

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Indicazioni alla ventilazione non invasiva
nelle malattie neuromuscolari

Una polmonite che non guarisce:
approccio alle forme complicate
delle polmoniti acquisite in comunità

ChILD: Quando dobbiamo trattare? Caso Clinico

Ossigenoterapia ad alti flussi in Pediatria:
stato dell'arte

Idrocortisone per prevenire la Displasia
Broncopolmonare - Non un proiettile d'argento

Gli Junior Members SIMRI protagonisti dei
Congressi Nazionali e Internazionali

Webinar "Modalità di ventilazione nel neonato
e asincronie paziente/ventilatore", 1° dicembre 2022
- Corso ERS: disturbi respiratori del sonno in età
pediatrica (Sleep Disordered Breathing
in Children - Diagnosis and Treatment),
9-10 novembre 2022, Anversa (Belgio)

Diagnosi di asma in età pediatrica:
linee guida a confronto

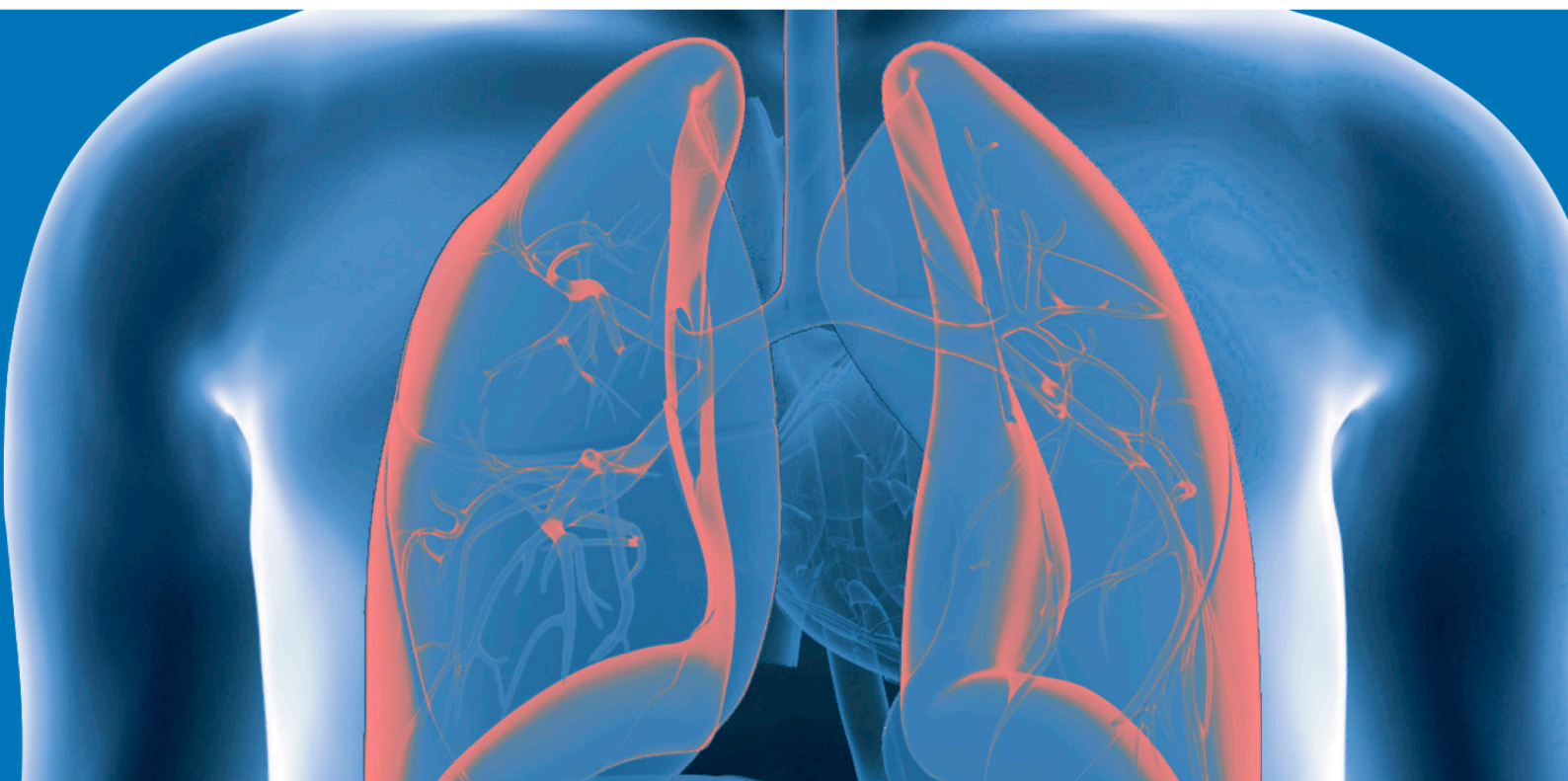
Nuove prospettive per l'ecografia polmonare
in pediatria

L'ossido nitrico esalato

Novità sul wheezing: i suoi rapporti
con la bronchiolite e la terapia

Intervista alla Dott.ssa Elisabetta Bignamini:
7 domande e 7 risposte per conoscerci meglio!

Allergeni respiratori: guida pratica per i genitori



INDICE

RUBRICHE SCIENTIFICHE

Articolo di Revisione

Indicazioni alla ventilazione non invasiva nelle malattie neuromuscolari

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Maria Beatrice Chiarini Testa, Claudio Cherchi, Renato Cutrera

Caso Clinico

Una polmonite che non guarisce: approccio alle forme complicate delle polmoniti acquisite in comunità

Nicole Colantoni, Federica Porcaro, Annalisa Allegorico, Nicola Ullmann, Renato Cutrera

ChILD: Quando dobbiamo trattare? Caso Clinico

Tommaso Zini, Paolo Del Greco, Maria Elena Guerzoni, Chiara Caparrelli, Claudia Calogero, Grazia Fenu, Barbara Maria Bergamini, Enrico Lombardi

Articolo di Aggiornamento

Ossigenoterapia ad alti flussi in Pediatria: stato dell'arte

Paola Di Filippo, Marina Attanasi, Sabrina Di Pillo

Novità dalla Letteratura

Idrocortisone per prevenire la Displasia Broncopolmonare - Non un proiettile d'argento

Marina Attanasi

Largo ai Giovani

Gli Junior Members SIMRI protagonisti dei Congressi Nazionali e Internazionali

Michele Ghezzi

Bacheca della Pneumologia Pediatrica

Webinar "Modalità di ventilazione nel neonato e asincronie paziente/ventilatore", 1° dicembre 2022 - Corso ERS: disturbi respiratori del sonno in età pediatrica (Sleep Disordered Breathing in Children - Diagnosis and Treatment), 9-10 novembre 2022, Anversa (Belgio)

Mara Lelii, Giulia Roberto

Cosa dicono gli altri

Diagnosi di asma in età pediatrica: linee guida a confronto

Giada Rinninella, Martina Di Benedetto

ALTRE RUBRICHE

Novità dal mondo

Nuove prospettive per l'ecografia polmonare in pediatria

Elio Iovine

Impariamo a...

L'ossido nitrico esalato

Vittorio Romagnoli, Gaia Martelli, Alice Falcioni, Alessandro Volpini

Ask the Expert

Novità sul wheezing: i suoi rapporti con la bronchiolite e la terapia

Antonio Di Marco, Matteo Becci, Olivia Florio, Renato Cutrera

L'intervista/Sezioni Regionali

Intervista alla Dott.ssa Elisabetta Bignamini: 7 domande e 7 risposte per conoscerci meglio!

Alessandro Volpini, Mara Lelii

Rubrica Educazionale-Fact Sheet

Allergeni respiratori: guida pratica per i genitori

Giuliana Ferrante

Pneumologia Pediatrica

Volume 22, n. 87 - settembre 2022

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)

Salvatore Fasola (Palermo)

Grazia Fenu (Firenze)

Giuliana Ferrante (Verona)

Antonella Frassanito (Roma)

Maria Furno (Empoli)

Michele Ghezzi (Milano)

Mara Lelii (Milano)

Giuseppe Fabio Parisi (Catania)

Laura Petrarca (Roma)

Marianna I. Petrosino (Latina)

Federica Porcaro (Roma)

Giulia Roberto (Pavia)

Valentina Tranchino (Bari)

Alessandro Volpini (Ancona)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazione e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Impaginazione e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2022 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di agosto 2022

Registrazione del Tribunale di Pisa
n. 12 del 2002

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione degli articoli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

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

LIBRI

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

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

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

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

NORME EDITORIALI PER RUBRICHE SCIENTIFICHE

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

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

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

NORME EDITORIALI PER ALTRE RUBRICHE

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

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

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

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

I LAVORI VANNO INVIATI A:

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

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI A:

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

Carissimi Colleghi,

grazie all'intenso impegno del Comitato di Redazione in questo numero di *Pneumologia Pediatrica* vengono svolti temi di particolare interesse. Nel primo contributo "Indicazioni alla ventilazione non invasiva nelle malattie neuromuscolari" gli Autori offrono la loro competenza a supporto della corretta scelta degli interventi nel contesto della gestione respiratoria, tenendo conto della specificità, della malattia di base e della sua progressione.

La lettura del primo "Caso clinico" fornisce un aggiornato approfondimento sul tema della diagnosi e gestione terapeutica della polmonite acquisita in comunità (Community Acquired Pneumonia, CAP) e della polmonite acquisita in comunità complicata grave (complicated CAP, cCAP), malattia severa, che deve essere sospettata in caso di mancata risposta dopo 48-72 h di trattamento antibiotico appropriato. Nel secondo "Caso clinico", l'analisi degli aspetti anamnestici e clinici, insieme al valore aggiunto di test diagnostici, quali le indagini immunologiche e genetiche, fornisce ai lettori un interessante approfondimento nell'ampio spettro delle childhood interstitial lung disease (chILD), comprendente oltre 200 malattie rare, del neonato e del bambino.

Ad oggi la gestione dell'ossigenoterapia ha vissuto una profonda evoluzione, assumendo un ruolo chiave nella gestione di molte patologie pneumologiche del bambino. La lettura del contributo "Ossigenoterapia ad alti flussi in Pediatria: stato dell'arte" riassume lo stato dell'arte in merito all'utilizzo e gestione della HFNC, descrivendone in dettaglio le applicazioni in terapia e valutandone i costi-benefici al confronto con l'ossigenoterapia standard. Gli Autori auspicano quanto prima una standardizzazione dell'utilizzo della terapia HFNC, così come la creazione di score predittivi che permettano di individuare quali pazienti meritino questo approccio terapeutico.

La rubrica "Novità dalla Letteratura" approfondisce il tema, molto dibattuto del dosaggio appropriato e della durata della somministrazione dei glucocorticoidi per prevenire la BDP, concludendo che, nonostante i tanti studi randomizzati e controllati, siamo ancora lontani dallo stabilire la tempistica ed efficacia sugli outcome in questa patologia multifattoriale.

Grazie al qualificato supporto dei componenti Junior Members del Comitato di redazione vengono fornite le più recenti informazioni relative ai principali congressi nazionali ed internazionali, occasioni imperdibili per un aggiornamento scientifico su molte tematiche di *Pneumologia Pediatrica*.

Molto utile ed attuale il contributo della rubrica "Cosa dicono gli altri", che apre un confronto tra le principali Linee Guida sull'Asma, dell'ERS, della BTS e le raccomandazioni GINA, confermando che la diagnosi di asma in età pediatrica rappresenta ancora oggi un'importante sfida clinica e non esiste un accordo su un unico algoritmo diagnostico.

Ugualmente degno di nota è il contributo di approfondimento della rubrica "Novità dal mondo", che fornisce un prezioso aggiornamento sui punti di forza ed i limiti dell'utilizzo dell'ecografia polmonare in pediatria, esame che sembra promettere di poter contribuire in maniera significativa al processo clinico di decision making.

Infine, mi fa piacere segnalare il valore applicativo delle ultime due rubriche dedicate rispettivamente, all'apprendimento dell'ossido nitrico esalato e delle sue potenziali applicazioni cliniche, considerando lo schema generale per l'interpretazione dei valori di FeNO in diversi contesti clinici e la rubrica "Ask the expert", che riporta le novità sul wheezing ed i suoi rapporti con la bronchiolite e la terapia.

Il contributo dell'Intervista merita uno speciale apprezzamento per le parole ricche di esperienza e di saggezza che ci consegna ed anche perché conferma la soddisfazione di chi contribuisce con il proprio impegno a mantenere alto il valore scientifico e morale della SIMRI.

Buona lettura!

Stefania La Grutta

Indicazioni alla ventilazione non invasiva nelle malattie neuromuscolari

Indications to non-invasive ventilation in neuromuscular diseases

Martino Pavone*, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Maria Beatrice Chiarini Testa, Claudio Cherchi, Renato Cutrera&

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

*primo autore; &autore senior

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

Riassunto: Le NMDs comprendono un ampio spettro di malattie con diverse caratteristiche. La classificazione dal punto di vista respiratorio comprende l'identificazione di segni e sintomi diurni e notturni, test di funzionalità polmonare e studi della funzione respiratoria nel sonno. La gestione respiratoria deve essere decisa in base alla malattia di base e alla sua progressione. Gli interventi possono includere la necessità di assistenza meccanica alla tosse, la NIV ed il passaggio alla tracheostomia e alla meccanica invasiva della ventilazione.

Parole chiave: malattie neuromuscolari, ventilazione non invasiva, assistenza meccanica alla tosse.

Summary: NMDs include a broad spectrum of diseases with different features. The classification from the respiratory point of view passes through the identification of day and nighttime signs and symptoms, lung function tests and sleep studies. The respiratory management interventions must be decided according to the specificity of the underlying disease and its progression. This intervention may include mechanical cough assistance, non-invasive ventilation, and transition to tracheostomy and invasive mechanical ventilation.

Keywords: neuromuscular diseases, non invasive ventilation, mechanical cough assistance

INTRODUZIONE

Le malattie neuromuscolari (NMDs) sono la causa più frequente di insufficienza respiratoria cronica (IRC) in età pediatrica (1). Esiste una ampia variabilità di manifestazioni cliniche associate alla storia naturale delle differenti NMDs (2). Questa variabilità dipende dalle caratteristiche specifiche della malattia di base, dal coinvolgimento dei gruppi muscolari (ed in particolare dei muscoli respiratori), e dalla progressione della malattia.

Schematicamente, le principali NMDs posso essere suddivise in:

- Patologie con coinvolgimento del midollo spinale (lesioni midollari cervicali post-traumatiche; siringomielia; mielite trasversa);
- Patologie del motoneurone [atrofie muscolo spinali (SMA tipo 1, 2, 3); poliomielite; sindrome post-poliomielite];
- Neuromiopatie Periferiche (lesioni del nervo frenico, sindrome di Charcot Marie Tooth, sindrome di Guillain-Barré);
- Patologie della giunzione neuro-muscolare (miastenia);
- Patologie del muscolo, che comprendono:
 - Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD); Distrofia Muscolare (DM) di Becker; DM dei cingoli; DM fascio-scapolo-omerale; DM di Emery-Dreyfuss;
 - Distrofie muscolari congenite (CDM merosino-negativa, CDM con sindrome del rachide rigido, CDM di Ullrich); distrofia miotonica congenita;
 - Miopatie congenite: nemalinica, centronucleare; miotubulare;
 - Miopatie mitocondriali;
 - Dermatomiostite giovanile.

FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

Perché la ventilazione spontanea sia efficace, è necessario un equilibrio tra il drive ventilatorio, la performance dei muscoli respiratori ed il carico respiratorio (3). Il carico respiratorio, a sua volta dipende dall'interazione tra le caratteristiche dei polmoni, delle vie aeree e della gabbia toracica.

L'insorgenza di IRC può, pertanto dipendere, da differenti condizioni, variabilmente combinate e proporzionalmente coinvolte, tra le quali il deficit di pompa muscolare, l'insufficienza d'organo polmonare ed i disordini del controllo centrale della respirazione (3, 4).

Nei pazienti affetti da NMDs, l'incremento del carico respiratorio può dipendere dal progressivo aumento

della rigidità della gabbia toracica, dalla comparsa di micro e macro-atelettasie polmonari secondarie ad espansioni toraciche insufficienti ed una ridotta capacità di clearance delle secrezioni (4).

L'insorgenza e la progressione di una scoliosi, secondaria alla debolezza dei muscoli paravertebrali, può incrementare questo squilibrio aumentando il carico respiratorio, e aggiungendo uno svantaggio meccanico alla attività dei muscoli respiratori (2-6).

In alcuni pazienti affetti da NMDs, soprattutto in quelli con DMD, l'insorgenza e la progressione dell'obesità è un altro fattore capace di contribuire a generale squilibrio respiratorio favorente sia la comparsa di disturbi respiratori nel sonno (quali le apnee ostruttive) sia l'ipercapnia (2-6).

Questo squilibrio determina l'insorgenza di ipoventilazione alveolare con una progressione variabile in base alla condizione clinica del paziente ed al tipo di NMDs dalla quale è affetto.

In presenza di questo squilibrio il drive ventilatorio induce un aumento dello sforzo dei muscoli respiratori, destinato a divenire insufficiente con il progredire della debolezza muscolare.

Il sonno è una situazione "slatentizzante" questo squilibrio, in quanto determina modificazioni fisiologiche della dinamica respiratoria, perché favorisce il mismatch ventilazione/perfusione, l'aumento delle resistenze delle vie aeree, la riduzione dei volumi polmonari (soprattutto della capacità funzionale residua), la riduzione della sensibilità dei chemocettori e del drive respiratorio (2-6).

Il sonno REM rappresenta un ulteriore fattore aggravante la funzione respiratoria, in quanto determina una ulteriore riduzione ciclica e quindi intermittente, dell'attività di tutte le componenti già descritte.

Generalmente, nei pazienti affetti da NMDs, l'ipercapnia insorge in modo progressivo. Inizialmente è esclusivamente notturna e presente durante le fasi di sonno REM e viene definita "ipercapnia intermittente". Con il progredire dell'IRC, però, l'ipercapnia tende a coinvolgere anche alle fasi di sonno NREM, esitando nella cosiddetta "ipoventilazione notturna". Nello stadio successivo, se l'IRC tende a coinvolgere anche le ore giornaliere, con il riscontro di un'ipercapnia costante (7, 8).

Ulteriori fattori favorenti l'insorgenza di insufficienza respiratoria nei pazienti con NMDs sono il deficit dei cosiddetti muscoli "bulbari", con conseguente variabile anomalia dei meccanismi della deglutizione e rischio di inalazione, presenza di tosse scarsamente efficace o inefficace e compromissione variabile della capacità del bambino ad effettuare una adeguata clearance delle secrezioni respiratorie.

INQUADRAMENTO FUNZIONALE

Nella corretta gestione delle problematiche respiratorie del paziente con NMDs un punto essenziale è rappresentato precoce possibilità identificazione di segni e sintomi suggestivi di una condizione di ipoventilazione, di un deficit funzionale (restrittivo) e/o un pattern funzionale da ipoventilazione notturna.

Questo processo identificativo consente di porre in atto in modo proporzionale delle misure di gestione del problema respiratorio che posso variare dall'impiego di tecniche per incrementare la tosse alla ventilazione non invasiva (NIV) (9-13).

In generale, la presenza di un picco della tosse (PCF) < 270 L/min in un bambino ≥ 12 anni o il riscontro di pressioni espiratorie massimali (MEP) < 60 cmH₂O, rappresentano una indicazione ad introdurre tecniche di assistenza meccanica alla tosse. L'esecuzione di uno studio funzionale nel sonno è raccomandata per pazienti che manifestino sintomi clinici suggestivi di disturbi respiratori nel sonno, per pazienti con perdita della deambulazione o che non abbiamo mai raggiunto la possibilità di deambulare e per i lattanti. La stessa indicazione allo studio funzionale del sonno deve essere estesa ai pazienti con capacità vitale forzata (FVC) < 60% del valore predetto e/o a quelli che presentino valori di pressioni massimali inspiratorie (MIP) < 40 cmH₂O. Le indicazioni alla NIV, in generale, riguardano i pazienti con valore basale in veglia di saturazioni di ossigeno (SpO₂) < 95%; valore basale in veglia di pCO₂ > 45 mmHg; pazienti con FVC < 30 – 50%, soprattutto se devono eseguire procedure anestesilogiche/chirurgiche e in presenza di disturbi respiratori nel sonno documentati alla polisomnografia.

INDICAZIONI ALLA VENTILAZIONE NON INVASIVA NOTTURNA

Nel corso del tempo, la letteratura internazionale circa le indicazioni alla NIV nel contesto delle malattie NMDs è progressivamente aumentata (9-13).

Le patologie più descritte sono rappresentate dalla SMA e dalla DMD (11-13).

Relativamente alla SMA (11), è stato suggerito di prendere in considerazione la NIV anche per condizioni quali:

- La presenza di respiro paradossale e deformità della gabbia toracica;
- La presenza di frequenti infezioni respiratorie con necessità di ricovero ospedaliero (> 3 episodi/anno);
- Incapacità a crescere.

Relativamente alla DMD (12-13), le raccomandazioni indicano l'impiego della NIV nella fase di malattia al passaggio tra lo stadio precoce di non deambulazione allo stadio tardivo di non deambulazione. Nel contesto di queste raccomandazioni, per i pazienti affetti da DMD, i seguenti segni e sintomi, indipendentemente dal livello di funzionalità respiratoria, vengono considerati indicazioni alla NIV:

- Fatica;
- Dispnea;
- Cefalea mattutina e continua;
- Risvegli notturni frequenti;
- Sonnolenza diurna eccessiva, con difficoltà alla concentrazione;
- Risvegli con dispnea e tachicardia, e frequenti incubi;

Le stesse raccomandazioni considerano i seguenti livelli di funzione polmonare come indicazione alla NIV:

- FVC < 50% del predetto;
- MIP < 60 cmH₂O.
- valore basale in veglia di saturazioni di ossigeno (SpO₂) < 95%; valore basale in veglia di pCO₂ > 45 mmHg

Infine, le raccomandazioni considerano i seguenti valori derivati dagli studi funzionali del sonno, quali indicazione alla NIV:

- pCO₂ > 50 mmHg per almeno il 2% del tempo di sonno;
- un aumento sonno correlato della pCO₂ di ≥ 10 mm Hg rispetto al valore basale in veglia per almeno il 2% del tempo di sonno;
- un livello di SpO₂ ≤ 88% per almeno il 2% del tempo di sonno o per almeno 5 minuti consecutivi;
- un indice di apnea-ipopnea index ≥ 5 eventi/ora.

Considerazioni particolari circa l'impiego della NIV devono essere riservate ai pazienti durante e dopo procedure coinvolgenti sedazione o anestesia e all'impiego combinato della assistenza alla tosse e alla NIV nelle procedure di estubazione (11-15).

Estrema attenzione deve essere posta alla supplementazione in ossigeno. La ossigenoterapia non deve essere mai usata da sola nei pazienti neuromuscolari. Essa può essere utilizzata in associazione alla ventilazione ed alla gestione della tosse, soprattutto quando i livelli della CO₂ sono monitorati (11-13, 15).

INDICAZIONI ALLA VENTILAZIONE NON INVASIVA DIURNA

Con il progredire della patologia e della IRC, può verificarsi l'estensione del fabbisogno di ventilazione alle ore diurne (11-13, 15).

Tra i criteri devono essere considerati:

- Auto estensione della ventilazione notturna alle ore diurne;
- Deglutizione anomala determinata da dispnea, che può essere migliorata dalla NIV;
- Incapacità ad esprimere una frase intera senza mancanza di respiro;
- Sintomi da ipoventilazione con valore basale in veglia di saturazioni di ossigeno (SpO₂) < 95%; valore basale in veglia di pCO₂ > 45 mmHg;
- Ipecapnia diurna nonostante un supporto ventilatorio notturno massimale;
- La presenza di dispnea in veglia;
- L'aumento del numero delle infezioni, nonostante un utilizzo adeguato della assistenza alla tosse.

QUANDO PRENDERE IN CONSIDERAZIONE LA TRACHEOSTOMIA E LA VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

In alcune condizioni, deve essere presa in considerazione l'opzione terapeutica rappresentata dalla tracheostomia e dal passaggio alla ventilazione meccanica invasiva (11-13). Questa opzione deve essere considerata nelle seguenti condizioni:

- Grave ipossiemia;
- Tre tentativi di estubazione falliti durante una grave riacutizzazione, nonostante l'uso ottimale di NIV e MAC (*Mechanical Cough Assistance*);
- Insufficienza moderata-grave dei muscoli bulbare associata al rischio di inalazione;
- Incapacità di liberare le vie aeree dalle secrezioni, nonostante le tecniche di tosse aumentata;
- Mancata crescita o infezioni ricorrenti, nonostante l'uso ottimale della NIV;
- Incapacità di tollerare interfacce non invasive;
- Preferenza del paziente;
- Mancanza di familiarità da parte degli operatori sanitari con l'utilizzo della NIV continua.

CONCLUSIONI

Le NMDs comprendono un ampio spettro di patologie con diverse caratteristiche specifiche e progressione del coinvolgimento respiratorio. L'inquadramento dal punto di vista delle problematiche respiratorie passa attraverso l'identificazione di segni e sintomi diurni e notturni, attraverso le prove di funzionalità respiratoria e gli studi della funzione respiratoria nel sonno in relazione all'età e la capacità di collaborazione del bambino. La scelta degli interventi nel contesto della gestione respiratoria deve avvenire in accordo alla specificità della malattia di base e alla sua progressione e possono coinvolgere progressivamente l'assistenza meccanica alla tosse, la NIV notturna (e diurna), il passaggio alla tracheostomia e ventilazione meccanica invasiva.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Pavone M., et al. *Characteristics and outcomes in children on long-term mechanical ventilation: the experience of a pediatric tertiary center in Rome*. Ital. J. Pediatr. 2020;46(1):12.
- (2) Morrison B.M. *Neuromuscular Diseases*. Semin. Neurol. 2016;36(5):409-418.
- (3) Amaddeo A., et al. *Long-term non-invasive ventilation in children*. Lancet. Respir. Med. 2016; 4(12): 999-1008.
- (4) Howard R.S. *Respiratory failure because of neuromuscular disease*. Curr. Opin. Neurol. 2016; 29(5): 592-601.
- (5) Buu M.C. *Respiratory complications, management and treatments for neuromuscular disease in children*. Curr. Opin. Pediatr. 2017; 29(3): 326-333.
- (6) Fauroux B., et al. *Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective*. Respirology. 2014; 19(6): 782-91.
- (7) Pavone M., et al. *Non-invasive positive pressure ventilation in children*. Early Hum. Dev. 2013; 89 Suppl 3: S25-31.
- (8) Pavone M., et al. *Ventilators and Ventilatory Modalities*. Front. Pediatr. 2020; 8:500.
- (9) Benditt JO. *Respiratory Care of Patients With Neuromuscular Disease*. Respir. Care. 2019; 64(6): 679-688.
- (10) Sheers N., et al. *Respiratory adjuncts to NIV in neuromuscular disease*. Respirology. 2019; 24(6): 512-520.
- (11) Sansone V.A., et al ; Italian SMA Family Association. *1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III*, Rome, Italy, 30-31 January 2015. Neuromuscul. Disord. 2015; 25(12): 979-989.
- (12) Rao F., et al; UILDM Respiratory group. *Management of respiratory complications and rehabilitation in individuals with muscular dystrophies: 1st Consensus Conference report from UILDM - Italian Muscular Dystrophy Association* (Milan, January 25-26, 2019). Acta Myol. 2021; 40(1): 8-42.
- (13) Birnkrant D.J., et al; DMD Care Considerations Working Group. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management*. Lancet. Neurol. 2018; 17(4): 347-361.
- (14) Romero A., et al. *Neuromuscular disease and anesthesia*. Muscle Nerve. 2013; 48(3): 451-460.
- (15) Hess D.R. *Noninvasive Ventilation for Neuromuscular Disease*. Clin. Chest. Med. 2018; 39(2): 437-447.

Una polmonite che non guarisce: approccio alle forme complicate delle polmoniti acquisite in comunità

Pneumonia that does not heal: an approach to complicated forms of community-acquired pneumonia

Nicole Colantoni^{1*}, Federica Porcaro^{2&}, Annalisa Allegorico², Nicola Ullmann², Renato Cutrera^{2&}

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma Tor Vergata

² UOC di Broncopneumologia, Area Semintensiva Pediatrica Respiratoria, UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

*primo autore; &autore senior

Corrispondenza: Nicole Colantoni **e-mail:** nicole.colantoni@opbg.net

Riassunto: Riportiamo il caso di una bambina di 2 anni con polmonite trattata a domicilio con antibiotici per via orale che accedeva in pronto soccorso per persistenza di febbre. Si avviava antibioticoterapia endovenosa e, per mancata risposta clinica e radiologica, veniva eseguita una TC del torace con riscontro di polmonite necrotizzante associata a esteso versamento pleurico. La TC del torace ripetuta dopo 2 mesi mostrava una quasi completa risoluzione del quadro.

Parole chiave: polmonite, complicazioni, streptococco pneumoniae, antibioticoterapia

Summary: We report the case of a 2-year-old girl with pneumonia treated at home with oral antibiotics who accessed the emergency room for persistence of fever. Intravenous antibiotic therapy was started and, due to lack of clinical and radiological response, chest CT was performed with finding of necrotizing pneumonia associated with extensive pleural effusion. Chest CT repeated after 2 months showed almost complete resolution of the picture.

Keywords: pneumonia, complications, streptococcus pneumoniae, antibiotic therapy

INTRODUZIONE

La polmonite acquisita in comunità (*Community Acquired Pneumonia*, CAP) è la prima indicazione alla prescrizione di antibiotici in età pediatrica malgrado la prevalenza di infezioni virali. Il batterio più frequentemente isolato è lo *Streptococcus pneumoniae* (1).

Le linee guida britanniche e americane per la diagnosi e il trattamento della CAP nei bambini risalgono a circa 10 anni fa. Nel 2011 sono state aggiornate rispettivamente le linee guida della *British Thoracic Society* (BTS)(2), della *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) e della *Pediatric Infectious Diseases Society* (PIDS)(3). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha revisionato le sue linee guida nel 2013 (1). Le linee guida italiane attuali riprendono quelle internazionali (4).

La polmonite acquisita in comunità complicata grave (*complicated CAP*, cCAP) è una malattia severa e deve essere sospettata in caso di mancata risposta dopo 48-72 h di trattamento antibiotico appropriato. L'incidenza riportata in età pediatrica è circa del 3% (5). La cCAP consiste in una combinazione di complicanze locali (versamento parapneumonico, empiema, polmonite necrotizzante e ascessi polmonari) e complicanze sistemiche (batteriemia, infezione metastatica, insufficienza multiorgano, sindrome da distress respiratorio, coagulazione intravascolare disseminata e morte)(6).

La vaccinazione con il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente (PCV13) ha ridotto l'incidenza di versamento parapneumonico ed empiema nei bambini (7,8), tuttavia, ha comportato una relativa maggiore incidenza di altri organismi, in particolare *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*; cause meno comuni sono *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Mycobacterium tuberculosis* nelle aree ad alta prevalenza (9).

Sebbene la cCAP si caratterizzi per un'ospedalizzazione prolungata, quasi tutti i bambini precedentemente sani guariscono completamente e i reperti radiologici riscontrati si normalizzano o migliorano notevolmente entro 6-9 mesi dopo la dimissione (10). La funzione polmonare a distanza dall'episodio infettivo è generalmente normale (11).

CASO CLINICO

S. è una bambina di 2 anni, primogenita nata a termine da taglio cesareo d'urgenza per travaglio prolungato (peso alla nascita 2580 g). Il periodo neonatale era riferito normale. Le vaccinazioni erano stata eseguite

secondo calendario di legge. L'anamnesi familiare era negativa per patologie di rilievo cardio-respiratorie. Veniva riferito benessere clinico fino ai 17 mesi, epoca in cui comparivano infezioni delle alte vie aeree ricorrenti a seguito della scolarizzazione. A 19 mesi veniva segnalato un accesso in pronto soccorso per febbre e tosse malgrado l'avvio di terapia con amoxicillina da 3 giorni. La radiografia del torace mostrava un addensamento parenchimale in sede retrocardiaca sinistra per cui veniva dimessa con duplice terapia antibiotica (claritromicina e amoxicillina + acido clavulanico). Il controllo a un mese mostrava la risoluzione del quadro.

Dopo 3 mesi, riferita ricomparsa di febbre (max 40°C), episodi di vomito e diarrea, ed inappetenza. La bambina veniva condotta in pronto soccorso in condizioni generali discrete e parametri vitali nella norma. Gli esami ematici mostravano una leucocitosi neutrofila con importante rialzo degli indici di flogosi, proteina C-reattiva (PCR) e Procalcitonina (PCT) e la radiografia del torace mostrava un addensamento a livello del lobo inferiore sinistro con versamento polmonare omolaterale, per cui si avviava empiricamente terapia endovenosa con ceftriaxone. Circa 48 ore dopo un iniziale miglioramento degli indici di flogosi e defervescenza della febbre, la paziente presentava distress respiratorio ed ipossia (SaO₂ <92%). All'imaging si riscontrava un netto peggioramento della diafanità polmonare e lieve versamento pericardico; pertanto,

si aggiungeva l'amikacina in terapia e si posizionava supporto ventilatorio, dapprima con *High Flow Nasal Cannula* (HFNC) e poi *Helmet Continuous Positive Airway Pressure* (Helmet-CPAP). Dopo circa 5 giorni si osservava un nuovo peggioramento clinico e radiologico per cui si modificava la terapia con teicoplanina e piperacillina/tazobactam. Data la scarsa risposta, effettuava la TC del torace senza mdc (Figura 1) che mostrava un'estesa area di consolidazione parenchimale coinvolgente i segmenti medio-inferiori di sinistra con ampia componente escavata ed esteso versamento pleurico. Su indicazione infettivologica veniva sospesa la teicoplanina e iniziato il linezolid con successivo rapido miglioramento clinico per il quale si rendeva possibile la sospensione del supporto ventilatorio. Si proseguiva la terapia endovenosa per un totale di 4 settimane e, in pre-dimissione, la TC del torace (Figura 2) mostrava un significativo miglioramento dell'area di consolidazione parenchimale con marcata riduzione del versamento pleurico omolaterale.

Dal punto di vista microbiologico l'esame molecolare su sangue risultava positivo per *Escherichia coli* (E. coli) e *Klebsiella pneumoniae* (KP), con emocolture per batteri aerobi ed anaerobi negative. L'aspirato rinofaringeo risultava positivo per Adenovirus e Rhinovirus/Enterovirus. Gli esami colturali su urine e su aspirato tracheale risultavano negativi per germi patogeni.

A distanza di 2 mesi dall'episodio acuto, si ripeteva la TC del torace (Figura 3) con evidenza di quasi completa risoluzione delle aree consolidative pregresse.

DISCUSSIONE

Il trattamento antibiotico delle CAP è indicato nel bambino di età superiore ai 2 mesi con diagnosi clinica di CAP pur in caso di mancata disponibilità delle indagini radiologiche o microbiologiche o degli indici di flogosi, poiché questi ultimi non consentono di differenziare le forme infettive virali da quelle batteriche (2). L'ospedalizzazione è indicata in caso di quadro clinico severo e presenza di almeno un fattore di rischio (ipossiemia, co-morbilità, letargia, fallimento dell'antibioticoterapia domiciliare, età inferiore ai 6 mesi, incapacità della gestione a domicilio).

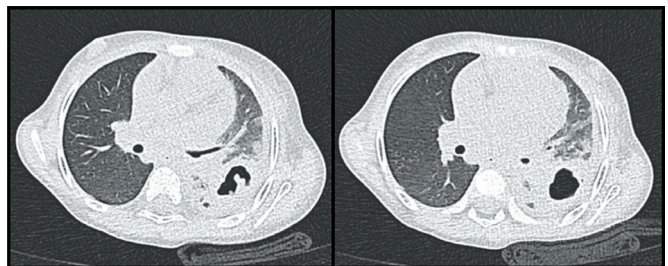


Fig. 1: PTC del torace a To. Chest CT scan at To

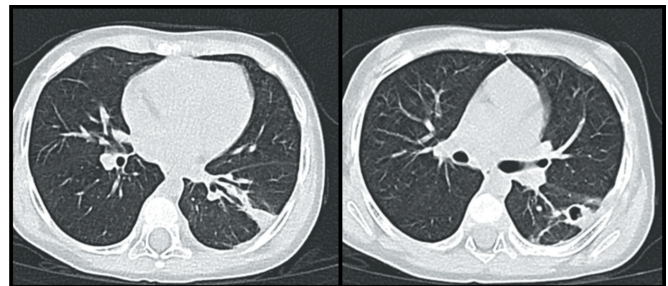


Fig. 2: TC del torace a T1. Chest CT scan at T1

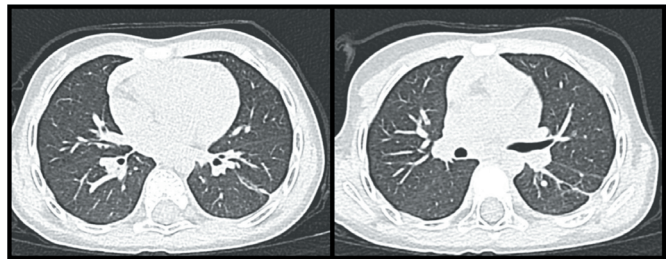


Fig. 3: TC del torace a T1. Chest CT scan at T1

L'esecuzione della radiografia del torace è indicata nei seguenti casi: 1) ipossiemia o importante distress, 2) obiettività clinica non dirimente, 3) febbre di origine sconosciuta nel lattante, 4) esclusione di complicanze in caso di febbre persistente e sintomi ingravescenti, nonostante l'adeguata terapia. L'ecografia polmonare è però più sensibile nel rilevare piccoli versamenti pleurici, mostrare eventuali setti fibrinosi e differenziare i versamenti pleurici dal polmone consolidato e l'ascesso polmonare periferico dall'empiema (12). La TC del torace senza mdc dovrebbe essere riservata in caso di 1) dubbio diagnostico, 2) per guidare l'intervento chirurgico, o 3) in assenza di miglioramento clinico dopo trattamento appropriato.

Misurazioni seriate degli indici di flogosi (globuli bianchi, PCR e PCT) possono essere utili per monitorare la risposta al trattamento. L'identificazione del patogeno tramite i test molecolari su sangue e liquido pleurico è più sensibile in quanto la polmonite si associa raramente a batteriemia e spesso le emocolture sono negative (13). Per le cCAP senza diagnosi microbiologica e non responsive a trattamento è raccomandata la broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (3).

Le linee guida BTS (2) raccomandano di trattare con antibiotici tutti i bambini con diagnosi clinica di CAP eccetto quelli di età inferiore ai 2 anni e sintomi lievi, per i quali le terapie antibiotiche sono indicate in caso di persistenza dei sintomi. Le linee guida IDSA invece non ne raccomandano la somministrazione routinaria in tutti i bambini in età prescolare con sintomi lievi.

CAP non complicate:

L'antibiototerapia viene somministrata in prima linea su base empirica e per via orale. Le linee guida BTS e IDSA riconoscono l'amoxicillina come molecola di prima scelta, suggerendo, in alternativa, l'amoxicillina + acido clavulanico e le cefalosporine di prima o seconda generazione. I macrolidi (azitromicina o claritromicina), non sono raccomandati in monoterapia data la ridotta sensibilità dello *Streptococcus pneumoniae* riscontrata in molti paesi, tuttavia, ne è indicata l'aggiunta in caso di mancata risposta alla terapia di prima linea o nel bambino in età scolare, data la maggiore incidenza di *Mycoplasma pneumoniae* in questa fascia di età.

Gli antibiotici per via endovenosa andrebbero utilizzati nei casi di scarsa tolleranza alla somministrazione della terapia per via orale (es. vomito) o nelle forme gravi di CAP.

Le linee guida BTS e IDSA sulla polmonite raccomandano in prima linea l'ampicillina parenterale o penicillina G per i bambini che hanno ricevuto vaccinazioni pneumococciche e vivono in una zona con bassi livelli di resistenza pneumococcica alla penicillina, mentre per quelli non vaccinati, o che vivono in una zona con resistenza elevata o che si presentano con polmonite complicata, consigliano una cefalosporina di seconda o terza generazione (cefuroxime, cefotaxime o ceftriaxone), in combinazione con vancomicina o fluorochinoloni. La durata della terapia oscilla tra i 7 e i 10 giorni, anche se diversi studi descrivono pari efficacia con cicli di durata inferiore (5 giorni) (14).

CAP complicate:

La gestione delle forme complicate (cCAP) è stata recentemente oggetto di revisione (9) e, anche se non esiste un consenso unanime, il trattamento antibiotico da solo è generalmente sufficiente nei bambini con piccoli versamenti parapneumonici, senza dislocazione del mediastino, senza compromissione respiratoria e nelle forme di polmonite necrotizzante anche in presenza di grave cavitazione (15).

La scelta dell'antibiotico, inizialmente empirica e mirata alle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, deve essere successivamente guidata dall'eventuale esito di colture e test molecolari. Per via endovenosa vengono utilizzate penicilline o ampicillina ad alte dosi, amoxicillina-acido clavulanico o cefalosporine di seconda o terza generazione (cefuroxime, cefotaxime o ceftriaxone). Il macrolide è indicato in caso di documentata infezione da MP. In pazienti con ascessi polmonari o in quelli per i quali si sospettano fenomeni di aspirazione viene suggerito l'inserimento di metronidazolo a copertura dei germi anaerobi. Di solito è sufficiente un ciclo di 2-3 settimane di terapia antibiotica per via endovenosa, con un passaggio alla terapia orale dopo almeno 24-48 h dall'ultima febbre, assenza di distress respiratorio o evidenza di sepsi incontrollata, alimentazione adeguata e riduzione dei marker infiammatori (16). L'uso dei corticosteroidi nella polmonite non è invece raccomandato di routine.

Il drenaggio pleurico va eseguito nei versamenti sintomatici e nelle grandi cavitazioni. Le linee guida della BTS (2) e dell'*American Pediatric Surgical Association* (17) raccomandano la fibrinolisi come terapia di prima linea nel versamento parapneumonico complicato e nell'empiema, limitando la chirurgia toracica video assistita (VATS, *Video-assisted Thoracic Surgery*) ai casi di mancata risposta (persistente febbre, segni di sepsi o distress respiratorio, raccolte intrapleuriche persistenti o in fase organizzativa).

BIBLIOGRAFIA

- (1) WHO Guidelines Review Committee. *Revised WHO Classification and Treatment of Pneumonia in Children at Health Facilities: Evidence Summaries*. World Health Organization. 2014.
- (2) Harris M., et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011*. *Thorax*. 2011; 66.Suppl 2: iii-ii23.
- (3) Bradley JS., et al. *The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53(7): e25-76.
- (4) SIP, SITIP, SIMRI, SIAIP, SIPPS, SIMEUP. *Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in pediatric age-guidelines of the Italian Pediatric Societies*. *Minerva Pediatrica*. 2009; Vol. 61, No. 6, pp. 887-890.
- (5) Korppi M. *Antibiotic therapy in children with community-acquired pneumonia*. *Acta Paediatrica*. 2021; 110.12: 3246-3250.
- (6) Pabary R., et al. *Complicated pneumonia in children*. *Breath*. 2013; 9(3), 210-222.
- (7) Legg J., et al. *British Thoracic Society paediatric pneumonia audit*. *BTS 2016/17*. 2017; 1.
- (8) Masters IB., et al. *Necrotising pneumonia: an emerging problem in children?* *Pneumonia*. 2017; 9(1), 1-19.
- (9) Azzarri C., et al. *Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in US children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era*. *Vaccine*. 2019; 64(12), 1699-1704.
- (10) Liese JG., et al. *Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010–2017: a nationwide surveillance study*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25(7), 857-864.
- (11) Olarte L., et al. *Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in US children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era*. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64(12), 1699-1704.
- (12) De Benedictis FM., et al. *Complicated pneumonia in children*. *Lancet*. 2020; 396(10253), 786-798.
- (13) Erlichman I., et al. *Complicated community acquired pneumonia in childhood: different types, clinical course, and outcome*. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(2), 247-254.
- (14) Pernica JM., et al. *Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial*. *JAMA Pediatr.* 2021; 175(5):475-482.
- (15) Kontouli K., et al. *Long-term outcome of parapneumonic effusions in children: lung function and exercise tolerance*. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50(6), 615-620.
- (16) Svigals PZ., et al. *The accuracy of pleural ultrasonography in diagnosing complicated parapneumonic pleural effusions*. *Thorax*. 2017; 72(1), 94-95.
- (17) O'Brien KL., et al. *The Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study*. *Lancet*. 2019; 394(10200), 757-79.

ChILD: Quando dobbiamo trattare? Caso Clinico

When should we treat ChILD? Case Report

Tommaso Zini^{1*}, Paolo Del Greco^{2*}, Maria Elena Guerzoni³, Chiara Caparrelli², Claudia Calogero², Grazia Fenu², Barbara Maria Bergamini^{3&}, Enrico Lombardi^{2&}

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

² Broncopneumologia, Azienda Ospedaliero Universitaria "Anna Meyer", Firenze

³ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

*primo autore; &autore senior

Corrispondenza: Tommaso Zini **e-mail:** tommaso.zini@yahoo.it

Riassunto: Una bambina di 23 mesi veniva ricoverata per infezione respiratoria da RSV-A e Rhinovirus. Richiedeva ossigenoterapia per 10 giorni. Il fratello era deceduto all'età di 18 mesi per insufficienza respiratoria progressivamente ingravescente. Era stata posta diagnosi di malattia polmonare interstiziale (chILD), disordine del surfattante, associato a mutazione di ABCA3. Nella bambina è stata dimostrata la stessa variante genetica. Quando trattare? Come prevenire la progressione di malattia?

Parole chiave: ChILD, ABCA3, Surfattante

Summary: A 23-month-old girl was hospitalized for RSV-A and Rhinovirus respiratory infection. She required oxygen therapy for 10 days. Her brother had died at the age of 18 months of progressively worsening respiratory failure. He was diagnosed with interstitial lung disease (chILD), surfactant disorder, associated with ABCA3 mutation. The same genetic variant was determined in the girl. When should we treat the child? How to prevent further progression of the disease?

Keywords: ChILD, ABCA3, Surfactant

CASO CLINICO

A Novembre 2021 una bambina di 23 mesi di origine tunisina veniva ricoverata per Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) presso la Pediatria dell'AOU di Modena. A domicilio, per un quadro di febbre associato a tosse stizzosa, la piccola, su consiglio del Curante, era già stata sottoposta ad antibiotico terapia orale con amoxicillina (80 mg/kg/die); successivamente, per la comparsa di dispnea, veniva condotta presso il Pronto Soccorso Pediatrico. All'ingresso: FC 134 bpm, FR 36 apm, SpO₂ 85-88%. Alla valutazione clinica presentava distress respiratorio (polipnea e tosse, rientramenti al giugulo e sottodiaframmatici), respiro sibilante (ridotto ingresso aereo e broncospasmo diffuso – primo episodio) e ossigenodipendenza. Veniva impostata terapia inalatoria con salbutamolo e ipratropio bromuro e terapia corticosteroidea sistemica, si avviava inoltre ossigenoterapia a basso flusso. L'emogasanalisi venosa risultava sostanzialmente nella norma e non si evidenziavano alterazioni rilevanti agli esami ematici eseguiti in urgenza (PCR 0.9 mg/dl). La radiografia del torace mostrava un piccolo consolidamento polmonare in area paracardiaca destra, in assenza di versamenti pleurici. Gli accertamenti cardiologici risultavano negativi. Il SARS-CoV-2 non veniva rilevato al tampone naso-faringeo PCR-RT d'ingresso, né ai successivi controlli. Ricoverata presso il Reparto di Pediatria per le cure e gli accertamenti del caso, la bambina proseguiva la terapia con ossigeno a basso flusso, broncodilatatori inalatori, metilprednisolone ev e antibiotico terapia empirica a largo spettro con ceftriaxone ev e azitromicina orale. Durante la degenza si osservava un lento miglioramento clinico, con possibilità di sospensione dell'O₂ dopo circa 10 giorni, oltre che radiologico. La ricerca di virus respiratori tramite PCR-RT su secrezioni respiratorie rilevava la positività per Virus Respiratorio Sinciziale A (RSV-A) e Rhinovirus; negativa la ricerca di patogeni batterici. Le indagini bioumorali di controllo non evidenziavano un rialzo significativo degli indici di flogosi e lo screening immunologico di primo livello risultava nella norma. Malgrado il lento decorso clinico e la difficoltà allo svezzamento dall'ossigenoterapia, la bambina veniva infine dimessa in completo benessere, eupnoica, asintomatica, con buoni parametri vitali stabili in aria ambiente.

La storia clinica della bambina non evidenziava problematiche particolari, eccetto uno scarso accrescimento staturale-ponderale, specie basso peso (<-2 SD WHO). In anamnesi familiare, il fratello maggiore aveva avuto un episodio di insufficienza respiratoria acuta all'età di 15 mesi in corso di infezione da patogeni multipli (*Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Cytomegalovirus*, *Chlamydia pneumoniae*) (1).

Si evidenziano di seguito analogie e differenze nella presentazione clinica dei due fratelli. In primo luogo, entrambi avevano una storia neonatale muta, un quadro di scarso accrescimento (basso peso) e un esordio di malattia nel secondo anno di vita (sebbene nel fratello fosse stato più precoce, 15 mesi vs 23 mesi). Entrambi presentavano un quadro iniziale di insufficienza respiratoria acuta lieve, associato al reperto radiografico di consolidamento polmonare ed al riscontro di isolati virali su campioni di secrezioni respiratorie. Benché per il fratello fossero stati isolati anche batteri respiratori (verosimili contaminanti), il trattamento aveva incluso un precoce uso di antibiotici risultati efficaci; nonostante sul lavaggio bronco-alveolare (BAL) fosse stato isolato anche il *Cytomegalovirus*, la prosecuzione dell'iter diagnostico aveva escluso un primario coinvolgimento di da tale virus. Per entrambi quindi l'esordio di malattia era dovuto a un'infezione delle basse vie aeree da virus respiratori multipli (*Respiratory Syncytial Virus*, RSV e *Rhinovirus vs Adenovirus e Rhinovirus*).

Dopo un iniziale transitorio miglioramento, il decorso clinico del fratello si era caratterizzato per un quadro di insufficienza respiratoria acuta rapidamente ingravescente, per cui il paziente veniva trasferito dalla Pediatria di Modena alla Terapia Intensiva presso l'AOU Meyer di Firenze. Il bambino veniva intubato per necessità di assistenza invasiva con ventilazione meccanica, fino ad ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO, *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*). La broncoscopia e il lavaggio broncoalveolare avevano rivelato la presenza di materiale proteinaceo positivo all'acido periodico di Schiff. La TC torace ad alta risoluzione (HRTC, *High Resolution Computed Tomography*) aveva evidenziato un quadro di malattia polmonare interstiziale (ILD, *interstitial lung disease* non specifica, con opacità diffuse a vetro smerigliato, collasso alveolare e ispessimento interstiziale). Tra le terapie farmacologiche eseguite: antibiotici e valganciclovir, corticosteroidi, idrossiclorochina, azitromicina. I ripetuti lavaggi alveolari avevano sortito scarso effetto e la somministrazione di surfattante esogeno aveva determinato un beneficio minimo e transitorio. All'età di 18 mesi si assisteva al decesso del piccolo, per il quale il trapianto polmonare era stato proposto come opzione terapeutica. I test diagnostici eseguiti, incluse le indagini immunologiche e genetiche (NGS esoma, *NGS-Next Generation Sequencing*), facevano emergere in un soggetto immunocompetente la presenza di un disordine del surfattante geneticamente determinato e sostenuto da una mutazione del gene *ABCA3 (ATP Binding Cassette Subfamily A Member 3)*. In particolare, era stata dimostrata la presenza in omozigosi della variante: c.[3135G>C];[=] p.[Gln1045His];[=] nell'Esone 22 del gene *ABCA3 (NM_001089.2)*

La presenza in eterozigosi della stessa variante era stata ritrovata nei genitori, portatori sani, apparentemente non consanguinei, tuttavia originari della stessa cittadina tunisina.

Le indagini genetiche eseguite sulla sorella di 23 mesi dimostravano la stessa variante di *ABCA3* in omozigosi.

La bambina, dimessa in completo benessere, eseguiva presso i centri di Modena e Firenze ulteriori indagini che includevano il test del sudore (negativo) e un controllo radiologico con HRTC a distanza dall'episodio acuto, che evidenziava un minimo iniziale ispessimento interstiziale (ILD non specifica), tuttavia non evolutivo e di grado lieve. Nel corso del follow-up, la bambina si manteneva asintomatica nei periodi intercritici, con buoni livelli di SpO₂ in aria ambiente. Tuttavia, nel terzo anno di vita la bambina presentava un secondo episodio di riacutizzazione respiratoria in corso di infezione delle basse vie aeree (Metapneumovirus), con miglioramento dopo un breve ciclo di metilprednisolone e alcuni giorni di ossigenoterapia (somministrata per un breve periodo anche attraverso CPAP). Seguiva completo benessere respiratorio. In ragione del quadro di chILD lieve, non progressiva e non necessitante di assistenza ventilatoria, si optava per la monoterapia con Azitromicina, 10 mg/kg/die per 3 giorni a settimana.

DISCUSSIONE

La malattia polmonare interstiziale del bambino o *childhood interstitial lung disease* (chILD) comprende uno spettro complesso ed eterogeneo di oltre 200 malattie rare, del neonato e del bambino (2). Le chILD potenzialmente associate a fibrosi polmonare progressiva in soggetti immunocompetenti includono i disordini del surfattante, tra cui le mutazioni di *ABCA3* (3). Il gene *ABCA3* codifica per la proteina *ATP-binding cassette transporter A3*, ovvero per un trasportatore transmembrana di fosfolipidi, necessario per l'assemblaggio del surfattante nei corpi lamellari delle cellule alveolari di tipo II. L'alterata funzione di *ABCA3* determina la formazione di corpi lamellari densi atipici, riconoscibili in microscopia elettronica. I test genetici favoriscono un iter diagnostico non invasivo quando vi sia il sospetto clinico di chILDs già ben note, tra cui disordini del surfattante associati a delezioni o mutazioni nei geni coinvolti nella produzione e/o nella funzione (*SFTPA1 (Surfactant Protein A1)*, *SFTPA2 (Sur-*

factant Protein A2), SFTPB (*Surfactant Protein B*), SFTPC (*Surfactant Protein C*), ABCA3 e NKX2.1 (*NK2 homeobox 1*)), e nel catabolismo (CSF2RA (*Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Alpha*) e CSF2RB (*Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Beta*)) (2,4). Previa raccolta della storia clinica ed accurata valutazione clinica, l'iter diagnostico per le chILD si avvale anzitutto di RX e TC del torace, test genetici, broncoscopia e BAL, dai quali si possono ricavare pattern radiologici specifici o altri dati dirimenti il quesito diagnostico. Un approccio più invasivo con biopsia polmonare deve essere considerato quale eventuale step ultimo della flowchart diagnostica (4). Nel caso della bambina portata in esame, l'anamnesi familiare, associata a studi di imaging polmonare e indagini genetiche ha soddisfatto il quesito diagnostico e, almeno in fase iniziale, non si è reso necessario procedere con indagini invasive.

Oltre al trapianto di polmone, non esiste ad oggi una cura specifica per chILD da mutazione di ABCA3. Le opzioni di terapia farmacologica empirica attualmente disponibili per le chILD includono ossigeno, corticosteroidi, idrossiclorochina e azitromicina, e si basano sul concetto di sopprimere l'infiammazione per prevenire la progressione alla fibrosi polmonare (2). Farmaci largamente impiegati sono i corticosteroidi: in fase acuta, metilprednisolone ev boli, 10-30 mg/kg/die in monodose giornaliera, per 3 giorni consecutivi, a intervalli mensili; in fase cronica, metilprednisolone ev boli a dose ridotta e a intervalli distanziati, oppure terapia orale con prednisone, 1-2 mg/kg/die. Altra opzione, da intendersi come risparmiatore di steroidi è l'idrossiclorochina, a dosaggio di 6-10 mg/kg/die, da preferire ove vi siano dati a favore di un'evoluzione in senso pro fibrotico. Tra gli schemi di trattamento può essere inclusa l'azitromicina orale, a dosaggio di 10 mg/kg/die, per 3 giorni alla settimana, il cui razionale d'uso risiede nell'azione antinfiammatoria-immunomodulatoria, oltre che antibiotica del macrolide. In caso di malattia refrattaria, può essere preso in considerazione il ricorso ad altri immunosoppressori, tra cui azatioprina, ciclofosfamide, metotrexate. Attualmente la scelta dei protocolli di trattamento empirico dipende anzitutto dall'esperienza del centro che ha in cura il paziente, con grande eterogeneità e limitata diversificazione secondo la patogenesi, perlopiù misconosciuta, delle singole chILDs. In epoca di sperimentazione di nuove strategie terapeutiche e in particolare di farmaci anti-fibrotici (tra cui il nintedanib), è urgente la standardizzazione dei rilievi clinici e strumentali per meglio definire il grado di fibrosi polmonare in età pediatrica, particolarmente in caso di interstiziopatia associata a fibrosi progressiva (2). Si affacciano inoltre nuove frontiere nel trattamento delle chILD, con crescenti dati a supporto del ruolo benefico della terapia cellulare nel prevenire la progressione della malattia interstiziale e nel promuovere riparazione-rigenerazione del polmone danneggiato; di particolare interesse la sperimentazione delle cellule mesenchimali stromali o *Mesenchymal stem cells* (MSCs) (5,6).

Per i disordini del surfattante associati a varianti di ABCA3 andrebbero fatte alcune considerazioni. In letteratura, tali disordini costituiscono uno spettro eterogeneo per i quali è stata tentata una correlazione genotipo-fenotipo distinguendo due fenotipi maggiori: mutazioni che determinano malattia a esordio precoce e rapidamente fatale (*early lethal mutations*), con decesso entro i primi 6 mesi o comunque nei primi 5 anni di vita; mutazioni associate a lunga sopravvivenza (*prolonged survival*) fino all'infanzia, all'adolescenza o all'età adulta (10). In una revisione di 185 casi pediatrici (neonati/bambini) con mutazioni del gene ABCA3 a trasmissione autosomica recessiva (omozigoti ed eterozigoti composti), è stato dimostrato che le mutazioni *frameshift* e nonsense sono predittive di un esordio precoce, in epoca neonatale, e hanno valore prognostico negativo, con esito infausto. Viceversa, per mutazioni *missense*, o del sito di *spicing*, o inserzioni/delezioni, non sono state evidenziate chiare correlazioni (11). Anche nel primo caso, tuttavia, per varianti patogenetiche teoricamente associate a insufficienza respiratoria neonatale e morte entro il primo anno di vita (in assenza di trapianto polmonare), sono stati pubblicati casi aneddotici in cui la sopravvivenza del soggetto è arrivata ai 5 anni di vita e oltre (12). Nel caso della bambina in esame, definito un quadro clinico di chILD lieve e stabile secondaria a mutazione di ABCA3 a trasmissione autosomica recessiva e per il quale non si rendeva necessario alcun supporto respiratorio, è stato discusso anzitutto se e quando proporre l'inizio di un trattamento, al fine di prevenire la progressione di malattia. Sono state considerate le analogie con la storia del fratello che, portatore della stessa variante patogenetica e posto in condizioni ambientali sovrapponibili, era deceduto dopo soli 3 mesi dall'esordio di malattia. In letteratura non sono stati ritrovati casi comparabili con correlazione genotipo-fenotipo a prognosi particolarmente favorevole (secondo sesso, età o altre variabili), che giustificassero di procrastinare una terapia di prima linea per chILD. È stato pertanto deciso di intraprendere una terapia farmacologica precoce con azitromicina in monoterapia, a dosaggio di 10 mg/kg/die, per 3 giorni a settimana. In letteratura, tuttavia, sono stati proposti schemi terapeutici tra cui l'uso in prima linea di corticosteroidi, oppure l'impiego dell'idrossiclorochina sia in protocolli

di fase acuta (terapie di associazione) sia in fase cronica (monoterapia) (7,8). Un attento monitoraggio clinico, comprensivo di registrazioni saturimetriche notturne in benessere, e radiologico (al fine di evidenziare un'evoluzione in senso pro-fibrotico), è indispensabile per guidare eventuali variazioni del trattamento verso una terapia steroidea o con idrossiclorochina. Infine la ciclosporina A è stata identificata come modulatore farmacologico specifico per alcune varianti di ABCA3 in modelli cellulari; tale molecola può dunque essere considerata come terapia di seconda linea (9).

CONCLUSIONI

È stato descritto un caso di chILD da disordine del surfattante causato da mutazione del gene ABCA3, con quadro clinico lieve e stabile associato a elementi prognostici sfavorevoli secondo storia familiare. Sono state discusse le ragioni che hanno portato a iniziare un protocollo di terapia farmacologica empirica con azitromicina orale, impostando uno stretto monitoraggio clinico e radiologico, finalizzato a intervenire precocemente con eventuali ulteriori opzioni di trattamento, in caso di aggravamento o evoluzione in senso pro-fibrotico. Il progresso nella terapia delle chILD e la scoperta di nuove terapie mirate ai disordini da deficit di ABCA3 sono necessari per auspicare in un miglioramento della prognosi e intervenire ancor più efficacemente sulla progressione di malattia. Sebbene ulteriori studi siano necessari a supporto, le terapie cellulari rappresentano un elemento di speranza per il futuro dei bambini con chILD.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Snyder D., et al. *Malattie interstiziali polmonari in età pediatrica (chILDs)*. *Pneumologia Pediatrica*. 2017;17(68):23-27.
- (2) Deterding R.R., et al. *Approaching Clinical Trials in Childhood Interstitial Lung Disease and Pediatric Pulmonary Fibrosis*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(10):1219–1227.
- (3) Nathan N., et al. *Pulmonary Fibrosis in Children*. *J. Clin. Med.* 2019; 8(9):1312.
- (4) Ferraro V.A., et al. *Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases (ChILD) in 2020*. *Children (Basel)*. 2020; 7(12):280.
- (5) Pelizzo G., et al. *Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of Interstitial Lung Disease in Children: A Look from Pediatric and Pediatric Surgeon Viewpoints*. *Cells*. 2021; 10(12):3270.
- (6) Brennan L.C., et al. *Cellular Therapy for the Treatment of Paediatric Respiratory Disease*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16):8906.
- (7) Kitazawa H., et al. *Interstitial lung disease in two brothers with novel compound heterozygous ABCA3 mutations*. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172(7):953-957.
- (8) Shaaban W., et al. *Hydroxychloroquine, a successful treatment for lung disease in ABCA3 deficiency gene mutation: a case report*. *J. Med. Case Rep.* 2021; 15(1):54.
- (9) Forstner M., et al. *High-Content Screening Identifies Cyclosporin A as a Novel ABCA3-Specific Molecular Corrector*. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2022; 66(4):382-390.
- (10) Cho J.G., et al. *ABCA3 deficiency from birth to adulthood presenting as paediatric interstitial lung disease*. *Respirol. Case Rep.* 2020; 8(7):e00633.
- (11) Wambach J.A., et al. *Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189(12):1538-1543.
- (12) El Boustany P., et al. *Unusual long survival despite severe lung disease of a child with biallelic loss of function mutations in ABCA-3*. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 23:173-175.

Ossigenoterapia ad alti flussi in Pediatria: stato dell'arte

State of the art of the use of high-flow nasal cannula in children

Paola Di Filippo, Marina Attanasi, Sabrina Di Pillo

Centro di Broncopneumologia Pediatrica, Clinica Pediatrica – Università degli Studi “G. D’Annunzio”, Chieti

Corrispondenza: Paola Di Filippo **e-mail:** difilippopaola@libero.it

Riassunto: Negli ultimi 10 anni la gestione dell’ossigenoterapia ha vissuto una profonda evoluzione, anche con lo sviluppo dell’ossigenoterapia ad alti flussi. In questo articolo viene riassunto lo stato dell’arte in merito al loro utilizzo e gestione.

Parole chiave: alti flussi, ossigeno, CPAP, HFNC, bronchiolite.

Summary: *Over the last 10 years, the development of high-flow oxygen therapy permitted a profound evolution of the oxygen therapy management. This article summarizes the state of the art about their use and management.*

Keywords: *high-flow therapy, oxygen therapy, CPAP, HFNC, bronchiolitis.*

INTRODUZIONE

Le malattie respiratorie costituiscono la causa più frequente di ricovero nelle unità di Terapia Intensiva Pediatrica (TIP). Negli ultimi decenni, la somministrazione di ossigeno con cannule nasali ad alto flusso (*High Flow Nasal Cannula*, HFNC) è emersa come supporto respiratorio alternativo, a metà strada tra l'erogazione convenzionale di ossigeno (a basso flusso) e la ventilazione non invasiva (1, 2). La semplicità di gestione ne ha consentito l'impiego anche al di fuori delle TIP, nei reparti di Pediatria generale e d'urgenza. A fronte di questa favorevole accoglienza da parte dei clinici, le indicazioni condivise sull'uso dell'HFNC sono ancora scarse. L'esiguità degli studi condotti su bambini ed in particolare di studi randomizzati controllati, così come l'eterogeneità metodologica degli studi e del setting (reparti di emergenza vs. reparti generali vs. unità di terapia intensiva) non hanno facilitato la realizzazione di linee guida universalmente riconosciute.

PRINCIPI E VANTAGGI DELLA TERAPIA CON ALTI FLUSSI

HFNC è un sistema di supporto respiratorio a circuito aperto che fornisce gas ad alto flusso miscelando ossigeno e aria ambiente per mezzo di una turbina. Il principio fondamentale è quello di somministrare un flusso di gas più elevato rispetto al picco inspiratorio del paziente per evitare la diluizione dell'ossigeno con l'aria ambiente e fare in modo che la FiO₂ inspirata sia molto simile alla FiO₂ impostata. L'erogazione di ossigeno riscaldato e umidificato ottimizza la clearance muco-ciliare ed il comfort del paziente e riduce il lavoro metabolico necessario per il condizionamento dei gas. Inoltre, i vantaggi di HFNC includono il washout dei gas dello spazio morto nasofaringeo (favorendo l'eliminazione della CO₂ e migliorando gli scambi gassosi), il reclutamento polmonare, la riduzione del lavoro respiratorio e l'effetto PEEP. Sebbene la pressione positiva di fine espirazione (PEEP) generata non possa essere misurabile né controllabile come con la CPAP a causa della perdita d'aria intorno alle narici e con la respirazione orale, è stata dimostrata la generazione di una modesta PEEP (2-6 cmH₂O con un flusso di 8-12 L/min) (1, 3, 4) che contribuisce a migliorare la capacità funzionale residua.

IMPOSTAZIONE DEGLI ALTI FLUSSI

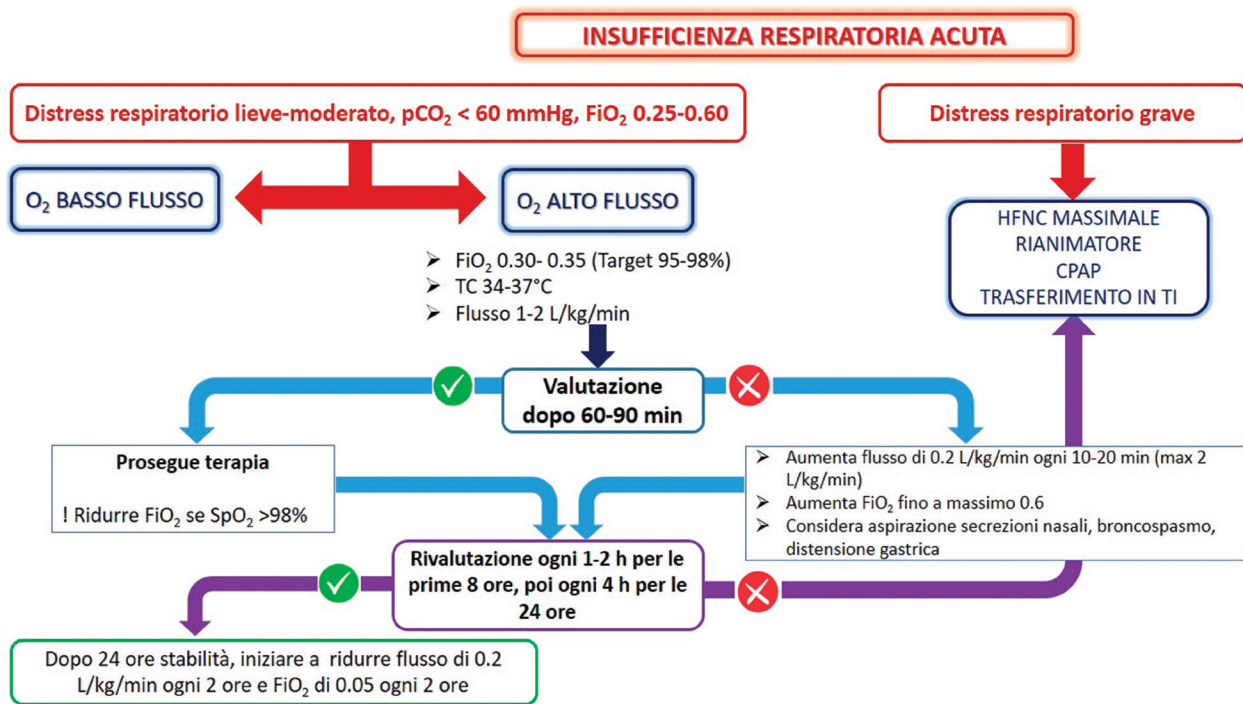
I parametri da impostare, che possono essere titolati indipendentemente l'uno dall'altro (4), sono:

1) Temperatura: tra 34 e 37°C; in genere si preferiscono i 34°C per la popolazione pediatrica.
2) FiO₂: può essere impostata in un range tra 21% e 100% e deve essere regolata per ottenere una SaO₂ del 95-97%.

3) Flusso: può essere impostato fino a 60 L/min. In molti studi pediatrici, il flusso è stato impostato in base al peso del paziente secondo la formula 1-2 L/kg/min. Nei lattanti con bronchiolite, flussi maggiori comportano una ridotta tolleranza senza apportare una maggiore efficacia.

Un altro fattore da considerare è la dimensione della cannula, che varia in base all'età e al peso corporeo. I produttori raccomandano che l'area della sezione trasversale della cannula non sia superiore al 50% di quella delle narici e quindi che il diametro esterno della cannula non superi i due terzi di quello delle narici. Questo accorgimento dovrebbe evitare aumenti della pressione delle vie aeree e conseguenti air leaks.

In Tab. 1 proponiamo una flow-chart decisionale per la gestione della terapia con HFNC.



Tab 1: Proposta di flow-chart decisionale per l'avvio e la gestione dell'ossigenoterapia ad alto flusso in età pediatrica.

Decision flow-chart for the management of high-flow oxygen therapy in children.

EFFETTI AVVERSI

La terapia con alti flussi si è dimostrata sicura per la popolazione pediatrica, in quanto associata a pochi eventi avversi quali irritazione nasale, epistassi e distensione addominale, quest'ultima risolvibile con il posizionamento di un sondino naso-gastrico (1). La complicanza più temuta è il barotrauma con air-trapping, pneumotorace e pneumomediastino. Tale complicanza è riportata anche in condizioni di ossigenoterapia a basso flusso e quindi non sarebbe determinata dall'ossigenoterapia di per sé, ma dalla condizione respiratoria di base (3). Infatti, una recente metanalisi di 8 studi ha concluso che la frequenza degli eventi avversi (tra cui pneumotorace) è sovrapponibile tra ossigenoterapia a basso flusso, ossigenoterapia ad alto flusso e CPAP (5).

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

La bronchiolite rappresenta la principale indicazione della terapia HFNC in età pediatrica. Per questa patologia, HFNC ha dimostrato un minor tasso di fallimento terapeutico ed una più breve degenza rispetto all'ossigenoterapia standard (3).

In merito all'impiego di HFNC nei bambini con condizioni diverse dalla bronchiolite, la letteratura è ancora molto scarna. In linea generale e così come per l'ossigenoterapia a basso flusso, l'ossigenoterapia ad alto flusso è raccomandata in caso di insufficienza respiratoria acuta, quando i livelli di SaO₂ sono costantemente al di sotto del 90-92% (4).

Ad oggi alcuni studi hanno indagato il loro utilizzo in patologie diverse dalla bronchiolite quali:

- Asma: uno studio osservazionale retrospettivo ha dimostrato un miglioramento di pH, pCO₂, frequenza cardiaca e respiratoria nei pazienti trattati con alto flusso rispetto al basso flusso (6); uno studio prospettico randomizzato ha documentato un miglioramento dello score respiratorio a 2 ore dalla terapia con alto flusso rispetto al basso flusso (7).
- Broncopolmonite con ipossiemia: in uno studio randomizzato controllato è stato dimostrato lo stesso tasso di fallimento terapeutico dopo 1 ora di terapia con CPAP e HFNC (8).
- Distress respiratorio: uno studio osservazionale prospettico in bambini fino ai 2 anni di età con bronchiolite, broncopolmonite o asma ha dimostrato un miglioramento del distress respiratorio con HFNC (9).
- Divezzamento post-estubazione

Pertanto, le indicazioni all'uso dell'HFNC non sono ancora definite con precisione; di conseguenza, l'avvio dell'ossigenoterapia, il tipo di ossigenoterapia da impiegare e la sua gestione dipendono soprattutto dall'esperienza dell'operatore.

Le principali controindicazioni alla terapia HFNC sono l'instabilità emodinamica, la presenza di pneumotorace o anomalie craniofacciali. Inoltre, deve essere usato con cautela nei pazienti con un ridotto livello di coscienza, malattie cardiache congenite e malattie respiratorie croniche (4).

CONFRONTO CON ALTRE MODALITÀ DI VENTILAZIONE

Negli ultimi anni diversi studi hanno messo a confronto l'ossigenoterapia a basso flusso con quella ad alto flusso.

In uno studio multicentrico, randomizzato e controllato, 1472 lattanti con bronchiolite necessitante ossigenoterapia e trattati in un setting non intensivo sono stati randomizzati in *gruppo ossigenoterapia ad alto flusso* e in *gruppo a basso flusso*. La percentuale di bambini che hanno ricevuto un'escalation delle cure è stata del 12% nel gruppo ad alto flusso, rispetto al 23% nel gruppo a basso flusso. Tra i 167 bambini che non hanno risposto al basso flusso, 102 (61%) hanno risposto alla terapia con alti flussi di ossigeno (10).

Nel 2019, una metanalisi di 8 studi per un totale di 2.259 bambini con distress respiratorio e lieve ipossiemia da bronchiolite o polmonite, ha documentato che l'HFNC riduce significativamente la probabilità di fallimento della terapia rispetto alla ossigenoterapia standard (5).

Più recentemente, uno studio randomizzato controllato con 563 bambini di età compresa tra 0 e 16 anni con insufficienza respiratoria acuta ha riscontrato un tasso di fallimento terapeutico dell'11.7% nel gruppo dell'ossigeno ad alto flusso rispetto al 18.1% del gruppo a basso flusso (11).

Nonostante questi promettenti risultati, è doveroso rammentare che il 67%-87% dei bambini con distress respiratorio e ipossiemia risponde all'ossigenoterapia a bassi flussi (5). In considerazione dei minori costi e complessità di utilizzo legati all'ossigenoterapia a bassi flussi, HFNC non è ad oggi raccomandato come terapia di prima scelta nei bambini con distress respiratorio e lieve ipossiemia.

Inoltre, gli studi che hanno confrontato HFNC con le modalità di ventilazione non invasiva (es. CPAP) sembrano concordare con il maggior tasso di fallimento della terapia HFNC. Nella metanalisi su menzionata, l'HFNC sembra avere un rischio di fallimento superiore rispetto alla CPAP soprattutto in caso di distress moderato-grave e nei lattanti tra 1 e 6 mesi di vita (5).

MONITORAGGIO

Score predittivi standardizzati permetterebbero di selezionare a priori i pazienti *HFNC responders*. Questo approccio ragionevole eviterebbe sia costi eccessivi nei pazienti che risponderebbero anche all'ossigenoterapia standard sia la perdita di tempo e risorse nei bambini che necessitano di modalità di ventilazione più aggressive.

Già nel 2012 è stato definito che i *non-responders* fossero più ipercapnici e meno tachipnoici al baseline, e non presentassero un cambiamento significativo della frequenza respiratoria dopo l'inizio della terapia con HFNC (12).

Secondo Mayfield et al. (13) la riduzione della frequenza respiratoria e della frequenza cardiaca di circa il 20% rispetto ai valori basali entro i primi 90 minuti di trattamento potrebbe rappresentare un marker di efficacia terapeutica.

Uno score spesso utilizzato nella pratica clinica è il *Pediatric Early Warning System (PEWS)*. Uno studio retrospettivo condotto su pazienti fino ai 17 anni di età ha documentato che un PEWS più alto e in peggioramento 90 minuti dopo l'inizio dell'HFNC è predittivo di una mancata risposta terapeutica (14).

In linea generale, i *responders* mostrano un miglioramento di frequenza respiratoria, frequenza cardiaca e lavoro respiratorio entro 60-90 minuti dall'inizio della terapia. Al contrario, un crescente fabbisogno di ossigeno e parametri vitali stabili o in peggioramento suggeriscono la necessità di un altro tipo di supporto respiratorio (3). Tuttavia, ad oggi non è stato definito uno score predittivo universalmente riconosciuto.

SVEZZAMENTO

Una recente survey ha documentato che solo il 37% dei pediatri dei reparti di Pediatria e TIP utilizza linee guida per l'avvio di HFNC e il 73% dispone di linee guida per lo svezzamento (15).

In uno studio retrospettivo condotto su lattanti con bronchiolite, è risultato che lo svezzamento è stato condotto lentamente con un tempo mediano di 22,6 ore. Il flusso è stato ridotto di 1 l/min ogni 6 ore a condizione che SaO₂ rimanesse sopra il 94% con una FiO₂ del 25%. (16). Nell'ampio studio randomiz-

zato controllato di Franklin et al. (10), HFNC è stato interrotto quando SaO₂ è rimasta sopra al 92% per 4 ore con una FiO₂ del 21% senza alcuna graduale riduzione del flusso.

Nonostante la carenza di linee guida condivise, la maggior parte dei protocolli prevede lo svezzamento quando il distress respiratorio sia migliorato dopo almeno 24 ore di terapia, con una SaO₂ persistentemente sopra il 94%. Generalmente prevedono una graduale riduzione della FiO₂, a cui segue una graduale riduzione del flusso.

CONCLUSIONI

La terapia con HFNC ha riscontrato notevole entusiasmo nella pratica clinica per la facile gestione ed accessibilità. La prima patologia in età pediatrica per cui è stata impiegata è la bronchiolite, per la quale ne è stata dimostrata l'efficacia. Tuttavia, la valutazione dei costi-benefici indica che l'ossigenoterapia standard è ancora il primo intervento da attuare in caso di bronchiolite e che sia ragionevole riservare HFNC ad una seconda linea di intervento, ricorrendo alla CPAP nei casi di fallimento dell'HFNC.

Le applicazioni di HFNC al di fuori della bronchiolite così come la gestione dei parametri da impostare e la definizione del fallimento terapeutico sono ad oggi ancora affidati all'esperienza dell'operatore. Sarebbe auspicabile quanto prima una standardizzazione dell'utilizzo della terapia HFNC così come la creazione di score predittivi che permettano di individuare quali pazienti meritino questo approccio terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Wisner R.K., et al. *A pediatric high-flow nasal cannula protocol standardized initial flow and expedites weaning*. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56:1189-1197.
- (2) Moreel L., et al. *High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review*. *Eur. J. Pediatr.* 2020;179:711-718.
- (3) Kwon J.W., *High-flow nasal cannula therapy in children: a clinical review*. *Clin. Exp. Pediatr.* 2020;63:3-7.
- (4) Fainardi V., et al. *Update on the Role of High-Flow Nasal Cannula in Infants with Bronchiolitis*. *Children (Basel)*. 2021;8:66.
- (5) Luo J., et al. *Efficacy of high-flow nasal cannula vs standard oxygen therapy or nasal continuous positive airway pressure in children with respiratory distress: A meta-analysis*. *J. Pediatr.* 2019;215:199-208.
- (6) Baudin F., et al. *Nasal high flow in management of children with status asthmaticus: a retrospective observational study*. *Ann. Intensive Care.* 2017;7:55.
- (7) Ballesteros Y., et al. *Pilot clinical trial of high-flow oxygen therapy in children with asthma in the emergency service*. *J. Pediatr.* 2018;194:204-10.
- (8) Chisti M.J., et al. *Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh: an open, randomised controlled trial*. *Lancet.* 2015;386:1057-65.
- (9) Vitaliti G., et al. *Randomized comparison of helmet CPAP versus high-flow nasal cannula oxygen in pediatric respiratory distress*. *Respir. Care.* 2017;62:1036-42.
- (10) Franklin D., et al. *A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis*. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:1121-1131.
- (11) Franklin D., et al.; PARIS and PREDICT. *High flow in children with respiratory failure: A randomized controlled pilot trial-A paediatric acute respiratory intervention study*. *J. Paediatr. Child Health.* 2021;57:273-281.
- (12) Abboud P., et al. *Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy*. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012;13:343-349.
- (13) Mayfield S., et al. *High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: Pilot study*. *J. Paediatr. Child Health.* 2014; 50:373-378.
- (14) Hansen G., et al. *Pediatric early warning score and deteriorating ward patients on high-flow therapy*. *Pediatr. Int.* 2019;61:278-283.
- (15) Cheng A.Y., et al. *Survey of current institutional practices in the use of high-flow nasal cannula for pediatric patients*. *Pediatr. Emerg. Care* 2022; 38:151-156.
- (16) Daverio M., et al. *A two-tiered high-flow nasal cannula approach to bronchiolitis was associated with low admission rate to intensive care and no adverse outcomes*. *Acta Paediatr.* 2019;108:2056-2062.

Idrocortisone per prevenire la Displasia Broncopolmonare - Non un proiettile d'argento

Marina Attanasi

Centro di Broncopneumologia Pediatrica, Clinica Pediatrica – Università degli Studi “G. D’Annunzio”, Chieti

E-mail: marina.attanasi@unich.it

INTRODUZIONE

La broncodisplasia polmonare (BDP) è la complicanza più frequente della prematurità e colpisce fino al 75% dei bambini nati prima delle 28 settimane di gestazione nel mondo (Siffel C., *et al.* J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021;34: 1721-1731). La diagnosi si basa su una prolungata necessità di supplementazione di ossigeno e a volte di supporto ventilatorio. La BDP è stata descritta inizialmente nei bambini nati moderatamente pretermine e caratterizzati da alterazioni polmonari fibrotiche conseguenti all'erogazione di elevati livelli di ossigeno e pressione nelle vie aeree. Al giorno d'oggi, si verifica più comunemente nei nati estremi pretermine che presentano un arresto dello sviluppo polmonare (con ipoplasia alveolare e alterazioni della vascolarizzazione polmonare) e infiammazione a carico delle vie aeree. Numerosi studi hanno valutato gli interventi per prevenire o migliorare gli outcome clinico-funzionali nella BDP. Molti studi hanno indagato l'efficacia dei glucocorticoidi dato che essi possono inibire i segnali proinfiammatori e promuovere i segnali antinfiammatori. Una meta-analisi di 32 studi randomizzati e controllati ha mostrato che i glucocorticoidi somministrati nei primi 6 giorni riducevano l'incidenza di BDP, ma non di morte, pur essendo associati a un'aumentata incidenza di paralisi cerebrali (Doyle LW., *et al.* Cochrane Database Syst. Rev. 2021;10: CD001146.). Un altro approccio è stato quello di utilizzare la terapia corticosteroidica inalatoria. In uno studio randomizzato e controllato, 863 neonati con età gestazionale inferiore a 28 settimane sono stati randomizzati per ricevere budesonide per via inalatoria o placebo fino a quando non avevano più necessità di ossigenoterapia e supporto a pressione positiva o avevano raggiunto le 32 settimane di età postmestruale. L'incidenza di BDP era più bassa nel gruppo trattato con budesonide, che tuttavia mostrava una tendenza verso una mortalità più elevata (Bassler D., *et al.* N. Engl. J. Med. 2015;373: 1497-1506). Al follow-up, l'incidenza di disabilità dello sviluppo neurologico a 2 anni non differiva significativamente tra i due gruppi, ma la mortalità era significativamente più alta tra i bambini che avevano ricevuto budesonide (Bassler D., *et al.* N. Engl. J. Med. 2018;378: 148-157). L'idrocortisone ha potenziali vantaggi rispetto al desametasone, perché nei modelli animali non ha mostrato effetti apoptotici sull'ippocampo o effetti di limitazione della crescita sul cervello; infatti una meta-analisi di 4 studi randomizzati e controllati ha dimostrato che la profilassi con idrocortisone a basso dosaggio (da 1 a 2 mg/Kg al giorno), indicato nella prima settimana di vita postnatale per una precoce insufficienza surrenalica, diminuiva l'incidenza di morte e BDP (Shaffer ML., *et al.* J. Pediatr. 2019;207: 136-142.e5).

Lo studio clinico

Obiettivi:

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

Metodi:

Lo studio multicentrico randomizzato è stato condotto su neonati con età gestazionale <30 settimane intubati per almeno 7 giorni. I neonati sono stati randomizzati a ricevere idrocortisone (4 mg/Kg al giorno con scalo in 10 giorni) o placebo

Risultati:

Sono stati reclutati 800 neonati (peso medio alla nascita[±DS], 715±167 g; età, 24,9±1,5 settimane). La sopravvivenza senza BDP moderata o grave a 36 settimane di età postmestruale si è osservata in 66 neonati su 398 (16,6%) nel gruppo trattato con idrocortisone e in 53 su 402 (13,2%) nel gruppo

assegnato al placebo (adjusted rate ratio, 1,27; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 0,93 a 1,74). Gli esiti a due anni erano noti per il 91% dei pazienti. La sopravvivenza senza compromissione moderata o grave dello sviluppo neurologico si è verificata in 132 su 358 neonati (36,9%) nel gruppo che ha ricevuto l'idrocortisone e in 134 su 359 (37,3%) nel gruppo assegnato al placebo (adjusted rate ratio, 0,98; IC 95%, da 0,81 a 1,18). L'ipertensione in corso di trattamento farmacologico si è verificata più frequentemente nel gruppo che assumeva idrocortisone rispetto al placebo (4,3% vs 1%). Altri eventi avversi sono stati osservati in maniera simile nei due gruppi.

Conclusioni:

In questo studio che coinvolge neonati pretermine, il trattamento con idrocortisone da 14 a 28 giorni di età postnatale non ha comportato un miglioramento significativo della sopravvivenza senza BDP moderata o grave rispetto al placebo. La sopravvivenza senza compromissione moderata o grave dello sviluppo neurologico non differiva sostanzialmente tra i due gruppi.

Take home message

L'eziologia della BDP è multifattoriale. È altamente improbabile che un singolo intervento terapeutico possa avere un effetto significativo sugli outcome, rispetto ad una combinazione di interventi. Nonostante i tanti studi randomizzati e controllati, siamo ancora lontani dallo stabilire la tempistica, il dosaggio appropriato e la durata della somministrazione dei glucocorticoidi per prevenire la BDP.

Gli Junior Members SIMRI protagonisti dei congressi Nazionali e Internazionali

Michele Ghezzi

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

E-mail: michele.ghezzi@asst-fbf-sacco.it

Il Forum è in continua espansione, raccogliendo l'adesione di numerosi nuovi iscritti, a garanzia di un continuo rinnovamento dei protagonisti e della possibilità di affiancare diverse e molteplici iniziative. La prima notizia di rilievo al termine del periodo estivo è la possibilità di seguire il congresso dell'ERS "European Respiratory Society" a Barcellona nuovamente in presenza.

La SIMRI ha un ruolo attivo e di rilievo anche nelle attività di ricerca internazionali in cui viene favorita la partecipazione anche degli Junior Members.

Proprio a prova di questa volontà sono state promosse 10 borse di studio per la partecipazione di Junior Members in presenza al Congresso.

Si avvicina inoltre il Congresso di Palermo, che porterà molte novità anche per quanto riguarda il coinvolgimento dei membri Junior Members.

Seguendo il modello dei congressi Europei, anche nel corso del Congresso Nazionale sarà prevista per la prima volta la presenza di Junior Members ad affiancare la moderazione delle sessioni.

Due sessioni saranno poi dedicate rispettivamente alle presentazioni di progetti di ricerca "La pneumologia pediatrica che guarda la futuro" e di casi clinici di particolare rilievo e complessità "Grand Round".

È stata necessaria un'attenta selezione vista l'ampia partecipazione a queste importanti novità da parte dei membri del nostro Forum.

Anche i contributi inviati per la presentazione di Poster sono stati numerosi a testimonianza dell'importante attività clinica e di ricerca dei centri di Pneumologia Pediatrica italiani e della costante partecipazione da parte dei nostri giovani.

Le attività in corso però sono capillari, e tra queste c'è anche il coinvolgimento dei giovani membri del Forum nell'attività di aggiornamento di Opera Medicina Clinica 2022.

Nel corso del congresso avremo modo di presentare infine un riassunto delle tante iniziative promosse durante il primo anno in cui ho la fortuna di essere il referente di questo Forum.

Webinar “Modalità di ventilazione nel neonato e asincronie paziente/ventilatore”, 1° dicembre 2022

Mara Lelii

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

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

Tra gli eventi che hanno come fulcro l'assistenza respiratoria del neonato organizzati dal gruppo di studio di pneumologia neonatale della SIN (Società Italiana di Neonatologia) ritroviamo questo interessante webinar sulle modalità di ventilazione nel neonato e asincronie tra paziente e ventilatore. L'incontro ha lo scopo di illustrare le interazioni tra ventilatore e respiro spontaneo del neonato, sottolineare l'impatto clinico di una sincronizzazione efficace e, allo stesso tempo, i potenziali effetti negativi delle asincronie che possono verificarsi. Partendo da una prima parte più teorica in cui saranno illustrate le basi fisiopatologiche degli atti meccanici e dei riflessi respiratori in ventilazione invasiva e non invasiva, sarà prevista poi anche un momento per un approccio più pratico con la lettura e l'analisi di tracciati. Evento da non perdere per chi si occupa di ventilazione nel neonato dato l'impatto che l'ottimizzazione del supporto ventilatorio ha sull'outcome di questi pazienti. L'evento si svolgerà online dalle 17 alle 19.00 dell'01 dicembre 2022 e sarà gratuito per specializzandi e soci SIN.

Per maggiori dettagli: <https://www.sin-neonatologia.it/calendario-eventi/modalita-di-ventilazione-nel-neonato-e-asincronie-paziente-ventilatore/>

Corso ERS: disturbi respiratori del sonno in età pediatrica (Sleep Disordered Breathing in Children – Diagnosis and Treatment), 9-10 novembre 2022, Anversa (Belgio)

Giulia Roberto

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

E-mail: giulia.roberto01@universitadipavia.it

Il 9 e 10 novembre 2022 sarà possibile partecipare online ad un nuovo corso organizzato dalla Società Europea di Pneumologia (ERS) con argomento i disturbi respiratori del sonno in età pediatrica. I temi trattati includeranno lo studio fisiopatologico delle vie aeree superiori e della respirazione, un excursus completo sulle OSAS (manifestazioni cliniche, diagnosi e opzioni terapeutiche) e su altri disturbi respiratori quali le apnee notturne centrali e l'ipoventilazione. Il programma prevede inoltre quattro workshop interattivi per studiare le differenti modalità diagnostiche dei disturbi respiratori del sonno (polisomnografia, poligrafia ed ossimetria) e la ventilazione a pressione positiva come indicazione terapeutica. Alla fine del corso, i partecipanti saranno in grado di riconoscere le caratteristiche cliniche delle OSAS, sapranno quando richiedere la polisomnografia ed interpretarla così come i test alternativi, sapranno conoscere le indicazioni al trattamento e le differenti opzioni terapeutiche in caso di OSAS. Per i dettagli del programma e la registrazione: <https://www.ersnet.org/events/sleep-disordered-breathing-in-children-diagnosis-and-treatment/>

Diagnosi di asma in età pediatrica: linee guida a confronto

Giada Rinninella, Martina Di Benedetto

Scuola di Specializzazione in Pediatria – Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

Corrispondenza: Giada Rinninella **e-mail:** giada.rinninella@unifi.it

La diagnosi di asma in età pediatrica rappresenta ancora oggi un'importante sfida clinica, non esiste infatti attualmente accordo su un unico algoritmo diagnostico. Questo in parte è dovuto al tentativo di applicare alla popolazione pediatrica gli stessi algoritmi dell'adulto, con scarso successo (gli stessi trial clinici hanno questo limite).

Dal confronto tra le linee guida della *European Respiratory Society* (ERS) del 2021, della *British Thoracic Society* (BTS) del 2019, del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del 2017 e le raccomandazioni GINA (*Global Initiative for Asthma*) del 2022 emerge in prima istanza la volontà sempre più forte di andare verso una diagnosi basata sull'evidenza, dando meno potere alla diagnosi clinica.

Le linee guida delle BTS sono le uniche che continuano a dare un ruolo fondamentale alla diagnosi clinica, tracciando percorsi diagnostici differenti in base alla valutazione di criteri clinici che permettono di effettuare una stima della probabilità di essere affetti da asma. In quelli ad alta probabilità la risposta positiva al trattamento di fondo permette già di effettuare la diagnosi, senza la necessità di confermarla con test strumentali, che sono invece richiesti nei pazienti con probabilità intermedia di essere asmatici. Il primo test da eseguire è la spirometria di base, che rimane in accordo a tutti gli algoritmi il punto di partenza. Se la spirometria di base documenta un quadro ostruttivo, un test positivo di broncodilatazione conferma la diagnosi. Le linee guida NICE e dell'ERS conferiscono al FeNO (Frazione esalata di Ossido Nitrico) un ruolo a completamento diagnostico, con due cut-off differenti, pari rispettivamente a 35 ppb e 25 ppb. Per le linee guida NICE se presente un quadro ostruttivo, ma un test di broncodilatazione negativo, un FeNO test positivo associato a un riscontro di variabilità del PEF $\geq 12\%$ conferma la diagnosi. Per le linee guida ERS, invece, se il test di broncodilatazione è negativo, un FeNO test con risultato ≥ 25 ppb, supportato da un miglioramento dei parametri spirometrici dopo 4-8 settimane di terapia di fondo, conferma la diagnosi. Al contrario secondo GINA 2022 e le BTS, il FeNO test non ha un ruolo rilevante dal punto di vista diagnostico. I test di broncoprovocazione sotto sforzo confermano la diagnosi secondo le linee guida ERS e GINA (positivi se caduta del FEV1 rispettivamente del 10% e del 12%), ma non trovano indicazione nelle linee guida NICE. Dunque, data la mancanza di algoritmi diagnostici univoci e di cut-off adeguati all'età pediatrica, un problema ancora attuale è la misdiagnosi, sia in senso di sovradiagnosi che in sottodiagnosi, con implicazioni di carattere economico-sanitario e in termini di salute per effetti collaterali non necessari dati da un over treatment o per la mancata diagnosi di altre patologie.

Nuove prospettive per l'ecografia polmonare in pediatria

Elio Iovine

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche – Policlinico Umberto I, Università degli studi di Roma “La Sapienza”

E-mail: elio.iovine@gmail.com

Da alcuni anni l'ecografia polmonare si sta affermando come importante strumento diagnostico tanto nel contesto della pneumologia dell'adulto quanto in pediatria.

Per quanto il suo utilizzo non sia ancora sistematizzato all'interno di precise linee guida internazionali, questa metodica rappresenta, oggi, il paradigma di un esame per anni non eseguito perché non considerato utile nella pratica clinica, ma poi riscoperto grazie ad anni di letteratura scientifica che sono riusciti sempre meglio a caratterizzare la semeiotica del torace sano e patologico e a dimostrarne la reale utilità clinica, ampliando progressivamente i campi di applicazione di questa metodica.

Inoltre, per quanto inizialmente appannaggio dei soli radiologi, oggi, con l'emergenza del concetto di POCUS (*point of care ultrasound*), questo esame ha dimostrato le sue potenzialità nel processo clinico, anche direttamente nelle mani dei pediatri come strumento da utilizzare direttamente al letto del paziente, in particolare nei reparti di terapia intensiva pediatrica e neonatale e nei Pronto Soccorso.

Negli anni i campi di applicazione degli ultrasuoni nella diagnostica delle patologie pediatriche polmonari e toraciche sono progressivamente aumentati, permettendo all'ecografia di entrare nel processo diagnostico finalizzato all'identificazione non più solo del versamento pleurico, dello pneumotorace e nella diagnosi differenziale dell'addensamento polmonare, ma anche di contribuire alla valutazione della sindrome interstiziale cardiogena e polmonare primitiva o alla diagnosi differenziale del distress respiratorio del neonato. Ulteriori applicazioni recentemente emergenti prevedono l'utilizzo dell'ecografia polmonare quale strumento da affiancare all'esame clinico nella diagnosi di bronchiolite, nella diagnosi differenziale tra asma-wheezing e polmonite, nella diagnosi delle malformazioni polmonari, in ambito traumatologico nell'identificazione di fratture costali ed anche come esame di imaging in caso di sospetta infezione da Sars-Cov2.

Volendo citare un esempio riguardante un campo di applicazione della metodica recentemente emergente, interessante appare il lavoro di Dankoff, *et al.* (Dankoff, *et al. The American journal of emergency medicine*. 2017; 35; 4: 615-622), finalizzato a verificare e caratterizzare gli eventuali reperti ecografici riscontrabili durante un episodio di esacerbazione asmatica in una popolazione di bambini tra i 2 ed i 17 anni, al fine di verificare il ruolo che l'esame potrebbe avere nel processo diagnostico finalizzato alla diagnosi di asma acuto ed all'esclusione di altre patologie, che possono manifestarsi con distress respiratorio quali la polmonite, il versamento pleurico o lo pneumotorace. Il lavoro ha dimostrato che il 45% dei pazienti reclutati presentava un'ecografia polmonare positiva, pur non potendo riconoscere dei reperti ecografici patognomonici della patologia, e che la positività all'ecografia si correlava con una più lunga degenza in Pronto Soccorso ed una maggiore necessità di ricovero e terapie. Questo lavoro è solo il primo in questo campo e futuri studi saranno necessari per confermare o smentire quanto affermato dagli autori.

Alla luce dell'aumento dei campi di applicazione della metodica descritti e con l'aumentare dei lavori e delle evidenze scientifiche circa l'utilizzo della stessa è, inoltre, importante sottolineare il doppio ruolo che l'ecografia polmonare potrebbe ricoprire in ambito clinico: da una parte, quello di un esame squisitamente qualitativo e descrittivo, utilizzato per affiancare o talvolta come alternativa al classico esame radiografico, dall'altra, quello di un esame non più esclusivamente confinato al ruolo diagnostico, ma da eseguire ed interpretare in modo semi-quantitativo, al fine di predire l'evoluzione di una patologia in base ad uno score sonografico (ad esempio nel caso della bronchiolite, o nella predizione del tempo di degenza presso reparti di terapia intensiva dopo interventi di cardiocirurgia), di monitorare nel tempo l'evoluzione di una patologia (come nel caso della polmonite e della fibrosi cistica), di porre l'indicazione e coadiuvare l'esecuzione di procedure interventistiche (toracentesi e posizionamento di drenaggio pleurico) ed in generale di corroborare le decisioni terapeutiche (necessità di somministrare surfactante in caso di sindrome da distress respiratorio nel neonato).

Citando un esempio che esemplifichi questo nuovo utilizzo dell'ecografia polmonare come strumento “quantitativo”, già nel 2015 Brat, *et al.* (Brat R., *et al. Journal of the American Medical Association Pe-*

diatrics. 2015; 169; 8) hanno pubblicato un interessante lavoro, in cui dimostravano come l'esecuzione precoce di un'ecografia polmonare in neonati con distress respiratorio fosse utile per distinguere dal punto di vista diagnostico la sindrome da distress respiratorio del neonato dalla tachipnea transitoria, ma anche, attraverso l'utilizzo di uno score ecografico, che prendeva in esame il numero e la distribuzione delle linee B e di eventuali addensamenti, utile nel predire la necessità di terapia con surfactante, in particolare in neonati pretermine al di sotto di 34 settimane di età gestazionale.

Un ulteriore recente ed innovativo approccio all'ecografia polmonare riguarda l'utilizzo di mezzi di contrasto di microbolle intravenosi ed intracavitari. Da alcuni anni infatti la *contrast-enhanced ultrasound* (CEUS) è stata introdotta in pediatria, e per quanto il suo utilizzo sia ancora molto limitato, futuri studi potrebbero ampliarne i campi di applicazione. In un interessante *case series* ad esempio, Daganello, *et al.* (Daganello, *et al.* Journal of ultrasound in medicine: 2017; 36; 9: 1943-1954) hanno riportato come l'utilizzo di mezzi di contrasto con microbolle, per via endovenosa possa essere utile nel delimitare l'area avascolare nel caso polmoniti necrotizzanti, mentre l'uso di mezzi di contrasto intracavitari nello spazio pleurico possa confermare il corretto posizionamento di un tubo di drenaggio e fornire importanti informazioni circa l'anatomia pleurica e l'eventuale presenza di setti o loculazioni, al fine di valutare l'opportunità di una terapia fibrinolitica.

Alla luce di quanto detto e degli esempi riportati si ritiene importante sottolineare il fatto che l'ecografia, per quanto utile in numerosi contesti, non debba essere effettuata pensando di ottenere un'informazione completa e definitiva sul polmone, quanto piuttosto debba essere eseguita al fine di aiutare a rispondere a precisi quesiti clinici e sostenere le decisioni terapeutico-assistenziali che ne dipendono. È in quest'ottica che recentemente l'*European Respiratory Society* (ERS) e l'*European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care* (ESPNIC) hanno redatto due statement, rispettivamente sull'utilizzo dell'ecografia toracica e della POCUS in generale, iniziando a colmare l'assenza di autorevoli raccomandazioni internazionali e linee guida, e sull'utilizzo dell'ecografia nella diagnostica pneumologica (Laursen, *et al.* The European respiratory journal. 2021; 57: 2001519) (Singh, *et al.* Critical care. 2020; 24: 65).

Numerose sono ad oggi le sfide che rimangono aperte circa l'utilizzo dell'ecografia polmonare in pediatria. Da una parte, superare il solo utilizzo qualitativo di questa metodica ed implementare sempre più l'emergente dimensione quantitativa della stessa, che sembra promettere di poter contribuire in maniera significativa al processo clinico di *decision making*, dall'altra, lavorare affinché il suo utilizzo sia sempre più e meglio sistematizzato in linee guida internazionali, che ne promuovano il corretto ed opportuno utilizzo, sottolineando limiti e punti di forza della metodica.

L'ossido nitrico esalato

Vittorio Romagnoli, Gaia Martelli, Alice Falcioni, Alessandro Volpini

SOD Pediatria, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", A.O.U. delle Marche

Corrispondenza: Vittorio Romagnoli **e-mail:** vittorio.romagnoli@ospedaliriuniti.marche.it

L'ossido nitrico (NO) è un radicale libero con un ruolo essenziale in diverse funzioni fisiologiche quali broncodilatazione, vasodilatazione, neurotrasmissione ed immunomodulazione. La produzione di NO deriva dall'ossidazione dell'L-arginina mediante l'attività enzimatica delle ossido-nitrico-sintetasi, di cui due costitutive (endoteliale e neuronale), ed una inducibile (iNOs), quest'ultima localizzata nell'epitelio delle vie aeree, nelle cellule endoteliali del muscolo liscio, nei neutrofili e nei macrofagi. La iNOs può essere stimolata da numerosi fattori quali tossine, allergeni ed infezioni, e la sua attività è legata all'azione di mediatori e cellule infiammatorie, in particolare cellule eosinofile.

La concentrazione frazionale di NO nell'aria espirata (FeNO, ossido nitrico esalato) è influenzata da diversi processi patologici e la sua misurazione ha destato notevole interesse scientifico nelle ultime decadi con conseguenti molteplici potenziali applicazioni cliniche. L'*European Respiratory Society* (ERS) e l'*American Thoracic Society* (ATS) hanno pubblicato *statements* congiunti sulla standardizzazione dei metodi di misurazione del FeNO in età pediatrica, di cui il più recente nel 2005 (ATS/ERS Recommendations, Am. J Respir. Crit. Care Med. 2005;171:912–930), descrivendo le metodiche più appropriate per le diverse fasce di età in base al diverso grado di collaborazione del paziente. La misurazione del FeNO, essendo flusso-dipendente, richiede un flusso espiratorio costante, idealmente 50 ml/s, ed una pressione espiratoria costante, di almeno 5 cmH₂O, per chiudere il palato molle ed evitare la contaminazione da parte dell'aria proveniente dalla cavità nasale, molto più ricca di NO. Delle metodiche descritte da ERS/ATS, riportate in Tabella 1, che possono essere sia "on-line" (con misurazione *real time* e risultato immediato) che "off-line" (con campionamento del gas espirato in sacche di materiale non reattivo per successiva analisi in laboratorio), le più utilizzate sono tre: (1) la metodica del respiro singolo che prevede, dopo un'inspirazione a capacità polmonare totale (TLC), una espirazione a flusso costante di almeno 4 secondi, con un plateau di almeno 2 secondi, per bambini di età < 12 anni, od una espirazione a flusso costante di almeno 6 secondi, con un plateau di almeno 3 secondi, per bambini di età > 12 anni; (2) la metodica in respiro spontaneo a flusso controllato in cui il bambino respira regolarmente e ad una frequenza normale in un boccaglio collegato ad una valvola con dei resistori, manuali od automatici, che mantengono il flusso espiratorio intorno ai 50 ml/s; (3) le metodiche a flusso non controllato, respiro singolo o *tidal breathing*, in cui il gas espirato viene raccolto tramite una maschera facciale (orale od oro-nasale) con manovre semplici e non invasive che però, essendo senza controllo del flusso, forniscono dati variabili in base alle variazioni del flusso espiratorio.

Un riscontro di elevati valori di FeNO si associa tipicamente ad atopica, in particolar modo se associata ad eosinofilia tissutale o ematica, suggerendo stato di infiammazione eosinofila in atto. Numerosi sono però i fattori in grado di influenzare la misura del FeNO, quali l'età, il genere, l'etnia, la presenza di infezioni respiratorie, l'esposizione al fumo di sigaretta e/o ad altri inquinanti ambientali, l'ingestione di alimenti ricchi di nitrati. Le misurazioni del FeNO richiedono inoltre condizioni di riposo, poiché l'attività fisica o la precedente esecuzione di test di funzionalità respiratoria, possono alterare significativamente le misure.

Le potenziali applicazioni cliniche della misurazione del FeNO sono descritte nelle linee guida ATS (Dweik RA., et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;184:602–615) e possono essere riassunte in: inquadramento eziologico dei sintomi respiratori; identificazione del fenotipo eosinofilo dell'asma; stima della probabilità di risposta a farmaci anti-infiammatori, in particolare agli steroidi inalatori; monitoraggio e follow-up dell'asma persistente; indicazione all'eventuale necessità di *step-up*, *step-down* o sospensione della terapia anti-infiammatoria; valutazione dell'aderenza ai farmaci anti-infiammatori; valutazione dell'influenza dello stato infiammatorio nello scarso controllo di un asma gravato da comorbidità. Uno schema generale per l'interpretazione dei valori di FeNO in diversi contesti clinici è suggerito nelle linee guida ATS pubblicate nel 2011, e riportato in Tabella 2. In aggiunta, le recenti linee guida ERS per la diagnosi di asma nei bambini di età compresa tra 5 e 16 anni pubblicate nel 2021, raccomandano la misurazione del FeNO come parte del *work-up* diagnostico in bambini con sospetta asma, suggerendo un valore di FeNO ≥ 25 ppb di supporto alla diagnosi in un bambino con sintomi di asma, ed un valore di FeNO < 25 ppb non in grado di escludere la diagnosi di asma.

Un ruolo peculiare riveste la misurazione dell'ossido nitrico nasale, metodologicamente realizzabile applicando una sonda alla narice del paziente e chiedendo, in base alla collaborazione del paziente stesso, di inalare alla TLC e soffiare con flusso costante, di inalare alla TLC e trattenere il respiro, oppure di respirare tranquillamente a bocca ben aperta. La misurazione dell'ossido nitrico nasale può risultare aumentata nelle sinusiti, ridotta in alcuni deficit immunologici o nella fibrosi cistica, ed un valore < 77 nl/min si è visto avere sensibilità del 97.6 % e specificità del 96.0% per la diagnosi di discinesia ciliare primaria (DCP), con studi recenti che suggeriscono un cut-off di 107.8 nl/min per la diagnosi di DCP con ultrastruttura normale (Raidt J., *et al.* Ann. Am. Thorac. Soc. 2022; 19(8): 1275-1284).

Tab. 1: Metodi per la misurazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO) nei bambini

Età anni	Respiro singolo <i>on-line</i>	Respiro singolo flusso controllato <i>off-line</i>	Respiro spontaneo flusso controllato <i>on-line</i>	Flusso non controllato (respiro singolo o tidal breathing) <i>on-line o off-line</i>	Respiro singolo con espirazione forzata <i>on-line *</i>
5 - 16	✓	✓			
2 - 5			✓	✓	
< 2				✓	✓

✓ : metodi usati nelle corrispondenti fasce di età; * : tecnica dalla compressione toraco-addominale rapida, richiesta la sedazione
Tradotto e modificato da Baraldi E., *et al.* Eur. Respir. J. 2002;20:223–237.

Tab. 2: Schema generale per l'interpretazione dei valori di FeNO

	FeNO < 20 ppb (< 25 ppb in adulti)	FeNO 20 – 35 ppb (25 – 50 ppb in adulti)	FeNO > 35 ppb (< 50 ppb in adulti)
<i>Diagnosi</i>			
<i>Sintomi* presenti nelle precedenti 6 settimane</i>	infiammazione eosinofila improbabile risposta a terapia con ICS* improbabile considerare diagnosi alternative ad asma	interpretare risultati con cautela considerare contesto clinico controllare valori FeNO nel tempo	infiammazione eosinofila probabile buona risposta a terapia con ICS probabile
<i>Follow-up (in pazienti con asma diagnosticato)</i>			
<i>Paziente sintomatico</i>	possibili diagnosi alternative ad asma risposta ad incremento terapia con ICS improbabile	persistente esposizione ad allergeni dose ICS non adeguata scarsa aderenza steroido-resistenza	persistente esposizione ad allergeni scarse aderenza o tecnica di inalazione dose ICS non adeguata rischio esacerbazioni steroido-resistenza
<i>Paziente asintomatico</i>	dose ICS adeguata buona aderenza possibile riduzione dose ICS	adeguare dose ICS buona aderenza controllare valori FeNO nel tempo	riduzione dose o sospensione ICS potrebbe indurre esacerbazione scarse aderenza o tecnica di inalazione

*Sintomi: tosse, wheeze, dispnea; *ICS: steroidi inalatori.
Tradotto e modificato da Dweik R.A., *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;184:602–615.

Novità sul wheezing: i suoi rapporti con la bronchiolite e la terapia

Antonio Di Marco^{1*}, Matteo Becci², Olivia Florio³, Renato Cutrera^{1&}

¹Unità Operativa Complessa di Broncopolmonologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma

²Scuola di specializzazione in Pediatria – Università degli studi di Roma Tor Vergata, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

³UOC di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli studi Magna Graecia, Catanzaro

*primo autore; &autore senior

Corrispondenza: Antonio Di Marco **e-mail:** antonio.dimarco@opbg.netit

Il wheezing prescolare spesso è preceduto dalla bronchiolite, a volte i due termini si confondono. Come distinguerli? La bronchiolite è una infezione acuta del tratto respiratorio inferiore che si verifica nei bambini sotto i 2 anni di età. I sintomi più comuni sono tosse, difficoltà respiratoria e presenza di sibili o rantoli bilaterali. Il termine wheezing ricorrente è invece utilizzato per indicare innanzitutto le bronchiti asmatiformi e l'asma bronchiale, e, ben più rare, le patologie croniche sistemiche con interessamento dell'apparato respiratorio oppure quelle malformative delle vie aeree. Soprattutto nel secondo anno di vita il riscontro di sibilo pone il problema della diagnosi differenziale tra bronchiolite e wheezing ricorrente. Si continuerà a parlare di bronchiolite se i sibili saranno stati riscontrati per la prima volta.

Dagli studi di follow up sui pazienti affetti da bronchiolite quanto risulta essere frequente la ricorrenza di wheezing in età pediatrica? Studi prospettici eseguiti su pazienti con una storia di bronchiolite, indipendentemente dall'agente eziologico, rivelano una prevalenza di wheezing ricorrente del 75% nei primi 2 anni fino al 25% tra i 4 e i 6 anni, con successiva ulteriore riduzione. Uno studio di follow-up su bambini ricoverati per bronchiolite ha invece riscontrato una prevalenza di asma all'età di 17-20 anni del 40% rispetto a un tasso del 12% nei controlli.

Quali sono i rapporti tra la bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) e il wheezing ricorrente? Le forme di bronchiolite VRS meno gravi sono risultate associate allo sviluppo successivo di wheezing fino agli 11 anni di vita. Diversamente, le forme più gravi sono associate ad asma in età pediatrica e a alterazioni della funzionalità polmonare in età adulta. È stato ipotizzato un ruolo causale del RSV quando determina una forma grave, legato a un effetto citopatico dovuto alla sua capacità di inibire la produzione di Interferone, alla immaturità della risposta innata, all'aumento di IL 17, potente induttore di flogosi, alla scarsa produzione anticorpale nei primi sei mesi, e forse anche allo sbilanciamento immunitario in senso Th2 mediato da IL 33 e cellule ILC2. Uno studio ha mostrato che i pazienti prematuri che eseguono terapia con Palivizumab riducono dell'80% la evoluzione in sibilo ricorrente e asma.

Ci sono studi che hanno dimostrato un'associazione tra wheezing ricorrente e bronchiolite non VRS? Ci sono prove che associano la bronchiolite da Rhinovirus (RV) con un numero anche maggiore di esacerbazioni di respiro sibilante in età prescolare rispetto alla bronchiolite da RSV. Due recenti articoli evidenziano che le bronchioliti da RV rappresentano il cluster con la più elevata possibilità di evoluzione in wheezing ricorrente. Altri fattori di rischio associati sono risultati la gravità dell'episodio e la presenza di caratteristiche atopiche in famiglia. La presenza di un possibile legame fra wheezing da RV e atopia potrebbe risiedere in un polimorfismo per il gene codificatore del recettore specifico per RV, il CDHR3, che sarebbe più rappresentato nei soggetti atopici.

Quali sono le attuali indicazioni terapeutiche nel wheezing prescolare? La somministrazione di steroidi orali riduce la durata delle cure ospedaliere nei bambini in età prescolare che necessitano di cure in dipartimento di emergenza, in particolare in quelli già con diagnosi di asma, o che hanno storia di assunzione di broncodilatatori o di precedenti episodi di respiro sibilante di grave entità. Per quanto riguarda la terapia di mantenimento continuativa con corticosteroidi inalatori (CSI), questi sono efficaci nel ridurre i sintomi giornalieri dei pazienti affetti da sintomi frequenti e/o gravi oppure con caratteristiche asmatiche individuabili con il test di predittività API (pazienti allergici a inalanti oppure affetti da dermatite atopica oppure figli di asmatici). L'efficacia del montelukast è poco sostenuta dalle evidenze scientifiche.

Cosa raccomandare in merito all'uso degli apparecchi per la terapia aerosolica? In tempo di pandemia Covid-19 la nebulizzazione dovrebbe essere evitata in quanto aumenta il rischio di aerosolizzazione di SARS-CoV-2 e trasmissione di infezioni. In luogo dei nebulizzatori sono fortemente raccomandati, in particolare nelle strutture sanitarie, gli spray pre-dosati, somministrati tramite distanziatore con valvola.

L'intervista alla Dott.ssa Elisabetta Bignamini: 7 domande e 7 risposte per conoscerci meglio!

Alessandro Volpini¹ e Mara Lelii²

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

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

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

1. Qual è stato il suo percorso nell'ambito della pneumologia pediatrica? Ho conseguito la specialità in malattie dell'apparato respiratorio, dopo quella in pediatria, per puro interesse culturale e, per una serie di circostanze lunghe da narrare, sono arrivata alla Pneumologia dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino. Con l'incarico di Direzione, che rivesto ormai da 20 anni, ho dato una connotazione tarata sulla patologia cronica complessa, le malattie rare, la tecnologia a supporto delle funzioni vitali e relativi aspetti etici, la fisiopatologia respiratoria più avanzata, dando anche adeguato spazio alla patologia respiratoria pediatrica più comune.

2. Nel suo percorso ha fatto delle esperienze all'estero e le consiglierebbe? Ho fatto due esperienze fondamentali entrambe nell'ambito della fibrosi cistica: al DEBRÈ Parigi e al Rigshospitalet Copenhagen. Credo sia importante un'esperienza al di fuori della propria realtà, anche per chi non si occupa di ricerca: apre gli orizzonti, crea rete e conoscenze che alimentano la nostra voglia di sapere, suscita il confronto, fa risaltare difetti e pregi della nostra realtà e promuove cambiamenti.

3. Quali sono le mansioni e che importanza riveste la carica di Tesoriere nell'ambito della SIMRI? Il ruolo del tesoriere è puramente amministrativo, così come definito dal nostro Statuto. Questo è vero, ma se riflettete, ha delle implicazioni etiche molto importanti. Nella nostra società civile gli interessi pubblici, sociali e politici sono fortemente intrisi e compromessi con quelli economici. Il "potere dei soldi" è spesso ciò che guida l'"essere al mondo" di molte persone. Credo che il ruolo fondamentale del Tesoriere sia quello di vigilare che la massima trasparenza sia rispettata. Questa è la mia interpretazione ed è il motivo per cui ho accettato questo incarico.

4. Quali ritiene siano i punti di forza della SIMRI? È una Società che ama i giovani ed è amata da loro. Negli anni ha creato sempre più spazi e li sostiene con molte iniziative. Si interessa alla ricerca e allo sviluppo della cultura delle malattie respiratorie pediatriche, consapevole della ricaduta delle proprie scelte sulla salute di esseri in crescita.

5. Come sta cambiando la Fibrosi Cistica in questi anni? Ormai da tempo, stiamo trattando una patologia che non è più solo pediatrica, ma ha una prospettiva di vita prolungata. Negli ultimi anni, con l'introduzione delle nuove terapie, curiamo una patologia che si sta trasformando sotto i nostri occhi e dobbiamo ancora ben focalizzare se la risposta, talvolta "miracolosa", a questi farmaci perdura nel tempo e se gli effetti collaterali siano sostenibili nel lungo periodo.

6. Come la "medicina personalizzata" è applicabile alla Fibrosi Cistica? Le nuove terapie con i modulatori sono un esempio di applicazione di medicina personalizzata. Ogni persona con fibrosi cistica è "unica" e ha un suo decorso di malattia, influenzato da fattori che solo in parte conosciamo. Lo studio "ex vivo", anche se non ancora di facile applicazione, assume un ruolo cruciale nel valutare la risposta alle nuove terapie ed indirizzare le scelte terapeutiche.

7. Che impatto ha avuto il COVID-19 sui pazienti con Fibrosi Cistica? La realtà è stata molto diversa dall'atteso. I dati raccolti dai vari registri nazionali e dall'iniziativa europea Covid-CF project descrivono che solo poco più del 2% dei contagiati ha richiesto ricovero in terapia intensiva. Sono in valutazione, con programmi specifici di follow up, gli eventuali esiti a medio e lungo termine su funzionalità respiratoria e microbiologia delle vie aeree.

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



Allergeni respiratori: guida pratica per i genitori

Gli allergeni respiratori sono sostanze che, quando inalate, possono causare reazioni allergiche con comparsa di sintomi quali prurito agli occhi ed al naso, lacrimazione, scolo di muco, tosse e attacchi acuti di asma. E' quindi importante che il soggetto allergico ad una o più di queste sostanze, trattate nel dettaglio in questa brochure, sia in grado di limitare quanto più possibile l'esposizione al fine di migliorare il controllo dei sintomi.

Quale allergene? Acari: sono creature microscopiche invisibili ad occhio nudo, che si nutrono di scaglie di pelle di uomini e animali.

Dove si trovano? Gli acari si annidano principalmente nella polvere degli ambienti confinati. Una grande concentrazione è riscontrabile in particolare in materassi, poltrone, tappeti e altre suppellettili. Le condizioni ottimali di crescita sono un'umidità relativa tra il 60 e l'80% e una temperatura di 18-24°C.

Come ridurre l'esposizione?

- mantenere l'umidità relativa nell'ambiente <50% e la temperatura <22°C
- lavare frequentemente la biancheria del letto con acqua a temperatura >60°C
- esporre gli effetti lettereschi alla luce del sole
- rivestire materassi e cuscini con fodere di tessuto antiacaro
- asportare quotidianamente la polvere dalle superfici con panni umidi
- aspirare ogni settimana tappeti e imbottiti con aspirapolvere dotati di filtri HEPA (*High Efficiency Particulate Air Filters*)
- arieggiare quotidianamente gli ambienti
- evitare la presenza di tappeti, tende, giocattoli, peluche, libri, giornali, soprattutto in camera da letto



Quale allergene? Derivati epidermici di animali domestici: sono rilasciati da saliva, forfora e urina di cani, gatti, uccelli e scarafaggi.

Dove si trovano? Una volta essiccati e frammentati, rimangono sospesi in aria nella polvere. Quando precipitano, si accumulano nei vestiti, negli imbottiti, in tende e tappeti, dove permangono a lungo, anche dopo che l'animale è stato allontanato.

Come ridurre l'esposizione?

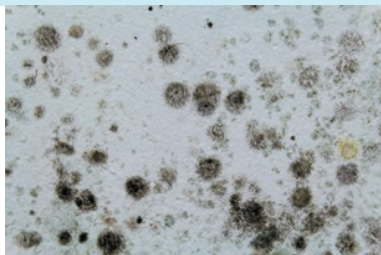
- allontanare l'animale (evitare la presenza in ambiente domestico o, se non possibile, quantomeno nella camera del bambino)
- pulire a fondo i locali
- usare filtri HEPA per la filtrazione dell'aria
- evitare di trasportare gli allergeni attraverso i vestiti (ad esempio, a scuola appendere cappotti e giacche fuori dalle aule)

Quale allergene? Muffe: sono funghi microscopici che producono particelle di piccole dimensioni (spore) che si disperdono nell'aria principalmente in estate e in autunno.

Dove? Le muffe proliferano in ambienti umidi e scarsamente ventilati (bagno, cucina, garage) e tendono a svilupparsi più rapidamente con un clima caldo-umido.

Come ridurre l'esposizione?

- assicurarsi che i muri esterni, le fondamenta, i sottotetti e l'attico siano isolati e ben ventilati
- mantenere all'interno dell'abitazione livelli di umidità <50% usando deumidificatori se l'umidità rimane costantemente superiore
- in presenza di condense aerare frequentemente gli ambienti
- eliminare le macchie di muffa con tinture speciali (soluzioni di ammoniaca 5%)
- assicurare la corretta manutenzione di umidificatori e condizionatori
- eliminare le infiltrazioni d'acqua e riparare prontamente eventuali perdite
- eliminare tappeti, parati di stoffa o di carta
- rinvasare, spostare o innaffiare le piante ornamentali con attenzione, per evitare la dispersione di muffe nell'ambiente.
- lavare regolarmente le tende della doccia, il lavandino, la vasca e le pareti di bagno e cucina con candeggina
- in cucina rimuovere le muffe dalle guarnizioni dei frigoriferi



Quale allergene? Pollini: sono particelle invisibili rilasciate nell'aria da alberi, erbe e fiori. La loro concentrazione è massima durante la stagione primaverile.

Dove? Maggiori quantità di polline si riscontrano in luoghi dove sono presenti alberi, erbe, fiori, soprattutto in giornate secche e ventose.

Come ridurre l'esposizione?

- pianificare le attività all'aperto durante il pomeriggio, quando le concentrazioni dei pollini sono inferiori
- limitare le attività all'aperto nei giorni caratterizzati da livelli elevati di ozono o altri inquinanti atmosferici
- limitare le attività all'aperto nelle giornate secche e ventose
- evitare i viaggi in macchina o in treno con i finestrini aperti
- viaggiare in autoveicoli con aria condizionata e filtri di aerazione anti-polline
- a scuola, pianificare interventi adeguati per il taglio dell'erba e la potatura delle piante presenti negli ambienti esterni che devono essere sempre liberi da vegetazione spontanea pericolosa
- piantare nei giardini scolastici piante a basso tasso allergenico

Autore: Giuliana Ferrante, MD, PhD

Revisore: Maria Elisa Di Cicco, MD

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 e dal Dott. Salvatore Fasola, con il coordinamento della Dott.ssa Maria Elisa Di Cicco. Per ulteriori informazioni: segreteria@simri.it.

Ultimo
aggiornamento:
Agosto 2022