

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Aspergillosi broncopolmonare allergica:
non solo asma e fibrosi cistica

Asma grave non controllato associato
a pneumotorace, responsivo ad Omalizumab:
caso clinico

Modulatori della proteina CFTR in Fibrosi Cistica:
attualità e prospettive future

Associazione tra BMI e rischio di sviluppo
di displasia broncopolmonare
in neonati very preterm

Gli Junior Members SIMRI e le attività regionali

XXVII Congresso Nazionale SIMRI 21-23 settembre
2023 - Broncoscopia in età pediatrica:
corso teorico-pratico 2023

ESC/ERS Linee Guida 2022 per la diagnosi
e il trattamento dell'Ipertensione Polmonare

Sviluppo di outcomes per lo studio dell'asma grave
nei bambini e negli adulti (COMSA)

Lo studio delle resistenze delle vie aeree

Ecografia toracica

L'intervista al Prof. Salvatore Leonardi:
5 domande e 5 risposte per conoscerci meglio!

I distanziatori



INDICE

RUBRICHE SCIENTIFICHE

Articolo di Revisione

Aspergilloso broncopolmonare allergica: non solo asma e fibrosi cistica 4
Mariacarola Pensabene, Marco Burgio, Adele Figuccia, Alessandra Boni, Nicola Ullmann

Caso Clinico

Asma grave non controllato associato a pneumotorace, responsivo ad Omalizumab: caso clinico 10
Simone Foti Randazzese, Fabio Toscano, Federica Ferrante, Federico Motta, Serena Costantino, Giuseppe Crisafulli, Lucia Caminiti, Sara Manti

Articolo di Aggiornamento

Modulatori della proteina CFTR in Fibrosi Cistica: attualità e prospettive future 14
Angela Sepe, Antonella Tosco, Valeria Raia

Novità dalla Letteratura

Associazione tra BMI e rischio di sviluppo di displasia broncopolmonare in neonati very preterm 19
Laura Venditto

Largo ai Giovani

Gli Junior Members SIMRI e le attività regionali 21
Santiago Presti, Giuseppe Fabio Parisi

Bacheca della Pneumologia Pediatrica

XXVII Congresso Nazionale SIMRI 21-23 settembre 2023 - Broncoscopia in età pediatrica: corso teorico-pratico 2023 22
Mara Lelii, Giulia Roberto

Cosa dicono gli altri

ESC/ERS Linee Guida 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'Ipertensione Polmonare 23
Beatrice Panetti

ALTRE RUBRICHE

Novità dal mondo

Sviluppo di outcomes per lo studio dell'asma grave nei bambini e negli adulti (COMSA) 24
Chiara Urbano

Impariamo a...

Lo studio delle resistenze delle vie aeree 26
Grazia Fenu

Ask the Expert

Ecografia toracica 27
Alessandro Volpini, Vittorio Romagnoli, Salvatore Cazzato

L'intervista/Sezioni Regionali

L'intervista al Prof. Salvatore Leonardi: 5 domande e 5 risposte per conoscerci meglio! 29
Alessandro Volpini, Mara Lelii

Rubrica Educazionale-Fact Sheet

I distanziatori 30
Ester Del Tufo

Pneumologia Pediatrica

Volume 23, n. 90 - giugno 2023

Direttore Responsabile

Stefania La Grutta (Palermo)

Associate Editors

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

Editorial Board

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)
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@gianninispaspa.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

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

Impaginazione e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA
Napoli

© Copyright 2023 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di luglio 2023

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 – Bachecca della pneumologia pediatrica – Cosa dicono gli altri (società scientifiche ed associazioni):
Novità dalla letteratura – max 5.000 battute (spazi inclusi); max 2 figure o tabelle; max 3 referenze bibliografiche da includere nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143").
Largo ai Giovani – Bachecca della pneumologia pediatrica – Cosa dicono gli altri – max 3.000 battute, spazi e bibliografia inclusi nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143"), senza figure o tabelle.

NORME EDITORIALI PER ALTRE RUBRICHE

Novità dal mondo – Rubrica Educazionale – Impariamo a... – Brevi pillole – Ask the expert – L'intervista/Sezioni Regionali SIMRI
Novità dal mondo – max 8.800 battute (spazi inclusi); max 2 figure o tabelle; max 5 referenze bibliografiche da includere nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143").
Rubrica Educazionale – Impariamo a... – Brevi pillole – max 5.500 battute (spazi inclusi); max 2 figure o tabelle; max 3 referenze bibliografiche da includere nel testo (Esempio: "Zimmermann P., et al. BMJ 2022;376:0143").
Ask the expert – L'intervista/Sezioni Regionali SIMRI – max 3.300 battute (spazi inclusi) – non sono previste figure o tabelle o referenze bibliografiche.

I LAVORI VANNO INVIATI A:

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

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI A:

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

Editoriale

Cari Colleghi,

poche righe per presentare i contributi di questo numero, realizzato con il costante impegno dell'intero Editorial Board, sapientemente coordinato dagli Associate Editor.

La snella struttura delle rubriche offre argomenti di aggiornamento e di approfondimento ed evidenzia il fermento scientifico della Società nelle sue numerose attività di formazione, con coinvolgimento dei Junior e dei Referenti Regionali.

Gli articoli di revisione e di aggiornamento su Aspergilloso broncopolmonare (ABPA) e sui Modulatori della proteina CFTR in Fibrosi Cistica forniscono elementi utili per il riconoscimento precoce e il trattamento tempestivo al fine di prevenire la progressione del danno polmonare in età pediatrica, unitamente a un update sulle nuove terapie per rispondere efficacemente alle più recenti indicazioni scientifiche orientate alla terapia di precisione, cioè quella in grado di identificare la "giusta" terapia per ciascun paziente.

La rilevanza degli aspetti clinici dell'asma grave, riguardante circa il 5-10% dei pazienti con asma, è documentata tramite due contributi. Il primo riporta la descrizione di un caso clinico di asma grave non controllato, associato a pneumotorace e responsivo ad Omalizumab, che si conferma un'efficace terapia aggiuntiva nei casi di asma moderato-severo. Il secondo, nella rubrica "Novità dal mondo", descrive il recente sviluppo di indicatori di esito per lo studio dell'asma grave nei bambini e negli adulti (COMSA), il cui utilizzo dovrebbe essere raccomandato ed incrementato nella pratica clinica e nella ricerca, in modo tale da migliorare la comparazione dell'efficienza e dell'efficacia delle terapie biologiche tra loro e rendere più agevole, per i clinici, le scelte decisionali in ambito terapeutico.

Segnalo, inoltre, i contenuti delle due rubriche "Novità dalla Letteratura" e "Cosa dicono gli altri". In particolare, dalla lettura della prima rubrica emerge il messaggio che, in nati pretermine di età gestazionale <30 settimane, l'aumento del BMI dalla nascita alle 36 settimane di EC è associato ad un più alto rischio di sviluppare la DBP, suggerendo in questi soggetti, rispetto ai neonati che non sviluppano DBP, interventi nutrizionali individualizzati, tarati su target auxologici differenti. Nella seconda rubrica, sono riportate le più recenti novità derivate dalle ESC/ERS Linee Guida 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'Ipertensione Polmonare: esse riguardano non soltanto la definizione, ma anche le nuove raccomandazioni che includono il cateterismo cardiaco destro e il test di vasodilatazione acuta polmonare nel work-up diagnostico e suggeriscono che il trattamento sia eseguito in centri specializzati in IP pediatrica.

Le due rubriche sul "saper fare" sono destinate allo "Studio delle resistenze delle vie aeree" ed alla "Ecografia toracica". È importante sottolineare che la valutazione funzionale "a volume corrente" durante la quale il bambino, soprattutto in età prescolare, può respirare normalmente, ha contribuito alla comprensione di molti aspetti funzionali di malattie respiratorie pediatriche, caratterizzate da un'inflammatione delle vie aeree e da un restringimento delle loro pareti muscolari. Ugualmente rilevante è l'utilizzo della ecografia toracica e polmonare (*Lung Ultrasound* - LUS), eseguita direttamente a letto del malato a completamento dell'esame obiettivo, che rappresenta uno dei maggiori passi avanti fatti dalla medicina moderna negli ultimi anni, diventando un esame diagnostico fondamentale in strutture assistenziali sia territoriali (pediatria di libera scelta) sia ospedaliere in base alla rapidità di esecuzione, alla non invasività dell'esame e, non ultimo, all'essere un esame *radiation-free*.

Come già detto all'inizio di questo editoriale, la SIMRI si avvale di uno straordinario impegno dei Junior e di un crescente entusiasmo delle Sezioni Regionali, quest'ultimo documentato dall'intervista con il Prof. Salvatore Leonardi. Nelle due rubriche "Largo ai Giovani" e "Bachecca della Pneumologia Pediatrica", i Junior Members riportano le molteplici attività scientifiche nazionali e regionali scientifiche in cui sono stati protagonisti.

Chiude il fascicolo la consueta "Rubrica Educazionale" che, con il Fact Sheet su "I distanziatori", conferma l'attenzione costante della SIMRI alla diffusione delle buone pratiche di gestione delle malattie respiratorie da parte dei piccoli pazienti e dei loro *caregiver*.

Buona lettura!

Aspergillosi broncopolmonare allergica: non solo asma e fibrosi cistica

Allergic bronchopulmonary aspergillosis: not only asthma and cystic fibrosis

Mariacarola Pensabene^{*}, Marco Burgio¹, Adele Figuccia², Alessandra Boni³, Nicola Ullmann^{3&}

¹ UOC Pediatria a indirizzo Pneumologico e Allergologico, CRR Fibrosi Cistica Ospedale pediatrico G. Di Cristina, Palermo

² Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli studi di Palermo

³ UOC Pneumologia e Fibrosi cistica Ospedale pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

^{*}primo autore; [&]autore senior

Corrispondenza: Mariacarola Pensabene, Nicola Ullmann **e-mail:** mariacarola.pensabene@arnascivico.it; nicola.ullmann@opbg.net

Riassunto: L'aspergillosi broncopolmonare allergica è una malattia infiammatoria polmonare dovuta ad una reazione di ipersensibilità verso *Aspergillus fumigatus*. È descritta in fibrosi cistica (FC) e asma ma sono stati riportati casi anche in pazienti con discinesia ciliare primitiva, bronchiectasie non FC, disfunzioni immunitarie. L'alterata clearance mucociliare è un fattore predisponente. Riconoscere tempestivamente la malattia permette l'avvio del trattamento e la prevenzione del danno polmonare.

Parole chiave: aspergillosi allergica broncopolmonare, fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva.

Summary: *Allergic bronchopulmonary aspergillosis is an inflammatory lung disease caused by Aspergillus Fumigatus induced hypersensitivity. It is described in cystic fibrosis (CF) and asthma but also in primary ciliary dyskinesia, non-CF bronchiectasis, immune dysfunction. Impaired mucociliary clearance is a predisposing factor. Early recognition allows starting therapy and prevention of lung damage.*

Keywords: *Allergic bronchopulmonary aspergillosis, cystic fibrosis, asthma, primary ciliary dyskinesia.*

INTRODUZIONE

L'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) è una malattia polmonare causata da una reazione di ipersensibilità mediata dalle immunoglobuline E (IgE) verso *Aspergillus fumigatus* con infiammazione delle vie aeree, broncospasmo e bronchiectasie (1). È comunemente descritta in soggetti con asma e fibrosi cistica (FC), ma sono riportati casi in pazienti con discinesia ciliare primitiva (DCP), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), trapianto polmonare e altre condizioni favorevoli (2-5). L'*Aspergillus fumigatus* è un fungo sporigeno ubiquitario. Sebbene l'inalazione di spore sia comune, tale micete è in grado di causare patologia in pazienti predisposti (6). La patogenesi rimane poco chiara. Due aspetti sono importanti nel suo sviluppo: la persistenza delle spore nelle vie aeree per l'alterata clearance mucociliare e la risposta immunologica T-helper 2 (Th2) con rilascio di interleuchine (IL-4, IL-5, IL-13, CCL17, IL-9) generanti un'intensa risposta infiammatoria IgE mediata, degranolazione mastocitaria, richiamo di neutrofili ed eosinofili (7). Si presuppone vi sia una predisposizione genetica dovuta all'aplotipo HLA-DR2/DR5 (7). Le manifestazioni cliniche dipendono dall'ospite e sono spesso aspecifiche sovrapponendosi alla sintomatologia del quadro sottostante: tosse e wheezing, spossatezza, talvolta febbre, dolore toracico, emottisi, sudorazione notturna e calo ponderale (7). Tipico lo sviluppo di bronchiectasie prossimali, con conseguente ristagno di muco, tosse cronica, infezioni polmonari ricorrenti e occasionalmente, emottisi, più frequente nei pazienti con FC), quadro spesso complicato da pneumotorace e atelettasia (8). L'espettorazione di muco bruno è caratteristica (50% dei casi) e l'esame microbiologico è positivo in circa il 40-60% (9). Rara l'evoluzione verso una forma cronica (*Chronic Pulmonary Aspergillosis*, CPA) o invasiva (*Invasive pulmonary aspergillosis*, IPA) eccetto nei casi di immunodepressione severa (10).

DIAGNOSI

Attualmente non esistono criteri specifici per la diagnosi in età pediatrica che si basa su dati clinici, laboratoristici e radiologici. I criteri di Rosemberg Patterson sono stati il parametro di riferimento più utilizzato (11). Tuttavia il gruppo di lavoro *International Society for Human and Animal Mycology* (ISHAM-ABPA) ha proposto nuovi criteri pubblicati nel 2013, revisionati nel 2020 (12) (Tabella 1). Nei pazienti con FC ci si basa sui criteri proposti dalla *Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference* (13).

Tab. 1: Criteri diagnostici di ABPA.*Diagnostic criteria for ABPA.*

Criteri di Rosenberg-Patterson (1977)	Criteri di ISHAM (2013)	Criteri di ISHAM modificati (2020)
Diagnosi molto probabile se le prime 6 condizioni soddisfatte	Diagnosi se presenti i seguenti criteri	Diagnosi se presenti i seguenti criteri
Diagnosi certa se presenti 7 condizioni		
Criteri Primari	Criteri Primari	Criteri Primari
1. Asma 2. Eosinofilia >1.0 x 10 ⁹ /L 3. Cutipositività <i>Aspergillus</i> 4. IgE specifiche per <i>Aspergillus</i> 5. IgE totali >1000 ng/mL 6. Infiltrati transitori o permanenti all’RX torace 7. Bronchiectasie centrali	1. Condizioni predisponenti: Asma, FC 2. Primo criterio obbligatorio: skin test positivo ad <i>Aspergillus</i> o elevati livelli di IgE 3. Secondo Criterio Obbligatorio: IgE >1000 IU/ml	1. Asma 2. IgE per AF >0.35 KUA/L 3. IgE totali nel siero >500 IU/ml
Criteri secondari	Almeno 2 dei seguenti criteri	Almeno 2 dei seguenti criteri
1. Presenza nell’espettorato (in coltura o microscopio) 2. Storia di “brown Plugs” nell’espettorato 3. Reazione cutanea ritardata all’antigene dell’ <i>Aspergillus</i>	1. Immagini radiologiche tipiche di ABPA 2. IgG per AF nel siero 3. Aumento degli eosinofili (>500 μ L)	1. IgG nel siero per AF >27 mgA/L 2. Bronchiectasie (TC torace) 3. Aumento degli eosinofili (>500/ μ L) 4. Occlusioni da muco alla TC del torace

Il dosaggio delle IgE specifiche per *Aspergillus fumigatus* è diagnostico ma non utile nel monitoraggio della malattia a differenza del dosaggio delle IgE totali: una riduzione di queste ultime si associa a remissione, mentre un aumento, accompagnato da sintomi e segni radiologici, è indice di riacutizzazione (7). L’eosinofilia periferica (cut-off >500 cells/ul) è un importante criterio diagnostico. La valutazione delle IgE contro antigeni ricombinati (rAsp f1, f2, f3, f4 e f5) potrebbe permettere una migliore definizione diagnostica, mentre il test attivante i basofili (BAT) sembra avere un ruolo diagnostico nei pazienti con FC (7). La tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione (HRCT) è importante nella diagnosi, sebbene la sovrapposizione con le anomalie radiologiche della patologia sottostante sia comune. Le anomalie possono essere transitorie, come l’ispessimento delle pareti bronchiali e permanenti quali bronchiectasie prossimali, lesioni cavitare, enfisema locale e fibrosi. Le lesioni, focali o bilaterali, tendono a manifestarsi più frequentemente nei lobi superiori (1). Altri reperti descritti sono noduli centrolobulari, opacità “ad albero”, “ad anello” e “a filo di perle”. Il reperto radiologico patognomonico è la “*hight attenuation mucus*” (HAM), condizione in cui la secrezione mucosa bronchiale appare più densa del muscolo scheletrico paraspinale, riscontrata anche attraverso immagini di risonanza magnetica (7,14). Le prove di funzionalità respiratoria sono fondamentali per valutare la gravità del quadro e la risposta terapeutica: solitamente si rileva una sindrome ostruttiva più o meno severa sensibile alla broncodilatazione nelle fasi iniziali di malattia. (7)

TERAPIA

Il trattamento dell’ABPA in età pediatrica attualmente non è standardizzato e si rifà alle indicazioni per i pazienti adulti (15). Gli obiettivi sono la riduzione dell’infiammazione, il controllo dell’asma, la prevenzione delle riacutizzazioni e dei danni strutturali broncopulmonari. Si avvale di due categorie di farmaci: steroidi e antifungini. I primi, usati per gli effetti antinfiammatori e immunosoppressivi, in quanto riducono l’espressione della fosfolipasi A₂, delle integrine e molecole di adesione, delle citochine pro-infiammatorie e di altri mediatori dell’infiammazione. I secondi, riducono la concentrazione del fungo nelle vie aeree. La prima linea di trattamento prevede la somministrazione di prednisolone per via orale. La terapia steroidea endovena in boli (metilprednisolone 15 mg/kg in 3 giorni consecutivi ogni 4 settimane) è stata usata in bambini come terapia di seconda linea (14). La terapia con azoli pre-

vede l'uso di itraconazolo o in alternativa voriconazolo. Altri farmaci utilizzati sono: l'amfotericina-B inalatoria come terapia di mantenimento, steroide inalatorio utile nel controllo dei sintomi (7) e omalizumab (anti-IgE), in caso di fallimento terapeutico. In pazienti adulti studi hanno dimostrato l'utilità del mepolizumab (anti-IL-5) e del benralizumab (anti-IL-5 R alfa) (7).

FC E ABPA

La prevalenza dell'ABPA nei pazienti con FC è di circa l'8,9% (16). A causa della disfunzione del gene *CFTR* vi è una clearance mucociliare anomala delle secrezioni che porta all'accumulo e alla persistenza di spore fungine all'interno delle vie aeree. La germinazione delle spore porta alla formazione di ife fungine e al rilascio di antigeni, proteasi, fosfolipasi e altri fattori di virulenza che danneggiano le cellule epiteliali delle vie aeree e consentono a fattori antigenici di accedere ai compartimenti interstiziali e vascolari. Le cellule presentanti l'antigene, che possiedono l'antigene leucocitario umano (HLA)-DR5 o HLA-DR2, elaborano questi antigeni e presentano peptidi in associazione con il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II a cellule T CD4+ situate all'interno del tessuto linfoide broncoalveolare, con rilascio di citochine infiammatorie che favoriscono una risposta CD4+ Th2. Si ritiene che una risposta CD4+ Th2 predominante nei pazienti con ABPA sia correlata a fattori geneticamente determinati e spieghi perché non tutti i pazienti FC non sviluppino ABPA, nonostante la disfunzione del *CFTR*. Secondo la *CF Foundation Conference* i criteri diagnostici minimi per l'ABPA richiedono evidenza di deterioramento clinico acuto o subacuto non attribuibile ad altra eziologia, livello sierico totale di IgE >1200 ng/mL in assenza di terapia steroidea, immediata reattività cutanea agli antigeni di *Aspergillus fumigatus* o dimostrazione di anticorpi IgE specifici per *Aspergillus fumigatus* e uno dei seguenti: precipitine sieriche per *Aspergillus fumigatus*, dimostrazione di anticorpi IgG specifici *in vitro*, anomalie nuove o recenti all'imaging radiologico polmonare, non responsive alla terapia antibiotica (13). Nei pazienti con elevato sospetto di ABPA, ma nei quali il livello sierico totale di IgE è compreso tra 200 e 500 ng/mL, il livello sierico totale di IgE deve essere ripetuto dopo 1-3 mesi. La *CF Foundation Conference* raccomanda i corticosteroidi sistemici come terapia di prima linea (13). Il prednisolone alla dose di 0,5-2,0 mg/kg/die (o uno steroide equivalente) per circa 1-2 settimane seguito dalla somministrazione a giorni alterni e progressivo decalage in base alla risposta clinica del paziente. In generale, i corticosteroidi dovrebbero essere ridotti gradualmente in un periodo di 2-3 mesi. In caso di riacutizzazione è utile l'aggiunta di itraconazolo in associazione. In età pediatrica la dose raccomandata è 5 mg/kg/die (massimo 400 mg) per 3-6 mesi (13). L'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab, rappresenta un'importante opzione terapeutica nella gestione dell'ABPA in FC. Diversi studi ne hanno riportato l'efficacia nel ridurre la necessità di steroidi e le riacutizzazioni, valutando la riduzione dei livelli sierici totali di IgE e miglioramento dei sintomi. Tuttavia, una recente Cochrane ha concluso che il suo utilizzo nei pazienti con CF con ABPA non può essere raccomandato in modo inequivocabile, data l'assenza di dati convalidati da studi randomizzati controllati (17).

ABPA ED ASMA

L'ABPA nei soggetti asmatici rimane attualmente poco riconosciuta e almeno il 30% dei casi è sottodiagnosticato con un ritardo diagnostico medio di 10 anni nei pazienti in età adulta. (14) (18). La sensibilizzazione verso *Aspergillus* (AS) viene definita dalla cutipositività o dall'aumento delle IgE specifiche per *Aspergillus fumigatus* (14). La prevalenza nella popolazione di AS e ABPA nei pazienti con asma è poco chiara. Secondo la *National Health and Nutrition Examination Survey*, la prevalenza di AS è del 6,4%, mentre per l'ABPA va da 1 a 3,5% con circa 4000000 di pazienti affetti in tutto il mondo (14). Anche se solo una piccola parte dei pazienti con AS sviluppa ABPA, l'AS è di solito considerata la fase iniziale della malattia: i pazienti asmatici con AS senza ABPA hanno comunque una funzionalità respiratoria ridotta rispetto ai pazienti non sensibilizzati (7). Sono stati identificati dei fattori genetici che predispongono i soggetti asmatici a sviluppare ABPA: difetti dell'immunità innata (polimorfismi del gene della proteina A del surfattante e del *Toll like receptors 9*), adattativa (polimorfismi del recettore dell'IL-4, dell'IL-14, IL-15, IL-10, TNF alfa e TGF beta) (14). I criteri diagnostici si rifanno all'ISHAM-ABPA: in un paziente asmatico con forte sospetto clinico si ricercano dapprima le IgE specifiche per *Aspergillus fumigatus*. Se il valore è >0,35 kUA/l, si misurano i livelli sierici di IgE totali: se superiori a 500 UI/ml, si valuta l'eosinofilia periferica, le IgG specifiche per *Aspergillus fumigatus* e si eseguono esami radiologici (7) (Figura 1). L'asma grave con sensibilizzazione fungina (*Severe Asthma with Fungal Sensitization*, SAFS) è un'entità caratterizzata da asma severo, evidenza di sensibilizzazio-

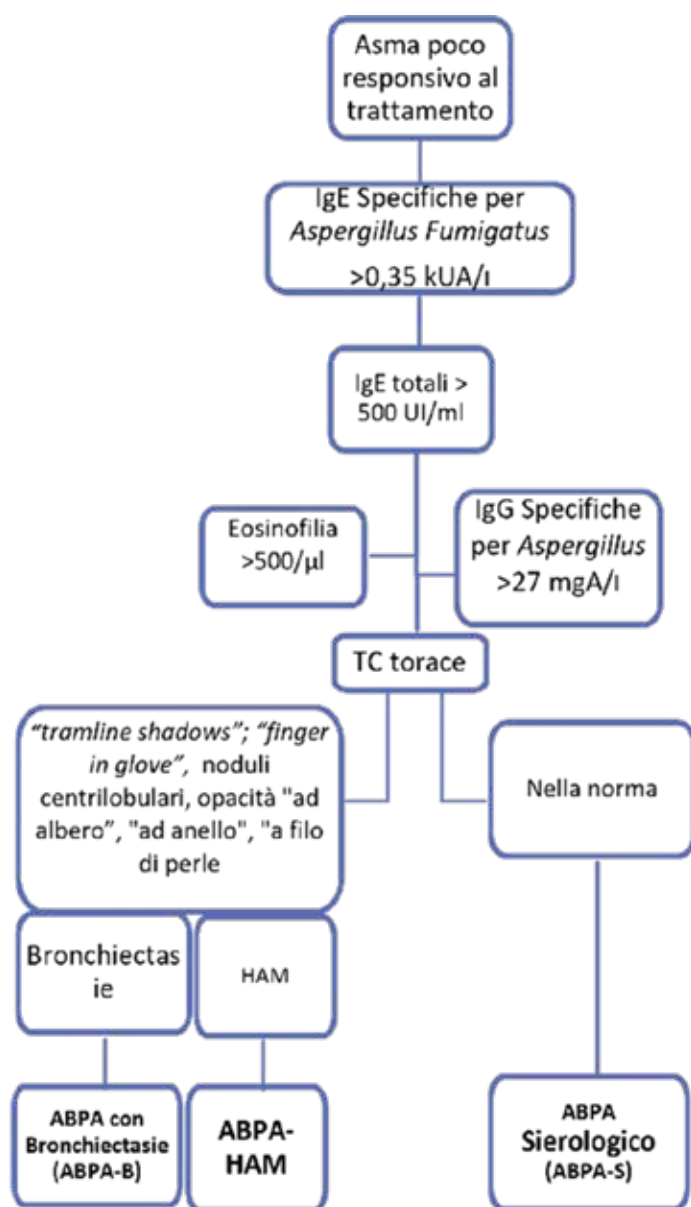


Fig. 1: Flow chart diagnostica per ABPA.
Diagnostic flow chart for ABPA.

gold standard, ma la diagnosi viene posta in seguito ad un forte sospetto clinico, dimostrazione del difetto ciliare con l'analisi della motilità ciliare e l'identificazione del difetto ultrastrutturale delle ciglia e indagini genetiche. Le linee guida europee suggeriscono test di screening per individuare questi pazienti: il PICADAR (*PrImary CiliARy Dyskinesia Rule*) score e la misurazione dell'ossido nitrico nasale (nNO) (19). L'alterazione della clearance mucociliare compromette il drenaggio delle secrezioni mucose delle vie aeree con infezioni ricorrenti e sviluppo di bronchiectasie. Il conseguente ristagno di muco può causare la persistenza delle spore di *Aspergillus fumigatus* nelle vie aeree e lo sviluppo di ABPA come descritto in FC. Inoltre, la progressione delle bronchiectasie preesistenti può essere aggravata dall'ABPA (5). È probabile che, a causa della rarità dell'ABPA e della mancanza di screening di quest'ultima nei pazienti con DCP, questa associazione sia ad oggi poco riconosciuta. Sebbene sia una condizione più frequente in età adulta, recentemente Allaer et al. hanno descritto due casi di pazienti in età pediatrica affetti da DCP e ABPA (2): entrambi i bambini presentavano una colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, fattore di rischio noto nei pazienti FC per lo sviluppo di ABPA (20). L'aspergillosi è stata riscontrata anche in pazienti con BPCO (3), bronchiectasie non-FC, sindrome da iper IgE, sindrome di Macleod e malattia granulomatosa cronica (15).

ne ad *Aspergillus fumigatus* o altri funghi in assenza di evidenza clinica e radiografica di ABPA con una concentrazione sierica totale di IgE <1.000 IU/ml (14). La prevalenza di SAFS correlata ad *Aspergillus fumigatus* non è nota. La terapia di prima linea è lo steroide ad un dosaggio di 0,5 mg/kg/ die per le prime 2 settimane seguite da un progressivo decalage per un totale di 12-16 settimane di terapia. In alternativa ci si rifà alle indicazioni usate nei pazienti FC.

DISCINESIA CILIARE PRIMITIVA ED ALTRE CONDIZIONI ASSOCIATE AD ABPA

La DCP rappresenta una patologia rara (incidenza 1/16.000), eterogenea, geneticamente determinata a prevalente trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da un'anomalia strutturale e funzionale delle ciglia mobili degli epitelii ciliati. Ciò comporta un'alterazione del meccanismo di clearance muco ciliare con conseguenti frequenti infezioni delle basse e alte vie aeree fin dai primi mesi di vita. La Sindrome di Kartagener (SK) rappresenta una forma di DCP (50% casi) identificata dalla triade: sinusite, bronchiectasie e situs viscerum inversus. L'eterogeneità del quadro clinico riflette la numerosità dei geni coinvolti con molteplici mutazioni genetiche ad oggi non tutte note dal punto di vista patogenetico. Sia l'esistenza di diversi fenotipi che le indagini metodiche diagnostiche rendono ostico il riconoscimento e quindi la diagnosi, spesso tardiva, con conseguente compromissione precoce della funzionalità polmonare: in Europa l'età media di diagnosi è 5 anni, nei casi di SK circa 3 anni. Non esiste infatti un test

Caso clinico

Q.L. è un paziente affetto da DCP che ha ricevuto una diagnosi tardiva all'età di 27 anni presso il Centro di Pneumologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Nato a termine, alla nascita ha presentato distress e cianosi con necessità di ossigenoterapia. In anamnesi infezioni respiratorie ricorrenti associate a broncospasmo e polipectomia nasale a 23 anni. Giunto alla nostra attenzione venivano eseguiti test del sudore e genetica di I livello per FC con esito negativo. Pertanto, si decideva di eseguire dosaggio nNO, risultato ridotto, e analisi genetica per DCP, con riscontro di mutazione del gene *CCDC40* in omozigosi. Posta diagnosi di DCP, si avviava follow-up presso il nostro centro. In considerazione di un episodio di emottisi veniva sottoposto a rivalutazione clinica e microbiologica con riscontro di *Pseudomonas aeruginosa* e *Aspergillus fumigatus* all'aspirato ipofaringeo. Si avviava terapia antibiotica endovenosa e successivamente terapia inalatoria con colimicina, decidendo di monitorare nel tempo la presenza del micete. Al controllo ambulatoriale successivo riscontro di II positività per *Aspergillus fumigatus*. Q.L. riferiva senso di costrizione toracica in presenza di esame obiettivo auscultatorio negativo: si eseguiva dosaggio IgE totali risultate elevate (296 kU/L, vn <100) e specifiche per *Aspergillus fumigatus* (2,82 kU/L) positive. Alla rivalutazione a 6 mesi riferiti episodi di broncoostruzione a riposo con riduzione del FEV₁ (40% vs 56%) e aumento delle IgE specifiche (4,62 kU/L); si decideva di eseguire TC torace con riscontro di diffuso interessamento delle piccole vie aeree con aspetto tipo *tree in bud* bilateralmente. In considerazione dei dati clinici, microbiologici, biochimici e strumentali si poneva diagnosi di ABPA e avviata terapia con corticosteroidi per 4 settimane e antimicotico orale per un totale di 6 mesi. Il paziente mostrava quindi un franco miglioramento clinico e di funzionalità respiratoria.

CONCLUSIONI

L'ABPA è ad oggi un'entità poco ricercata sebbene sia ormai noto in letteratura come si possa riscontrare in numerose patologie caratterizzate da un'alterata clearance mucociliare e da una disregolazione immunitaria, benché ad oggi sia prevalentemente associata alla FC ed asma. È bene quindi conoscerne l'associazione anche in patologie come la DCP, poiché il riconoscimento precoce e il trattamento tempestivo potrebbero essere utili nel prevenire la progressione del danno polmonare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Agarwal R., *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Chest. 2009; 135: 805-826.
- (2) Allaer L., et al. *Primary ciliary dyskinesia and fungal infections: two cases of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children*. Pediatr. Pulmonol. 2022; 57: 1809-1813.
- (3) Mir, E., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease*. Prim. Care Respir. J. 2012; 21: 111-4.
- (4) Cerceo, E., et al. *Central airways obstruction due to Aspergillus fumigatus after lung transplantation*. J. Heart Lung Transplant. 2009; 28: 515-9.
- (5) Sehgal I.S., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in an adult with Kartagener syndrome*. BMJ case reports vol. 2015 bcr2015211493.
- (6) Kousha, M., et al. *Pulmonary aspergillosis: a clinical review*. Eur. Respir. Rev. 2011; 20: 156-74.
- (7) Agarwal R., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Indian J. Med. Res. 2020; 151: 529-549.
- (8) Latgé, J.P., et al. *Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019*. Clin. Microbiol. Rev. 2019; 33: e00140-18.
- (9) Tashiro T., et al. *Diagnostic significance of Aspergillus species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward*. Med. Mycol, 2011; 49: 581-7.
- (10) Darling B.A., et al. *Invasive Aspergillosis*. Pediatr. Rev. 2018; 39: 476-478.
- (11) Rosenberg M., et al. *Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Ann. Intern. Med. 1977; 86: 405-14.
- (12) Moss R.B., et al. *Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis: Return to lost horizons*. J. Allergy Clin. Immunol. 2021; 147: 1212-1214.
- (13) Stevens D.A., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – State of the art: Cystic fibrosis foundation consensus conference*. Clin. Infect. Dis. 2003; 37 Suppl 3: S22564.

- (14) Agarwal R., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria*. Clin. Exp. Allergy. 2013; 43: 850-73.
- (15) Patterson T.F., et al. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis:2016 Up-date by the Infectious Diseases Society of America*. Clin. Infect. Dis. 2016; 63: e1-e60.
- (16) Jat K.R., et al. *Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 9: CD010288.
- (17) Schwerk N., et al. *Don't forget other causes of wheeze. ABPA in a boy with asthma. A case report and review of the literature*. Acta Paediatr. 2011; 100: 307-310.
- (18) Lucas J.S., et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia*. Eur. Respir. J. 2017; 49: 1601090.
- (19) Manti S., et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in children*. Pediatr. Allergy Immunol; 2020; 31 Suppl 26: 20-22.

Asma grave non controllato associato a pneumotorace, responsivo ad Omalizumab: caso clinico

Severe uncontrolled asthma associated with pneumothorax, responsive to Omalizumab: a case report

Simone Foti Randazzese*, **Fabio Toscano**, **Federica Ferrante**, **Federico Motta**, **Serena Costantino**, **Giuseppe Crisafulli**, **Lucia Caminiti&**, **Sara Manti&**

Unità Operativa Complessa di Pediatria – Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Università degli Studi di Messina

**primo autore; &autore senior*

Corrispondenza: Simone Foti Randazzese **e-mail:** simofotir@gmail.com

Riassunto: O. è una bambina di nove anni, giunta alla nostra osservazione per pneumotorace bilaterale causato da asma severo non adeguatamente controllato da terapia di fondo. Le performances spirometriche e il quadro clinico della paziente sono migliorati in seguito ad avvio di terapia con Omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE, la cui efficacia è stata dimostrata anche di fronte a complicanze inusuali dell'asma, poco descritte in letteratura pediatrica.

Parole chiave: Pneumotorace, Asma, Omalizumab.

Summary: We describe the case of a 9-year-old girl admitted to our Pediatric Unit for bilateral pneumothorax caused by severe and uncontrolled asthma. The spirometric performances and the clinical course of the patient improved after therapy with Omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, whose efficacy was showed even in case of unusual complications of asthma, rarely described in pediatric literature.

Keywords: Pneumothorax, Asthma, Omalizumab.

CASO CLINICO

O. è una bambina di 9 anni, affetta da asma allergico dai 2 anni di età, con *Skin Prick Tests* (SPTs) positivi per i comuni aero-allergeni (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*, *Parietaria judaica*) e scarsa compliance alla terapia di fondo per l'asma. Gentilizio positivo per cardiopatia ischemica (padre e nonno paterno) e rinite allergica (madre). Anamnesi perinatale e fisiologica nella norma. All'inquadramento auxologico: peso 26 kg (-0,71 DS), altezza 132 cm (-0,25 DS), *Body Mass Index* (BMI) 14,92 kg/m² (-1,23 DS). Giungeva presso il Pronto Soccorso Pediatrico del nostro Nosocomio per iperpiressia da tre giorni e dispnea. All'ingresso i parametri vitali risultavano essere nella norma (SpO₂ 96% in aria ambiente, Frequenza respiratoria 32 atti/minuto, Frequenza cardiaca 110 battiti/minuto, Pressione arteriosa 117/69 mmHg); alla auscultazione del torace si apprezzavano rantoli diffusi, fischi, sibili e gemiti tele-espatori; l'esame ematocimico documentava leucocitosi neutrofila (Globuli bianchi 13200/mmc, Neutrofili 84%, Linfociti 11%) ed elevazione degli indici di flogosi (Proteina C Reattiva 16 x N); la radiografia (RX) del torace mostrava marcato reperto di pneumotorace (PNX) bilaterale, con pneumomediastino, enfisema sottocutaneo esteso ai tessuti molli del torace e del collo ed addensamenti polmonari basali bilaterali (Figura 1). Tali reperti erano successivamente confermati allo studio in Tomografia Computerizzata (TC) (Figura 2).



Fig. 1: RX Torace, proiezione antero-laterale.
Anteroposterior X-Rays of the chest.

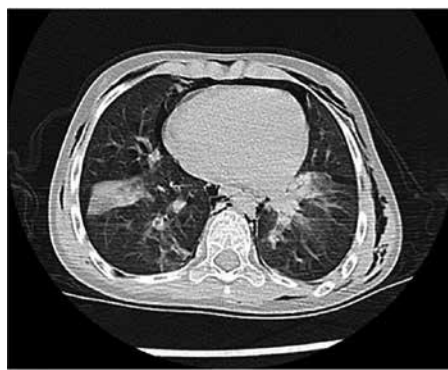


Fig. 2: TC Torace, sezione trasversale.
CT of the chest, cross section.

La bambina veniva, pertanto, trasferita presso la nostra Unità di Terapia Intensiva Pediatrica, ove non veniva eseguito drenaggio e non si poneva indicazione a supporto ventilatorio. Il trattamento farmacologico consisteva in antibioticoterapia (Ceftazidime per via endovenosa e Claritromicina per via orale), terapia corticosteroidica per via endovenosa (Metilprednisolone) e terapia inalatoria con *Short-Acting Beta2-Agonist* (SABA, Salbutamolo) con distanziatore. In terza giornata di degenza, alla luce del progressivo trend in riduzione degli indici di flogosi e della riduzione dell'enfisema sottocutaneo e della falda di PNx, si procedeva al trasferimento presso l'Unità Operativa Complessa di Pediatria del nostro Nosocomio, ove veniva sospesa la terapia steroidea per via endovenosa, avviato corticosteroide orale (CSO, Prednisone) e proseguito SABA (Salbutamolo) con distanziatore. Al fine di giungere ad una diagnosi eziologica, venivano, quindi, prese in considerazione le principali cause di PNx e pneumomediastino bilaterali, venendo escluse cause infettive (sierologia per *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e Quantiferon negativi), cause neoplastiche (RX e TC torace negativi per masse e/o slargamento del mediastino), cause traumatiche (imaging negativo per fratture sternocostali), cause cardiologiche (elettrocardiogramma ed ecocardiogramma nella norma), fibrosi cistica (test del sudore negativo, eseguito a distanza di una settimana dal termine della terapia con CSO) e deficit di alfa-1-antitripsina (livelli sierici nella norma). Veniva, pertanto, ipotizzato che lo PNx e lo pneumomediastino fossero secondari all'asma cronico non adeguatamente controllato, esacerbato da un episodio infettivo acuto. O. veniva, quindi, dimessa con indicazione a praticare terapia inalatoria con *Long-Acting Beta2-Agonist* (LABA, Salmeterolo) associato a corticosteroide inalatorio (CSI, Fluticasone propionato). La prima valutazione spirometrica, eseguita a 3 mesi, dopo risoluzione del fatto acuto, mostrava un quadro di ostruzione moderato/grave (FEV₁ 67%), nonostante adeguata compliance alla terapia di fondo. Venivano ripetuti SPTs per aero-allergeni, che confermavano i progressi dati di sensibilizzazione allergica, ed eseguito dosaggio delle IgE sieriche totali (*Paper RadioImmunoSorbent Test* o PRIST), con valore pari a 280 IU/ml. Veniva, pertanto, associata terapia con Omalizumab (150 mg sottocute/4 settimane), assistendo a trend in progressivo miglioramento delle performances spirometriche della paziente (8 mesi: FEV₁ 73%; 12 mesi: FEV₁ 79%; 19 mesi: FEV₁ 90%; 24 mesi: FEV₁ 95%) e delle misurazioni dell'ossido nitrico nell'aria esalata (eNO) pretrattamento e a 24 mesi dall'avvio (35 vs 8 ppb), con associato lieve aumento dei livelli di IgE sieriche totali (280 vs 397 IU/ml) (Tabella 1).

Tab. 1: Valori di IgE sieriche totali (IU/ml), FEV₁ (%) alla spirometria ed eNO (ppb) al basale e dopo avvio di terapia con Omalizumab.

Serum total IgE levels (IU/ml) Spirometric performances (FEV₁ %) and eNO (ppb) values before and after starting Omalizumab.

	Basale	8 mesi	12 mesi	19 mesi	24 mesi
FEV ₁ (%)	67	73	79	90	95
eNO (ppb)	35	-	-	-	8
IgE sieriche totali (IU/ml)	280	-	-	-	397

DISCUSSIONE

L'asma bronchiale è la più comune patologia infiammatoria cronica a carico delle vie aeree, dal notevole impatto economico e psicosociale e con una stima di più di 300 milioni di persone affette a livello mondiale [1]. La prevalenza in età pediatrica è maggiore nel sesso maschile, ma a partire dall'adolescenza i soggetti di sesso femminile risultano essere maggiormente affetti [1]. La fisiopatologia dell'asma è complessa, caratterizzata da iperreattività bronchiale, infiltrazione cellulare flogistica, rilascio di mediatori chimici e rimodellamento strutturale a carico delle vie aeree; tutto ciò si riflette sulla sintomatologia clinica, in quanto il paziente asmatico avrà tosse, respiro sibilante, dispnea e senso di costrizione toracica [2]. L'asma è una malattia a patogenesi complessa e multifattoriale. L'identificazione degli endotipi specifici di malattia consente una distinzione in asma non-tipo 2 (non-Th2) o non-allergico, caratterizzato da pattern di infiltrazione neutrofilica e produzione di IL-8 e IL-17, e asma tipo 2 (Th2) o allergico, che rappresenta la forma più frequente in età pediatrica, caratterizzato dalla tipica produzione di citochine dell'infiammazione di tipo 2, come IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, con la conseguente produzione di IgE specifiche e infiltrazione di eosinofili a livello della parete bronchiale [3]. Tale distinzione ha delle

ricadute non indifferenti sul piano terapeutico e i soggetti affetti dalle forme moderato-severe possono avvantaggiarsi del ricorso a farmaci biologici che agiscono appunto sulle specifiche citochine coinvolte [4]. Attualmente, gli anticorpi monoclonali utilizzati per la gestione del bambino e adolescente con asma bronchiale moderato-severo possono agire sulle IgE circolanti (Omalizumab), l'IL-5 (Mepolizumab e Reslizumab), il recettore dell'IL-5 (Benralizumab) e la subunità α del recettore dell'IL-4 e dell'IL-13 (Dupilumab) [4]. Tra questi, il primo e, per molto tempo, anche l'unico biologico disponibile per l'asma grave non-controllato nella popolazione pediatrica è stato Omalizumab, anticorpo monoclonale umanizzato (immunoglobulina di sottoclasse IgG1), approvato per la prima volta nel 2003 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento dell'asma allergico moderato-grave a partire dai 12 anni di età, ma nel 2009 per l'Europa e, successivamente, anche negli Stati Uniti, il suo uso è stato esteso anche ai bambini di età ≥ 6 anni [5]. È raccomandato come trattamento *add-on* nei bambini con asma allergico grave e risposta insoddisfacente alla terapia con CSI, elevati livelli di IgE sieriche (30-1500 UI/ml) e IgE specifiche positive ad almeno un aeroallergene [6]. La via di somministrazione è quella sottocutanea (s.c.), mentre il dosaggio e la frequenza di somministrazione della terapia (2 o 4 settimane) dipendono da un nomogramma, derivato dai livelli di IgE sieriche totali pretrattamento e dal peso corporeo in chilogrammi del paziente [7]. Le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici da bambini e adolescenti in terapia con Omalizumab sono cefalea e reazioni al sito di inoculo, più raramente febbre e algie addominali [8]. Il rischio di reazione anafilattica si aggira intorno allo 0,14%, valore sovrapponibile a quello di altri farmaci comunemente adoperati nella pratica clinica pediatrica, come i farmaci antinfiammatori non-steroidi e gli antibiotici β -lattamici [8]. L'efficacia clinica del farmaco viene valutata sulla base del numero di esacerbazioni e/o ospedalizzazioni, della riduzione dell'utilizzo di CSO, del miglioramento della qualità della vita e dei test di funzionalità respiratoria [7]. In atto, gli studi clinici registrativi suggeriscono un periodo di almeno 16 settimane affinché il trattamento con Omalizumab possa dimostrare la sua efficacia, mentre non esistono, invece, indicazioni circa la durata ottimale della terapia [7]. Il farmaco agisce legando il dominio C ϵ 3 della regione FC delle IgE circolanti, formando con esse complessi inerti che non attivano il complemento e riducendone in tal modo i livelli sierici; inibisce, inoltre, l'interazione tra le IgE e i loro recettori ad alta (Fc ϵ RI) e bassa (Fc ϵ RII/CD23) affinità, presenti sulla membrana plasmatica di mastociti, basofili, eosinofili, neutrofilo, cellule dendritiche e linfociti, riducendo così l'espressione di tali recettori e inibendo il rilascio dei mediatori chimici della flogosi [7, 9]. Omalizumab è anche in grado di agire sulle IgE legate ai B-Cell Receptors (BCRs) presenti sulla membrana plasmatica dei linfociti B; la sintesi delle IgE è, infatti, regolata dal legame tra il complesso IgE-BCR e CD21 sulle cellule B stimolate alla sintesi di IgE dal CD23 solubile (sCD23). Il legame di Omalizumab al complesso IgE-BCR impedisce la sintesi delle IgE e induce l'apoptosi cellulare [10]. Inoltre, le recenti acquisizioni della letteratura scientifica hanno dimostrato come il farmaco sia anche in grado di migliorare la risposta antivirale nei soggetti con asma allergico, specie quelli con alti livelli di IgE sieriche, i quali risultano essere più sensibili alle esacerbazioni indotte dai virus respiratori, in particolare Rhinovirus e virus influenzali [11, 12]. Questo perché la sua azione coinvolge anche le cellule dendritiche plasmocitoidi, le quali, normalmente, in seguito all'interazione dei virioni con i *Toll-Like Receptors* (TLRs) espressi sulla loro membrana plasmatica, producono Interferone (IFN), in particolare IFN- α [11]. Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con asma allergico mostrano una maggior espressione di Fc ϵ RI sulle cellule dendritiche e alti livelli di IgE, il che correla con una marcata riduzione dell'espressione dei TLRs e una minore produzione di IFN- α in risposta alle infezioni virali [11]. Pertanto, il trattamento con Omalizumab tende a migliorare anche la risposta antivirale mediata dai TLRs e l'aumento della produzione di IFN- α da parte delle cellule dendritiche [11].

CONCLUSIONI

Omalizumab costituisce una efficace terapia aggiuntiva nei casi di asma moderato-severo, anche quando, come nel caso della nostra paziente, il distress respiratorio abbia causato gravi e inconsuete complicanze, di cui, ad oggi, in letteratura sono descritti pochi casi pediatrici. Inoltre, il farmaco, riducendo i livelli sierici delle IgE, down-regola l'espressione dei loro recettori ad alta affinità, attenuando non solo la risposta infiammatoria all'esposizione dell'allergene, ma rafforzando anche la risposta immune antivirale, prevenendo in tal modo le esacerbazioni dell'asma scatenate spesso da fatti intercorrenti acuti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Nunes C., et al. *Asthma costs and social impact*. *Asthma Res. Pract.* 2017; 3:1.
- (2) Papi A., et al. *Asthma*. *Lancet.* 2018; 39: 783-800.
- (3) Fenu G., et al. *Severe pediatric asthma therapy: Omalizumab-A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety profile*. *Front Pediatr.* 2023; 10: 1033511.
- (4) Castagnoli R., et al. *Severe uncontrolled asthma in children: practical approach on diagnosis and management*. *Minerva Pediatr.* 2020; 72: 196-205.
- (5) Pajno G.B., et al. *Pediatric use of omalizumab for allergic asthma*. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020; 20: 695-703.
- (6) Licari A., et al. *Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives*. *Paediatr. Drugs.* 2019; 21: 215-37.
- (7) Licari A., et al. *Omalizumab in children*. *Paediatr. Drugs.* 2014; 16: 491-502.
- (8) Incorvaia C., et al. *Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art*. *Drug Des Devel. Ther.* 2014; 8: 197-207.
- (9) Eyerich S., et al. *New biological treatments for asthma and skin allergies*. *Allergy.* 2020; 75: 546-60.
- (10) Okayama Y., et al. *Roles of omalizumab in various allergic diseases*. *Allergol. Int.* 2020; 69: 167-77.
- (11) Menzella F., et al. *Immunological Aspects Related to Viral Infections in Severe Asthma and the Role of Omalizumab*. *Biomedicines.* 2021 Mar; 9: 348.
- (12) Licari A., et al. *Biologic Use in Allergic and Asthmatic Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic*. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2020; 33: 155-8.

Modulatori della proteina CFTR in Fibrosi Cistica: attualità e prospettive future

CFTR modulators in Cystic Fibrosis: state-of-the art and future perspectives

Angela Sepe^{1*}, Antonella Tosco^{1*}, Valeria Raia^{2&}

¹UOS Centro Regionale Fibrosi Cistica, Dipartimento Assistenziale Materno-Infantile, AOU Policlinico Federico II, Napoli

²Dipartimento Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli

* primo autore; & autore senior

Corrispondenza: Antonella Tosco **e-mail:** antonellatosco@gmail.com

Riassunto: Recentemente sono stati approvati, per pazienti con Fibrosi Cistica di diversa età e con specifiche mutazioni del gene CFTR, farmaci modulatori che consentono il recupero di funzione della proteina CFTR. I significativi miglioramenti della funzione polmonare, dei parametri nutrizionali e la riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie hanno significativamente migliorato la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti. La ricerca è attualmente rivolta a migliorare ulteriormente il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci attualmente disponibili e ad implementare nuove strategie terapeutiche per i pazienti ad oggi non eleggibili.

Parole chiave: fibrosi cistica, modulatori del gene CFTR, terapia personalizzata.

Summary: Recently new drugs defined as modulators were approved for patients with Cystic Fibrosis with different ages and different CFTR gene mutations. These drugs are able to rescue CFTR protein. Significant improvement of pulmonary and nutritional parameters and decreasing rate of pulmonary exacerbations significantly improved quality of life and prognosis of people with Cystic Fibrosis. Currently research aims to improve safety and efficacy of available CFTR modulators and plan new strategies for patients non actually eligible.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR gene modulators, personalized therapies.

All'inizio di questo secolo erano già tangibili i risultati ottenuti dalle faticose e continue terapie palliative volte a rallentare la rapida progressione della Fibrosi Cistica (FC), malattia genetica ereditaria in cui il difetto del gene causa alterazioni di una proteina, nota come CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), con funzione di scambio di cloro sulla membrana delle cellule epiteliali. Nell'ambito delle malattie genetiche pediatriche la FC ha sempre rappresentato una sfida per gli operatori sanitari specialisti che, uniformando gli standard di cura per le diverse complicanze, hanno sicuramente modificato qualità di vita e sopravvivenza media dei pazienti.

La ricerca ha proseguito con tenacia nel tentativo di identificare da una parte i complessi meccanismi cellulari alla base del difetto di funzione della proteina CFTR, e dall'altra possibili molecole in grado di recuperare la funzione stessa della proteina. Gli studi di genetica molecolare hanno consentito di classificare le numerose mutazioni del gene, attualmente oltre 2000, in diverse classi in base all'attività residua di proteina e hanno aperto lo scenario ad una possibile terapia farmacologica personalizzata. Attraverso sofisticate tecniche di biologia cellulare e di elettrofisiologia in vitro sono stati identificati **farmaci** volti a correggere il difetto della proteina mutata, ovvero il **canale del Cloro**. Tali farmaci rientrano nella categoria dei **correttori** e dei **potenziatori** che hanno come obiettivo finale il ripristino, almeno parziale, del funzionamento della proteina CFTR mutata. In particolare, i primi consentono il recupero di una quota variabile della proteina, i secondi agiscono aumentando il tempo di apertura del canale (1).

Ad oggi sono disponibili un potenziatore e 3 correttori che da soli o in combinazione sono prescrivibili in base all'età e al tipo di mutazione (Fig.1):

- 1) Ivacaftor (IVA), primo farmaco autorizzato in commercio, è un potenziatore, efficace nei pazienti con mutazioni di "gating", ovvero mutazioni che producono una proteina in grado di raggiungere la superficie delle cellule, ma non funzionante. I risultati ottenuti dagli studi clinici (2,3) hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del farmaco nell'incrementare significativamente la funzione polmonare, in particolare il parametro del FEV₁, di circa 9 punti percentuali con contestuale decremento dei valori di Cloro, misurato mediante il test del sudore. Attualmente tale farmaco è disponibile in Italia per un piccolo numero di pazienti (circa il 3.4%) portatori di mutazione *gating* di età > 4 mesi.
- 2) Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA), una combinazione di correttore e potenziatore, è indicato nei

pazienti omozigoti per la F508del, che è la più comune mutazione del gene della FC, approvata per la prima volta nel 2015. Il correttore lumacaftor è in grado di favorire il trasferimento della proteina dall'ambiente cellulare fino alla superficie epiteliale, dove il potenziatore ivacaftor favorisce la stabilità e la corretta apertura e chiusura del canale del Cloro. Studi clinici controllati randomizzati (4,5) hanno dimostrato un significativo seppur modesto recupero della funzione polmonare (2.6-4.0 punti di FEV1%), una riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie e di relative ospedalizzazioni, un miglioramento dello stato nutrizionale e in generale della qualità della vita. Attualmente è disponibile in Italia per i pazienti portatori di mutazione F508del in omozigosi di età superiore ai 2aa.

3) Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) è una combinazione simile alla precedente, autorizzata in Italia da AIFA nel Luglio del 2021, con efficacia clinica paragonabile, ma con maggiore tollerabilità (6). In Italia è attualmente indicato in pazienti di età superiore ai 6 anni con doppia mutazione F508del o mutazione F508del associata ad altre 14 mutazioni e consente una parziale funzionalità residua della proteina CFTR.

4) Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI), è una triplice combinazione di due correttori e un potenziatore, autorizzata in Italia nel 2021. Tale associazione ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi della funzionalità polmonare, con un incremento di circa il 14% del FEV1%, significativa riduzione del cloro al test del sudore, in molti casi con valori nella soglia di normalità, miglioramento dei parametri auxologici, nonché una drastica riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie che rappresentano la causa più frequente di morbidità in FC (7-9). In Italia il farmaco è indicato in pazienti con diagnosi accertata di FC di età uguale o superiore ai 6 anni, che abbiano almeno una F508del su un allele.

Nella Figura 1 vengono riportati i nomi commerciali dei farmaci attualmente disponibili con indicazione unica per la FC e le relative date di autorizzazione dei differenti Enti regolatori FDA, EMA, AIFA, rispettivamente in America, in Europa ed in Italia.

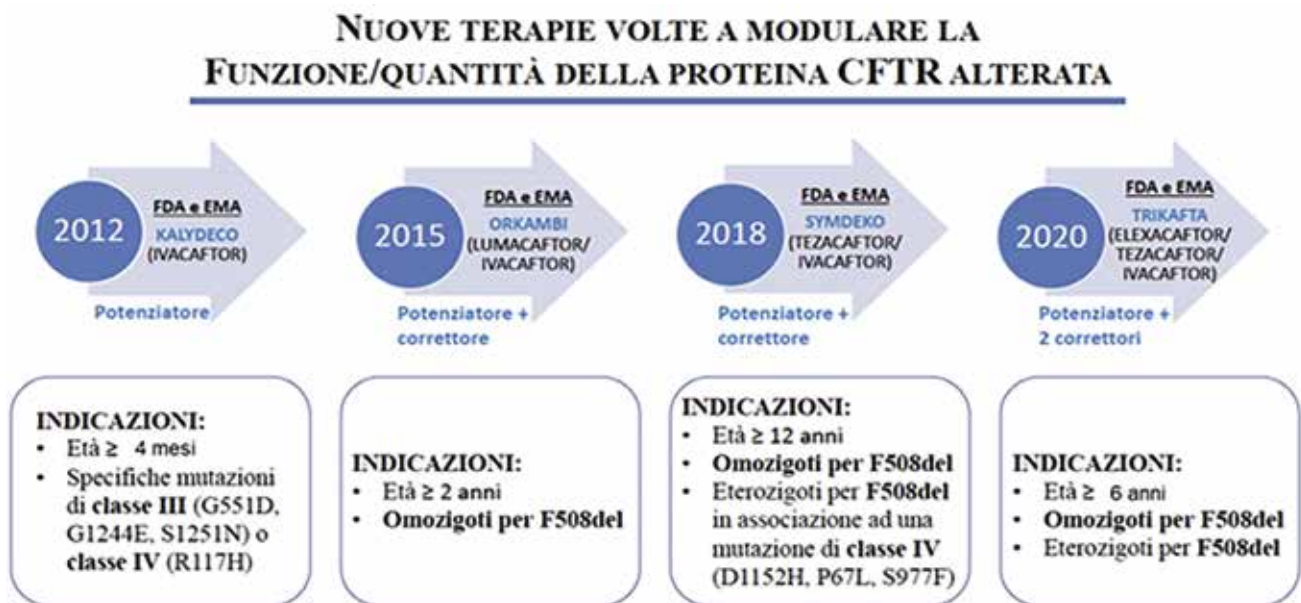


Fig. 1: Modulatori della CFTR attualmente disponibili in commercio.
CFTR modulators currently available.

EFFICACIA CLINICA DEI MODULATORI SULLE MANIFESTAZIONI EXTRAPOLMONARI

È ormai noto che il potenziatore IVA e la triplice terapia ETI abbiano effetti positivi non solo sulla malattia polmonare ma anche su alcune importanti manifestazioni extrapolmonari della FC, quali la rinosinusite cronica e la poliposi nasale (10), contribuendo alla riduzione del numero di riacutizzazioni polmonari (11).

Non è completamente chiarito il ruolo di IVA e di ETI sul recupero della funzione pancreatica nei soggetti con insufficienza pancreatica: alcuni dati preliminari dimostrano un aumento dell'elastasi pancreatica in bambini con FC trattati precocemente (12). È ancora incerto l'impatto di tali molecole sul pancreas endocrino e sul diabete correlato alla FC, così come sulla malattia epatica severa correlata al

difetto della proteina CFTR. È invece ampiamente dimostrato il ruolo dei modulatori sulla riduzione degli episodi di pancreatite nei pazienti con insufficienza pancreatica (13).

La terapia con farmaci modulatori della CFTR ha consentito un miglioramento della qualità della vita e un aumento della sopravvivenza media in FC, con più della metà dei pazienti in età adulta. Studi osservazionali successivi alla loro approvazione riportano che il trattamento con farmaci modulatori della proteina CFTR previene l'insorgenza delle più comuni complicanze della FC se iniziato precocemente, mentre la somministrazione di queste nuove terapie in età adulta sembra stabilizzare la malattia ma non eliminare il danno eventualmente preesistente (14). Sarà indispensabile chiarire se il miglioramento della funzione polmonare e dello stato nutrizionale si manterranno costanti nel tempo consentendo di ridurre, almeno parzialmente, il carico terapeutico quotidiano che trova ancora indicazione in FC e che rappresenta una delle principali attese delle persone con FC.

Alcuni studi di ricerca di fase 4, la cosiddetta ricerca post-marketing, sono in corso per tentare di rispondere a questi quesiti (15,16). Si auspica che questi studi possano consentire anche di identificare le cause della scarsa efficacia clinica in alcuni pazienti con FC. L'efficacia della terapia, in particolar modo sulla funzionalità polmonare, può risentire di fattori genetici (alleli complessi, geni modificatori) (17) e non (esposizione a fumo di tabacco, infezione cronica da *P. aeruginosa*); anche l'assorbimento e il metabolismo dei farmaci sono influenzati geneticamente e possono contribuire alla differente risposta alla terapia documentata in alcuni casi.

EFFETTI COLLATERALI DEI MODULATORI

I principali eventi avversi dei farmaci modulatori, riportati in letteratura, sono inclusi nella Tabella 1. Studi di farmacovigilanza a lungo termine contribuiranno a chiarire i possibili effetti collaterali a medio e lungo termine, in particolare relativamente alla malattia epatica e all'impatto sulla muscolatura scheletrica, che richiedono al momento attuale una maggiore sorveglianza.

Tab. 1: Eventi avversi correlati ai modulatori di CFTR.

Adverse reactions related to CFTR modulators.

Eventi avversi	Iva	Luma/Iva	Teza/Iva	ETI
Tosse	6-14%	21-50%	14-26.3%	15-31%
Cefalea	4-11%	4.8-18%	12-17.5%	5-17.3%
Febbre	-	11.3-15%	4.9-11.2%	12.2-21.2%
Rash cutaneo	2-9%	4-7%	9%	4-11%
Ipertransaminasemia 3X v.n.	5-25%	1.6-19%	2.8-11%	4-11%
Iperbilirubinemia 3X v.n.	-	-	-	4.7%
Aumento CPK	2%	-	3.7%	6.8-9.9%

La tabella descrive la frequenza percentuale dei principali eventi avversi riportati negli studi clinici relativi ai farmaci modulatori della CFTR (11, 16).

PROSPETTIVE FUTURE

Al fine di prevenire i danni causati dal malfunzionamento della proteina CFTR che iniziano già durante la vita intra-uterina è auspicabile che il trattamento con farmaci modulatori possa essere iniziato già in epoca prenatale, somministrando il farmaco alla donna in gravidanza, con effetti positivi sul feto che si sia dimostrato essere affetto da FC, e in allattamento. In letteratura sono già riportati alcuni case-report che descrivono esperienze in tal senso, con prospettive promettenti, in particolare, sulla prevenzione del danno pancreatico (18).

Nonostante i traguardi raggiunti, la ricerca in Fibrosi Cistica è attualmente orientata ad identificare nuove molecole in grado di migliorare ulteriormente il profilo di efficacia e sicurezza dei modulatori attualmente approvati.

Promettenti risultati provengono da studi relativi a molecole in grado di facilitare la correzione della terminazione prematura di sintesi CFTR e/o di impedire il decadimento dell'mRNA, permettendo livelli clinicamente rilevanti di CFTR funzionale (VX 552). L'*editing* genetico invece rappresenta un'innovativa strategia che prevede la possibilità di correggere la sequenza del DNA contenente la mutazione in modo tale che le cellule che si replicano mantengano la versione corretta del gene *CFTR*.

È recente la pubblicazione di uno studio condotto da un gruppo di ricercatori olandesi che ha elaborato e perfezionato una versione di CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), definita *base-editing*, la cui efficacia e sicurezza è stata testata su modelli di organoidi (19).

QUESTIONI NON ANCORA RISOLTE

Considerato che i tempi di approvazione dei farmaci e le indicazioni terapeutiche, inclusi dell'età minima di prescrivibilità e del tipo di mutazioni, sono discordanti fra i diversi Enti regolatori, è auspicabile che le attuali e le future terapie innovative possano raggiungere l'intera popolazione con fibrosi cistica potenzialmente eleggibile senza le attuali disegualianze (20).

In particolare, sulla base della eterogeneità delle mutazioni del gene CFTR che caratterizza le persone affette da FC, ad oggi in Italia la percentuale di pazienti FC non candidabili alla terapia con farmaci modulatori del gene CFTR attualmente approvati è più alta che in altri Paesi, raggiungendo circa il 30%. Tale categoria rappresenta una sfida per il clinico ed è al centro di sperimentazioni, sia di nuovi farmaci sintomatici, sia di terapie alternative in grado di ripristinare la funzione della proteina CFTR (Figura 2).

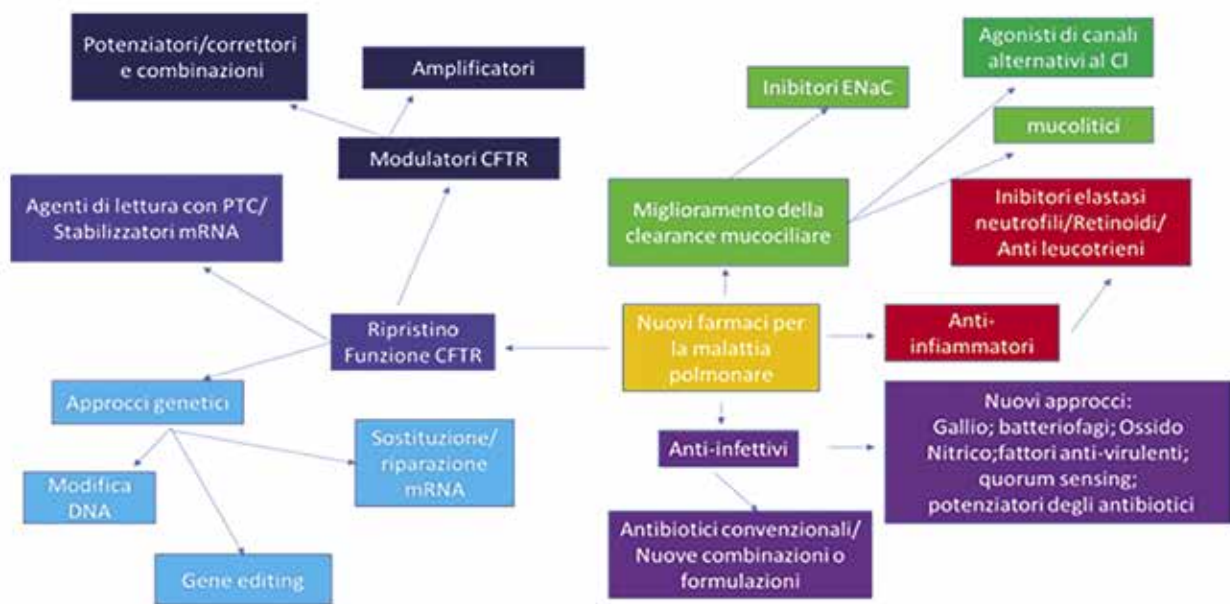


Fig. 2: Nuovi approcci per la terapia della Fibrosi Cistica - adattata da Allen et al. (19).

New approaches to Cystic Fibrosis therapy- adapted by Allen et al. (19).

CONCLUSIONI

Dalla scoperta del gene della FC nel 1989, la conoscenza delle basi molecolari della malattia e la disponibilità di farmaci volti al controllo delle più importanti complicanze, quali la malattia polmonare e la malnutrizione, hanno favorito importanti progressi nella gestione della FC e consentito significativi cambiamenti nella epidemiologia, nella prognosi e nella qualità di vita dei pazienti. Ad oggi la malattia non è più esclusivamente pediatrica e la percentuale di pazienti adulti, che supera quella dei pazienti pediatrici, è destinata ad aumentare nel tempo. Negli ultimi anni la ricerca scientifica si è impegnata ad identificare nuovi possibili farmaci in grado di recuperare la funzione della proteina CFTR alterata dalle mutazioni del gene. L'avvento dei modulatori e l'importante risposta clinica hanno consentito al paziente di sperimentare una progettualità di vita nel mondo sociale, affettivo e lavorativo. Si auspica che la combinazione di farmaci modulatori della CFTR, "vecchie" e "nuove" terapie sintomatiche e ulteriori strategie innovative di recupero della proteina CFTR possano rappresentare il modello ideale di terapia di precisione (Figura 2) in grado di identificare la "giusta" terapia per ciascun paziente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Desportes K.A., et al. *Current state of CFTR modulators for treatment of Cystic Fibrosis*. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2022; 65: 102239.
- (2) Accurso F.J., et al. *Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation*. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1991-2003.
- (3) McKone E.F., et al. *Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study*. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 902-910.
- (4) Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W., et al. *Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR*. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 220-231.
- (5) Burgel P.R., et al. *Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: 188-197.
- (6) Flume P.A., et al. *Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (Extend): an open-label extension study*. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(7):733-746.
- (7) Middleton P.G., et al. *Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele*. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1809-1819.
- (8) Heijerman H.G.M., et al. *Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial*. *Lancet.* 2019; 394: 1940-1948.
- (9) Zemanick E.T., et al. *A phase 3 open-label study of ELX/TEZ/IVA in children 6 through 11 years of age with CF and at least one F508del allele*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203(12):1522-1532.
- (10) Stapleton A.L., et al. *Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis*. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21: 792-799.
- (11) Gavioli E.M., et al. *A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators*. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2021; 46: 286-294.
- (12) Rosenfeld M., et al. *An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5 years (Klimb)*. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18: 838-843.
- (13) Ramsey M.L., et al. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and the exocrine pancreas: A scoping review*. *J Cyst Fibros.* 2023;22(2):193-200.
- (14) Konstan M.W., et al. *Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (Progress): a phase 3, extension study*. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5: 107-118.
- (15) Mayer-Hamblett N., et al. *SIMPLIFY Study Group. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials*. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11: 329-340.
- (16) Dagenais R.V.E., et al. *Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review*. *J. Clin. Med.* 2020; 10: 23.
- (17) Shantikumar S., et al. *Gene modifiers of cystic fibrosis lung disease. A systematic review*. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54: 1356-1366.
- (18) Gómez-Montes E., et al. *Prenatal cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy: A promising way to change the impact of cystic fibrosis*. *Fetal Diagn Ther.* 2023 Mar 30. doi: 10.1159/000530261. Epub ahead of print.
- (19) Allen L., et al. *Future therapies for cystic fibrosis*. *Nat. Commun.* 2023; 14: 693.
- (20) Zampoli M., et al. *Real-world disparities and ethical considerations with access to CFTR modulator drugs: Mind the gap!*. *Front. Pharmacol.* 2023;14: 1163391.

Associazione tra BMI e rischio di sviluppo di displasia broncopolmonare in neonati *very preterm*

Laura Venditto

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno Infantili, Università degli Studi di Verona

E-mail: venditto.laura@gmail.com

INTRODUZIONE

La displasia broncopolmonare (DBP) è una delle comorbidità più frequenti nei neonati di età gestazionale inferiore alle 30 settimane ed interessa circa il 50% dei nati con un peso inferiore a 1000 g (Stoll B.J., *et al.* Pediatrics 2010;126:443–456). In questo gruppo di neonati è necessaria una nutrizione adeguata a garantire una crescita staturale appropriata, ed anche un ottimale sviluppo post-natale del polmone, volto ad assicurare un'adeguata funzione polmonare. Tuttavia, in questi pazienti il *management* nutrizionale risulta molto complesso, primariamente a causa dello stato ipermetabolico da aumentato lavoro respiratorio, che è anche secondario a varie cause, quali la rallentata crescita da infezioni, i farmaci, la ventilazione meccanica, la prolungata degenza ospedaliera e non ultimo, l'esposizione allo stress ossidativo. Inoltre, mancano raccomandazioni basate sull'evidenza che suggeriscano i *target* nutrizionali e gli interventi necessari per raggiungerli (Miller A.N., *et al.* Journal of Perinatology 2022;42:544–545). Spesso, infatti, gli interventi nutrizionali si basano sul peso corporeo, che tuttavia può essere influenzato dal bilancio dei fluidi, dalle perdite insensibili, dalla nutrizione parenterale, dalla deposizione del grasso corporeo, nonché dalla gravità della DBP.

In questa direzione, un recente studio retrospettivo (Li Ching Ng L., *et al.* Pediatr Res. 2023;93(6):1609–1615.) ha comparato le traiettorie di crescita nei neonati *very preterm* (<30 settimane di gestazione) con e senza DBP e ha valutato l'associazione tra la variazione dell'indice di massa corporea (BMI) ed il rischio di sviluppare la DBP.

LO STUDIO CLINICO

Obiettivi

Valutare l'associazione tra la variazione del BMI (Δ BMI) dalla nascita fino alle 36 settimane di età corretta (EC) ed il rischio di DBP nei neonati di età gestazionale < 30 settimane di gestazione.

Metodi

In questo studio retrospettivo multicentrico di coorte sono stati reclutati da gennaio 2015 a dicembre 2018 i neonati *very preterm* (nati a 22^o-29^o settimane di età gestazionale) e vivi a ≥ 34 settimane di EC. La variabile principale oggetto di studio è stato il Δ BMI dalla nascita alle 36 settimane di EC, categorizzato in quartili.

Risultati

Sono stati reclutati 772 neonati, dei quali il 51% ha sviluppato la DBP. I neonati che hanno poi sviluppato la DBP, erano alla nascita proporzionalmente più piccoli, con lunghezza e peso inferiori. Successivamente, rispetto ai neonati senza BPD i neonati con BPD presentavano valori di BMI significativamente più elevati (mediana del Δ BMI z-score 0.16 [−0.64; 1.03] *vs* −0.29 [−1.03; 0.49]; *p-value* <0.01) in relazione ad un maggiore incremento ponderale, con una crescita staturale ritardata, nonostante un analogo introito calorico rispetto ai neonati senza DBP. Nei neonati che si collocavano nei quartili più alti del Δ BMI (Q3 e Q4) è stata riscontrata una probabilità più alta di sviluppare la DBP a 36 settimane di EC (Q3 *vs* Q2, AOR [95% CI], 2.02 [1.23–3.31] e Q4 *vs* Q2, AOR [95% CI], 2.00 [1.20–3.34]); gli stessi quartili sono risultati associati ad una maggiore gravità della DBP (Q3 AOR [95% CI], 1.85 [1.20–2.86] e Q4 AOR [95% CI], 1.93 [1.24–3.01] rispetto a Q2).

Questi risultati suggeriscono che i neonati con DBP possono avere un differente potenziale di crescita rispetto ai nati pretermine senza DBP. Gli Autori hanno infatti ipotizzato che i plurimi episodi di ipossia, l'infiammazione cronica e alterazioni epigenetiche possano alterare il metabolismo e la crescita di questi neonati. Inoltre, il Δ BMI può configurarsi come un potenziale *marker* di gravità della DBP, utile ad orientare un approccio nutrizionale individualizzato per il paziente. Da un lato, la crescita

ponderale sproporzionata correla con l'aumento della massa adiposa, che può contribuire al ritardo nello svezzamento dalla ventilazione meccanica e quindi allo sviluppo della DBP a causa del de-recrutamento alveolare, della ridotta *compliance* respiratoria e dell'aumento delle resistenze delle alte vie aeree. Dall'altro, è anche plausibile che l'ipossia intermittente prolungata, l'infiammazione, l'utilizzo di terapia steroidea nei neonati con DBP possano predisporre ad una crescita non armonica, rendendo bidirezionale il rapporto tra il BMI e la DBP.

CONCLUSIONI

Nei neonati pretermine di età gestazionale <30 settimane l'aumento del BMI dalla nascita alle 36 settimane di EC è associato ad un più alto rischio di sviluppare la DBP.

TAKE HOME MESSAGE

I nati pretermine con DBP spesso presentano una crescita non proporzionata nel periodo neonatale; tale dato suggerisce che questa categoria di pazienti potrebbe richiedere interventi nutrizionali individualizzati tarati su target auxologici differenti rispetto ai neonati che non sviluppano DBP.

Gli Junior Members SIMRI e le attività regionali

Santiago Presti, Giuseppe Fabio Parisi

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

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

Il 16 e il 17 giugno 2023 si è svolto a Catania il 1° Congresso Regionale SIMRI della sezione Sicilia. Il presidente del congresso, il Prof. Salvatore Leonardi, è stato coadiuvato da Junior Members della SIMRI (Sara Manti e Giuseppe Fabio Parisi nel coordinamento scientifico, Desirée Balconara, Maria Papale, Santiago Presti, Laura Sciuto e Monica Tosto nel comitato scientifico). Il focus del Congresso è stato quello di portare all'attenzione di pediatri, specializzandi in pediatria, fisioterapisti ed infermieri le novità nell'inquadramento diagnostico-terapeutico e le nuove conoscenze delle patologie respiratorie in età pediatrica.

Nella prima giornata, gli esperti di Pneumologia pediatrica hanno trattato il corretto approccio a patologie comuni quale la tosse cronica, le ultime evidenze scientifiche sulla gestione del neonato con broncodisplasia, le novità sulla prevenzione della bronchiolite, la corretta terapia del wheezing in età prescolare, la terapia dell'asma grave ed il ruolo che i nutraceutici e gli immunostimolanti svolgono nella prevenzione e terapia delle malattie respiratorie del bambino. Uno sguardo al futuro è stato dedicato alle nuove conoscenze circa il microbiota polmonare e la metabolomica. Inoltre, sono state presenti due importanti sessioni, dedicate rispettivamente ai disturbi del sonno e alla gestione del paziente critico medicalmente complesso con insufficienza respiratoria cronica con particolare focus su ventilazione, gestione fisioterapica e infermieristica: questo target di pazienti costituisce una realtà sempre più emergente in età pediatrica.

Nella seconda giornata, anche con la partecipazione di ospiti internazionali, è stato dato risalto ad argomenti riguardanti la patologia delle vie aeree inferiori, con particolare riferimento alla diagnosi clinica, strumentale ed all'uso dell'intelligenza artificiale, come metodologia innovativa a supporto delle decisioni diagnostico-terapeutiche. È stata inoltre discussa la patologia delle alte vie aeree, con un focus sul loro corretto approccio da parte del Pediatra di Famiglia.

Infine, è stata realizzata una sessione teorico-pratica sull'uso dei ventilatori e sui *devices* utilizzabili per la disostruzione bronchiale, come modello efficace di apprendimento, finalizzato a migliorare le prestazioni di cura. Largo spazio verrà dedicato ai giovani, con il coinvolgimento di alcuni Junior Members SIMRI come *discussant* delle sessioni.

Quest'iniziativa regionale si inserisce nelle azioni della SIMRI per aumentare l'attenzione e divulgare in modo capillare le nuove conoscenze e la corretta gestione diagnostico-terapeutica delle patologie respiratorie in età pediatrica. Il congresso ha raggiunto l'obiettivo di avvicinare giovani medici, fisioterapisti ed infermieri alla pneumologia pediatrica.

XXVII Congresso Nazionale SIMRI 21-23 settembre 2023

Mara Lelii

S.C.Pediatria-Pneumoinfettivologia; Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

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

Quest'anno l'evento principale della nostra Società torna nella capitale: il *XXVII Congresso Nazionale della SIMRI* si terrà a Roma dal 21 al 23 settembre 2023. Come ogni anno, gli argomenti trattati spazieranno attraverso tutta la pneumologia pediatrica: dalle malattie infettive polmonari alle vaccinazioni, dall'asma alle interstiziopatie, dalle malattie rare polmonari all'insufficienza respiratoria cronica e i disturbi respiratori del sonno. Grande rilevanza verrà data anche ai Gruppi di Studio e un ruolo molto importante avranno anche gli Junior Member che, come lo scorso anno, saranno coinvolti in numerose iniziative. Oltre agli abituali abstract da inviare per la sessione dei poster, infatti, il Comitato Organizzatore ha confermato la presenza nel programma di altre due sessioni: **“Casi clinici indimenticabili”** e **“La Pneumologia pediatrica che guarda al futuro”**. Nella sessione “Casi clinici indimenticabili” verranno presentati casi clinici da giovani Ricercatori SIMRI, con domande interattive per l'audience e affiancati da un *discussant* senior. Durante la sessione “La pneumologia pediatrica che guarda al futuro” i giovani Ricercatori SIMRI presenteranno i risultati delle attività scientifiche in corso di pubblicazione o recentemente pubblicate.

Per maggiori dettagli: <https://simri2023.centercongressi.com/home.php>

Broncoscopia in età pediatrica: corso teorico-pratico 2023

Giulia Roberto

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

E-mail: giulia.robertoo1@universitadipavia.it

La broncoscopia nel bambino rappresenta un'indagine diagnostica e terapeutica di estrema importanza nella gestione delle malattie respiratorie infantili. Dal 2 al 4 ottobre 2023 si terrà a Napoli il prossimo corso ERS di broncoscopia in età pediatrica, immancabile evento che offre la possibilità sia di avvicinarsi sia di approfondire le proprie competenze teorico-pratiche. L'unicità di questo corso verte sulla possibilità di esercitarsi in “vivo” con modelli anatomici all'interno di una sala operatoria. Gli argomenti trattati comprenderanno aspetti tecnici come, ad esempio, la scelta degli strumenti e nozioni di anestesia, le indicazioni e le controindicazioni alla broncoscopia, una disamina delle vie aeree superiori e inferiori (ciò che è normale e ciò che è patologico), un approfondimento sul lavaggio bronco-alveolare e infine la descrizione del ruolo della broncoscopia in ambito intensivo (TIN/TIP). Tale corso viene accreditato con 22,5 crediti ECM dall'*European Board for Accreditation in Pneumology* (EBAP). In tre giorni sarà quindi possibile “toccare con mano” i diversi aspetti della broncoscopia in età pediatrica e implementare la formazione in questa branca della pneumologia, ancora considerata appannaggio di pochi. Per l'iscrizione e maggiori dettagli, collegarsi alla pagina: <https://www.ersnet.org/events/ers-skills-course-paediatric-bronchoscopy-2023>.

ESC/ERS Linee Guida 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'Ipertensione Polmonare

Beatrice Panetti

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Chieti-Pescara, Chieti

E-mail: panetti.beatrice@gmail.com

L'ipertensione polmonare (IP) riguarda anche l'età pediatrica, con un tasso di incidenza di 64 su un milione di bambini all'anno. La forma più frequente è quella arteriosa (gruppo 1 della classificazione clinica), che nella maggior parte dei casi è transitoria (es. IP persistente del neonato o shunt cardiaci riparabili), ma può essere anche idiopatica, ereditaria o associata a cardiopatie congenite. Una porzione significativa delle forme non transitorie è legata a malattie respiratorie (gruppo 3 della classificazione clinica), specialmente malattie polmonari dello sviluppo come la broncodisplasia polmonare, l'ernia diaframmatica congenita o anomalie vascolari polmonari congenite.

Le linee guida ESC/ERS del 2022 (*Humbert M., et al., and the ESC/ERS Scientific Document Group, Eur. Respir. J. 2023 Jan 6;61(1):2200879*) hanno apportato alcune novità. La nuova definizione di IP prevede una pressione media nell'arteria polmonare (mPAP) > 20 mmHg, e non più ≥ 25 mmHg, anche se non esistono raccomandazioni terapeutiche pediatriche per mPAP tra 21 e 24 mmHg. Rimane invariato il criterio dell'indice di resistenza vascolare polmonare (PVRI) ≥ 3 WU x m² nella definizione di IP arteriosa. Il flusso sanguigno varia proporzionalmente alle dimensioni corporee, e dal momento che costituisce il denominatore dell'equazione per calcolare la resistenza vascolare polmonare (PVR), per l'età pediatrica l'indice di resistenza vascolare polmonare (PVRI) è importante, e si ottiene moltiplicando la resistenza vascolare polmonare (PVR) per la superficie corporea in m².

Le nuove raccomandazioni prevedono che sia eseguito un work-up diagnostico, che includa il cateterismo cardiaco destro e il test di vasodilatazione acuta polmonare, e che il trattamento avvenga in centri specializzati in IP pediatrica.

Il cateterismo cardiaco è il gold standard per la diagnosi, ma rischi e benefici devono essere valutati per ogni singolo paziente, considerando che nell'1-3% dei casi si presentano complicanze maggiori. Esso deve essere eseguito rigorosamente in centri specializzati.

Il test di vasodilatazione acuta polmonare è raccomandato nei bambini con IPA ereditaria e idiopatica, per identificare chi può beneficiare della terapia con calcio antagonisti ad alte dosi. I criteri che definiscono la positività del test consistono in una riduzione della mPAP ≥ 10 mmHg, per raggiungere un valore assoluto di mPAP ≤ 40 mmHg.

Non esistono studi clinici randomizzati controllati nell'ambito dell'IP arteriosa pediatrica. Gli algoritmi terapeutici sono estrapolati da quelli degli adulti, avvalorati da studi osservazionali e si basano sulla stratificazione del rischio. Sono raccomandate alte dosi di calcio antagonisti per i responders al test di vasoreattività acuta, terapia orale o inalatoria combinata per bambini a basso rischio, terapia combinata con analoghi della prostaciclina per quelli ad alto rischio (*Rosenzweig E.B., et al. Eur. Respir. J. 2019; 53: 1801916*). I farmaci approvati dall'EMA sono: il sildenafil tra gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (≥ 1 anno), il bosentan (≥ 1 anno) e l'ambrisentan (> 8 anni) tra gli antagonisti del recettore dell'endotelina. In caso di mancata risposta o indisponibilità dei farmaci e IP severa, possono essere considerati lo shunt di Potts, la settostomia atriale con palloncino o il trapianto polmonare.

Nei neonati l'approccio diagnostico e terapeutico dovrebbe essere differente, data la frequente associazione con malattie polmonari dello sviluppo vascolare e parenchimale. Una nuova raccomandazione è rappresentata, in caso di broncodisplasia polmonare, dallo screening per IP (classe I). Nei neonati con broncodisplasia che la sviluppano, la malattia sottostante dovrebbe essere trattata prima di iniziare la terapia dell'IP arteriosa (classe I). Frequentemente, sono utilizzati farmaci come sildenafil e bosentan, che non sono tuttavia approvati dall'EMA in questo gruppo e il cui effetto sull'outcome non è chiaro. L'IP può scomparire con la guarigione della malattia polmonare, anche se sono state descritte sequele cardiovascolari a lungo termine (*Arjaans S., et al. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. 2021; 106: 45-50*).

Sviluppo di outcomes per lo studio dell'asma grave nei bambini e negli adulti (COMSA)

Chiara Urbano

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche-Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

E-mail: chiara.urban@uniroma1.it

Secondo la definizione dell'ERS/ATS si definisce asma grave quella forma di asma che richiede alte dosi di corticosteroidi inalatori più un secondo farmaco di controllo e/o corticosteroidi sistemici per prevenire che diventi incontrollato o che sia incontrollato nonostante la terapia.

L'asma grave riguarda circa il 5-10% dei pazienti con asma: è associata ad un impatto significativo sulla qualità della vita, sul trattamento e sul carico socio-economico. Molti pazienti con asma grave perdono la scuola o non sono in grado di mantenere un lavoro a tempo pieno e alcuni non rispondono ai tradizionali trattamenti per l'asma.

Una serie di revisioni sistematiche ha evidenziato che i farmaci biologici migliorano il controllo dell'asma e la qualità della vita, diminuiscono i tassi di riacutizzazione e la necessità di ricorrere a farmaci al bisogno. Tuttavia, data la significativa eterogeneità con cui vengono riportate le definizioni e gli *outcomes* negli studi clinici è difficile trarre conclusioni definitive sull'efficacia relativa dei diversi interventi. Inoltre, vista la differenza tra i criteri di candidabilità all'inizio dei farmaci biologici tra pazienti adulti e pediatrici risulta difficile un confronto tra gli studi disponibili.

Studi svolti in precedenza dal *National Institutes of Health* (NIH), *Asthma registries*, il progetto *coreASTHMA* (Tejwani, *et al.* A multistakeholder Delphi consensus core outcome set for clinical trials in moderate-to-severe asthma (*coreASTHMA*). *Ann, Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(1):116-122. e7.) hanno permesso di identificare validi *outcomes* per l'asma in generale, senza tuttavia definire un set validato ed accettato da utilizzare negli studi clinici sui pazienti con asma grave trattati con farmaci biologici.

Si definisce COM (*Core Outcome Measures*) set un gruppo ristretto di *outcomes* che dovrebbero essere usati e riportati in tutti gli studi clinici futuri di una specifica malattia.

Il progetto COMSA (*Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma*) (Khaleva E., *et al.* Development of Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma (COMSA). *Eur Respir J.* 2023;61(4):2200606.) si è proposto di definire quali sono i più rilevanti, con proprietà di misurazione adeguate e facilmente applicabili, con l'obiettivo di utilizzarli negli studi clinici futuri al fine di comparare questi ultimi più facilmente tra loro, rendendo più agevole, per i clinici, le scelte decisionali in ambito terapeutico. Il progetto si è sviluppato in più fasi che ha coinvolto pazienti adulti e pediatrici con diagnosi di asma grave, i loro *caregiver*, i medici (pediatri, allergologi, pneumologi, infermieri e ricercatori), alcuni rappresentanti farmaceutici ed autorità regolatorie. Come descritto dettagliatamente da Rattu *et al.* (Rattu A., *et al.* Identifying and appraising outcome measures for severe asthma: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2023;61(4):2201231) dapprima attraverso una revisione sistematica della letteratura compresa tra il 2018 e 2020, si è individuata una lista di 96 *outcomes* candidati, poi ristretta attraverso l'esercizio Delphi a 55, per raggiungerne infine 8 per gli adulti e 9 per i bambini. Successivamente si sono presi in considerazione i punti di vista dei pazienti e dei loro *caregiver* attraverso la revisione di tre database bibliografici dall'anno 2000 al 2020 e mediante un'indagine Pan-Europea condotta su 201 pazienti con asma grave (di cui il 54% in trattamento con biologico) e 31 *caregiver* sottoposti ad un questionario che terminava con l'indicazione a nominare, in ordine di importanza, cinque *outcomes*. Infine sono stati eseguiti vari meeting tra 4 gruppi composti da pazienti adulti e pediatrici con diagnosi di asma grave, le loro famiglie, i medici, i rappresentanti farmaceutici e le autorità regolatorie, precedentemente formati attraverso materiale informativo comprensivo dei dati ricavati dalla revisione sistematica e dai risultati dell'indagine condotta.

Durante le discussioni i partecipanti sono stati invitati a condividere i loro punti di vista, discutere e rivedere le definizioni, suggerire possibili *outcomes* che dovrebbero essere considerati; hanno sottolineato come le misure ideali negli studi con biologici dovrebbero considerare

la buona responsività, una differenza minima clinicamente importante (MCID) ed essere considerate rilevanti per i pazienti con asma grave.

Infine sono stati chiamati a votare anonimamente e, dopo più sessioni di voto, gli *outcomes* che hanno raggiunto il 70% dei consensi sono stati inseriti nei 2 COM set finali: (ognuno contenente 5 *outcomes*): uno per i pazienti pediatrici (6-17 anni) ed uno per i pazienti adulti (≥ 18 anni). Entrambi condividono: FEV₁, numero di riacutizzazioni gravi l'anno ed utilizzo di corticosteroidi orali di mantenimento (mOCS). Per quanto riguarda i questionari valutanti la qualità della vita ed il controllo dell'asma, hanno ottenuto il consenso SAQ (*Severe Asthma Questionnaire*) e ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire*) (ACQ-5 per i sintomi e terapia al bisogno riportata separatamente) per gli adulti ed il PAQLQ (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*) e ACT/C-ACT (*Asthma Control Test/Childhood Asthma Control Test*), rispettivamente per adolescenti e per i bambini. SAQ è stato ampiamente sostenuto come l'unico questionario sviluppato per e con il contributo dei pazienti con asma grave e a differenza degli altri considera parametri come la stanchezza e gli effetti collaterali dei corticosteroidi orali. Attualmente validi dati sono disponibili solo per la popolazione inglese e portoghese, è auspicabile quindi adattarlo in altre lingue e ai bambini.

Durante lo studio i clinici hanno notato che sia negli adulti che nei bambini un basso valore di FEV₁ (espresso in z-score) è associato ad una maggiore mortalità e ad un rischio futuro di esacerbazioni, dato confermato dalla letteratura e dal *Global Lung Function Initiative (GLI) predictive equations*.

La frequenza di riacutizzazioni severe/anno è stata considerata uno degli *outcomes* più importanti che hanno mostrato una buona risposta ai differenti farmaci biologici. È definita come riacutizzazione severa dall'ATS/ERS quell'evento che richiede l'utilizzo di corticosteroidi sistemici per un tempo ≥ 3 giorni e/o ospedalizzazione/necessità di accesso al Pronto Soccorso che necessita di corticosteroidi sistemici o come più recentemente definito dall'ERS/EAACI l'utilizzo per più di 5 giorni di corticosteroidi orali. L'uso di *oral corticosteroids* (OCS) di mantenimento, definito come l'uso giornaliero o a giorni alterni è stato considerato importante come criterio d'inclusione.

Alcuni clinici ritengono che l'*outcome* "uso dei corticosteroidi orali" non sia così importante nei bambini come negli adulti, dato il minore utilizzo in età pediatrica, altri hanno invece affermato che la riduzione nel loro utilizzo è un criterio maggiore per definire se un biologico ha effettivamente efficacia. In più lo studio ha evidenziato che dal punto di vista dei *caregiver* l'uso dei OCS è considerato uno degli aspetti più importanti, alla luce dei possibili effetti collaterali. Molti partecipanti ritengono che il *fraction of exhaled nitric oxide* (FeNO) sia un utile *bio-marker* nella comprensione e gestione dell'asma, sebbene non abbia raggiunto il consenso per essere incluso nei COM set.

Va comunque considerato che ad oggi lo sviluppo di un questionario sulla qualità della vita specifico per bambini e adolescenti con asma grave rimane un bisogno insoddisfatto. Infatti, attualmente i questionari sulla qualità della vita non prendono in considerazione problemi quali l'ansia e le limitazioni alle attività. Inoltre la maggior parte non è disponibile online o via app mobile, quindi futuri sviluppi sono necessari per agevolarne l'utilizzo.

Sono inoltre necessari dati specifici su studi clinici nell'ambito dell'asma grave pediatrico per verificare come gli *outcomes* si modifichino a lungo termine nel trattamento con farmaci biologici. Anche gli effetti collaterali dei corticosteroidi orali e dei biologici nonché l'aderenza alla terapia dovrebbero essere considerati come misure importanti.

In conclusione si può affermare che sono stati sviluppati 2 set COM che guideranno la metodologia dei futuri studi clinici per asma grave dei pazienti adulti e pediatrici in trattamento con terapia biologica. Il loro utilizzo dovrebbe essere raccomandato ed incrementato nella pratica clinica e nella ricerca in modo tale da migliorare la comparazione dell'efficienza e dell'efficacia delle terapie biologiche tra loro e rendere più agevole, per i clinici, le scelte decisionali in ambito terapeutico.

In questo modo COMSA potrà guidare la definizione di risposta e mancata risposta alla terapia biologica. Affinché questo accada è necessario che vengano eseguite regolarmente revisioni e aggiornamenti per garantire che rifletti il più possibile la pratica clinica corrente.

Lo studio delle resistenze delle vie aeree

Grazia Fenu

SOSA Broncopneumologia, AOU Meyer, IRCCS, Firenze

E-mail: grazia.fenu@meyer.it

Lo studio delle resistenze delle vie aeree nei bambini è un argomento importante per la comprensione delle malattie respiratorie pediatriche. La resistenza delle vie aeree si riferisce alla difficoltà che l'aria incontra durante il passaggio attraverso le vie aeree e può essere influenzata da una serie di fattori, come la struttura delle vie aeree, la contrazione dei muscoli delle pareti delle vie aeree, e la presenza di secrezioni. Il sistema respiratorio dei bambini è ancora in via di sviluppo e quindi è più suscettibile di subire alterazioni a causa di infezioni o di altre patologie respiratorie. Le patologie respiratorie comuni nei bambini, come l'asma e la bronchiolite, possono causare un aumento della resistenza delle vie aeree. In particolare l'asma è una patologia cronica caratterizzata da un'infiammazione delle vie aeree e da un restringimento delle loro pareti muscolari, che porta ad un aumento della resistenza delle vie aeree. Lo studio delle resistenze delle vie aeree ha dato un grosso contributo, soprattutto nel bambino in età prescolare, dove la misurazione della funzionalità polmonare è stata ritenuta per molto anni difficile, a causa della limitata collaborazione tipica di questa fascia d'età, e la conseguente difficoltà ad eseguire manovre espiratorie forzate.

Pertanto, sono state sviluppate tecniche per la misurazione della funzionalità polmonare che non richiedono attiva collaborazione da parte del bambino, cosiddette "tecniche a collaborazione passiva", nelle quali il bambino può respirare normalmente ("a volume corrente") e dove non è richiesta una sedazione. Un gruppo di lavoro dell'*American Thoracic Society* (ATS) e dell'*European Respiratory Society* (ERS) ha pubblicato nel 2007 le raccomandazioni per misurare la funzionalità respiratoria in età prescolare (Beydon N., *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007;175:1304-451), dove trova spazio lo studio delle resistenze delle vie aeree. La misura delle resistenze delle vie aeree si può ottenere tramite la tecnica dell'interruzione (che misura solo le resistenze), la tecnica delle oscillazioni forzate (che misura la resistenza e la reattanza, ovvero la forza con cui l'aria reagisce ai cambiamenti di pressione nell'apparato respiratorio durante la respirazione), ed infine la misurazione delle resistenze specifiche, tramite tecnica pletismografica. Per l'obiettivo di questa rubrica ci soffermiamo solo sulla tecnica dell'interruzione o delle interruzioni.

LA TECNICA DELL' INTERRUZIONE

La misurazione delle resistenze respiratorie tramite la tecnica dell'interruzione è stata riportata per la prima volta nel 1927 ed è stata poi implementata negli anni '70 ed '80. Questa tecnica ha un'alta fattibilità nei bambini di età prescolare, dall'81 al 98% (Lombardi E., *et al.* Thorax 2001;56:691-5). Semplificando molto il tutto: il bambino è seduto "in posizione ad indiano" con le gambe incrociate sulla sedia, spalle rilassate e posizione del collo che garantisca adeguata pervietà delle vie aeree, pinza stringinaso e boccaglio con filtro antibatterico alla bocca, un operatore o il genitore stesso è posto dietro alla testa del bambino e sorregge con le mani le guance (nel dettaglio, esercita una leggera pressione con due dita sulle guance e le altre due sull'arcata sottomandibolare) per ridurre la compliance delle alte vie aeree. Il bambino respira normalmente e la macchina al trigger espiratorio esercita un'interruzione di flusso alla bocca (tramite una valvola che si chiude); in quel momento, secondo un principio fisico la pressione alla bocca si equivale a quella alveolare e viene calcolata la resistenza (R), data dal rapporto pressione/flusso. Vengono eseguite 10 misurazioni, dalle quali, dopo il controllo di qualità dell'operatore esperto, bisogna ottenere almeno 4 prove accettabili e ripetibili; la macchina generalmente calcola la mediana delle resistenze e non la media, perché non sono dati uniformemente distribuiti.

Inizialmente per questa tecnica sono state pubblicate varie equazioni per i valori di riferimento sia per i bambini in età prescolare che scolare, poi i dati dei vari centri sono stati unificati ed è stata ottenuta una singola equazione di riferimento internazionale (Merkus P.J.F.M., *et al.* Eur. Respir. J. 2010;36:157-63). Per l'applicazione clinica è molto importante valutare la risposta al broncodilatatore (BDR). Un decremento di resistenza > 0.25 kPa L⁻¹ s (che corrisponde a > 1.25 in z-score) può discriminare bambini con sintomi respiratori al momento del test da quelli sani, con una sensibilità ed una specificità rispettivamente dell'80% e dell'82% (Mele L., *et al.* Pediatr. Pulmonol. 2010;45:663-8).

La tecnica dell'interruzione nel bambino di età prescolare è di ausilio quando non è possibile eseguire una spirometria, potendo quindi eseguire un test per misurare ciò che è misurabile, e integrando questi risultati con la storia clinica del piccolo paziente.

Ecografia toracica

Alessandro Volpini*, **Vittorio Romagnoli**, **Salvatore Cazzato***

SOD Pediatria ad indirizzo Pneumo-Endocrino-Reumato-Immunologico. Dipartimento Materno-Infantile. Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche, Ancona

*primo autore; &autore senior

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

Quanto è utile ad oggi l'ecografia toracica nel bambino? L'ecografia toracica e polmonare (*Lung Ultrasound-LUS*) eseguita direttamente a letto del malato a completamento dell'esame obiettivo rappresenta uno dei maggiori passi avanti fatti dalla medicina moderna negli ultimi anni. La digitalizzazione della medicina ha messo a disposizione strumenti sempre più performanti, portatili e con buona definizione d'immagine che permettono di eseguire quella che viene definita la "point-of-care" ultrasound (POCUS). In pediatria rappresenta oramai un esame diagnostico fondamentale sia in setting assistenziali territoriali (pediatria di libera scelta) che ospedalieri per la rapidità di esecuzione, la non invasività dell'esame e non ultimo l'essere un esame *radiation-free*.

Perché si è parlato tanto di ecografia toracica in relazione al COVID-19? La pandemia da SARS CoV-2 ha messo in luce una serie di criticità importanti del SSN ma ha anche *ob torto collo* favorito lo sviluppo di tecniche diagnostiche come la LUS. Nella polmonite da COVID-19, il gold standard per la diagnosi e il monitoraggio della malattia è considerato la TC, ma questo esame richiedeva lo spostamento del paziente in un altro reparto con il potenziale aumento del rischio infettivo anche per gli operatori sanitari, per tale motivo la LUS è divenuta fondamentale come esame per una diagnosi rapida della polmonite interstiziale COVID-19, la gestione ed il monitoraggio della risposta ai trattamenti.

L'ecografia toracica quando ci permette di evitare la radiografia del torace? È fondamentale chiarire il concetto che LUS e radiografia del torace sono esami complementari, l'uno non escluderà mai l'altro. Ci sono però condizioni in cui la LUS può ridurre la necessità di eseguire radiografie del torace, come ad esempio nel follow-up delle polmoniti complicate, oppure quando è necessario monitorare la ri-ventilazione di un polmone, come nei casi di atelettasia.

Fino a che profondità e con quale sonda è possibile cogliere anomalie polmonari? Difficile dare una risposta precisa, dipende dalla sonda utilizzata; le sonde lineari ad alta frequenza (le più diffuse nel bambino) raggiungono profondità di pochi centimetri, mentre le sonde convex a bassa frequenza (3-5 Hz) permettono di raggiungere profondità maggiori.

In un bambino sotto i 6 anni obeso, è giustificato utilizzare la sonda convex? Sì, penso che la sonda convex, proprio per la sua capacità di scansionare gli strati più profondi, permetta di superare meglio lo strato di adipe, che separa lo *sliding pleurico* ed il sottostante parenchima polmonare, dalla superficie toracica.

Quale potrebbe essere il futuro di questo esame diagnostico? Molto promettente sembra essere l'applicazione dei mezzi di contrasto in quella che viene definita la *Contrast-Enhanced UltraSound (CEUS)*, come preziosa tecnica complementare in grado di offrire informazioni aggiuntive all'ecografia in scala di grigi e Doppler in patologie quali gli ascessi

polmonari e le polmoniti necrotizzanti. Inoltre affascinante sembra essere l'utilizzo della LUS da parte di professionisti non medici, come ad esempio i fisioterapisti respiratori, come *misura di outcome* non invasivo ed in tempo reale dell'efficacia delle tecniche di fisioterapia respiratoria disostruente e riespansiva.

L'intervista al Prof. Salvatore Leonardi: 5 domande e 5 risposte per conoscerci meglio!

Alessandro Volpini¹, Mara Lelii²

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

² S.C. Pediatria-Pneumoinfettivologia; Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

1. Qual è stato il suo percorso nell'ambito della pneumologia pediatrica? Il percorso che mi ha condotto alla pneumologia pediatrica è lungo e articolato. Nei primi anni della mia carriera mi sono occupato di infettivologia pediatrica (eravamo all'inizio della scoperta dell'HIV), poi ho conseguito una seconda specializzazione in Gastroenterologia. L'interesse gastroenterologico mi ha avvicinato alla realtà della Fibrosi Cistica tanto da occuparmi per qualche anno solo di questo. A distanza di qualche anno la Fibrosi Cistica è entrata a fare parte dell'UOC di Bronco-Pneumologia pediatrica diretta dal Prof. La Rosa, già Presidente SIMRI, e da allora è stato naturale approcciare sempre di più gli aspetti fisiopatologici delle malattie respiratorie e frequentare i Congressi Nazionali SIMRI. Dal 2014 con l'incarico di Direttore della UOC di Bronco-Pneumologia pediatrica e Fibrosi Cistica, ho cercato di potenziare l'attività dedicata alla patologia pneumologica complessa ed in particolare all'uso di tecnologia a supporto dei pazienti cronici oltre a qualificare personale giovane dedicato.

2. Quale ruolo ha rivestito all'interno della SIMRI? Sono stato coinvolto dapprima come Revisore dei Conti e successivamente come Consigliere. In occasione dell'ultimo anno del triennio ho avuto l'onore di organizzare in qualità di Co-Presidente insieme alla Prof.ssa La Grutta, il Congresso Nazionale 2022 a Palermo, in cui si è cercato di privilegiare lo spazio dedicato ai giovani, che da sempre sono stati un target dell'attività scientifica della Società.

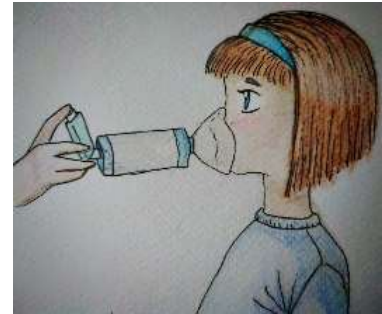
3. In che cosa è cambiata la pneumologia pediatrica negli anni? La pneumologia pediatrica è cambiata negli ultimi decenni di pari passo con i cambiamenti delle conoscenze eziopatogenetiche di parecchie malattie e con la possibilità di usufruire di nuovi farmaci per la terapia. Basti pensare alla Fibrosi Cistica con i nuovi farmaci modulatori/correttori, all'asma bronchiale con la terapia personalizzata tramite i farmaci biologici e le più recenti acquisizioni sulla genetica delle malattie pneumologiche rare.

4. Quale è stato l'impatto della pandemia da COVID-19 sull'epidemiologia delle infezioni respiratorie in età pediatrica? Paradossalmente la pandemia da COVID-19 ha rappresentato un momento di benessere per i nostri pazienti più critici, poiché le misure di prevenzione primarie utilizzate per ridurre il rischio di diffusione dell'infezione hanno avuto un effetto positivo anche sui pazienti con patologia respiratoria cronica. Risulta emblematica l'esperienza dei Centri Europei FC, che hanno documentato una percentuale estremamente bassa di pazienti che ha richiesto ricovero in terapia intensiva.

5. Quale messaggio vorrebbe mandare ai giovani che si stanno avvicinando alla pneumologia pediatrica? Generalmente durante il Corso di lezioni frontali agli studenti di Medicina e Chirurgia ricordo che la nostra specialità è la Pediatria, ma che un successivo approfondimento di branche specialistiche, quali la pneumologia, rappresenta un valore aggiunto alla formazione. Coltivare una competenza specialistica all'interno di una visione culturale d'insieme a 360 gradi rappresenta certamente il modello assistenziale più proficuo e formativo ed è ciò che cerco di trasmettere a tutti i tirocinanti/specializzandi che frequentano la mia UOC.

I distanziatori

La terapia inalatoria tramite l'utilizzo dell'inalatore pre-dosato pressurizzato (pMDI) costituisce la pietra miliare nella terapia dell'asma e l'utilizzo combinato con **il distanziatore** costituisce il metodo più efficace di erogazione dei farmaci per via inalatoria.



La terapia inalatoria

I pMDI sono costituiti da una bomboletta all'interno della quale il farmaco si trova in sospensione o in soluzione con surfattanti, lubrificanti e con un propellente. L'erogazione del farmaco (spruzzo o «puff») permette l'erogazione di una dose predeterminata di farmaco, che può essere ripetuta in sequenza. La formulazione in spray è facilmente trasportabile, ha basso costo e rischio di contaminazione batterica. Affinché la terapia sia efficace, è necessaria una perfetta sincronia tra l'erogazione del puff e l'inspirazione. Tale coordinazione è difficile da ottenere, soprattutto nei bambini piccoli e nei pazienti poco collaboranti. La velocità delle particelle erogate dalle bombolette è molto elevata (120 km/h) e supera quella dell'aria inspirata, determinando l'impatto del farmaco contro le pareti dell'orofaringe; questa dinamica prende il nome di "effetto balistico" e riduce l'efficacia della terapia, aumentando gli effetti collaterali locali e sistemici. Per superare tali limiti, sono stati introdotti i distanziatori.

I distanziatori

I distanziatori fungono da camere di espansione che si interpongono tra il pMDI e il paziente. I distanziatori più presenti in commercio sono i *Valved Holding Chambers*, dotati di una valvola unidirezionale che si apre durante l'inspirazione e si chiude durante l'espirazione. Nella camera, le particelle del

farmaco subiscono un rallentamento della loro velocità, aumentando il tempo utile per l'inalazione. Tale meccanismo annulla l'effetto balistico, consente al propellente di evaporare e ciò permette al farmaco di raggiungere più facilmente le vie aeree inferiori. Inoltre, le particelle di maggiori dimensioni tendono a depositarsi sulle pareti della camera del distanziatore, riducendo la quota che invece si depositerebbe in orofaringe.

Caratteristiche dei distanziatori

I distanziatori sono composti da un anello di gomma, dal cilindro, da almeno una valvola unidirezionale e dalla maschera facciale o dal boccaglio. I vari modelli possono differire per volume, forma, materiali, tipo e numero di valvole, presenza e caratteristiche delle mascherine.

Il distanziatore può avere un volume compreso tra 100 e 700 ml. Maggiore è il diametro e la lunghezza di un distanziatore, maggiore sarà la quantità di farmaco inalata e minore la quantità che si deposita sulle pareti interne impattando su di esse. Tuttavia, bambini piccoli e lattanti possiedono un basso volume corrente e sono necessari più atti respiratori per svuotare camere di maggiori dimensioni. Pertanto nei primi anni di vita si consigliano camere con un volume più basso (<350 ml), mentre apparecchi da 500-750 ml si possono utilizzare efficacemente dopo i 6-7 anni.

I distanziatori in plastica hanno cariche elettrostatiche che attraggono le particelle sulle pareti interne e ciò riduce la dose di farmaco che giunge ai polmoni. I modelli più recenti sono costituiti da materiale non elettrostatico, mentre per quelli che non lo sono, si può ridurre la carica elettrostatica lavando il distanziatore con detersivo per piatti (3-4 gocce in 1 litro di acqua) senza risciacquare, oppure con il priming, ovvero erogando qualche puff a vuoto nel distanziatore al suo primo utilizzo per creare un film antistatico sulle pareti. I distanziatori sono generalmente dotati o di una valvola unidirezionale (che si apre quando il paziente inspira e si chiude quando espira) o di due valvole separate (inspiratoria ed espiratoria). La funzione è quella di evitare che l'aria espirata entri nel dispositivo. I distanziatori sono dotati di mascherina facciale o di boccaglio come interfaccia con il paziente. Generalmente si consiglia l'utilizzo della mascherina facciale fino ai 4 anni di età e del boccaglio nei bambini sopra 4 anni di età. Questo limite è indicativo, in quanto la mascherina è richiesta fino a che il bambino non acquisisca le competenze per utilizzare un dispositivo dotato di boccaglio. Le maschere costituite da materiale flessibile si adattano meglio al volto e garantiscono una maggior aderenza rispetto alle maschere rigide.

Pulizia del distanziatore

Si consiglia una pulizia settimanale in acqua tiepida con detergente liquido per piatti (2-3 gocce per 1 L d'acqua) per 15-20 minuti. Risciacquare sotto l'acqua corrente, scuotere l'eccesso di acqua, senza strofinare con un panno. Lasciare poi asciugare in posizione

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

verticale all'aria. Si consiglia di lavare con solo acqua corrente il boccaglio o la mascherina. In ogni caso, verificare le modalità di pulizia del dispositivo indicate dalla ditta produttrice sul manuale di istruzioni dello stesso.

Tecnica per l'uso di un pMDI con distanziatore

- Togliere il tappo del pMDI.
- Inserire il pMDI nel distanziatore.
- Agitare lo spray insieme al distanziatore dall'alto verso il basso per circa 5 secondi.
- Espirare normalmente attraverso la bocca.
- Inserire il boccaglio tra i denti, chiudendo le labbra attorno al boccaglio del distanziatore, assicurandosi che la lingua non lo occluda. Se si utilizza una maschera facciale, posizionarla sopra il naso e la bocca.
- Azionare lo spray (1 puff)
- Inspirare profondamente e lentamente attraverso la bocca, quindi trattenere il respiro per circa 5-10 secondi. Espirare e quindi inspirare una seconda volta.
- Per i pazienti non collaboranti, contare da 5 a 10 respiri normali (10-15 secondi)
- Se la terapia prevede più di un puff, agitare di nuovo il pMDI insieme al distanziatore prima dello spruzzo successivo.

Autore: Ester Del Tufo, MD

Revisore: Maria Elisa Di Cicco, MD

Bibliografia:

- *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Uptodate 2022. www.ginasthma.org
- R.H. Moore, G. Redding, R.A. Wood, E. TePas. *The use of inhaler devices in children*. In: UpToDate Literature review: Jan 2022, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 01, 2023)

Ultimo
aggiornamento:
Marzo 2023

