol/L a 6 mesi. Probabilmente in conseguenza di ciò, si è assistito anche ad una diminuzione dei sintomi respiratori riportati tramite il CFQ-R RD. Anche il BMI è aumentato mediamente di 24.5kg/m² tra gli adulti e al 65° centile tra gli adolescenti e, dato interessante, ha continuato ad aumentare anche quando i valori di FEV1, nella maggior parte dei casi avevano raggiunto un *plateau*. Questo risultato evidenzia come, l'apporto nutrizionale debba essere rivalutato nei pazienti che iniziano l'ETI. Infine, tutti i partecipanti sono stati incoraggiati a proseguire le terapie già in corso, ma si è assistito ad una notevole diminuzione delle terapie aggiuntive, in particolare dell'utilizzo degli antibiotici inalatori (Tabella 1).

In conclusione, i risultati ottenuti da questo studio eseguito nella reale pratica clinica sono stati simili a quelli riscontrati nei *trials* clinici controllati (Middleton PG., *et al.* N. Eng. J. Med. 2019; 381:1809-1919).

Questi risultati possono dunque essere considerati un nuovo punto di riferimento per una terapia modulatrice altamente efficace.

Una delle possibili complicanze, nei pazienti affetti da FC è la malattia epatica (*cystic fibrosis liver disease*, CFLD). Solitamente si presenta durante l'infanzia e caratteristicamente i pazienti non manifestano segni e sintomi clinici significativi fino all'insorgenza dell'Ipertensione Portale (IP). I criteri diagnostici di CFLD sono ancora dibattuti: alcuni autori sostengono che per fare diagnosi debbano essere necessariamente presenti segni clinici e radiologici di IP. Mentre, in particolare in Europa ed in Nord America, le linee guida suggeriscono di dividere la CFLD in due categorie, la prima composta dai pazienti con evidenza di IP, la seconda (*Non-specific cystic fibrosis liver disease*, NSCFLD) costituita da pazienti con alterazioni epatiche ecografiche e biochimiche, senza tuttavia evidenza di IP.

Sasame A., *et al.* (Sasame A., *et al.* J. Cys. Fibros. 2022; 21(2): 202-211) nel loro studio, hanno voluto valutare

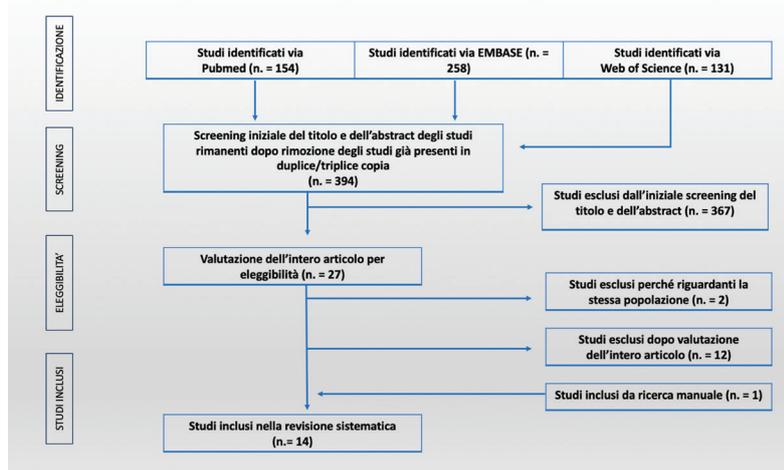
Tab. 1: Valutazione del riferito utilizzo di quattro farmaci assunti giornalmente ad ogni visita Modificato da Nichols D., *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022; 205(5):529-539.

Outcome	Visite	Utilizzo/numero pazienti (%)	P Value
Antibiotici Inalatori	Basale	248/486 (51)	
	1° mese	186/417 (44.6)	
	3° mese	97/195 (49.7)	
	6° mese	145/429 (33.8)	< 0.005
Azitromicina	Basale	238/486 (49.0)	
	1° mese	206/417 (49.4)	
	3° mese	94/195 (48.2)	
	6° mese	191/429 (44.5)	0.01
Soluzione Iperonica	Basale	368/486 (75.7)	
	1° mese	308/417 (73.9)	
	3° mese	148/195 (75.9)	
	6° mese	293/429 (68.3)	< 0.005
Dornase-alfa	Basale	424/486 (87.2)	
	1° mese	365/417 (87.5)	
	3° mese	166/195 (85.1)	
	6° mese	350/429 (81.6)	< 0.005

l'impatto della CFLD sulla mortalità dei pazienti affetti da FC, essendo presenti in letteratura dati contrastanti. Gli autori hanno svolto una revisione sistematica di tutti gli studi osservazioni sull'argomento, coinvolgenti sia pazienti adulti che bambini od entrambi, dal primo gennaio 1938 al 31 dicembre 2021. Dagli iniziali 543 studi considerati, ne sono stati selezionati 14, i quali rispettavano i criteri d'inclusione definiti dagli autori (Tabella 2): chiara definizione e dato di prevalenza di CFDL nella popolazione studiata, presenza del dato di mortalità tra gli *outcomes*. Tutti gli studi analizzati erano osservazionali, ma tra loro molto eterogenei, in termini di disegno dello studio e coorti di popolazioni selezionate. Dall'analisi dei dati si evince che la malattia epatica, definita come evidenza clinica e radiologica di IP, contribuisce a ridurre l'aspettativa di vita e costituisce un fattore di rischio di mortalità indipendente nei pazienti affetti da FC. In aggiunta, la principale causa di morte nei pazienti affetti da CFLD è la malattia polmonare terminale, cosa che può spiegare perché la malattia epatica non sia percepita come causa di ridotta aspettativa di vita. A supporto di questa tesi vi è il fatto che 13 dei 14 studi analizzati giungono alla medesima conclusione nonostante i diversi *settings* in cui sono stati eseguiti. L'unico studio che giunge ad una diversa conclusione è quello effettuato da Colombo C., *et al.* (Colombo C., *et al.* Hepatology 2002; 36(6): 1374-82) sia perché l'età media dei pazienti con CFLD è più bassa rispetto a quelli che non hanno malattia epatica sia perché il follow-up è stato troppo breve per valutarne i reali effetti, considerando che tutti i bambini affetti da CFLD alla fine dello studio avevano meno di 10 anni. Infine, gli autori hanno notato come, nonostante il miglioramento delle cure dei pazienti affetti da FC negli ultimi anni, la malattia epatica abbia la stessa prevalenza sia negli studi più recenti, che in quelli dei primi anni '80.

In conclusione, questa revisione sistematica sottolinea come, nonostante il generale miglioramento delle cure, la malattia epatica riduca l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da FC e come quindi, sia necessario avere una definizione univoca di malattia ed intervenire precocemente nei soggetti a rischio di svilupparla.

Tab. 2: Schema per la scelta degli articoli della revisione sistematica. Modificato da Sasame A., *et al.* J. Cys. Fibros. 2022;21(2):202-211.



Pulsossimetria notturna in età pediatrica: uno strumento utile per lo screening delle apnee ostruttive nel sonno di entità moderata-grave

Martino Pavone, Renato Cutrera

Unità Operativa Complessa di Broncopneumologia, Dipartimento Universitario Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

Corrispondenza: Martino Pavone **e-mail:** martino.pavone@opbg.net

La determinazione dell'entità dei disturbi respiratori nel sonno (SDB, Sleep Disorders Breathing) in un bambino con sintomi suggestivi è di notevole importanza. L'American Academy of Pediatrics considera la polisonnografia (PSG) eseguita nel laboratorio del sonno il gold standard per la diagnosi di apnee ostruttive nel sonno (OSA, Obstructive Sleep Apnea) nei bambini con SDB. Sfortunatamente la PSG è un esame costoso, non sempre disponibile e spesso con lunghe liste d'attesa. La pulsossimetria è una metodica abbreviata ed a basso costo, con un ruolo crescente nello screening diagnostico dell'OSA pediatrica (Kaditis A.G., *et al.* Eur. Respir. J. 2016;47:69-94). La diffusa disponibilità di strumenti (anche economici) rischia di determinare errori di interpretazione. È fondamentale essere consapevoli del concetto che non tutti i pulsossimetri sono dotati di adeguata tecnologia, garantiscono le stesse performances e sono validati per l'utilizzo in età pediatrica. Alcuni pulsossimetri moderni possiedono degli algoritmi in grado di rilevare e rimuovere gli artefatti da movimento e di eseguire delle letture adeguate del segnale in condizioni di bassa perfusione tissutale. I pulsossimetri devono essere, inoltre, impostati con tempi brevi di rilevazione del segnale (solitamente massimo 3 secondi) per evitare la perdita degli eventi rapidi di desaturazione. La resa diagnostica di qualsiasi pulsossimetro dipenderà, dal punto di vista tecnico, dal dispositivo utilizzato e dalle sue impostazioni, dal punto di vista clinico dai criteri di analisi della registrazione e dall'interpretazione clinica dei dati (Hill C.M., *et al.* Arch. Dis. Child. 2016;101:1082-1083).

L'interpretazione clinica della pulsossimetria richiede una conoscenza approfondita della fisiologia del sonno, di come questo si modifichi con l'età e di come interagisca con la dinamica e la meccanica respiratoria e sull'attività del drive ventilatorio. I bambini hanno maggiori probabilità di sperimentare ostruzione delle vie aeree superiori in corso di sonno REM, situazione nella quale l'ipotono muscolare favorisce il rilassamento e, conseguentemente, il restringimento della sezione trasversale delle vie aeree. In età pediatrica esistono studi relativi ai valori di normalità della pulsossimetria notturna. Questi studi forniscono dati circa i livelli di saturazione di ossigeno (SpO₂) media ed il numero di desaturazioni per ora di sonno (Oxygen Desaturation Index - ODI). Relativamente all'ODI, esistono dati relativi al conteggio di tutte le desaturazioni > 4% (ODI₄) e > 3% (ODI₃).

In sintesi, in bambini altrimenti sani, privi di sintomi suggestivi di OSA, raramente accade che:

- il valore basale notturno di SpO₂ sia <95%;
- durante una notte sia presente più di un calo notturno della SpO₂ <90% e che si evidenzino > 2 "clusters" di desaturazione;
- nei bambini di età ≤ 10 anni sia presente un ODI₃ > 2 episodi/ora di sonno o nei bambini di età > 10 anni sia presente un ODI₃ > 0,5 episodi/ ora di sonno;
- nei bambini delle scuole primarie sia presente un ODI₄ >2,2 episodi/ ora di sonno.

Nell'analisi di una traccia da pulsossimetria, il riscontro di almeno 3 clusters di desaturazione e la coesistenza di almeno 3 desaturazioni < 90% (punteggio ossimetria McGill >1), in una registrazione della durata adeguata (≥ 6 h), sono diagnostici di OSA da moderate a gravi con un valore predittivo positivo (VPP) del 97%. A causa del basso valore predittivo negativo (47%), i bambini con pulsossimetria non conclusiva (assenza di almeno 1 criterio sopra definito), necessitano di una PSG o poligrafia (PG) per confermare o escludere la diagnosi di OSA (Pavone M., *et al.* Pediatr. Pulmonol. 2013;48:754-760). Anche la presenza di un ODI₄ >2 episodi/ ora di sonno in bambini con sintomi suggestivi per OSA ha un elevato VPP per un indice di apnea (AHI) >1 episodio/ora di sonno. Pertanto, sia l'ODI che il punteggio dello score di McGill, dovrebbero essere presi in considerazione nell'analisi di una registrazione. Il limite fondamentale della pulsossimetria è l'impossibilità di essere certi che un bambino sia sveglio o stia dormendo, e pertanto gli "studi sul sonno" potrebbero diventare "studi sulla veglia". Un ulteriore limite della pulsossimetria è rappresentata dal fatto che non tutti gli eventi ostruttivi a livello delle vie

aeree superiori sono associati a desaturazioni. In alcuni casi i bambini si svegliano prima che si verifichi la desaturazione. Questi eventi, che la pulsossimetria non rileva se non attraverso un aumento della variabilità della frequenza cardiaca, hanno comunque significato clinico in quanto causano frammentazione del sonno, sintomi diurni, sequele cognitivo-comportamentali. I bambini, altrimenti sani, con ipertrofia adenotonsillare, sintomi di OSA, e con un McGill oximetry score ≥ 2 (range 2-4) può essere indicata l'adenotonsillectomia, anche in assenza di una P(S)G.

In conclusione, la pulsossimetria in età pediatrica quale esame di screening per le OSA moderate – gravi è utile quando è eseguita con un'appropriata tecnologia resistente al movimento ed agli artefatti da bassa perfusione; è interpretata da medici esperti ed è mirata a bambini altrimenti sani. I bambini con patologie complesse meritano un approccio diverso, come suggerito dalle linee guida della European Respiratory Society (Kaditis A.G., *et al.* Eur. Respir. J. 2016;47:69-94) e dovrebbero eseguire una P(S)G.

Discinesia Ciliare Primaria

Massimo Pifferi^{1*}, Antonino Francesco Capizzi², Paola Di Filippo³, Enrico Lombardi^{4&}

¹ Sezione di Pneumologia ed Allergologia, UO Pediatria, A.O.U. Pisana, Pisa

² Struttura Complessa di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "San Giuseppe", Empoli

³ Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

⁴ SODs di Broncopneumologia Pediatrica, A.O.U. "Meyer", Firenze

* primo autore; & autore senior

Corrispondenza: Massimo Pifferi **e-mail:** m.pifferi@med.unipi.it

1. Quanta importanza dare alla positività del colturale dell'aspirato?

Nella Discinesia Ciliare Primaria (DCP) è necessario interpretare i risultati delle indagini che si utilizzano per il monitoraggio, compresa la sorveglianza delle infezioni, sulla base della condizione clinica del paziente. Quindi, a mio avviso, i risultati dell'esame colturale dell'aspirato vanno valutati insieme all'anamnesi e ai riscontri dell'esame obiettivo (da confrontare con quanto rilevato in precedenza), soprattutto perché si tratta di un aspirato ipofaringeo delle secrezioni, poiché il bambino più piccolo non è in grado di eseguire l'espettorato, che è l'esame da preferire. Se il bambino è collaborante, per interpretare i risultati dell'esame colturale dell'espettorato, è necessario valutare anche l'esame spirometrico e, possibilmente, pletismografico in rapporto ai precedenti.

2. Quando e come trattare? Quali germi?

In caso di positività dell'esame colturale e di rilievi clinico-anamnestici (eventualmente anche funzionali) suggestivi di una esacerbazione infettiva delle condizioni respiratorie, è necessario avviare un'antibiotico-terapia, guidata dai risultati dell'antibiogramma, per almeno 10 giorni per cefalosporine, betalattamici o chinolonici, almeno 2 settimane per macrolidi. La scelta della via di somministrazione è vincolata all'entità delle manifestazioni cliniche rilevate e della compromissione delle condizioni generali. Per una esacerbazione acuta, soprattutto nel bambino piccolo, non utilizzerei la via inalatoria, che è da preferire nel trattamento ciclico contro *Pseudomonas spp.*

3. I trattamenti sono molto diversificati tra i Centri. Quali terapie di fondo sono indicate?

Non sono disponibili ancora trattamenti in grado di correggere la disfunzione ciliare responsabile delle manifestazioni presenti nella DCP, per cui l'intervento terapeutico principalmente mira alla rimozione delle secrezioni e al trattamento delle infezioni. Inoltre, non esistendo studi randomizzati controllati sul trattamento dei bambini affetti da DCP, molti interventi, condivisi in Consensus di esperti internazionali, vengono estrapolati dalla terapia utilizzata nella Fibrosi Cistica, alla quale la DCP assomiglia per le conseguenze del ristagno di secrezioni mucose, sebbene differisca nella fisiopatologia.

Riporto di seguito lo schema di trattamento proposto da Polineni Deepika (Paediatr. Respir. Rev. 2016; 18:39-45) e adottato presso la nostra struttura:

CLEARANCE DELLE VIE AEREE:

- Irrigazioni nasali con soluzioni saline: routinariamente (R)
- Fisioterapia respiratoria (FR): R
- Esercizio Fisico: R

ANTIBIOTICI:

- Trattamento delle esacerbazioni: R
- Trattamento soppressivo o ciclico per via inalatoria: caso per caso (CpC)
- Trattamento ciclico con macrolidi: CpC

AGENTI IPEROSMOLARI:

- Soluzione salina ipertonica: CpC

BRONCODILATATORI:

- Beta-agonisti short acting prima della FR: R
- Beta-agonisti short acting in altri casi: CpC
- Beta-agonisti long acting con steroidi inalatori: CpC

CORTICOSTEROIDI:

- Per via inalatoria: CpC
- Per via sistemica: CpC

VACCINAZIONE:

- Anti-influenzale: R
- Anti-pneumococcica: R

L'intervista al Dott. Massimo Landi: 7 domande e 7 risposte per conoscerci meglio!

Alessandro Volpini¹, Mara Lelii²

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

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

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

1. Qual è stato il suo percorso nell'ambito della pneumologia pediatrica? Fin dalla Specializzazione mi sono interessato all'area allergologica/respiratoria, frequentando dapprima Master e Corsi di perfezionamento e successivamente co-gestendo per circa venti anni l'ambulatorio allergologico del reparto pediatrico, dove ho lavorato dopo la specializzazione. È stato inevitabile quindi approcciare gli aspetti fisiopatologici, così come frequentare i congressi nazionali della SIMRI.

2. Essendo la patologia respiratoria così frequente in età pediatrica come ritiene che il pediatra di libera scelta e lo specialista pneumologo debbano collaborare? La patologia respiratoria rappresenta una delle componenti maggiori dell'attività del pediatra, sia sul territorio che in ospedale. La collaborazione tra i diversi livelli dovrebbe essere alla base di ogni problematica pediatrica, soprattutto se cronica come l'asma. Il pediatra del territorio ha ovviamente il controllo del paziente, ma essendo l'asma una malattia "misurabile", è necessario un controllo spirometrico periodico e un confronto con lo specialista pneumologo soprattutto in pediatria.

3. In Italia da anni si parla di integrazione ospedale-territorio: anche alla luce di quanto vissuto durante la pandemia, qual è il suo pensiero? Penso sia necessario ripensare all'AREA pediatrica. La pandemia ha evidenziato l'importanza del territorio nella presa in carico capillare dei pazienti, ma ne ha mostrato anche i limiti laddove non ben rappresentato. Il territorio andrà supportato per creare una rete di servizi e garantire le cure soprattutto ai cronici. Non sarà facile e andranno ascoltati gli attori di questo cambiamento, ripartendo in primis dalle nuove generazioni. Da un'efficiente rete ospedale-territorio ne trarranno sicuramente vantaggio tutta la pediatria e i nostri piccoli pazienti.

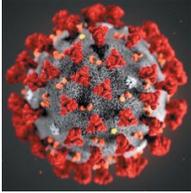
4. Come e perché si è appassionato alla citologia nasale? Ho iniziato prestissimo ad interessarmi agli aspetti concettuali. È stato quindi inevitabile passare agli aspetti pratici. Il momento della citologia nasale è stato il 2003 con un "portale" aperto tra Bolzano, Verona e Bari. Chi conosce la storia riconoscerà i nomi dietro alle città. A loro va la mia gratitudine e la mia riconoscenza... e non solo per questo.

5. Qual è l'importanza della citologia nasale all'interno della diagnostica delle malattie respiratorie infantili? La citologia nasale è uno strumento della medicina di precisione potendo rilevare la presenza di flogosi nasale. Rappresenta per il naso quello che il FeNO rappresenta per l'asma.

6. Quali ritiene che siano i punti di forza della SIMRI? I punti di forza sono le Scuole che tutti i Presidenti della Società hanno rappresentato e rappresentano e nella passione che trasmettono ai giovani. Sembra banale, ma non è così: chi frequenta la Società, i nostri Congressi, i Corsi si sarà accorto della crescita umana e professionale di molti giovani.

7. Quale messaggio vorrebbe mandare ai giovani che si stanno avvicinando alla pneumologia pediatrica? Devono metterci solo la passione e come sempre un po' di "sofferenza". Come dicono gli anglosassoni: "no pain no gain".

Il COVID-19



Dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) dichiarata dall'OMS nel marzo 2020, in Italia sono stati diagnosticati più di 16 milioni di casi di COVID-19, dei quali circa 4 milioni in età pediatrica.

Modalità di trasmissione

La diffusione tramite droplets, mediante contatto prolungato e ravvicinato è la principale modalità di trasmissione di SARS-CoV-2. Il contagio mediante contatto di secrezioni infette con le mucose orale, nasale e oculare con mani contaminate è possibile ma più raro. SARS-CoV-2 è stato inoltre rilevato in feci, sangue, lacrime e sperma.

Presentazione clinica

Le manifestazioni cliniche dell'infezione sono note come *COVID-19*. I pazienti pediatrici contagiati possono essere asintomatici o presentare manifestazioni cliniche lievi. Nella fascia 0-9 anni, le manifestazioni cliniche principali sono: febbre, tosse, cefalea, diarrea, faringodinia. Nella fascia 10-19 anni sono più comuni tosse, cefalea, mialgia, faringodinia, anosmia/ageusia. Sono state riportate manifestazioni cutanee aspecifiche di probabile patogenesi vasculitica. Nei bambini di età <12 mesi sono stati descritti casi di bronchiolite associata a SARS-CoV-2.

Diagnosi

Per la diagnosi di infezione, la ricerca del SARS-Cov-2 deve essere effettuata su campioni delle vie aeree tramite RT-PCR o test antigenico. Il rilevamento sierico degli anticorpi permette la diagnosi di infezione pregressa. L'incremento degli indici di flogosi, la linfocitopenia e rialzo di LDH e del D-Dimero sono le alterazioni laboratoristiche più comuni. I risultati dell'imaging sono variabili. Spesso RX e TC torace risultano nella norma; se presenti, le lesioni sono bilaterali e caratterizzate da aspetto a vetro smerigliato e/o aree di consolidamento.

All'ecografia toracica si riscontrano consolidamenti subpleurici e linee B isolate o confluenti.

Complicanze

Sebbene la maggior parte dei bambini presenti una malattia asintomatica o lieve, sono stati descritti casi gravi, talora fatali. Comorbidità, prematurità, età <1 anno aumentano il rischio di malattia grave e di mortalità, associandosi a polmonite/broncopolmonite, insufficienza respiratoria con ARDS (Sindrome da distress respiratorio acuto), insufficienza renale, ischemia miocardica, ipotensione, shock, alterazione neurologica.

Una complicanza post-infettiva tipica dell'età pediatrica è la Sindrome Infiammatoria Multisistemica nei bambini (MIS-C).

Si verifica in <1% dei casi, ed è probabilmente dovuta a disregolazione del sistema immunitario. Si manifesta da 2 a 6 settimane dopo l'infezione e colpisce bambini >5 anni di età.

I sintomi più comuni sono febbre, dolore addominale, vomito, diarrea, cefalea, letargia.

Sono comuni alterazioni dell'emocromo e rialzo degli indici di flogosi. A causa del tropismo per il tessuto cardiaco, troponina e BNP (peptide natriuretico cerebrale) sono spesso elevati. All'ecocardiografia si riscontrano frazione di eiezione ridotta, alterazioni delle arterie coronariche e versamento pericardico.

La RX del torace è spesso nella norma, mentre alla TC si può riscontrare un pattern polmonare a vetro smerigliato. La MIS-C può avere decorso grave con disfunzione cardiaca grave e shock, per cui sono necessarie cure intensivistiche.

La terapia prevede l'utilizzo di immunoglobuline ev, corticosteroidi ed eventuale terapia biologica (anti IL-1, anti IL-6). Terapie complementari prevedono l'utilizzo di ASA (acido acetilsalicilico) per ridurre il rischio di sviluppare aneurismi, associata a gastroprotezione, e a copertura antibiotica in attesa di escludere altre cause infettive.

Terapia

La gestione dei casi lievi di COVID-19 in età pediatrica è domiciliare e prevede solo terapia antipiretica con paracetamolo o ibuprofene. L'utilizzo di antibiotici è sconsigliato, mentre in caso di ARDS, shock settico e asma concomitante bisogna considerare l'uso dei corticosteroidi. Nei casi più gravi associati ad ipossia, possono essere necessari: ossigenoterapia tramite nasocannule/machera di Venturi oppure con nasocannule ad alto flusso (HFNC), ventilazione non invasiva (CPAP) o ventilazione meccanica invasiva fino alla ossigenazione extracorporea (ECMO). L'AIFA ha approvato la terapia con gli anticorpi monoclonali Bamlanivimab/Etesevimab e Casirivimab/Imdevimab nei bambini > 12 anni di età. L'utilizzo di farmaci antivirali in pediatria va considerato solo in casi selezionati.

Decorso e Long-COVID

Il decorso clinico delle forme lievi ha una durata media di 6 giorni in età pediatrica. Tuttavia negli adolescenti e nel sesso femminile è comune il long-COVID, definito dall'ISS come la persistenza di segni e sintomi legati alla COVID-19 per più 12 settimane non spiegabili da diagnosi alternative. La prevalenza dei sintomi è variabile (4-66%) e più spesso si riscontrano sintomi neurocognitivi (mancanza di concentrazione

deficit di memoria, difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane).

I sintomi organici più frequenti sono faringodinia, anosmia e dolore oculare. Il long-COVID ha andamento remittente/recidivante, con forte impatto sulla qualità di vita.

Prevenzione



La miglior misura preventiva attiva dell'infezione da SARS-CoV-2 è la vaccinazione, dimostratasi notevolmente efficace sia nel prevenire l'infezione, sia nel prevenire la malattia grave le complicanze e potenzialmente letali come la MIS-C. Attualmente in Italia è autorizzata la somministrazione dei vaccini Comirnaty (BionNtech/Pfizer) e Spikevax (Moderna) nei bambini dai 12 ai 18 anni, mentre nei bambini di età compresa tra i 5 e 11 anni è autorizzato solo Comirnaty in dose ridotta.

Autore: Ester Del Tufo, MD
Erika Spada, MD

Revisore: Maria Elisa Di Cicco, MD, PhD



Le brochure informative della SIMRI contengono informazioni unicamente a scopo educativo e non dovrebbero essere utilizzate in sostituzione del parere medico. Per ulteriori informazioni, scrivete all'indirizzo segreteria@simri.it

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



La Bronchiolite

La **Bronchiolite** è una malattia infettiva respiratoria, di origine virale, che colpisce principalmente bambini di età inferiore a 12 mesi. Può essere responsabile di difficoltà respiratoria anche grave, che necessita di ricovero ospedaliero.



Cos'è la Bronchiolite?

La Bronchiolite è una malattia infettiva virale che inizia a livello delle vie aeree superiori e successivamente interessa soprattutto i bronchi più piccoli (bronchioli). Qui si sviluppano segni di infiammazione, con ispessimento della mucosa e produzione di veri e propri tappi di muco che ostacolano gli scambi gassosi, provocando difficoltà respiratoria di grado variabile. Nella maggior parte dei casi interessa bambini di età < 12 mesi, nella stagione fredda (in genere novembre-marzo), ed è causata soprattutto dal Virus Respiratorio Sinciziale (VRS). I bambini nel primo mese di vita, i nati prematuri o con patologie di base (ad es. cardiopatie, sindrome di Down, fibrosi cistica), sono più a rischio di sviluppare forme gravi, con necessità di ricovero.

Come si contrae?

E' una patologia che si trasmette per via aerea, tramite secrezioni infette emesse con tosse o starnuti o tramite contatto con superfici contaminate (es. tramite le mani). Spesso il responsabile del contagio è un familiare convivente (per esempio un fratellino più grande che frequenta l'asilo). Nel periodo iniziale della pandemia da SARS-CoV-2 si è registrato a livello mondiale un calo notevole e senza precedenti dei casi di bronchiolite (70 -

80%), grazie alle misure di protezione individuale (mascherine, distanziamento) e alla più frequente e attenta igiene delle mani.

Che sintomi può dare?

Nei primi giorni, i sintomi sono aspecifici e ricordano un comune raffreddore (naso che cola, febbre di lieve entità). Con il progredire dell'infezione compare la tosse, aumenta il numero di atti respiratori al minuto e possono manifestarsi segni di difficoltà respiratoria, come l'uso dei muscoli accessori (visibili come dei rientramenti della pelle a livello costale e del giugulo) o la dilatazione delle narici (alito delle pinne nasali), fino alla comparsa di cianosi (colorito bluastrò della cute). Più il bambino è piccolo, e più i sintomi sono evidenti e gravi, rendendogli difficile anche l'alimentazione.

Come si diagnostica?

Non esiste un esame diagnostico per eccellenza: la storia clinica e l'esame obiettivo sono in genere sufficienti per la diagnosi. Possono essere eseguiti alcuni accertamenti per valutare la gravità del quadro clinico o per determinare il virus responsabile e quindi isolare adeguatamente il paziente. Gli esami di imaging (radiografia del torace) non vengono eseguiti di routine, ma solo in caso di quadro

clinico grave con necessità di supporto respiratorio (spesso per escludere una sovrainfezione batterica). Di recente è invece aumentato il ricorso all'ecografia del torace.

Come si cura?

Negli anni sono stati fatti numerosi studi per identificare la terapia ottimale per questa patologia, ma ancora oggi non esiste un farmaco che la possa "curare". Come terapia di supporto si consiglia di alimentare il bambino con pasti piccoli e frequenti per evitare la disidratazione e praticare lavaggi nasali per migliorare l'ingresso dell'aria nelle prime vie aeree. In caso di desaturazione (basso livello di ossigeno nel sangue) o cianosi è indispensabile somministrare ossigeno in ambito ospedaliero. Altre terapie che possono migliorare la respirazione sono da valutare caso per caso (broncodilatatori, adrenalina inalatoria, soluzione ipertonica, cortisonici). Gli antibiotici non sono indicati, se non in presenza di documentata sovrainfezione.

Si può prevenire?

I bambini con fattori di rischio specifici (broncodisplasia, nati pretermine, cardiopatici ecc.) possono avvalersi di una profilassi costituita da un anticorpo monoclonale rivolto contro il VRS, da somministrare per via intramuscolare una volta al mese per tutto il periodo epidemico. Altri fattori protettivi sono l'allattamento al seno, l'igiene delle mani e degli oggetti che vengono a contatto con il bambino, non esporre il bambino al fumo di sigaretta, evitare luoghi chiusi e affollati e limitare i

contatti con soggetti che presentano sintomi respiratori.

Ha conseguenze a lungo termine?

I bambini che hanno contratto la bronchiolite, soprattutto se grave e con necessità di ricovero ospedaliero, tendono ad avere un rischio più elevato di sviluppare wheezing o asma nelle età successive. La percentuale di rischio è intorno al 30% ed è quindi importante segnalare la bronchiolite nella storia clinica di un bambino.

Autore: Maria Furno, MD

Revisore: Maria Elisa Di Cicco, MD

Bibliografia:

- Manti S., et al. *Agreements and controversies of national guidelines for bronchiolitis: results from an Italian survey*. Immun. Inflamm. Dis., 2021; 9: 1229-1236.
- Kirolos A., et al. *A systematic review of clinical practice guidelines for the diagnosis and management of bronchiolitis*. J. Infect. Dis., 2020;222(Suppl 7):672-679.
- Meissner H.C., *Viral Bronchiolitis in Children*. N. Engl. J. Med. 2016 Jan 7;374(1):62-72.
- Baraldi E., et al. *Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants*. Ital. J. Pediatr. 2014 Oct 24; 40: 65.

