



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 2, n. 7

Rivista trimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. PI n. 12
del 3 giugno 2002

Sinusopatie

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Attualità in tema di sinusite nel bambino <

Corticosteroidi per nebulizzazione
nella tosse da rinofaringite nel bambino <

Studio longitudinale dell'iperreattività
bronchiale alla metacolina in bambini
con rinosinusite ed asma <

La differenza di potenziale nasale nella
diagnosi di fibrosi cistica: descrizione del
metodo perfusionale ed applicazione clinica <

Uso, igiene e contaminazione di
nebulizzatori e distanziatori <

INDICE

SUMMARY

Lettera del Presidente	1
<i>Una comunità morale</i>	
Editoriale	3
<i>View point</i>	
Attualità in tema di sinusite nel bambino	5
<i>Up-to-Date on sinusitis in childhood</i>	
<i>P. Cassano, M. Gelardi, M. Cassano</i>	
Corticosteroidi per nebulizzazione nella tosse da rinofaringite nel bambino	12
<i>Inhaled steroids in the treatment of cough induced by rhinopharyngitis in children</i>	
<i>M. Mazzi, R. Testi, G. Piacentini</i> <i>a nome del gruppo di studio FLIC09 e del C.E.S.P.E.R.</i>	
Studio longitudinale dell'iperreattività bronchiale alla metacolina in bambini con rinosinusite ed asma	18
<i>Longitudinal study of bronchial hyperreactivity to methacholine in children with rhinosinusitis and asthma</i>	
<i>L. Brunetti, A. Strippoli, G. Chetri, F. Valerio, P. Fiermonte, L. Granieri, L. Armenio</i>	
La differenza di potenziale nasale nella diagnosi di fibrosi cistica: descrizione del metodo perfusionale ed applicazione clinica	25
<i>Nasal Potential Difference in cystic fibrosis diagnosis: perfusional method and clinical application</i>	
<i>M. Goia, D. Castello, L. Anfossi, E. Bignamini</i>	
Uso, igiene e contaminazione di nebulizzatori e distanziatori	37
<i>Use, cleaning and contamination of nebulizers and aerochambers</i>	
<i>F. Saitta, F. Bellitti, V. Cuniato, S. Vetrella</i>	
Congressi	42
<i>Congresses</i>	
Scheda per domanda di ammissione alla SIMRI	45

Pneumologia Pediatria

Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Volume 2, n. 7 - Settembre 2002

Spedizione in A.P. - 45%

art. 2 comma 20/b

legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa

Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Angelo Barbato (Padova)

Vice-Direttore scientifico

Giuliano Baldini (Pisa)

Comitato editoriale

Baraldi Eugenio (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Boner Attilio (Verona)

Capra Lucetta (Ferrara)

Chiamenti Gianpietro (Verona)

Corrias Adriano (Cagliari)

De Benedictis Fernando Maria (Perugia)

Fiocchi Alessandro (Milano)

Indinnimeo Luciana (Roma)

La Rosa Mario (Catania)

Leonardi Salvatore (Catania)

Longo Giorgio (Trieste)

Mappa Luigi (Bari)

Midulla Fabio (Roma)

Miraglia Del Giudice Michele (Napoli)

Pifferi Massimo (Pisa)

Pajno Giovanni (Messina)

Pelosi Umberto (Cagliari)

Rossi Giovanni (Genova)

Rusconi Franca (Milano)

Villa Maria Pia (Roma)

Villani Alberto (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. G. Pajno (Messina)

Gruppo di Educazione

coord. S. Guarnaccia (Brescia)

Gruppo Endoscopia Bronchiale

coord. N. Forenza (Perugia)

Gruppo Fisiopatologia Respiratoria

coord. R. Cutrera (Roma)

Gruppo di Riabilitazione Respiratoria

coord. G. Tancredi (Roma)

Gruppo Sindrome Apnea Ostruttiva

coord. L. Brunetti (Bari)

Direttore responsabile

Angelo Barbato (Padova)

© Copyright 2002 by Primula Multimedia S.r.L.

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

Tel. 050 877057; fax 050 877910

e-mail: info@primulaedizioni.it

Redazione

Angela Minuti

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Una comunità morale

Una Società è tale in quanto i suoi componenti si propongono fini comuni da raggiungere. Per una Società scientifica essi si identificano soprattutto nello sviluppo della cultura e nella diffusione del sapere.

Una Società acquisisce un'identità e progredisce non solo quando riesce a perseguire i suoi fini, ma anche se diventa una Comunità morale i cui componenti formano un gruppo solidale ed integrato. Se il giovane rappresenta il motore attivo della progettualità e il centro di ogni investimento, è impensabile immaginare una realizzazione di intenti senza fare affidamento sul supporto dell'esperienza, che dovrebbe essere sempre sinonimo di maturità e di saggezza. In questa ottica il raggiungimento delle finalità istituzionali richiede un'indispensabile sinergia tra i diversi componenti del gruppo, ognuno con una dignità propria ed una specifica meta prefissa.

Una Società così costituita è l'oggettivazione delle capacità intellettuali e morali di tutti, rappresentate da colui che ne ha la responsabilità di governo e da coloro che lo sostengono nell'esercizio delle sue funzioni. Quando i principi su cui la Comunità si fonda vengono meno, il suo destino è segnato.

So di assumere un compito importante e un'eredità non trascurabile, frutto dell'impegno e della dedizione di coloro che mi hanno preceduto. I pochi anni trascorsi dalla nascita della SIMRI sono stati determinanti nel delinearne la struttura e nel tracciare l'itinerario su cui muoversi in futuro. In questo periodo la "nostra" Società è gradualmente uscita dal suo bozzolo e, anche sull'onda di collegamenti con le Istituzioni europee del settore, ha acquisito le potenzialità necessarie per assolvere i compiti a cui è chiamata una Società scientifica moderna e per seguire regole codificate nel mondo scientifico. In un momento storico in cui la tecnologia ha accorciato i tempi e gli spazi ed in cui si corre il rischio di sentirsi superati ancor prima di aver iniziato il cammino, abbiamo bisogno di dilatare i nostri orizzonti aprendoci all'"esterno", ma anche di soffermarci sulla consapevolezza di valori "interni".

Come Presidente sono intimamente convinto che per ottenere risultati non basta l'azione, ma è anche necessario far valere i comportamenti. L'esempio - la storia insegna - viene da chi ha doveri particolari e nel caso specifico ritengo che debba concretizzarsi attraverso virtù, quali la trasparenza (nei confronti dei soci e di tutti coloro con cui la Società ha rapporti), l'obiettività (come capacità di saper valutare senza pregiudizi), l'umiltà (come capacità di ascolto e di ammettere i propri errori), la generosità (come capacità di garantire la circolazione delle idee), la determinazione (come capacità di prendere decisioni e di assumersi la responsabilità delle scelte), la coerenza (come capacità di porre in essere i principi a cui ci si ispira), l'equilibrio (come capacità di separare il personale dal professionale e di anteporre i fini comuni ad ogni sentimento individuale). È con questo spirito che inizio il cammino ed è questo il mio impegno nei confronti di tutti. Facilitatemi nel riuscire ad onorare questi principi.

Fernando Maria de Benedictis

Questo numero della Rivista non è monografico come quelli finora pubblicati e ha come argomento conduttore le sinusopatie acute e ricorrenti, correlate con l'asma e l'atopia, o da altra causa. Dopo un primo articolo di Revisione della letteratura sull'argomento, ci sono una serie di articoli originali che ritengo interessanti e utili all'aggiornamento del pediatra allergologo e pneumologo.

Un commento a parte meritano gli ultimi due articoli, uno sulla diagnosi della mucoviscidosi e l'altro sull'inquinamento degli apparecchi usati per aerosolterapia.

L'articolo sulla misurazione della variazione di potenziale nasale nei bambini affetti da Fibrosi Cistica dimostra come a volte la diagnosi di Fibrosi Cistica può essere difficile e quindi richiedere delle procedure diagnostiche complicate come quella descritta, ma di cui tutti dobbiamo avere conoscenza.

L'articolo sulla contaminazione degli apparecchi per aerosolizzazione e dei distanziatori per spray focalizza l'attenzione su un problema a volte sottovalutato ma non per questo meno importante: la possibilità che tali presidi terapeutici nascondano dei terreni di coltura per agenti microbici potenzialmente patogeni per le vie aeree superiori e inferiori.

Anche questo è un argomento che il pediatra deve prendere in considerazione quando prescrive a domicilio questo tipo di presidi terapeutici, raccomandandone la pulizia frequente e un controllo periodico dell'apparato di funzionamento.

Angelo Barbato

e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Pasquale Cassano, Matteo Gelardi, Michele Cassano

Clinica otorinolaringoiatrica II, Università di Bari

Attualità in tema di sinusite nel bambino

Up-to-Date on sinusitis in childhood

Parole chiave: sinusiti, epidemiologia, fisiopatologia

Key words: sinusitis, epidemiology, physiopathology

Riassunto. Ci sono alcune difficoltà nel riconoscere l'infiammazione dei seni paranasali nei bambini, infatti:

a. le infezioni respiratorie ricorrenti delle alte vie aeree includono sia l'infiammazione nasale che sinusale ed è difficile distinguerle tra loro;

b. vi sono difficoltà nella diagnosi di sinusite nel primo anno di vita.

Nella patogenesi della sinusite vi sono tre fattori importanti:

1) L'ostruzione degli osti sinusali; 2) il difetto della clearance muco-ciliare; 3) le alterazioni qualitative e quantitative del muco.

Uno studio epidemiologico a tutte le età potrebbe essere fatto solo sulla patologia dei seni mascellari ed etmoidali. Esiste una differenza nell'incidenza tra sinusite acuta e cronica e tale incidenza tende a decrescere con l'età.

In conclusione al momento attuale non può essere definita l'esatta incidenza della sinusite acuta o cronica nel bambino e i fattori di confusione sono legati alla difficoltà della diagnosi, ai metodi epidemiologici utilizzati e alle differenti valutazioni dell'infiammazione.

Summary. *Recognizing paranasal sinus inflammation in children can be difficult at times because:*

a. recurrent upper respiratory infections include both nasal and sinus inflammation which are not easily distinguishable, and

b. diagnosing sinusitis in young children under one year of age is particularly difficult.

The three important factors in the pathogenesis of sinusitis are:

1) obstruction of sinusal ostia; 2) defects of muco-ciliary clearance; 3) quantitative and qualitative mucus alterations.

An epidemiological study on children of all age groups should be specifically addressed to maxillary and ethmoidal sinuses.

Acute and chronic sinusitis have a different incidence which seems to decrease with age. However, at present the exact incidence of acute and chronic sinusitis still cannot be defined accurately because of the number of confusing factors linked to diagnosis, epidemiological methods, and contrasting evaluations.

Corrispondenza: Dott. Luigi Mappa, Clinica Pediatrica II - Policlinico - Piazza G. Cesare, 70124 Bari; e-mail: l.mappa@libero.it

Epidemiologia

Definire con sufficiente precisione l'incidenza della patologia flogistica sinusale in età pediatrica è estremamente difficile, come emerge dai vari tentativi di indagine epidemiologica riportati in Letteratura in particolare nell'ultimo decennio (1-3). E ciò malgrado il crescente impiego di una moderna tecnologia in grado di definire nei dettagli patologie un tempo ritenute di diagnosi difficile.

Le difficoltà che si incontrano nel riconoscere una flogosi sinusale nel bambino sono legate a

molteplici fattori, di cui due particolarmente importanti.

Il più evidente è rappresentato dalla serie ripetuta e talvolta ininterrotta di infezioni delle alte vie respiratorie, nelle quali non di rado coesistono e si confondono i processi sinusitici.

Il *runny nose*, condizione di secrezione mucopurulenta sub-continua molto frequente in età pediatrica che esprime una situazione di flogosi cronica delle cavità rinosinusalì, è stimato dalla letteratura anglosassone in percentuali variabili, ma sempre comunque molto alte (2, 4, 5). Difficile

è però stabilire quanti di questi processi siano da riferire a flogosi sinusali autonome da sovrainfezione batterica in uno o più seni paranasali, che continuano malgrado la risoluzione della patologia nasale di partenza.

Il secondo fattore, connesso al precedente, è la difficoltà di definire nei primi anni di vita una diagnosi di sinusite che, per essere corretta, richiede il concorso di segni clinici e di dati strumentali. Difatti, il *runny nose*, la cefalea, la febbre, l'astenia, sintomi che vengono di solito attribuiti a patologie flogistiche sinusali, non sono esclusivi di tali processi potendosi verificare in altre situazioni infettive, quali le riniti mucopurulente e le rinoadenoiditi di frequente riscontro nel bambino. Per contro, i reperti radiologici standard non forniscono elementi diagnostici sempre attendibili, per le difficoltà di eseguire una corretta indagine a causa dell'insufficiente collaborazione, per l'incompleto sviluppo delle cavità paranasali soprattutto nei bambini più piccoli e per la presenza di falso-positivi e falso-negativi più volte riferiti in Letteratura (6-9).

Esami più sofisticati (TAC-RMN) possono dare informazioni sicuramente precise, ma sono di difficile realizzazione, perché quasi sempre effettuate nelle prime età in anestesia generale e pertanto non sempre accettate dai genitori.

La diagnosi di sinusite viene quindi abitualmente formulata sulla scorta di segni clinici e in qualche caso di reperti radiologici semplici che, anche quando ben coordinati, possono renderla probabile, ma solo raramente certa.

Quanto succintamente esposto rende conto da un lato delle difficoltà di inquadrare correttamente l'epidemiologia delle sinusiti, dall'altro delle notevoli differenze di dati sull'incidenza che si incontrano in Letteratura (1-3).

Nella valutazione epidemiologica delle sinusiti va inoltre considerato che i seni paranasali non sono tutti presenti alla nascita, poiché per ciascuno di essi la pneumatizzazione avviene con modalità e tempi differenti.

Un abbozzo dei seni mascellari ed etmoidali è già evidente al 3°-4° mese di vita fetale; alla nascita questi seni sono quindi già presenti, i mascellari come piccole evaginazioni del meato medio, gli etmoidali come cavità multicompartimentalizzate, a nido d'ape. Radiologicamente appaiono come spazi pieni d'aria tra il 3° e il 12° mese di vita.

Il seno frontale non viene areato prima del 2°

anno di vita, assume una vera conformazione al 3° anno e diviene radiologicamente visibile tra i 5 e i 6 anni.

Il seno sfenoidale è l'ultimo a comparire, come piccolo abbozzo, intorno al 3° anno, ma con evidenza radiologica non prima del 9° anno (9).

È quindi evidente che uno studio epidemiologico che intenda valutare tutte le età del bambino possa essere condotto solo sulle strutture mascellari ed etmoidali.

Infine l'incidenza delle sinusiti è nettamente differente a seconda che si considerino le forme acute o quelle croniche. Una chiara classificazione delle sinusiti è stata effettuata da Princeton (10).

Viene definita **acuta** la patologia nella quale i sintomi persistono non oltre 6-8 settimane o che si manifesta con sintomi acuti per non più di 4 episodi in un anno, ciascuno di durata non superiore a 10 giorni. Nel concetto di forma acuta è implicito che la sinusopatia deve comunque risolversi con terapia medica, senza danni permanenti della mucosa.

Per sinusite **cronica** si intende invece un processo flogistico che nel bambino dura oltre le 8-10 settimane o che si ripete 6 o più volte nel corso dell'anno con sintomatologia protratta (oltre 10 gg), che non risponde alla terapia medica e nel cui quadro radiologico vi è evidenza di alterazioni della mucosa persistenti oltre la 4ª settimana di trattamento.

Tra le 2 forme si inserisce la sinusite **ricorrente**, caratterizzata da ripetuti episodi acuti che si risolvono comunque con terapia medica, e quindi non complicati da danni protratti o irreversibili della mucosa.

La frequenza delle sinusiti acute è sicuramente molto alta, se si considera che tra la mucosa delle cavità nasali e quella dei seni paranasali esiste una continuità anatomica, per cui appare indiscutibile l'opinione di Passali (11) secondo cui ogni processo flogistico nasale può essere definito una "rinosinusite".

Se però si fa riferimento alle flogosi purulente di uno o più seni, dovute a sovrainfezione batterica (in particolare da parte di *Diplococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Branamella catharralis* - "infernal trio"), in corso di una infezione virale nasale, con sintomi che persistono malgrado la completa risoluzione del processo rinitico iniziale, la frequenza è notevolmente più bassa. Wald calcola che approssimativamente nel 5-10% di bambini nella

prima infanzia si verifica una complicanza sinusitica purulenta acuta durante un raffreddore comune (12). Le percentuali sono probabilmente più alte, considerando che molte sinusiti acute passano inosservate perché i processi flogistici nasali vengono spesso tempestivamente (e talvolta inopportuno) trattati con terapia antibiotica che risolve l'infezione sinusale prima di una manifesta espressione clinica.

Sicuramente però **l'incidenza della patologia acuta dei seni paranasali** è più alta rispetto agli adulti, considerando la maggiore frequenza del raffreddore in età pediatrica (6-8 episodi l'anno rispetto a 2-3 dell'adulto).

Gwaltney, in una popolazione non selezionata di bambini, ha rilevato alla RMN del massiccio facciale alterazioni significative della mucosa del seno mascellare nell'81% di bambini che avevano recentemente sofferto di flogosi delle alte vie respiratorie (8).

Un'indagine epidemiologica personale non pubblicata eseguita tra il 1994 e il 1996 presso l'Ambulatorio della Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Bari ha messo in evidenza che su 312 bambini di età compresa tra 1 e 14 anni visitati per presunta sinusite purulenta acuta (diagnosi cioè ipotizzata dal pediatra), la patologia non è stata poi confermata da accertamenti

ORL più specifici, in particolare nei primi anni di vita. Come si evince dal grafico (Figura 1) la sinusite purulenta acuta etmoido-mascellare quale complicanza di flogosi delle alte vie respiratorie, è stata riscontrata sporadicamente sino a 2 anni. Si è quindi evidenziato un progressivo e notevole aumento che ha raggiunto un *plateau* tra 6 e 10 anni, con percentuali del 20-22%; la frequenza è quindi gradualmente diminuita per attestarsi sui valori normalmente riferiti nell'adulto (7%-10%) tra 13 e 14 anni.

Ancora più difficile è stabilire **l'epidemiologia delle sinusiti croniche**, per le difficoltà diagnostiche, cliniche e strumentali, cui si è accennato. Dagli studi di De Groot (13) si evince che una patologia cronica naso-sinusale è presente nel 24% dei bambini al di sotto di 8 anni visitati in ambulatori otorinolaringoiatrici. Non molti e soprattutto poco attendibili sono però i dati riguardanti la popolazione pediatrica in generale, non affetta cioè da problemi otorinolaringoiatrici.

Una delle prime indagini epidemiologiche fu effettuata da Maresh e Washburn (9) su 100 bambini sani, seguiti dalla nascita all'età adolescenziale con valutazione dei parametri clinici e radiologici (i bambini eseguivano indagini radiologiche 4 volte l'anno!). Una patologia cronica dei seni era rilevata in media nel 30% dei bambini tra 1 e 6 anni,

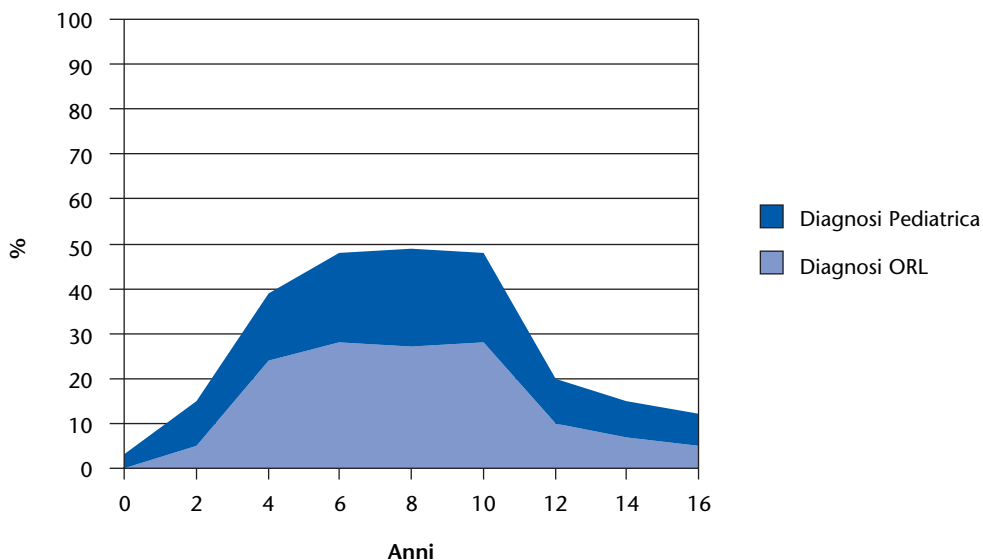


Figura 1. Epidemiologia della sinusite in età pediatrica.

mentre nelle età successive (6-12 anni) praticamente si dimezzava (15%). Tali rilievi non possono comunque essere comparati alla attuale realtà, se si considera l'insufficienza e l'inadeguatezza dei mezzi diagnostici dell'epoca e soprattutto le scarse possibilità terapeutiche che molto spesso portavano alla cronicizzazione di processi flogistici anche banali delle alte vie respiratorie.

In uno studio randomizzato su una popolazione di bambini in età prescolare, Van Cauwenberg ha osservato che nel 22% dei pazienti erano presenti problemi di secrezione mucopurulenta e che nella maggior parte di essi emergevano all'esame TAC segni di sinusopatia cronica (3, 14). Nel 100% dei bambini con rinorrea mucopurulenta gli Autori hanno registrato alla RMN alterazioni della mucosa sinusale suggestive per patologia flogistica cronica; nel caso in cui la rinorrea era assente, ancora il 35% dei casi mostrava la più o meno completa opacizzazione del seno per iperplasia della mucosa o per la presenza di secrezioni endo-cavitarie. Questi risultati si allineano a quelli riportati in precedenza da Clement (2, 7) in uno studio su una popolazione non selezionata di bambini (età media 5,2 anni), in cui era stata studiata la distribuzione della patologia cronica nei vari seni.

Un dato estremamente interessante che emerge da uno studio di Gordts (1) è che la sinusite in generale, sia acuta che cronica, tende a decrescere con l'età: 54% <2 anni; 45% tra 2 e 7 anni; 40% >7 anni. Questi rilievi propongono però un'importante considerazione: se nel concetto di sinusopatia cronica è implicito un danno irreversibile della mucosa del seno, probabilmente molte forme, sia in età pediatrica che nell'adulto, che vengono definite tali, sono invece processi forse lunghi ma comunque transitori. Si potrebbe dunque ipotizzare che vi è spesso nel bambino una sopravvalutazione della patologia cronica dei seni paranasali.

È difatti necessario precisare che sulla irreversibilità dei danni mucosali nelle sinusiti croniche sono stati spesso avanzati dubbi in Letteratura (15, 4). In particolare gli studi di Stammberger sulla fisiopatologia di queste malattie hanno dimostrato che le lesioni massive della mucosa sono comunque reversibili, anche nelle forme definite croniche con ritorno alla normalità del mucoperiostio addirittura in poche settimane, a condizione che vengano ristabiliti un adeguato drenaggio ed una perfetta

ventilazione del seno (15). La considerazione degli Autori è quindi che non sia necessaria la rimozione chirurgica totale della mucosa, mentre sia fondamentale assicurare una buona pervietà degli osti.

Inoltre, la sopravvalutazione della patologia cronica dei seni paranasali nel bambino dipende, a nostro parere, dall'evidenza che molti processi flogistici sub-cronici che interessano prevalentemente le cavità nasali sono falsamente considerate sinusiti; in realtà si tratta di processi rinoadenoiditici sub-continui, con secrezione mucopurulenta persistente, a cui i seni paranasali partecipano senza però mai assumere il ruolo di patologia autonoma.

La stessa indagine per *imaging*, se non eseguita con attenzione e con le più moderne tecniche (TAC-RMN), può fornire spesso falso-positivi, legati a difficoltà di esecuzione dell'esame o a difetti congeniti di pneumatizzazione dei seni.

Un'ulteriore conferma della **non rilevante incidenza di sinusopatia cronica** in età pediatrica viene a nostro parere dalla constatazione che difficilmente (se non in caso di complicità) si ricorre nel bambino alla puntura evacuativa o, in genere, alla chirurgia funzionale o demolitiva dei seni paranasali, procedure invece quasi obbligate nella sinusite cronica essudativa o iperplastica dell'adulto: molti processi definiti cronici nel bambino si risolvono progressivamente solo con trattamento medico!

Alcune situazioni aumentano però notevolmente il rischio di cronicizzazione di un processo sinusitico. L'allergia nasale è sicuramente un fattore predisponente, soprattutto alle flogosi iperplastico-polipoidi (16), al pari della fibrosi cistica, della sindrome delle ciglia immobili e delle immunodeficienze. Causa più rara di sinusite ricorrente o cronica è considerata da Ishikava (17) la schisi palatale.

In conclusione l'opinione corrente in Letteratura è che la stima della patologia sinusitica in età pediatrica, sia acuta che cronica, non possa al momento essere definita con precisione perché molti elementi di confusione sono ancora presenti, legati alla difficoltà di diagnosi, ai metodi di indagine epidemiologica e al diverso modo di considerare la patologia flogistica.

I dati riferiti possono comunque rappresentare un utile orientamento, che necessita di conferma da più ampi e specifici studi.

Fisiopatologia

L'integrità funzionale dei seni paranasali presuppone un continuo scambio aereo con le cavità nasali ed un perfetto trasporto mucociliare (TMC) in grado di veicolare le secrezioni endocavitarie verso l'esterno. È necessario difatti considerare che se in alcuni seni (labirinto etmoidale, seno frontale, seno sfenoidale) il drenaggio è assicurato dalla posizione favorevole dell'ostio di comunicazione con le fosse nasali nella parte più declive della cavità, per il seno mascellare, quello peraltro maggiormente implicato nella patologia flogistica dell'infanzia, ciò non avviene essendo l'ostio situato molto in alto rispetto al pavimento. Naturalmente ciò può indurre ristagno di secrezioni in caso di insufficiente TMC, condizione che favorisce da un lato l'impianto di germi piogeni, dall'altro la cronicizzazione di un qualsiasi processo flogistico.

Nella patogenesi delle sinusiti acute si riconoscono dunque tre situazioni di fondamentale importanza (6, 14, 18):

- **Ostruzione degli osti di comunicazione**

Può essere determinata da fattori meccanici, quali deviazione del setto (più frequenti però nell'adulto), poliposi nasale, neoplasie corpi estranei, atresie coanali o altre malformazioni congenite; più frequentemente nel bambino è dovuta a situazioni flogistiche (riniti o rinoadenoiditi, rinopatie vasomotorie allergiche e non), o di altra natura (fibrosi cistica, malattie vascolari del collagene, traumi facciali, riniti medicamentose, ecc.) che inducono edema della mucosa in particolare a livello del meato medio dove è situato l'ostio di comunicazione dei principali seni presenti nel bambino (mascellari, etmoidali anteriori e frontali).

- **Difetti del trasporto muco-ciliare**

Talvolta congeniti (Sindrome delle ciglia immobili, Sindrome di Kartagener, Fibrosi Cistica), sono spesso indotti dalle frequenti infezioni batteriche o virali (attualmente anche micotiche) del bambino che danneggiano l'epitelio ciliato di rivestimento dei seni sia per l'azione citotossica degli agenti microbici, soprattutto virali, sia per l'ipossigenazione delle cavità. Il risultato di un insufficiente TMC è l'accumulo di secrezioni mucose che favorisce l'impianto e la moltiplicazione di una flora batterica piogena e l'intervento delle cellule della flogosi.

- **Alterazioni qualitative e quantitative del muco**

L'ipersecrezione delle ghiandole mucose ed il rallentamento o il blocco del TMC sono responsabili

del cambiamento dei caratteri fisico-chimici dell'essudato, con aumento della viscosità e riduzione dei valori del pH, condizioni che a loro volta accentuano l'ostruzione degli osti e i difetti del TMC.

Evidentemente i 3 fattori non agiscono isolatamente, ma si integrano in un circolo vizioso che progressivamente favorisce il processo sinusitico (Figura 2).

Tali situazioni sono indubbiamente comuni in tutte le età, ma la più frequente ricorrenza di flogosi virali del bambino rende decisamente più a rischio di sinusite quella pediatrica, nella quale non vanno peraltro sottovalutate le frequenti condizioni di immaturità immunologica. Gli stati di deficit immunitario spiegano difatti secondo alcuni Autori (5, 19, 20) la maggiore frequenza di sinusiti nelle età più giovani. Deficienza delle IgA secretorie e delle sottoclassi IgG sono ritenute tra le maggiori responsabili di patologia sinusitica (21, 22).

Quando si realizzano le suddette condizioni favorevoli è quasi di regola l'impianto di agenti infettivi rappresentati nelle comuni rinosinusiti virali da *rhinovirus*, *adenovirus* e *virus influenzali* e *parainfluenzali*, e nelle forme batteriche, come già detto, principalmente da *Diplococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e da *Moraxella catharralis* (ma anche da *Streptococcus piogenes*, da *Stafilococcus aureus* ed altri) (4, 12).

Il ruolo degli agenti infettivi è ritenuto sicuramente meno importante nelle sinusiti croniche, nella cui patogenesi è invece fondamentale l'intervento dei fenomeni ostruttivi ostiali e delle proprietà reologiche del muco; nel 20%-30% di campioni di essudato prelevato dal seno non è stata difatti rilevata presenza di germi. Quando è presente una flora batterica nella patologia cronica, prevale nell'essudato endosinusale la presenza di germi anaerobi, (in particolare *Streptococchi anaerobi* e *Bacteroides*) che difficilmente si riscontrano nelle forme acute, il cui sviluppo è favorito dalle condizioni di anaerobiosi e di alterazioni del pH che caratterizzano le cavità chiuse.

Da queste considerazioni si desume l'inutilità di **indagini microbiologiche su semplice tampone nasale**, sia nelle forme acute che in quelle croniche. Nelle prime difatti la flora batterica è costituita da cocchi spesso presenti in forma sopraffitta anche in soggetti normali; nelle seconde, essendo spesso bloccato il drenaggio, un corretto esame può essere effettuato solo su essudato aspirato

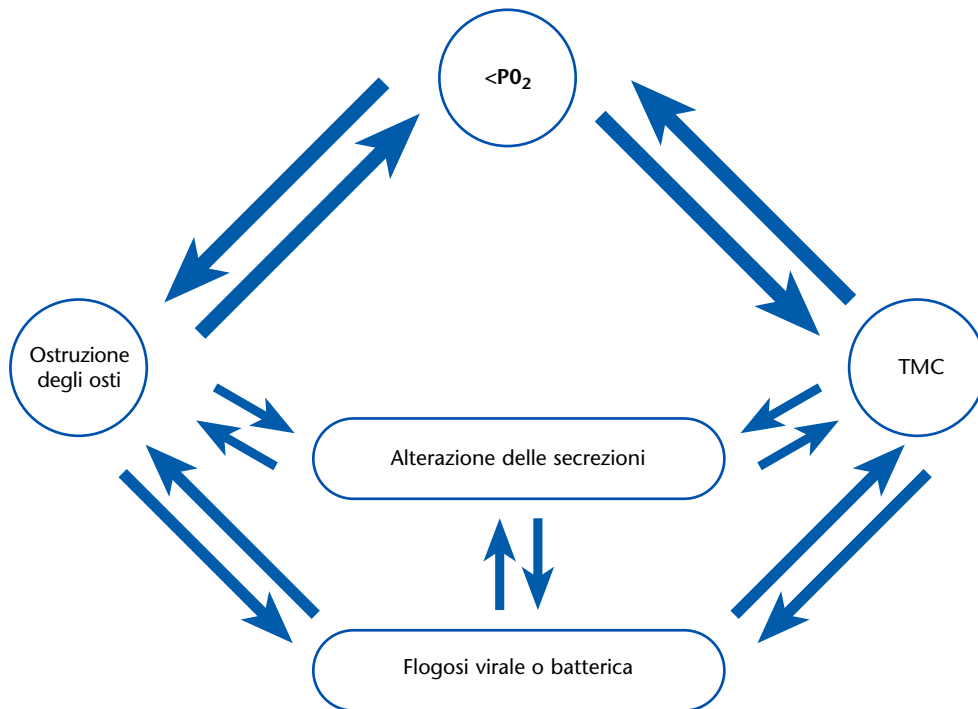


Figura 2. Patogenesi delle sinusiti. TMC, trasporto muco-ciliare.

dal seno o prelevato in corso di interventi chirurgici; essendo però tali pratiche di rara evenienza nel bambino, lo studio microbiologico della sinusite cronica pediatrica non è stato ancora sufficientemente approfondito e fa perciò spesso riferimento a quello dell'adulto.

Le considerazioni finali che si possono formulare sull'esperienza personale e sui dati della Letteratura è che nella fisiopatologia della sinusite in età pediatrica non vanno considerati unicamente i fattori comunemente ritenuti importanti nella

patogenesi della malattia (ostruzione degli osti, patologia del muco, ecc.); una particolare attenzione va rivolta allo stato generale del bambino, soprattutto dal punto di vista immunologico, nutrizionale e delle condizioni di vita.

Le forme più gravi di sinusite, le complicanze e la patologia cronica vengono difatti rilevati in soggetti di condizioni ambientali disagiate, che presentano gravi deficit dell'accrescimento o condizioni di immunodepressione o di dismetabolismo, in particolare il diabete giovanile.

Bibliografia

1. Gordts F, Clement PAR, Destryker A, et al. *Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-ENT pediatric population*. *Rhinology* 1997; 35: 154-157.
2. Clement P, Gordts F. *Epidemiology and prevalence of aspecific chronic sinusitis*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49: 101-103.
3. Van Cauwenberge P, Watelet JB. *Epidemiology of chronic rhinosinusitis*. *Thorax* 2000; 55 (Suppl2): 20-21.
4. Tinkelman DG, Silk HG. *Clinical and bacteriologic features of chronic sinusitis in children*. *Am J Dis Child* 1989; 143: 938-941.
5. Manning SC. *Pediatric sinusitis*. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 623-638.
6. Principi N, Passali D. *Fisiopatologia rinosinusale nel bambino*. EDIMES - Pavia 1998.
7. Clement P. *Rhinosinusitis in children*. In: van Cauwenberge P e Coll (eds). "The Nose". Kugler Publications 1998; 183-195.
8. Gwaltney JM, Philips CD, Miller RD, Riker DK. *Computed tomographic study of the common cold*. *New Engl J Med* 1994; 330: 25-30.
9. Maresh MM, Washburn AH. *Paranasal sinuses from birth to late adolescence. Clinical and roentgenographic evidence of infection*. *Am J Dis Child* 1940; 60: 841-861.
10. Princeton J. *Clinical features of sinusitis*. *Otolaryngol Clin N Am* 1993; 37: 123-131.
11. Passali D. *Nose & Eustachian Tube*. Roma: CIC Edizioni Internazionali 1989.
12. Wald ER, Byers Q, Guerra N, et al. *Subacute sinusitis in children*. *J Pediatr* 1989; 115: 28-32.
13. De Groot RRM, Vaan Zanten ME. *Oto-Rhinolaryngology in Outline 1984-1993*. Utrecht: SIG Health Care Information 1993; 1-24.
14. Van Cauwenberge P, Verhoil C. *Inflammations of the nose and sinuses. Acute inflammation*. In: Mladina R, Passali D (eds). "Corrent concepts in Pediatric Rhinology". Siena, Italy: Tip. Senese, 2000.
15. Stammberger H. *Endoscopic endonasal surgery. Concepts in treatment of recurrent rhinosinusitis. Part II. Surgical technique*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94: 147-156.
16. Shapiro GG. *Role of allergy in sinusitis*. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4 (Suppl 6): 55-60.
17. Ishikawa Y, Kawano M, Honjo I, Amitani R. *The cause of nasal sinusitis in patients with cleft palate*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 442-446.
18. Shurin PA. *Inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses*. In: "Pediatric Otolaryngology". Bluestone and Stool-W.P. Saunders company 1983.
19. Glezen WP. *Respiratory viruses and Mycoplasma pneumoniae*. In: Lawrence Drew (ed). "Viral infections: Clinical Approach". Philadelphia, PA: FA Davis Co 1976; 69-99.
20. Shapiro GG, Virant FS, Furakawa CT, et al. *Immunologic defects in patients with refractory sinusitis*. *Pediatrics* 1991; 87: 311-316.
21. Lumetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, et al. *Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody respons to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency*. *N Engl J Med* 1985; 313: 1247-1251.
22. Bjorkander J, Bake B, Oxelius V, Hanson L. *Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG₂ or IgG₃*. *N Engl J Med* 1985; 313: 720-724.

Marco Mazzi*, Renato Testi**, Giorgio Piacentini*** a nome del gruppo di studio FLIC09 e del C.E.S.P.E.R.*

*C.E.S.P.E.R.: Centro Studi per la Formazione e Ricerca in Pediatria - Territoriale/flic 09: G. Accordini, L. Arcamone, R. Baraldo, G.B. Barbi, A. Belluzzo, S. Bondavalli, M. Borghesani, P. Brutti, F. Carraro, C. Chiamenti, M. Chiesa, M. Gangemi, V. Geremia, L. Lancellotti, B. Licata, M.S. Lonardi, G. Miglioranzani, U. Monicelli, M. Nardi, A. Pastega, F. Raimo, E. Rossi, F. Saccomani, M. Saldi, G. Scarpi, F. Soffiati, G.C. Soraci, G. Tamassia, G. Todeschini, M. Tommasi, I.A. Tubini, G. Vallone.

** Glaxo Smith Kline, Verona, *** Clinica Pediatrica Università di Verona

Corticosteroidi per nebulizzazione nella tosse da rinofaringite nel bambino

Inhaled steroids in the treatment of cough induced by rhinopharyngitis in children

Parole chiave: steroidi inalatori, rinofaringite, faringolaringite, tosse

Key words: *inhaled steroids, upper respiratory tract infections, cough*

Riassunto. Il BDP è comunemente impiegato nel trattamento delle flogosi delle vie aeree superiori al fine di controllare i fenomeni infiammatori acuti che si evidenziano in corso di rinofaringiti e faringolaringiti, e delle loro complicanze quali tracheiti, tracheolaringiti, rinosinusiti e otolaringiti. Il FP presenta una maggiore attività antinfiammatoria una maggior rapidità d'azione e una minore biodisponibilità orale rispetto al BDP.

Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare l'efficacia e la tollerabilità di FP con BDP per via aerosolica nel trattamento di infiammazioni delle vie aeree superiori in età pediatrica.

Sono stati arruolati 278 bambini di età compresa tra 4 e 14 anni, con infiammazione delle vie aeree superiori. I bambini ricevevano in regime di doppio cieco FP al dosaggio di 0.25 mg due volte al giorno oppure BDP al dosaggio di 0.4 mg due volte al giorno per 5-7 giorni.

Al termine del trattamento 76 (54.7%) pazienti nel gruppo FP e 74 (54.8%) nel gruppo BDP sono risultati guariti (n.s.).

Questo studio suggerisce pertanto un possibile impiego del FP in alternativa al BDP nel trattamento delle flogosi delle vie aeree superiori.

Summary. BDP is commonly used in the treatment of upper respiratory tract infections to limit acute inflammation related to rhinopharyngitis and pharyngolaryngitis.

Compared to BDP, FP shows a higher anti-inflammatory activity, a faster onset of action, and a lower oral bioavailability.

The aim of this study was to compare efficacy and tolerability of aerosol FP to that of BDP in the treatment of upper respiratory tract infections in children.

The study enrolled 278 children, aged 4 through 14 years, with upper respiratory tract infections.

They either received FP, 0.25 mg b.i.d., or BDP, 0.4 mg b.i.d., for 5-7 days.

At the end of the treatment, 76 (54.7%) children treated with FP and 74 (54.8%) treated with BDP were considered clinically recovered (n.s.).

This suggests that nebulized FP can be administered as an alternative to BDP in the treatment of upper respiratory tract infections in children.

Corrispondenza: Dott. Giorgio Piacentini, Clinica Pediatrica - Policlinico G.B. Rossi - Ple A. Scuro, 37134 Verona; e-mail: giorgio.piacentini@univr.it

Introduzione

Il beclometasone dipropionato (BDP) e il fluticasone propionato (FP) sono steroidi inalatori comunemente impiegati nella terapia dell'asma bronchiale. Il FP, di più recente sintesi, presenta, una maggiore attività antinfiammatoria (1-3), una maggior rapidità d'azione (4) e una minore biodisponibilità orale rispetto al BDP, grazie a un minor assorbimento gastrointestinale e ad un efficace

metabolismo al primo passaggio epatico (5). Diversi studi condotti nel bambino con asma bronchiale hanno dimostrato che il FP presenta un'efficacia almeno pari a quella di una dose doppia di BDP (6, 7).

In Italia il BDP è comunemente impiegato anche nel trattamento delle flogosi delle vie aeree superiori. Questo tipo di impiego trova un razionale basato sulle proprietà antinfiammatorie degli

steroidi inalatori utilizzati al fine di controllare i fenomeni infiammatori acuti che si evidenziano in corso di rinofaringiti e faringolaringiti, e delle loro complicanze quali tracheiti, tracheolaringiti, rinosinusiti e otolaringiti.

Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare l'efficacia e la tollerabilità di FP, somministrato a metà dose, con BDP, entrambi somministrati per via aerosolica con nebulizzatore pneumatico, nel trattamento di infiammazioni delle vie aeree superiori in età pediatrica.

Materiali e metodi

Popolazione

Sono stati arruolati 278 bambini con segni e sintomi riferibili ad infiammazione delle vie aeree superiori. Per essere ammessi allo studio i bambini dovevano essere di età compresa tra 4 e 14 anni, presentare arrossamento del faringe e sintomi di tosse e faringodinia per almeno 48 ore prima dell'ammissione allo studio.

Prima dell'ammissione allo studio, i genitori venivano informati sugli scopi e sulle procedure dello studio stesso e firmavano un consenso informato per l'arruolamento.

Criteri di valutazione

I bambini o i loro genitori dovevano valutare la gravità dei sintomi (tosse) e l'eventuale limitazione nello svolgimento delle normali attività al mattino (AM) e alla sera (PM) quantificandoli mediante le seguenti scale di punteggio.

Al mattino:

0= molto bene, assenza di sintomi durante la notte

1= sintomi che hanno causato il risveglio una volta durante la notte

2= sintomi che hanno causato due o più risvegli o risveglio anticipato

3= sintomi che hanno causato insonnia per la maggior parte della notte

4= sintomi di gravità tale da non consentire il sonno per tutta la notte

Alla sera:

0= molto bene, assenza di sintomi durante la giornata

1= sintomi per un breve periodo durante il giorno

2= sintomi per due o più brevi periodi durante il giorno

3= sintomi per la maggior parte della giornata che non hanno interferito con il normale svolgimento delle attività diurne

4= sintomi per la maggior parte della giornata che hanno interferito con il normale svolgimento delle attività diurne.

Inoltre i pazienti venivano istruiti a quantificare i sintomi relativi a faringodinia insorta spontaneamente o durante le fasi di deglutizione, occlusione nasale, rinorrea, otalgia insorta spontaneamente o alla pressione preauricolare, cefalea e dolore facciale mediante ricorso ad una scala visiva (Visual Analogical Score = VAS).

Non potevano essere ammessi allo studio bambini con asma cronica in trattamento su base continuativa, oppure con fischi auscultabili al torace, o con temperatura ascellare $>38.5^{\circ}\text{C}$. Venivano inoltre esclusi dall'arruolamento pazienti con candidosi orofaringea, malattie gravi o che potessero interferire con lo svolgimento dello studio o non in grado di attenersi alle procedure previste. Non era consentito infine l'arruolamento di pazienti in trattamento con steroidi per via orale o parenterale.

Trattamenti

I bambini ammessi allo studio venivano randomizzati a ricevere in regime di doppio cieco FP al dosaggio di 0.25 mg due volte al giorno oppure BDP al dosaggio di 0.4 mg due volte al giorno. I due farmaci erano diluiti in modo tale da poter somministrare la dose di farmaco prevista dal disegno sperimentale mediante nebulizzazione di 1 ml di sospensione per entrambi i preparati.

La durata del trattamento prevista era di 5 giorni, estensibili a 7 a discrezione dello sperimentatore, qualora alla visita prevista dopo 5 giorni di trattamento la sintomatologia non fosse ancora risolta. La sintomatologia veniva considerata risolta il primo di due giorni in cui il punteggio dei sintomi del paziente ritornava al valore di normalità (=0).

Valutazione dell'efficacia

La valutazione primaria dell'efficacia veniva effettuata mediante determinazione del grado di risoluzione dell'episodio di infiammazione acuta delle vie aeree superiori.

Inoltre, come valutazioni secondarie di efficacia, sono state considerate la frequenza e l'intensità della tosse, la frequenza dei risvegli notturni dovuti a tosse o ad altri sintomi riferibili alla patologia oggetto dello

studio, il numero di visite impreviste durante il periodo di trattamento, il numero di eventuali riacutizzazioni nei pazienti in cui il trattamento sia stato sospeso al quinto giorno perché considerati guariti.

Valutazione di tollerabilità

La tollerabilità dei trattamenti veniva valutata durante lo studio in base all'esame fisico, eseguito da parte del medico sperimentatore, ai livelli pressori diastolico e sistolico, alla frequenza cardiaca, al peso e alla temperatura ascellare al momento dell'arruolamento e al termine del periodo di trattamento.

Analisi statistica

Lo scopo principale di questo studio era di dimostrare un'efficacia del trattamento con FP almeno pari a quello con BDP. Sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95% ad una coda delle misure della differenza tra trattamenti (8-11). Al fine di valutare le differenze tra gruppi di trattamento sono stati impiegati i test di Wilcoxon e di Van Elteren, che rappresenta un'estensione del test di

Wilcoxon che include anche una stratificazione per età (12-15). È stata inoltre calcolata la differenza stimata di Hodges-Lehmann con l'intervallo di confidenza corrispondente al 95%. I test statistici sono stati considerati a livello di significatività del 5%. I dati sono stati processati mediante il SAS System per Windows 6.11.

Non sono state effettuate valutazioni statistiche relative agli eventi avversi, che vengono pertanto riportati sotto forma descrittiva.

Risultati

Le caratteristiche demografiche e il punteggio dei sintomi prima del trattamento per i pazienti inclusi nell'analisi statistica sono riassunti in *tabella 1*. Dei 278 bambini reclutati, 4 sono stati esclusi dall'analisi statistica perché non avevano assunto il farmaco (n=1) o perché non avevano compilato la scheda diario in modo completo (n=3). Dei 274 inclusi nell'analisi statistica, 25 pazienti (11 nel gruppo FP e 14 nel gruppo BDP) hanno assunto

Tabella 1 Caratteristiche demografiche e punteggio dei sintomi prima del trattamento per i pazienti inclusi nell'analisi statistica.

	Totale	Fluticasone	Beclometasone
Numero di pazienti	274	139	135
Maschi	116	55	61
Femmine	158	84	74
Età media	6.4	6.3	6.6
Peso medio maschi	26.9	26.1	27.5
Peso medio femmine	25.1	25.2	25
Altezza media maschi	123.8	122.3	125.1
Altezza media femmine	120.9	120.5	121.4
Sintomi notturni (%)			
Punteggio 0	1	1	1
Punteggio 1	20	21	20
Punteggio 2	57	56	57
Punteggio 3	20	20	21
Punteggio 4	1	1	2
Sintomi diurni (%)			
Punteggio 0	0	0	1
Punteggio 1	4	6	1
Punteggio 2	42	40	44
Punteggio 3	45	43	47
Punteggio 4	9	10	7

farmaci (antibiotici) che avrebbero potuto interferire con i risultati dello studio. Per escludere possibili interferenze dovute a questo sottogruppo di pazienti è stata eseguita un'ulteriore analisi dei dati escludendo questi soggetti.

Al termine del trattamento 76 (54.7%) pazienti nel gruppo FP e 74 (54.8%) nel gruppo BDP sono risultati guariti (n.s.). La percentuale di risoluzione dell'episodio acuto dopo 5 giorni di trattamento è stata simile nei due gruppi. La differenza del limite superiore del 95% del C.I. di BDP-FP si è dimostrata inferiore a 10 punti percentuali considerando l'analisi di tutti i casi e soltanto leggermente inferiore a 10 punti percentuali considerando solo quei pazienti con dati relativi a tosse per almeno 5 giorni.

L'"analisi di sopravvivenza" relativa al tempo di risoluzione dell'episodio infiammatorio acuto conferma minime differenze tra i due trattamenti in termini di efficacia (n.s.).

Una percentuale leggermente maggiore di pazienti in trattamento con FP (58.3%), rispetto a quelli trattati con BDP (54.1%), ha potuto smettere il

trattamento dopo 5 giorni (visita 2) perché considerati guariti (n.s.).

I sintomi diurni (tosse) sono risultati essere meglio controllati nel gruppo trattato con FP durante il periodo di trattamento tra visita 1 e visita 2 ($p=0.036$) (Figura 1), mentre non sono state riscontrate differenze in termini di sintomi notturni. Nessuna differenza statistica è stata osservata tra i due trattamenti neppure per quanto riguarda faringodinia, occlusione nasale, rinorrea e cefalea. La valutazione di efficacia espressa dai pediatri e dai genitori è risultata per il 95% dei casi "molto efficace" o "efficace".

Anche nel caso dell'analisi effettuata escludendo i 25 pazienti che erano stati sottoposti a trattamento antibiotico nel corso dello studio, il confronto dell'efficacia tra trattamenti si è confermato sostanzialmente sovrapponibile a quello della popolazione *in toto*, sebbene in questo sottogruppo di pazienti il gruppo trattato con BDP abbia ottenuto risultati leggermente più vantaggiosi rispetto a quelli ottenuti considerando l'intera popolazione.

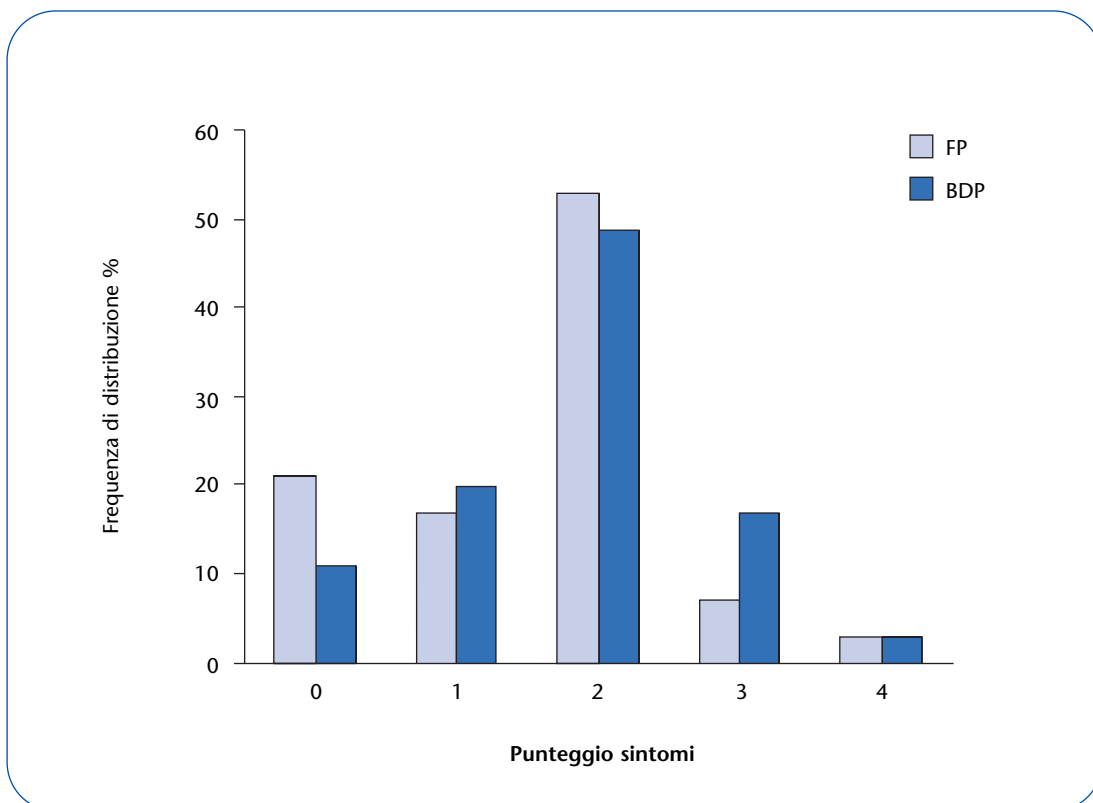


Figura 1. Distribuzione del punteggio medio dei sintomi durante il periodo di trattamento. FP, fluticasone propionato; BDP, beclometasone dipropionato.

In particolare in questa sottopopolazione la percentuale di pazienti risultati guariti dall'episodio infiammatorio acuto dopo 5 giorni di trattamento è risultata essere del 55.5% per il gruppo in trattamento con FP e 60.3% nel gruppo in trattamento con BBP (n.s.).

I due trattamenti hanno presentato un simile profilo di sicurezza e di tollerabilità.

Discussione

Lo scopo principale di questo studio era di confrontare l'efficacia di FP, al dosaggio di 0.25 mg somministrati 2 volte al giorno, rispetto a BDP, al dosaggio di 0.4 mg somministrati due volte al giorno, nel trattamento di un episodio di infiammazione acuta delle vie respiratorie superiori dopo 5 giorni di trattamento.

Dallo studio è risultato che dopo 5 giorni di trattamento la percentuale di successo dei due trattamenti era sostanzialmente la stessa, essendo rispettivamente del 54.7% nel gruppo trattato con FP e del 54.8% in quello trattato con BDP. L'unica significativa differenza tra i due trattamenti è stata osservata per il sintomo "tosse durante il giorno", che è risultato essere meglio controllato nel gruppo trattato con FP.

Nonostante le infezioni delle vie aeree superiori non siano una patologia grave, esse rappresentano uno dei problemi più frequenti della pratica pediatrica ambulatoriale e sono causa di frequenti assenze da scuola da parte dei bambini affetti che, in alcuni casi, si ripercuotono anche sull'attività lavorativa dei genitori.

La sintomatologia di queste forme è rappresentata principalmente da rinorrea, occlusione nasale e tosse. La rinorrea è sostenuta da stravasamento di liquidi dal circolo e da secrezioni mucose mentre l'occlusione nasale è costituita da edema tissutale sostenuto da iperafflusso vascolare e infiltrazione di cellule infiammatorie. La tosse che si manifesta in associazione alle forme da raffreddamento sarebbe sostenuta da rinorrea posteriore, presenza di ostruzione extratoracica reversibile delle vie aeree sostenuta da stimoli a livello del tratto respiratorio superiore (16). È stato inoltre dimostrato che in soggetti non asmatici con tosse cronica le vie aeree presentano infiammazione a prevalente infiltrato di cellule mononucleate (17).

I corticosteroidi presentano un'efficace azione antinfiammatoria, in grado di ridurre l'infiltrazione da parte delle cellule mononucleate e la produzione di citochine. La somministrazione di steroidi per via nasale si è dimostrata efficace nel ridurre i sintomi della sinusite per i quali la rinorrea posteriore rappresenta una delle principali potenziali cause (18, 19).

L'impiego dei corticosteroidi inalatori al fine di controllare la componente infiammatoria nel corso di infezioni acute delle prime vie respiratorie, trova pertanto un razionale proprio nella patogenesi dei sintomi caratteristici di queste manifestazioni. Fino ad oggi non erano tuttavia noti studi controllati che valutino l'effetto degli steroidi per via aerosolica in questo tipo di situazione in età pediatrica.

In questo studio è stata posta particolare attenzione al fine di evitare possibili fraintendimenti causati da errori metodologici. In particolare si è escluso dall'arruolamento qualsiasi bambino che potesse presentare storia di asma, in quanto è ampiamente dimostrata l'efficacia degli steroidi inalatori nel trattamento della patologia asmatica. Inoltre è stata effettuata un'analisi separata escludendo un sottogruppo di 25 bambini che avevano assunto antibiotici durante lo studio al fine di escludere interferenze di quest'ultima classe di farmaci sui risultati dello studio. I risultati di quest'ultima analisi non si sono, tuttavia, discostati da quelli ottenuti considerando l'intera popolazione.

In questo studio entrambi i farmaci si sono dimostrati efficaci nel controllare i sintomi sostenuti dall'infiammazione delle vie aeree superiori, senza significative differenze tra le due molecole, ad eccezione di una maggior efficacia del FP nel controllare i sintomi di tosse diurna.

In conclusione, questo studio conferma che anche nel caso del trattamento dei sintomi collegati alle infezioni delle vie aeree superiori, come negli studi relativi all'asma bronchiale, il FP presenta una potenza di circa 2:1 rispetto al BDP a parità di dosaggio. I risultati ottenuti suggeriscono, pertanto, un possibile impiego del FP in alternativa al BDP in queste forme, anche in considerazione delle caratteristiche di biodisponibilità e farmacodinamica del FP (5) potenzialmente in grado di contenere ulteriormente eventuali effetti collaterali rispetto al BDP.

Bibliografia

1. Leblanc P, Mink S, Keistinen T, et al. A comparison of fluticasone propionate 200 mcg/day with beclomethasone dipropionate 400 mcg/day in adult asthma. *Allergy* 1994; 49: 380-385.
2. Lundback B, Alexander M, Day J, et al. Evaluation of fluticasone propionate (500 mcg day⁻¹) administered either as dry powder via a Diskhaler inhaler or pressurized inhaler and compared with beclomethasone dipropionate (1000 mcg day⁻¹) administered by pressurised inhaler. *Respiratory Medicine* 1993; 87: 609-620.
3. Barnes NC, Marone G, Di Maria GU, et al. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 1993; 6: 877-884.
4. Fabbri L, Burge PS, Croonenborg L, et al. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax* 1993; 48: 817-823.
5. Holliday SM, Faulds D, Sorkin EM. Inhaled Fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties, and therapeutic use in asthma. *Drugs* 1994; 47: 318-331.
6. Mackenzie CA, Weinberg EG, Tabachnik E, et al. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 856-860.
7. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, et al. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 mcg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 mcg/day in mild and moderate asthma. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 69: 206-211.
8. Machin D, Campbell MJ. *Statistical tables for the design of clinical trials*. Blackwell Scientific Publications (1987) - chapter 4.
9. Welleck S, Michaelis S. *Elements of significance testing with equivalence problems*. Meth Inform Med 1991.
10. Blackwelder WC. *Providing the null hypothesis in clinical trials*. Controlled Clinical trials 1982.
11. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. *Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods*. *Br Med J* 1996; 313: 36-39.
12. Marubini E, Valsecchi MG. *Analysing survival data from clinical trials and observational studies*. John Wiley & Sons 1995.
13. Wilcoxon F. *Individual comparisons by ranking methods*. *Biometrics* 1945; 1: 80-83.
14. Van Elteren PH. *On the combination of independent two-sample tests of Wilcoxon*. *Bulletin of the International Statistical Institute* 1960; 37: 351-361.
15. Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric statistical methods*. New York John Wiley & Sons 1973.
16. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, et al. *Cough and common cold*. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 305-311.
17. Boulet LP, Milot J, Boutet M, et al. *Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 482-489.
18. Meltzer EO, Orgel A, Backhouse JW, et al. *Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 812-823.
19. Kennedy DW. *Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines*. *Ann Otol Rhin Laryngol* 1995; 104: 22-30.

Luigia Brunetti, Antonella Strippoli, Gianfranco Chetri, Francesca Valerio, Patrizia Fiermonte, Lucia Granieri, Lucio Armenio

Università di Bari, Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Clinica Pediatrica III
Centro Interdipartimentale di Ricerca di Immuno-Allergologia e Broncopneumologia dell'Età Evolutiva

Studio longitudinale dell'iperreattività bronchiale alla metacolina in bambini con rinosinusite ed asma

Longitudinal study of bronchial hyperreactivity to methacholine in children with rhinosinusitis and asthma

Parole chiave: rinosinusite, asma, iperreattività bronchiale

Key words: *rhinosinusitis, asthma, bronchial hyperreactivity*

Riassunto. Questo lavoro ha valutato il ruolo delle rinosinusiti nell'induzione o nell'esacerbazione dell'asma bronchiale del bambino e la modificazione dell'iperreattività bronchiale attraverso il test di provocazione bronchiale aspecifica con metacolina dopo terapia ciclica per rinosinusite. Lo studio è stato condotto su 18 bambini, 16 atopici e 2 non atopici, affetti da rinosinusite, asma bronchiale e/o tosse cronica. Gli Autori hanno dimostrato che la rinosinusite funziona da *trigger* per l'insorgenza ed il mantenimento della sintomatologia asmatica e dell'iperreattività bronchiale; inoltre la terapia prescritta ha determinato remissione della sintomatologia clinica sia bronchiale che nasale in 15 dei 18 bambini con iperreattività bronchiale, oltre che il miglioramento in 10 pazienti della risposta al test con metacolina.

Summary. *This study evaluated the role of rhinosinusitis in inducing or exacerbating bronchial asthma in children and evaluated the changes in bronchial hyperreactivity after cyclic therapy for rhinosinusitis by performing the methacholine aspecific bronchial-provocation test. The study was performed on 18 children, 16 atopic and 2 non atopic, affected by rhinosinusitis, bronchial asthma, and/or chronic cough. The authors demonstrated that rhinosinusitis triggers the onset and maintenance of asthmatic symptomatology and bronchial hyperreactivity; moreover, the therapy administered determined remission of both bronchial and nasal clinical symptomatology in 15 out of 18 children, in addition to improving the response of 10 patients to the methacholine test.*

Corrispondenza: Dott.ssa Luigia Brunetti, Cattedra di Pediatria III - Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva - Università degli Studi, Policlinico - Piazza G. Cesare, 70124 Bari; e-mail: c.desiderato@pediatria3.uniba.it

Introduzione

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree in cui i mastociti, gli eosinofili e numerose altre cellule rivestono un importante ruolo patogenetico. Negli individui predisposti, questa reazione infiammatoria provoca la comparsa di sintomi generalmente correlati ad una diffusa ma variabile ostruzione delle vie aeree, reversibile spontaneamente o dopo trattamento. La flogosi è responsabile, al tempo stesso, di un'aumentata reattività bronchiale nei confronti di svariati stimoli. Alla base di tutte le forme di asma bronchiale, indipendentemente dalla loro eziopatogenesi, esiste una Reattività Bronchiale Aspecifica (RBA) in parte geneticamente determinata ed in parte

acquisita, con un'esagerata risposta broncostenotica a stimoli diversi: farmacologici (inalazione di istamina, metacolina, ecc.), fisici (inalazione di smog, nebbia ultrasonica di H₂O, polveri inerti, esercizio fisico, manovre respiratorie brusche, ecc.), chimici (sostanze irritanti micromolecolari, soluzioni iper- o ipo- osmotiche, ecc.), allergici (pneumo e trofo allergeni), infettivi e psicogeni (1). La sinusite, patologia frequente in età pediatrica, è un processo infiammatorio che colpisce una o più cavità paranasali le cui manifestazioni cliniche sono più sfumate nel bambino rispetto all'adulto. Pertanto, è probabile che la reale prevalenza nella prima e seconda infanzia sia superiore rispetto a quanto ritenuto in passato (2, 3).

È stato calcolato che circa il 5-10% delle infezioni delle alte vie respiratorie, nei primi anni di vita, sono usualmente complicate da un'infezione acuta delle cavità paranasali in seguito a superinfezione di germi patogeni normalmente residenti nel tratto respiratorio superiore (4); poiché i bambini presentano in media 6-8 episodi all'anno di flogosi delle alte vie si comprende come la sinusite sia una patologia assai diffusa nella pratica clinica (5, 6).

La flogosi dei seni paranasali è da tempo ritenuta un possibile fattore causale e/o di aggravamento del broncospasmo, nel bambino come nell'adulto (7-10). È ben noto, infatti, che le infezioni virali dell'apparato respiratorio costituiscono un fattore scatenante e/o di esacerbazione dell'asma, specie nel bambino (11). Per converso, non altrettanto chiari sono i rapporti intercorrenti tra la flogosi batterica dei seni paranasali e asma. Persistono tuttavia dubbi se vi è una relazione causale tra le due patologie o se esse siano manifestazioni di un unico processo che interessa l'apparato respiratorio (12).

Sono stati ipotizzati vari meccanismi eziopatogenetici per spiegare l'associazione tra sinusite ed asma in particolare i più accreditati sarebbero la presenza di un arco riflesso sinubronchiale in grado di esprimersi attraverso l'attivazione afferente del trigemino ed efferente del vago, la diffusione di materiale mucopurulento infetto lungo le vie aeree inferiori (*postnasal drip*), la liberazione di mediatori dell'infiammazione dai seni paranasali alle vie aeree inferiori attraverso il circolo ematico sistemico, l'interessamento infiammatorio comune dei seni paranasali e delle vie aeree, inalazione di aria fredda legata a respirazione orale causata dall'ostruzione nasale, il potenziamento di un blocco β -adrenergico (13, 14).

Obiettivi:

1. Dimostrare il ruolo delle rinosinusiti nell'induzione o nell'esacerbazione dell'asma bronchiale nel bambino, confrontando i dati clinici e strumentali rilevati prima e dopo trattamento medico della sinusopatia.
2. Valutare l'iperreattività bronchiale in bambini affetti da sinusite ed asma attraverso il test di provocazione bronchiale aspecifica con metacolina da eseguire prima e al termine della terapia.

Materiali e metodi:

Oggetto dello studio sono stati 25 bambini di età compresa tra 6 e 15 anni (età media 10 anni e 2 mesi) afferiti presso l'Ambulatorio di Immuno-Allergologia della III Clinica Pediatrica dell'Università di Bari, affetti da sinusite, asma bronchiale e/o tosse cronica. Sette pazienti sono stati esclusi in quanto non presentavano una significativa risposta al test di provocazione bronchiale aspecifica con metacolina. Sono stati quindi reclutati 18 (10 maschi e 8 femmine) bambini in base ai seguenti criteri:

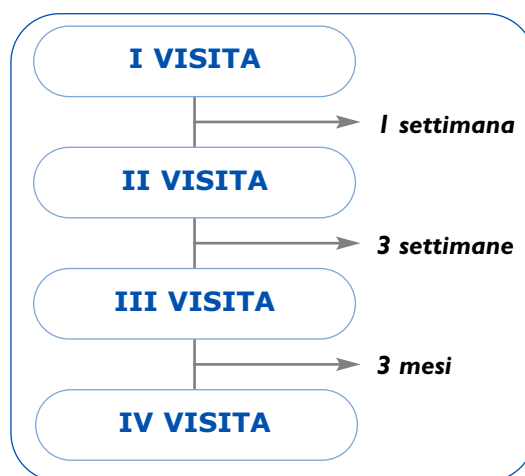
Criteri di inclusione:

- Bambini di ambo i sessi, di età compresa tra 6 e 15 anni.
- Presenza di storia clinica di asma bronchiale di entità medio-grave e/o tosse cronica.
- Diagnosi clinica, radiologica o clinico-radiologica di sinusite acuta, subacuta o cronica in base ai criteri proposti da Shapiro e Rachelefsky (15).
- Risposta significativa al test di provocazione bronchiale aspecifica con metacolina (riduzione del FEV₁ maggiore o uguale al 20% rispetto al valore di base posto del 100%).

Criteri di esclusione:

- Presenza di cardiopatie, epatopatie, ulcera gastro-duodenale, nefropatie e anamnesi positiva per convulsioni in apiressia.
- Presenza di patologie predisponenti all'infezione dei seni paranasali (fibrosi cistica, deficit immunologici, sindrome di Kartagener).

I bambini reclutati sono stati sottoposti a quattro visite in diversi intervalli di tempo.



Durante le prime due visite, sono stati eseguiti: accurata anamnesi, esame clinico, inquadramento allergologico, diagnostica di laboratorio e radiologica tradizionale, impedenzometria ed esame citologico del secreto nasale.

In terza visita i pazienti sono stati sottoposti a prove di funzionalità respiratoria in condizioni basali, test di stimolazione bronchiale aspecifica con metacolina, è stata inoltre consegnata la carta diario e prescritta terapia per rinosinusite: amoxicillina-clavulanato, decongestionanti nasali, cortisonici topici a cicli di 20 giorni al mese per 3 mesi; ketotifene e lavaggi delle cavità nasali con soluzione fisiologica continuativamente per 2 mesi (16). La quarta visita corrisponde alla fine del trattamento farmacologico e alla rivalutazione clinica e strumentale del paziente attraverso le prove di funzionalità respiratoria in condizioni basali e dopo stimolazione bronchiale aspecifica con metacolina. Per effettuare tale test il soggetto deve essere in condizioni di stabilità clinica e non deve presentare ostruzione severa delle vie aeree in atto (FEV_1 in condizioni basali $\geq 80\%$ e $MEF_{25} \geq 70\%$).

La metodica è stata eseguita utilizzando la metacolina in soluzione tamponata a tre diverse concentrazioni: 0.125%, 1% e 4% tramite un dosimetro ME.FAR MB3 MARKOS che permette la misura gravimetrica della quantità di soluzione aerosolizzata ed erogata per ogni singola inalazione; i parametri respiratori sono stati valutati con uno spirometro MARKOS CMD/PC Flow Model 3350 collegato ad un sistema computerizzato. In base alle misure effettuate con il metodo dosimetrico, è stata costruita una curva dose-risposta su scala semilogaritmica con la percentuale di variazione del parametro (nel nostro caso FEV_1) sulle ordinate e il logaritmo della dose sulle ascisse.

La dose provocativa (capace di determinare una variazione del parametro respiratorio del 20% = $PD_{20} FEV_1$) è stata calcolata unendo i punti immediatamente sopra e sotto il livello di variazione percentuale prescelto.

In base alla risposta del test la responsività aspecifica è severamente aumentata se il FEV_1 cade del 20% dopo 50 mcg o meno di metacolina ($PD_{20} \leq 50$), moderatamente aumentata se il FEV_1 cade del 20% dopo dosi comprese tra 51 e 400 mcg ($PD_{20} = 51-400$), lievemente aumentata se il FEV_1 cade del 20% dopo dosi comprese tra

401 e 1600 mcg ($PD_{20} = 401-600$), normale se il FEV_1 cade meno del 20% dopo 1600 mcg ($PD_{20} > 1600$) (2).

Risultati

Dei 18 pazienti selezionati, 16 sono risultati essere atopici (PRIST positivo, PRICK TEST positivo o entrambi) e 2 non atopici.

La cutipositività dei pazienti atopici è stata riscontrata per i più comuni pneumoallergeni (D. Pter, D. Farinae, Olivo, Graminacee, Parietaria, Alternaria ecc.) e solo in 2 di essi è stata evidenziata anche per trofoallergeni. La radiografia dei seni paranasali ha messo in evidenza in tutti i bambini da noi selezionati un opacamento più o meno evidente dei seni mascellari, associato o meno ad ipertrofia dei turbinati.

Prima di iniziare il ciclo di terapia per sinusopatia è stato eseguito l'esame citologico del secreto nasale che ha evidenziato in 14 bambini la presenza di eosinofili e in 4 la contemporanea presenza di eosinofili e neutrofilii. Dopo i tre mesi di terapia l'esame citologico si è negativizzato in 14 bambini.

In 8 pazienti il timpanogramma è risultato alterato (curva di tipo B mono o bilaterale); dopo terapia per rinosinusite, 7 hanno presentato una normalizzazione della curva ed 1 ha conservato un timpanogramma di tipo B monolaterale.

Le prove di funzionalità respiratoria in condizioni basali hanno evidenziato un $FEV_1 \geq 80\%$ in tutti i pazienti.

Dei pazienti con iperreattività bronchiale aspecifica 5 hanno presentato una risposta severamente aumentata al test, 11 una risposta moderatamente aumentata ed infine 2 una risposta lievemente aumentata.

Dopo tre mesi di terapia per rinosinusite la riesecuzione del test della metacolina ha evidenziato una modificazione dell'iperreattività bronchiale: 6 bambini hanno presentato un netto miglioramento, 4 una normalizzazione della risposta, 7 una risposta invariata e infine 1 una risposta più severa al test (Figure 1, 2, 3).

I 7 bambini esclusi dallo studio in terza visita, sono stati sottoposti comunque a terapia per sinusopatia e sono stati monitorati solo dal punto di vista clinico e spirometrico.

Lo score clinico sintomatologico, calcolato in base a quanto riportato sulla carta-diario prima e dopo

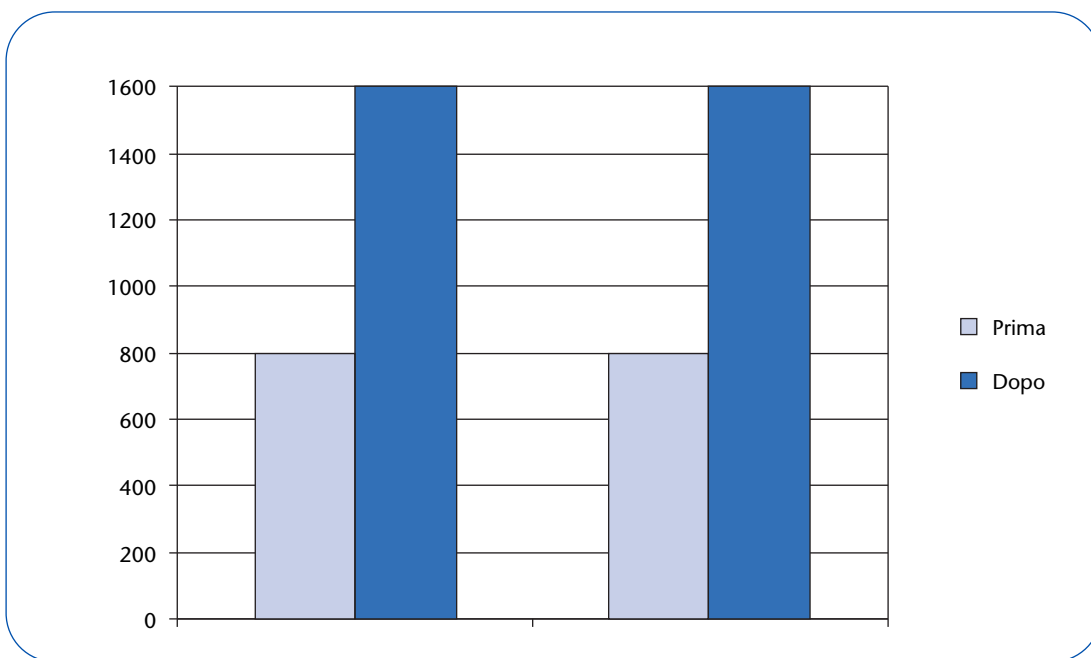


Figura 1. Valutazione della PD20 FEV₁ prima e dopo terapia (2 bambini con risposta lieve al test con metacolina).

terapia per rinosinusite nei 18 bambini con iperreattività bronchiale aspecifica è illustrato nella figura 4.

Gli score clinici, rispettivamente dei sintomi respiratori, nasali e della misurazione del picco di flusso,

prima e dopo terapia, sono stati sottoposti ad analisi statistica utilizzando il test non parametrico *two-tailed* di Wilcoxon; tra questi il miglioramento più significativo ($p=0.009$) si è riscontrato per i sintomi nasali, meno significativo quello dei sintomi

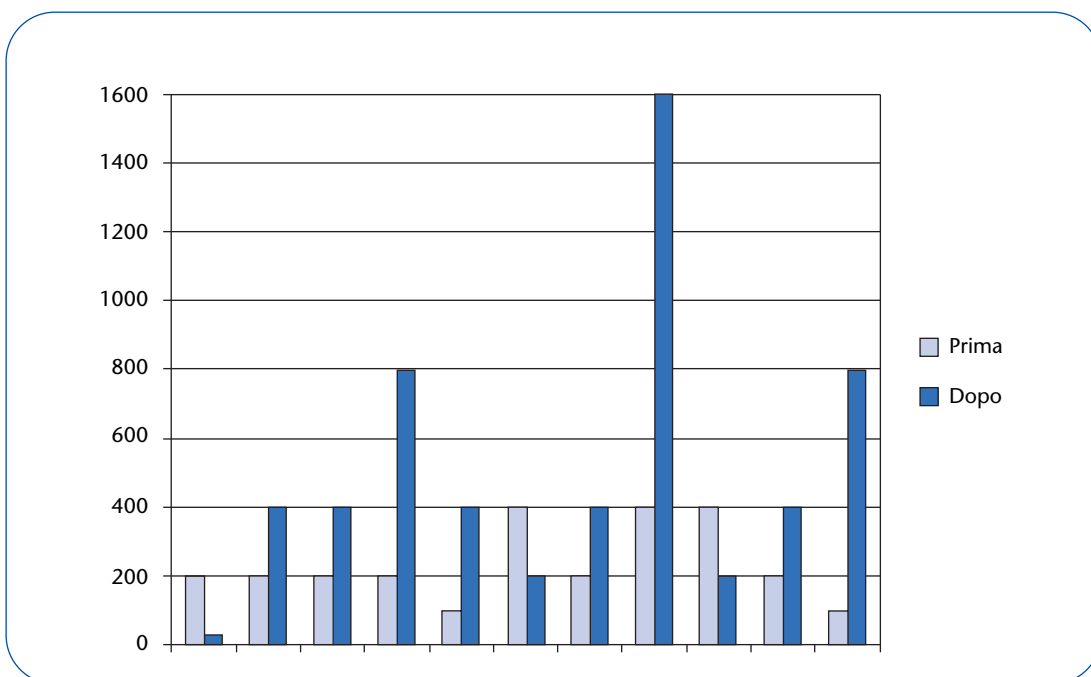


Figura 2. Valutazione della PD20 FEV₁ prima e dopo terapia (11 bambini con risposta moderata al test con metacolina).

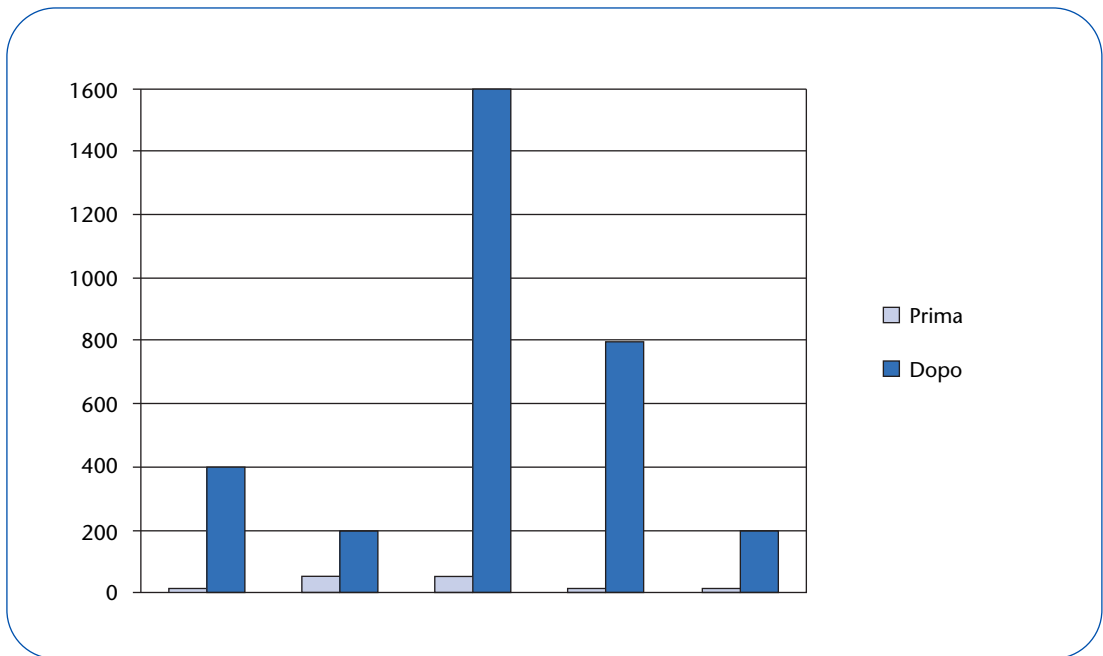


Figura 3. Valutazione della PD₂₀ FEV₁ prima e dopo terapia (5 bambini con risposta severa al test con metacolina).

respiratori ($p=0.252$) e della misurazione del picco di flusso ($p=0.025$).

Lo stesso studio eseguito sui valori della PD₂₀, prima e dopo terapia, ha evidenziato un miglioramento molto significativo ($p=0.004$).

Discussione e conclusioni

Uno degli obiettivi di questo studio è stato quello di valutare l'importanza che la rinosinusite riveste nell'induzione e/o esacerbazione dell'asma medio-grave.

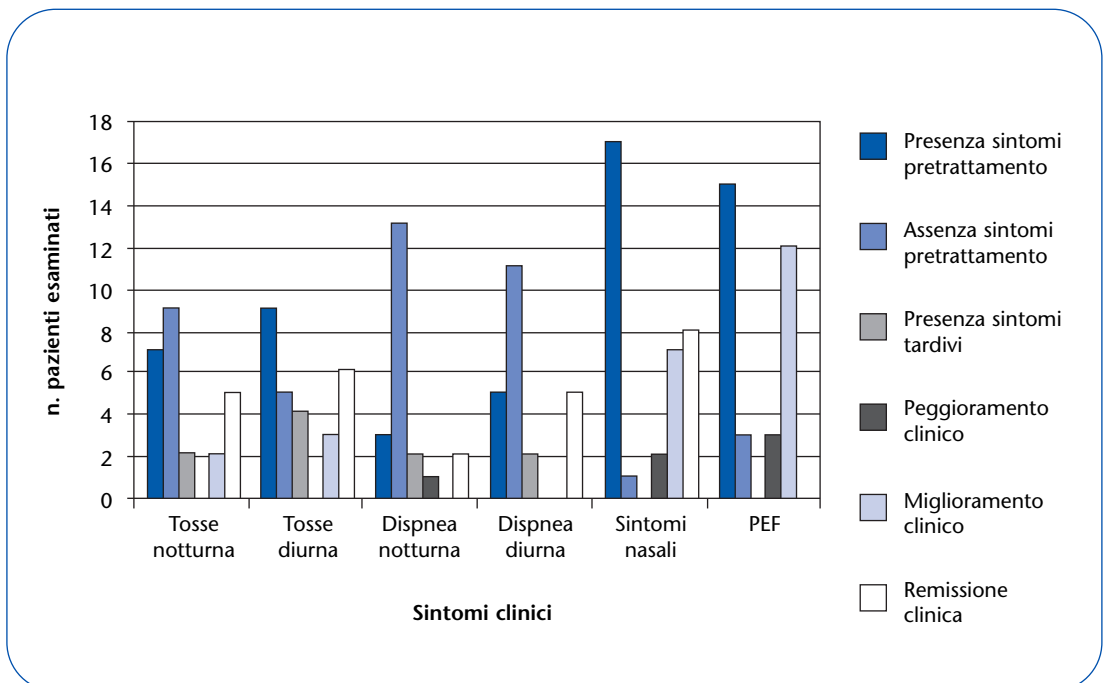


Figura 4. Score clinico sintomatologico prima e dopo trattamento per rinosinusite in bambini con iperreattività bronchiale.

Da più Autori (17, 18), infatti, è stato dimostrato esservi un miglioramento della sintomatologia asmatica in seguito al trattamento della rinosinusite. Nella nostra casistica il miglioramento si è verificato in 15 dei 18 bambini con iperreattività bronchiale e nei 7 pazienti che hanno presentato una normale risposta al test della metacolina.

Solo 3 bambini hanno presentato un peggioramento clinico probabilmente attribuibile ad una scarsa *compliance* sia per quanto riguarda la terapia da noi suggerita che per la profilassi ambientale, ove indicata.

In questi ultimi si è ritenuto opportuno ripetere un secondo ciclo di terapia per sinusopatia, modificare la profilassi farmacologica e programmare controlli a distanza di tre mesi dall'ultima visita.

Analizzando singolarmente i sintomi si evidenzia un netto miglioramento o regressione completa della tosse sia diurna che notturna, una completa remissione dei sintomi nasali nella maggior parte dei bambini e un lieve miglioramento della dispnea sia diurna che notturna.

Anche la misurazione del PEF eseguita a domicilio, durante i tre mesi di terapia, utilizzando un Peak Flow Meter, è nettamente migliorata sia nei bambini con iperreattività bronchiale sia in quelli con normale risposta al test con la metacolina.

Dopo tre mesi di terapia per rinosinusite dei 18 pazienti con iperreattività bronchiale, 10 hanno presentato un miglioramento della risposta al test. Tutto ciò dimostra che la sinusite funzionerebbe da *trigger* per l'insorgenza e il mantenimento della sintomatologia asmatica e dell'iperreattività bronchiale.

Tale concetto è ulteriormente avvalorato, in accordo con la Letteratura (17, 18), dal miglioramento della sintomatologia asmatica e dalla modificazione della risposta al test di iperreattività bronchiale aspecifica con metacolina dopo terapia per sinusopatia.

I risultati statistici hanno infine confermato le nostre ipotesi di lavoro avendo evidenziato un'elevata significatività del miglioramento della PD₂₀ conseguente al trattamento per sinusopatia.

Bibliografia

1. National heart, lung and blood institute. *Global Iniziative for asthma*. National Institute of Health Pub-n° 95-3659, 1995.
2. Lazar RH, Younis RT. *The current management of sinusitis in children*. *Clinical Pediatrics* 1992; 31: 30-36.
3. Jones NS. *Acute and chronic sinusitis in children*. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 221-225.
4. Isaacson G. *Sinusitis in childhood*. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 1297-1318.
5. Wald ER. *Sinusite*. *Pediatrics in Review* 1994; 4: 193-199.
6. Nguyen KL, Corbett ML, Garcia DP, et al. *Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints*. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 824-830.
7. Slavin RG. *Asthma and sinusitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 534-537.
8. Krajewski Z, Makuch B, Latos T. *Prevalence of nasal sinusitis in children with bronchial asthma*. *Pneumonol Allergol Pol* 1997; 65 Suppl.
9. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. *Early respiratory infections and childhood asthma*. *Pediatrics* 2000; 106: E38.
10. Kraft M. *The role of bacteria infections in asthma*. *Clin Chest Med* 2000; 21: 301-313.
11. Novembre E. *Rapporti tra sinusiti e asma nel bambino*. *Medico e Bambino* 1989; 4: 28-32.
12. De Benedictis FM. *Rapporti tra sinusite ed asma*. *Riv Ital Broncopneumol Pediatr* 1998; 1: 30-32.
13. Corren J, Rachelefsky GS. *Interrelationship between sinusitis and asthma*. *Immunol Allergy Clin* 1994; 14: 171-184.
14. De Benedictis FM, Bush A. *Rhinosinusitis and asthma: epiphenomenon or causal association?* *Chest* 1999; 115: 550-556.
15. Shapiro GG, Rachelefsky GS. *Introduction and definition of sinusitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 417-418.
16. Kaliner M. *Treatment of sinusitis in the next millennium*. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19: 181-184.
17. Okayama M, Iijima H, Shimura S, et al. *Methacholine bronchial hyperresponsiveness in chronic sinusitis*. *Respiration* 1998; 65: 450-457.
18. Oliveira CA, Sole D, Naspitz CK, Rachelefsky GS. *Improvement of bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children treated for concomitant sinusitis*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 70-74.

Manuela Goia, Domenico Castello, Luciano Anfossi, Elisabetta Bignamini

Centro Regionale Fibrosi Cistica Piemonte - Valle D'Aosta - A.S.O. O.I.R.M. S. Anna - Torino

La differenza di potenziale nasale nella diagnosi di fibrosi cistica: descrizione del metodo perfusionale ed applicazione clinica

Nasal Potential Difference in cystic fibrosis diagnosis: perfusional method and clinical application

Parole chiave: Differenza di Potenziale Nasale (NPD), Fibrosi Cistica, Diagnosi, CFTR

Key words: Nasal Potential Difference (NPD), Cystic Fibrosis, Diagnosis, CFTR (Cystic Transmembrane Regulator)

Riassunto. La differenza di potenziale nasale (NPD) è un metodo utilizzato ancora "sperimentalmente" per la diagnosi di Fibrosi Cistica in pazienti con test del sudore *borderline*, in assenza di una definita diagnosi genetica. I limiti d'applicazione sono legati alla difficoltà di realizzazione del metodo perfusionale, che permette di rilevare direttamente *in vivo* l'attività del canale CFTR. Nell'articolo vengono descritti nei particolari la strumentazione, la metodica, i tracciati e sono riportati esempi di applicazione clinica. Si conclude che la NPD, pur con i limiti legati alla metodica stessa, risulta di utilità nella diagnosi di Fibrosi Cistica e più in generale nella valutazione della funzionalità del CFTR.

Summary. In those cases in which a conclusive genetic diagnosis is not available, patients with a positive *borderline* sweat test are diagnosed for Cystic Fibrosis with the NPD experimental method. The limits in the application of this method are due to the difficulty of the perfusional method that allows a direct evaluation of the CFTR canal *in vivo*.

The paper presents details of the instrumentation, methods, and clinical application.

In conclusion, NPD shows to be a useful tool for diagnosing Cystic Fibrosis-and more in general CFTR functionality-notwithstanding the limits of its methodology.

Corrispondenza: Dott.ssa Elisabetta Bignamini, Centro Regionale Fibrosi Cistica Piemonte - Valle d'Aosta C.so Polonia 94, I0126 Torino; e-mail: pneumoirm@oirmsantanna.piemonte.it

Uno dei metodi complementari per la diagnosi di Fibrosi Cistica (CF) in soggetti con sintomatologia caratteristica e test del sudore dubbio o negativo in attesa di diagnosi genetica, è la Differenza di Potenziale Nasale (NPD). Il test si basa sulla caratteristica delle cellule viventi, di generare e mantenere, attraverso la membrana plasmatica, una differenza di potenziale che rappresenta il risultato elettrofisiologico del trasporto attivo di ioni attraverso il plasmalemma.

La Fibrosi Cistica, malattia genetica, autosomica recessiva, è essenzialmente causata da un anomalo trasporto degli elettroliti attraverso la membrana cellulare (1), che si esplica con sintomi caratteristici prevalentemente a carico delle vie aeree e del pancreas, riportati nella *Tabella 1*. In passato una marcata differenza di potenziale era stata ripetutamente osservata su frammenti di tessuto prelevati dalle cavità nasali dei pazienti.

Knowles nel 1981 (2) ha per la prima volta messo a punto una tecnica in grado di misurare la differenza di potenziale esistente fra un elettrodo posizionato a livello della mucosa nasale (al di sotto del turbinato inferiore) e un elettrodo di riferimento situato a livello del sottocute.

Si può effettuare semplicemente una misurazione basale ma dai più recenti dati della letteratura (4) si evince la necessità di effettuare la stimolazione della mucosa nasale con amiloride, soluzione senza cloro e beta-stimolante, per confrontare la variazione del potenziale, dei soggetti affetti da Fibrosi Cistica rispetto ai controlli sani.

Presupposti di anatomia e fisiologia dell'apparato nasale

1. In Vitro

Quando la Differenza di Potenziale (PD) elettrico

Tabella 1 Manifestazioni cliniche della Fibrosi Cistica (3).

Organo	Anomalia	Manifestazione clinica
<i>Ghiandole Sudorali</i>	Ipersalinità del sudore (98%)	- Alcalosi ipocloremica cronica (4-5%) - Prostrazione da calore (perdita acuta di sali 4-5%)
<i>Bocca</i>	Saliva densa e ridotta	- Secchezza bocca - Difficoltà di bolo - Ipopalatabilità dei cibi
<i>Pancreas</i>	Ostruzione duttuli Difetto secrezione enzimi (90%) Secrezione cloro e bicarbonati (95%)	- Insufficienza digestiva pancreatica (85-90%) - Iperacidità del tenue - Malnutrizione - Intolleranza glucosio e diabete (>50%)
<i>Esofago e Stomaco</i>	Reflusso esofageo Iperacidità gastrica	- Esofagite, Antrite, Duodenite
<i>Intestino</i>	Muco intestinale denso e stagnante	- Ileo da meconio (10-15% neonati) - Ostruzione intestinale distale (10-15% età post natale, 25% adulti) - Difetto riassorbimento acidi biliari - Colonpatia sclerosante
<i>Fegato e vie biliari</i>	Stasi duttuli biliari Sclerosi biliare Bile litogena	- Cirrosi biliare focale - Cirrosi multilobulare - Colangite sclerosante - Litiasi biliare giovanile (20%) - Iperensione portale
<i>Naso e seni paranasali</i>	Difettoso drenaggio secreti	- Sinusite cronica (>95%) - Mucocele - Anosmia - Poliposi nasale (>25%)
<i>Basse vie aeree</i>	Ostruzione infezione infiammazione alterazione del \dot{V}/\dot{a}	- Broncopneumopatia cronica evolutiva e sue complicanze (99%) - Ipossiemia
<i>Vasi deferenti</i>	Agenesia e ostruzioni varie	- Azoospermia ostruttiva
<i>Cervice uterina</i>	Muco cervicale disidratato e senza aumento a metà ciclo	- Ridotta fertilità femminile

transepiteliale di un frammento di epitelio delle vie aeree chiuso in un circuito (*short-circuited*) raggiunge lo zero, il Na^+ viene assorbito (dal lume delle vie aeree all'interstizio) e, in base alle specie e alle regioni dell'epitelio, viene secreto il Cl^- (5). Poiché il PD generato dall'epitelio delle vie aeree *in vitro* riflette la relazione tra la grandezza e la direzione del trasporto ionico attivo transepiteliale e della conduttività ionica dell'epitelio, questo

voltaggio può servire come un indice del funzionamento della membrana.

2. In Vivo

Una limitazione allo studio delle anomalie dell'epitelio delle vie aeree è dovuto alla relativa mancanza di accessibilità di queste zone per studi fisiologici e morfologici (5). La limitazione si nota soprattutto nello studio di alcune patologie

respiratorie umane, quali l'asma e la Fibrosi Cistica, per le quali non esistono adatti modelli animali.

Il naso è stato utilizzato come sito accessibile e utile per studi sulle funzioni della mucosa respiratoria quali il controllo della secrezione mucosa per mezzo delle ghiandole sottomucose e delle "goblet cells" (6), i cambiamenti della mucosa indotti dagli allergeni (7), composizione e pH del liquido di superficie (8, 9), clearance mucociliare (10).

La misurazione del PD transepiteliale sulla superficie nasale fu suggerita dagli studi di Melon (11) che nel 1968 riportò che con l'epitelio più distale delle vie aeree, il rivestimento della cavità nasale ha un PD spontaneo (lume negativo) e assorbe Na^+ .

Dopo la misurazione del PD in siti differenti della cavità nasale si è visto che la grandezza del PD era relativamente alta sulla superficie inferiore del turbinato inferiore e del pavimento, intermedia sulla superficie mediale del turbinato e dell'area del setto, e bassa sulla punta anteriore del turbinato (4).

L'epitelio della superficie inferiore del turbinato appare ben differenziato, colonnare e ciliato.

Per contrasto l'epitelio che riveste la superficie mediale del turbinato è più cuboidale; questa superficie è prevalentemente popolata da cellule villose e "goblet".

Mentre le caratteristiche morfologiche del pavimento sembrano quelle della superficie inferiore del turbinato, quelle del setto ricordano più da vicino la superficie mediale del turbinato.

La punta anteriore del turbinato è sempre ricoperta da epitelio squamoso cheratinizzato.

L'abrasione dell'epitelio nasale riduce il potenziale transepiteliale a zero, dimostrando che lo sviluppo di un PD richiede una superficie epiteliale intatta e che il riferimento sottocutaneo del braccio risulta essere isoelettrico con lo spazio sottomucoso della cavità nasale.

Il valore del PD nasale dipende dalle regioni della cavità nasale toccate dall'elettrodo esplorante:

- basso: punta anteriore del turbinato inferiore (-4 mV es.)

- intermedio: setto (-10 mV)

superficie mediale del turbinato (-14 mV)

pavimento (-18 mV)

- alto: superficie inferiore del turbinato (-30 mV).

Il valore del PD in ogni sito è correlato con l'incidenza delle cellule ciliate. Tuttavia, nonostante l'apparente correlazione tra le cellule ciliate e il valore di PD, questi due parametri non possono essere messi direttamente in relazione. Il tipo e la grandezza del

trasporto ionico in relazione ai differenti tipi di cellule dell'epitelio respiratorio non è conosciuto.

Perciò non c'è alcuna prova che suggerisca che il trasporto ionico transepiteliale e le proprietà bioelettriche delle cellule ciliate e delle cellule villose siano uguali o differenti.

Inoltre la superficie mediale è esposta ad un flusso aereo maggiore e forse a irritazione locale maggiore rispetto alla faccia inferiore; perciò il danno locale o l'aumentato turnover cellulare possono ridurre la resistenza della barriera epiteliale e il PD transepiteliale.

Mentre i valori del PD nasale sono gli stessi in donne e uomini della stessa età, la maggior parte degli anziani ha un PD inferiore rispetto ai più giovani. La causa della modificazione non è conosciuta; un cambiamento nella distribuzione cellulare sulla superficie epiteliale non può spiegare questo effetto, sembra perciò che cambiamenti nel trasporto e/o resistenze transmembrana siano i responsabili della diminuzione.

Materiali e metodi di misura dell'NPD

Il metodo convenzionale per la misurazione dell'NPD necessita di sostanze farmacologiche, di una configurazione di ponti salini e di cateteri perfusi con sostanze saline che non sono disponibili in commercio (12).

Nonostante il suo valore diagnostico la NPD non è ancora usata routinariamente per due motivi:

- non esiste ancora uno standard unanimemente condiviso

- la strumentazione deve essere assemblata da ogni Centro, poiché non esiste un apparecchio che da solo permetta di effettuare la misurazione con perfusione.

I metodi riportati in letteratura sono principalmente tre:

- Metodo *solid-state* con PD *non perfusionale* e con elettrodo di riferimento *epicutaneo*

- Metodo convenzionale con PD *perfusionale* e con elettrodo di riferimento *sottocutaneo*

- Metodo convenzionale con PD *perfusionale* e con elettrodo di riferimento *epicutaneo*.

Il metodo "**Solid-state**" utilizza come elettrodo esplorante un elettrodo Ag/AgCl che viene inserito in un catetere urinario Foley n°8 riempito con gel per EEG; l'elettrodo di riferimento è sempre del tipo Ag/AgCl e viene posto sulla superficie cutanea dopo abrasione (si può utilizzare un elettrodo per ECG).

I due elettrodi sono connessi ad un voltmetro ad alta impedenza.

Prima dell'uso si deve calibrare lo strumento mettendo in contatto in due elettrodi, non si devono leggere valori oltre i ± 5 mV.

Si guarda con un rinoscopio all'interno della narice prima di far passare il catetere lungo il suo pavimento senza una visione diretta.

Il catetere viene fatto avanzare fino al raggiungimento del PD più negativo che deve rimanere stabile (± 1 mV) per almeno 10 sec.

Si ripetono le misurazioni 2-4 volte e si calcola il valore medio per narice e la media tra questi due valori.

Il **Metodo convenzionale** fa riferimento al metodo in via di standardizzazione in USA, la Standard Operating Procedure (SOP).

Per SOP si intende il metodo di Standardizzazione della Differenza di Potenziale della membrana trans epiteliale nasale messa a punto dal "CF Foundation Therapeutics Development Coordinating Centre".

La SOP non specifica i dettagli tecnici del circuito e i modelli da utilizzare, ma dà indicazioni precise sull'allestimento e sulla metodica. La metodica utilizzata nel nostro Centro risponde precisamente alle indicazioni della SOP.

Descrizione del metodo sperimentale adottato

Materiale

- n. 5 pompe-siringa per l'alimentazione neonatale. Possono essere utilizzate siringhe da 10, 20, 30, 40, 50 ml. Queste pompe possono permettere l'emissione di un bolo di soluzione con una velocità compresa tra i 40 e 200 ml/h in base alla capacità della siringa utilizzata. Un messaggio di allarme permette di individuare una pressione di pompaggio eccessiva, un errore di posizione della siringa, l'attivazione dell'emissione di un bolo, il limite di volume raggiunto e l'infusione prossima al termine.

- n. 5 siringhe da 50 ml

- n. 2 ponticelli di vetro

I due ponticelli di vetro hanno un'altezza di 150 mm e una larghezza di 140 mm e sono forati all'interno. Questi ponticelli sono riempiti di gel per EEG, per permettere la conduzione del potenziale.

- Voltmetro ad alta impedenza

È stato usato un Phmetro RADIOMETER; si tratta di un misuratore pH/mV da laboratorio, digitale. Il suo *range* di misura è compreso tra i -1999 e i +1999 mV per la lettura in mV o tra -9.00 e 23.00 per la lettura del pH.

L'accuratezza dello strumento è ± 0.15 mV per la misurazione in mV e ± 0.01 per il pH. La lettura può essere manuale, con lettura diretta sul display, a intervalli di tempo selezionabili, con allarme di limite minimo o massimo, con valore bloccato sul display al raggiungimento del valore stabilito. Per la misurazione della NPD si utilizza la lettura manuale. La calibrazione è automatica.

Lo strumento ha un'uscita RS232C bi-direzionale per collegamento a stampante o PC per l'archiviazione delle misurazioni, due ingressi per gli elettrodi di misura e riferimento.

- n. 2 elettrodi Ag/AgCl

Sono gli elettrodi di riferimento, immersi in una soluzione satura di KCl e con un *range* di temperatura compreso tra -5 e 80 °C.

- n.4 *backer* con tappi di gomma

Si tratta di *backer* utilizzati nei laboratori di chimica. Il tappo è stato forato per permettere l'entrata dell'elettrodo e del ponticello di vetro.

- Cannule per il collegamento tra le pompe

- n. 5 rubinetti a 3 vie

- n. 5 filtri anti-batterici con pori di diametro 0.22 mm

- n. 1 ago per iniezioni sottocute

- n. 1 sondino naso-gastrico K 32

(viene introdotto nel naso e permette il flusso delle soluzioni sotto il turbinato inferiore)

- PC con Stampante

IBM Pentium MMX, 200 MHz, Memoria Sist. 640 Kb, 32 M di RAM

- Software DasyLab

Il pacchetto software permette di supportare le funzioni di acquisizione, calcoli matematico-statistici, controllo di segnali di *output* generati secondo vari modi operativi, rappresentazione grafica, tempo reale di tutte le funzioni, calibrazioni, linearizzazione, interpolazione.

Il software è stato modificato con un applicativo che rispondesse alle esigenze della misurazione.

L'utilizzazione di DasyLab permette di visualizzare la curva durante la misurazione, di suddividere la curva in base alle sostanze utilizzate, di analizzare con precisione i valori della curva con l'utilizzo di un cursore, di calcolare la percentuale di caduta della curva dopo amiloride e la risalita della curva dopo beta-stimolante.

- Rinoscopio a luce calda

- Mentoniera di tipo oculistico

- Soluzioni per l'infusione:

- 1 - NaCl 0.9%

- 2 - Soluzione con amiloride 0.1 mM:

0.1 mM di amiloride = 0.0302 mg/ml. (Si aggiungono 30.2 mg di amiloride a 100 ml di Soluzione Fisiologica)

3 - Soluzione a basso contenuto di cloro (OCl):
Si aggiunge a 100 ml di soluzione con amiloride Na^+ gluconato, Ca^{2+} gluconato, K^+ gluconato, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 .

4 - Soluzione con beta-stimolante (salbutamolo)
Il peso molecolare del salbutamolo solfato è di 288.4 pertanto ad ogni 10 ml di soluzione OCl devono essere aggiunti 28.84 mg di salbutamolo utilizzando la soluzione per uso e.v.

- Sostanze contenute nei *backer*:

- NaCl 0.9 %
- KCl 3 M

Assemblaggio

Al pH-metro sono connessi i due elettrodi immersi ognuno in un *backer* contenente KCl.

Da ogni *backer* con KCl parte un ponticello di vetro contenente gel per EEG. Ogni ponticello termina in un *backer* contenente NaCl 0.9%.

Estremità dell'elettrodo di riferimento

Dal *backer* con NaCl parte un deflussore connesso a un rubinetto a tre vie.

Ad un'altra via dello stesso rubinetto arriva il deflussore che parte dalla pompa siringa con NaCl 0.9% e alla terza uscita del rubinetto è connesso un filtro antibatterico. Collegato al filtro vi è un deflussore che verrà connesso all'ago sottocute posto nel braccio del paziente e riempito con Soluzione Fisiologica.

Estremità dell'elettrodo esplorante

Dal *backer* con NaCl parte un deflussore connesso ad un rubinetto a tre vie. Ad un estremo del rubinetto arriva un deflussore dalla pompa siringa contenente NaCl 0.9% e all'ultima uscita del rubinetto è collegato un filtro 0.22 mm. Dal filtro parte un deflussore a sua volta collegato a tre rubinetti a tre vie in serie. Ad ogni rubinetto arriva il deflussore di ogni pompa siringa contenente rispettivamente amiloride, Soluzione OCl, salbutamolo. Ad ognuna di queste pompe siringa è collegato un filtro antibatterico 0.22 mm.

All'ultima estremità del rubinetto è connesso un sondino naso-gastrico K 32 che verrà poi introdotto sotto il turbinato inferiore.

La velocità delle pompe varia in base alle sostanze da perfondere:

- NaCl 0.9% dell'estremità di riferimento: 3 - 6 ml/h
- NaCl 0.9% dell'estremità esplorante: 7 - 15 ml/h
- Amiloride: 99 ml/h
- Soluzione OCl: 99 ml/h
- Salbutamolo: 99 ml/h

L'ago sottocute, il deflussore ad esso connesso, il sondino K32, l'NaCl dell'estremo di riferimento, il salbutamolo vengono cambiati ad ogni misurazione, le altre parti della strumentazione possono essere rinnovate due volte a settimana con l'esclusione degli elettrodi, dei ponti di gel e del KCl contenuto nel *backer* dell'elettrodo che non vengono a contatto con il paziente.

Gli elettrodi devono essere riempiti ogni 15 giorni di KCl in modo tale che all'interno ne rimanga un livello ottimale per la misurazione (figura 1).

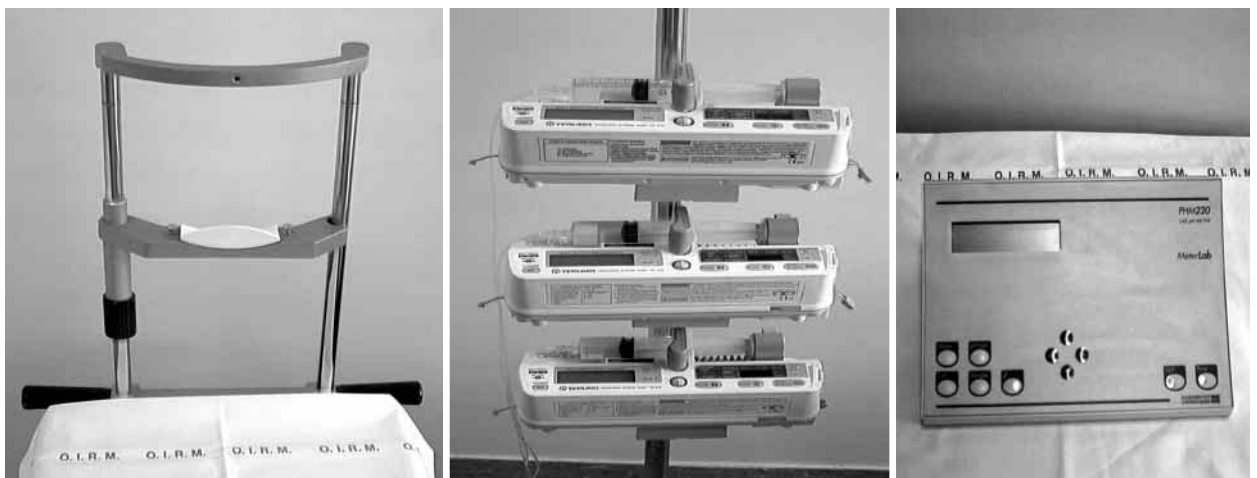


Figura 1. Mentoniera (a sinistra), Pompe Siringa (nel centro), PH-metro (a destra).

Metodo di misura

1. Il paziente deve porre la testa sulla mentoniera, dopo il posizionamento di un ago sottocute, nel braccio, poco sotto il deltoide.

2. Si accendono le pompe siringa dell'elettrodo esplorante e di quello di riferimento, la prima con velocità = 7-8 ml/h, la seconda con velocità = 3-4 ml/h. Le due pompe contengono NaCl. Si collegano il tubo di connessione della pompa di riferimento all'ago sottocute e quello della pompa di riferimento al sondino esplorante, dopo averli fatti combaciare e aver osservato sul voltmetro un valore = 0.

3. Si guarda all'interno della narice con lo *speculum* collegato alla luce calda, si cerca l'entrata dell'area posta al di sotto del turbinato inferiore e si inserisce il tubicino esplorante.

4. Si misura il potenziale, considerando valido il valore più alto (valore più negativo) sia nella narice destra, che nella sinistra.

Si ripete nuovamente la misurazione nella narice destra e sinistra e si valuta lo scarto tra le due misurazioni compiute nelle due narici rispettivamente. Se il valore calcolato è maggiore di 5 mV, la misurazione non è valida e deve essere ripetuta.

1. Per la misurazione con la **perfusione** si sceglie la narice con potenziale più negativo.

2. Si collega il tubo di connessione della pompa esplorante ai rubinetti delle pompe della perfusione (in questo momento ancora spente), si cerca nella narice prescelta l'area del valore basale precedentemente misurato e si considera come valore basale di riferimento per la perfusione quello registrato nella stessa area.

3. Si attiva la pompa con l'amiloride e si mantiene il tubicino esplorante nella stessa posizione. Si considera valido il valore più negativo osservato nei 5 secondi che seguono lo spegnimento della pompa. Essa viene spenta dopo circa 3 minuti.

4. Si aziona la pompa con l'amiloride e la Soluzione a basso contenuto di Cl (Na gluconato), sempre mantenendo il tubicino esplorante nella stessa posizione, si lascia fluire la soluzione. Si spegne dopo 3 minuti e si considera il valore più alto che viene registrato in 5 secondi.

5. Si aziona la pompa con amiloride, Soluzione a basso contenuto di Cl e salbutamolo e si considera il valore registrato nei 5 secondi dopo lo spegnimento della pompa, avvenuto dopo 3 minuti di perfusione.

6. A misurazione terminata, si lascia scorrere per qualche secondo una soluzione di NaCl, per lavare il tubo di connessione del tubicino esplorante.

Azione delle Soluzioni sul canale

Basale

Fuori dalla cellula nel paziente CF c'è meno Na^+ rispetto al paziente sano perché ENaC (canale del Sodio modulato dal CFTR) fa entrare troppo Na^+ in CF.

Il CFTR non funziona ed esce meno Cl^- del normale. Il valore basale di un paziente CF è <-30 mV, più negativo rispetto a quello di un soggetto sano che risulta >-30 mV.

Amiloride

L'amiloride può ridurre l'NPD riducendo l'entrata del Na^+ attraverso la barriera delle cellule epiteliali e riducendo il trasporto del Na^+ ; si dimostra così che l'assorbimento del Na^+ gioca un ruolo nella genesi del PD. Si chiudono i canali del Na^+ e nel CF rimane all'esterno un numero maggiore di cariche positive per cui la curva si positivizza.

Salbutamolo

Apri il CFTR, escono cariche negative e si valuta la potenziale risposta della cellula se il canale viene stimolato. Nel paziente affetto da CF la risalita della curva rispetto al valore basale è $<23\%$, nulla o addirittura negativa, nel soggetto sano la risalita della curva è sempre $>50\%$ (figura 2a, figura 2b).

Seguono alcuni esempi di **APPLICAZIONE CLINICA** della metodica descritta in cui appare chiara l'importanza e la precisione del metodo perfusionale.

Caso Clinico 1 (V.A.) (figura 3)

Bambina di 8 anni, non insufficienza pancreatica esocrina, funzionalità respiratoria nella norma, non sinusite.

Test del sudore: 74 e 86 mEq/l di cloro (eseguito per familiarità positiva per CF).

Mutazioni DNA: S1235 R/ Δ F508.

NPD patologica che segnala alterazione del CFTR in paziente senza sintomatologia significativa.

Caso Clinico 2 (I.C.) (figura 4)

Donna di anni 65, presenza di bronchiectasie e diabete mellito non insulino dipendente in età adulta.

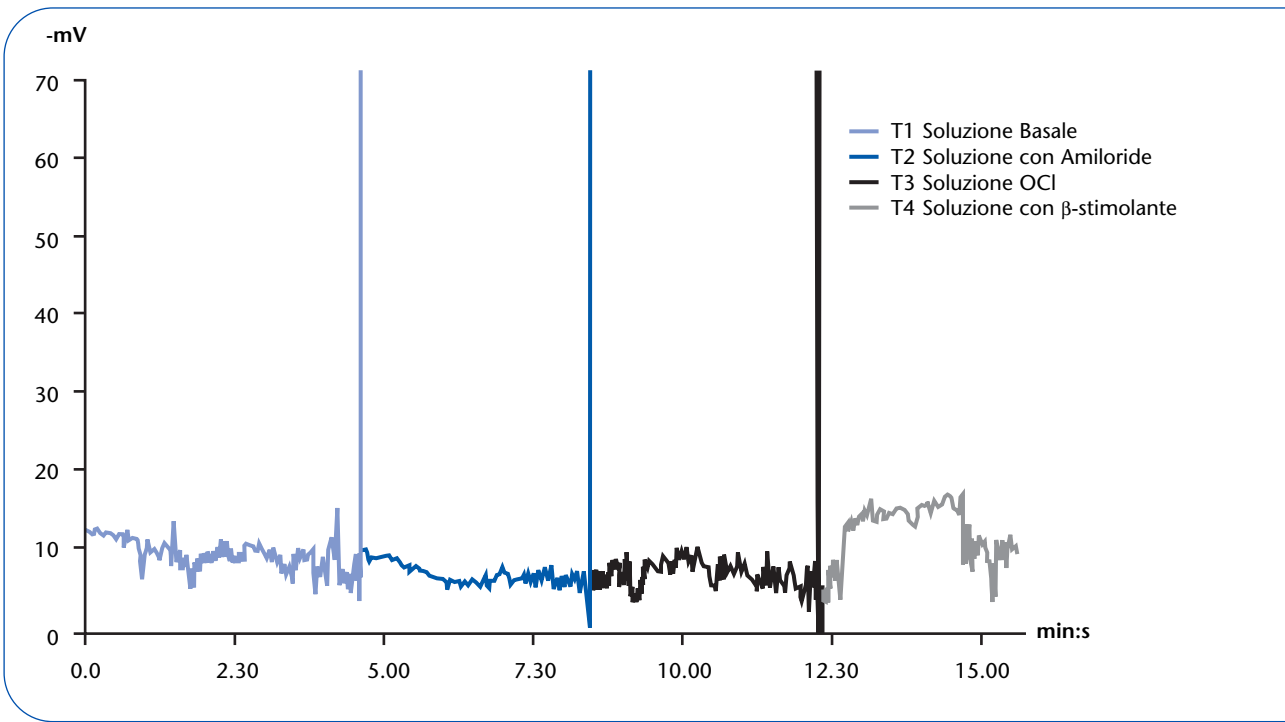


Figura 2a. Soggetto sano.

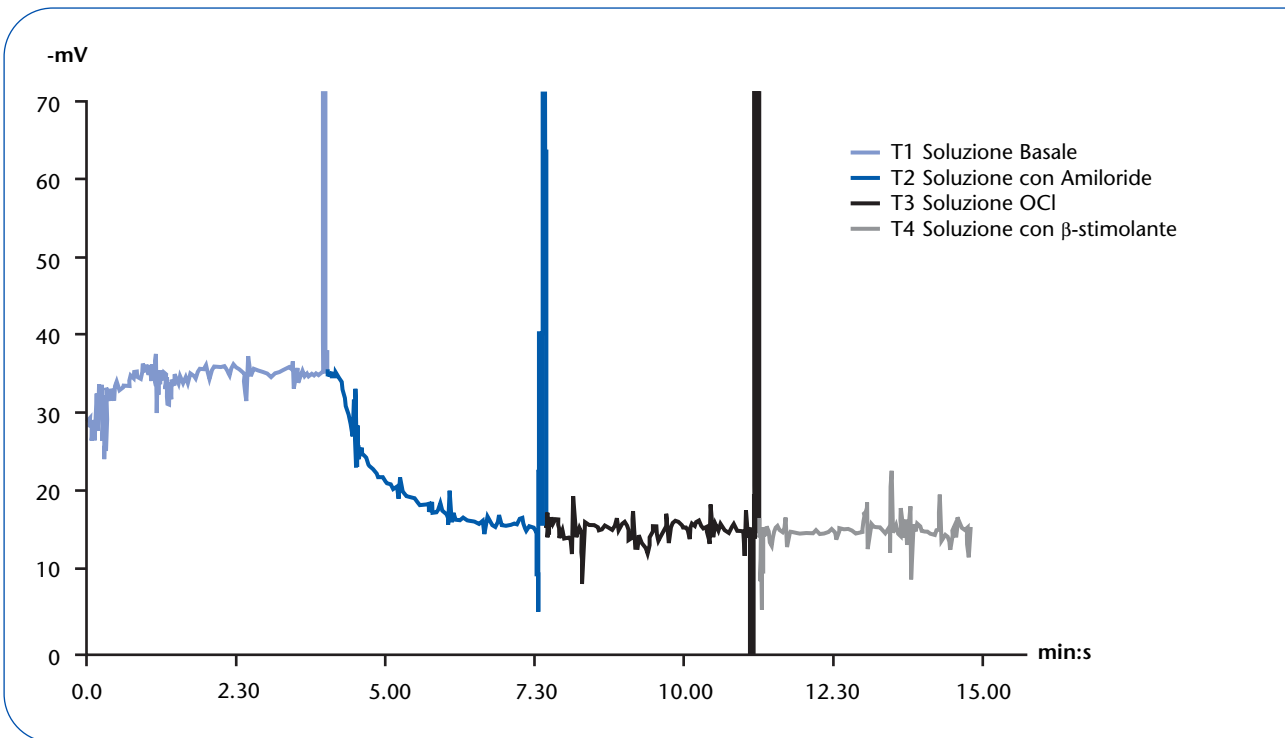


Figura 2b. Paziente affetto da Fibrosi Cistica.

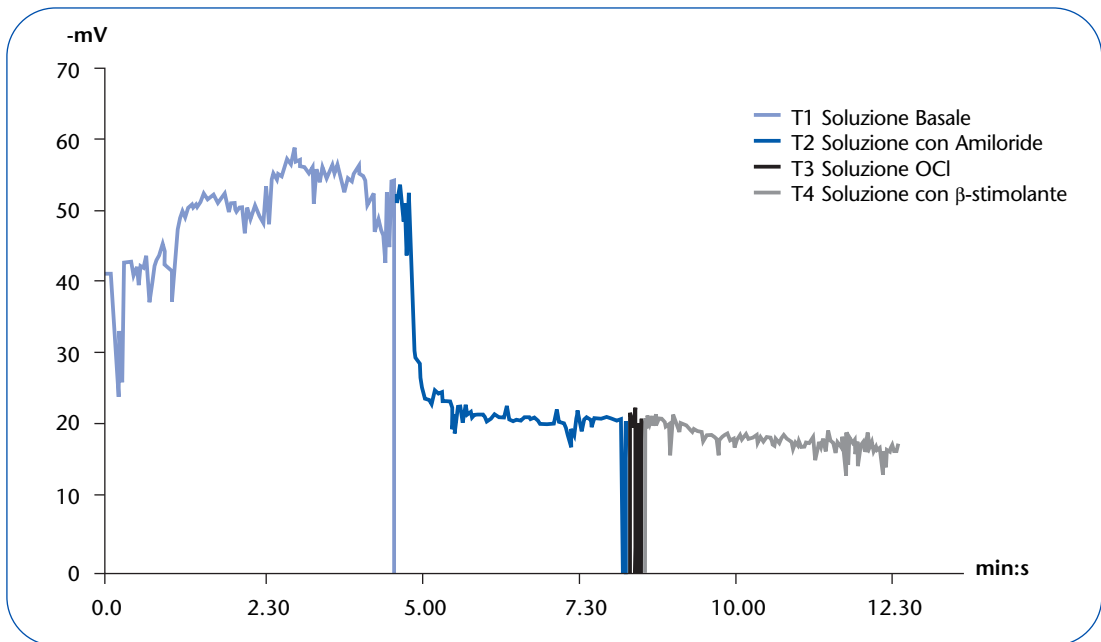


Figura 3. Caso clinico 1(V.A.).

Test del sudore: 38 e 48 mEq/l in due misurazioni.
 Mutazioni DNA: riscontro di una mutazione $\Delta F508$ su una copia del gene CFTR con la ricerca delle 31 mutazioni.
 NPD valore basale nella norma con risposta patologica al salbutamolo, paziente affetta da Fibrosi Cistica.

Caso Clinico 3 (S.C.) (figura 5)

Maschio di 12 anni, affetto da diabete mellito insulino dipendente, senza sintomi respiratori, né insufficienza pancreatica esocrina.
 Test del sudore: 41 e 45 mEq/l di cloro.
 Mutazioni DNA: nessuna.
 NPD nella norma. Paziente non affetto da Fibrosi Cistica.

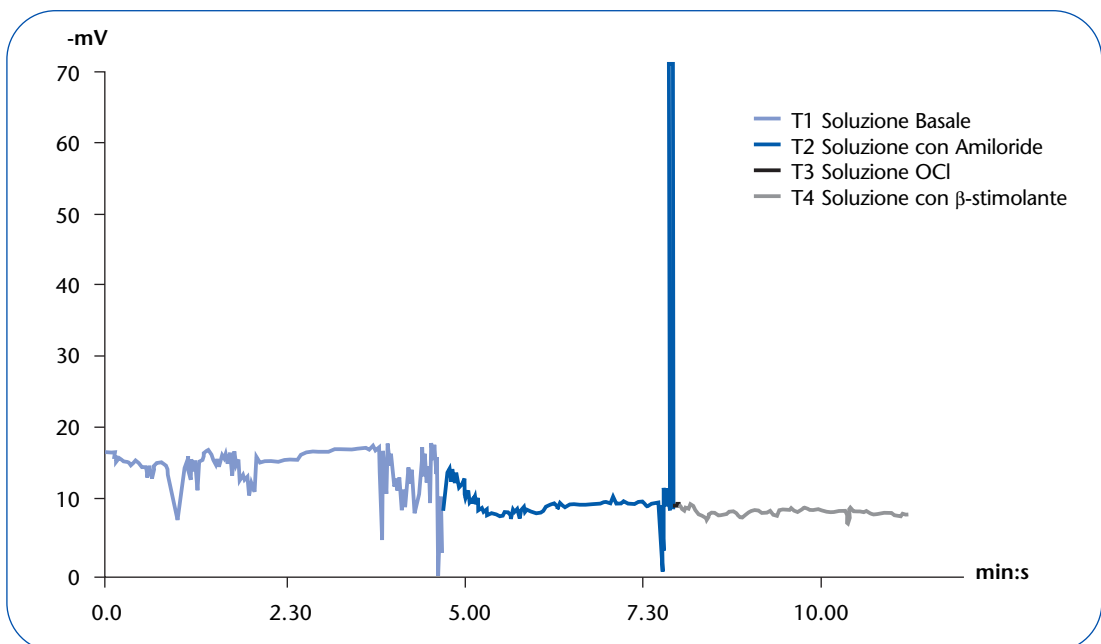


Figura 4. Caso clinico 2 (I.C.).

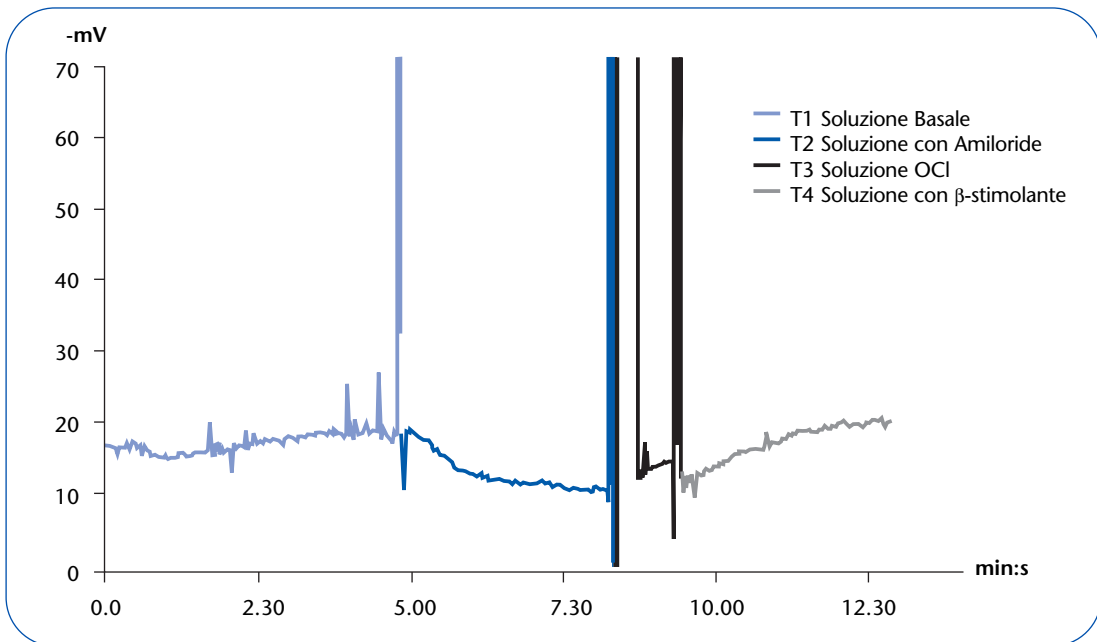


Figura 5. Caso clinico 3 (S.C.).

Caso Clinico 4 (S.LP) (figura 6)

Bambino di 7 anni, 2 episodi di polmonite mono e bilaterale, sinusite, non insufficienza pancreaticata. Test del sudore: 62 e 71,4 mEq/l di cloro.

Mutazioni del DNA: $\Delta F508/Y1014C$. L'analisi delle 31 mutazioni evidenziava solo $\Delta F508$ su una copia del gene. In seguito è stata rilevata $Y1014C$

sull'altra coppia. La dimostrazione della alterata funzione del CFTR è importante in occasione delle segnalazioni in letteratura della importanza clinica di questa associazione genetica.

NPD patologica, paziente affetto da Fibrosi Cistica.

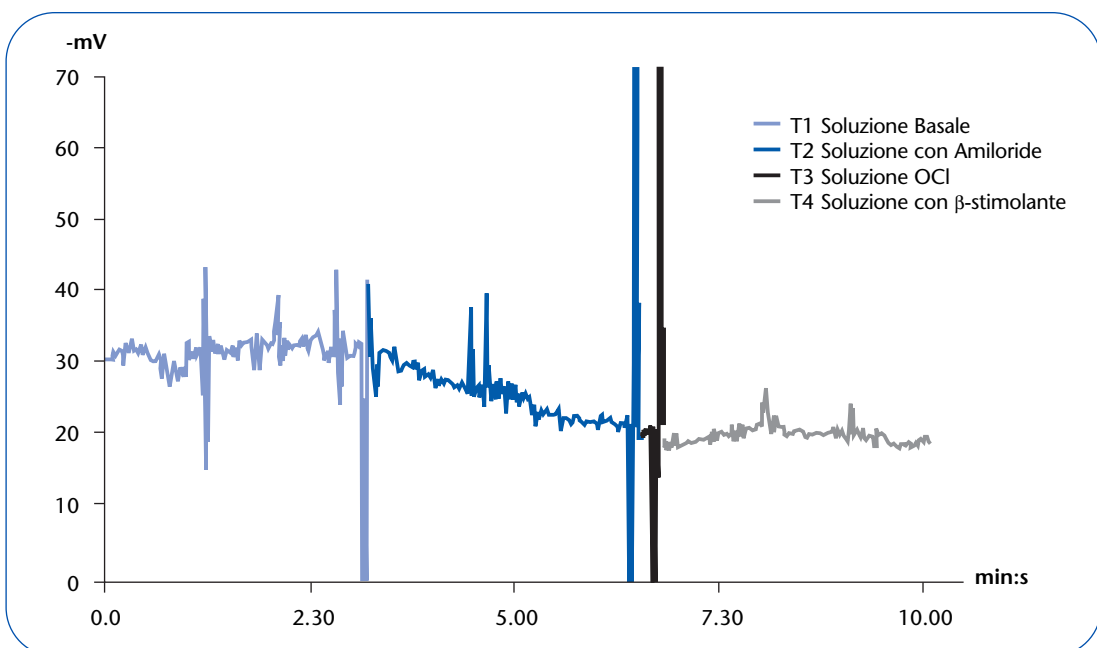


Figura 6. Caso clinico 4 (S.LP.).

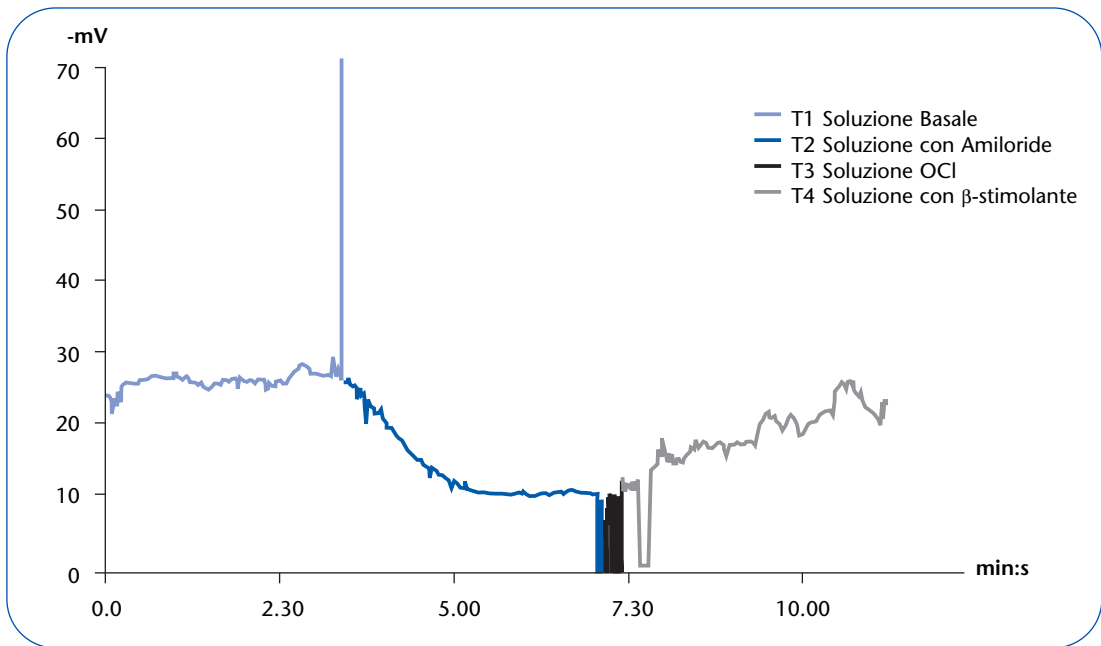


Figura 7. Caso clinico 5 (T.O.).

Caso Clinico 5 (T.O.) (figura 7)

Bambina di 10 anni, crescita ponderale <10° centile, non sintomi respiratori, chimotripsina fecale inferiore ai valori di norma e storia di rifiuto dell'alimentazione di lunga durata (anoressia psichica?). Test del sudore: 65 e 104 mEq/l di cloro. Assenza delle 31 mutazioni più frequenti del CFTR. NPD nella norma. Paziente non affetta da Fibrosi

Cistica. Il test del sudore si è normalizzato con la ripresa dell'alimentazione regolare.

Caso Clinico 6 (M.B.) (figura 8)

Maschio di 44 anni, operaio in una ditta di sostanze chimiche, obeso, diabete non insulino dipendente scompensato da anni, presenta abbondante produzione di escreato al risveglio.

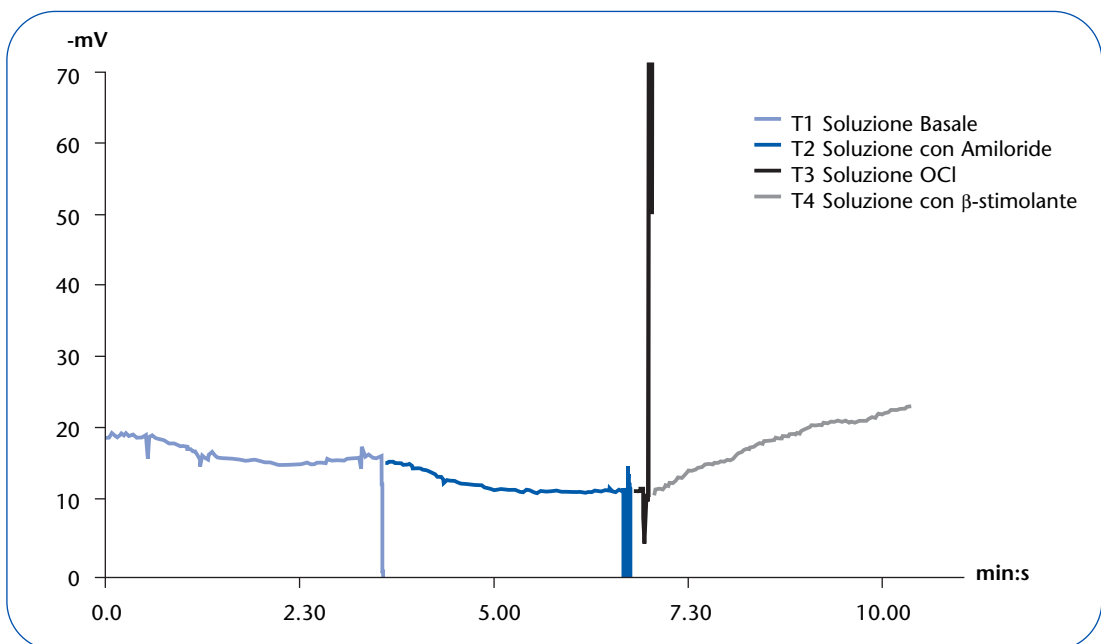


Figura 8. Caso clinico 6 (M.B.).

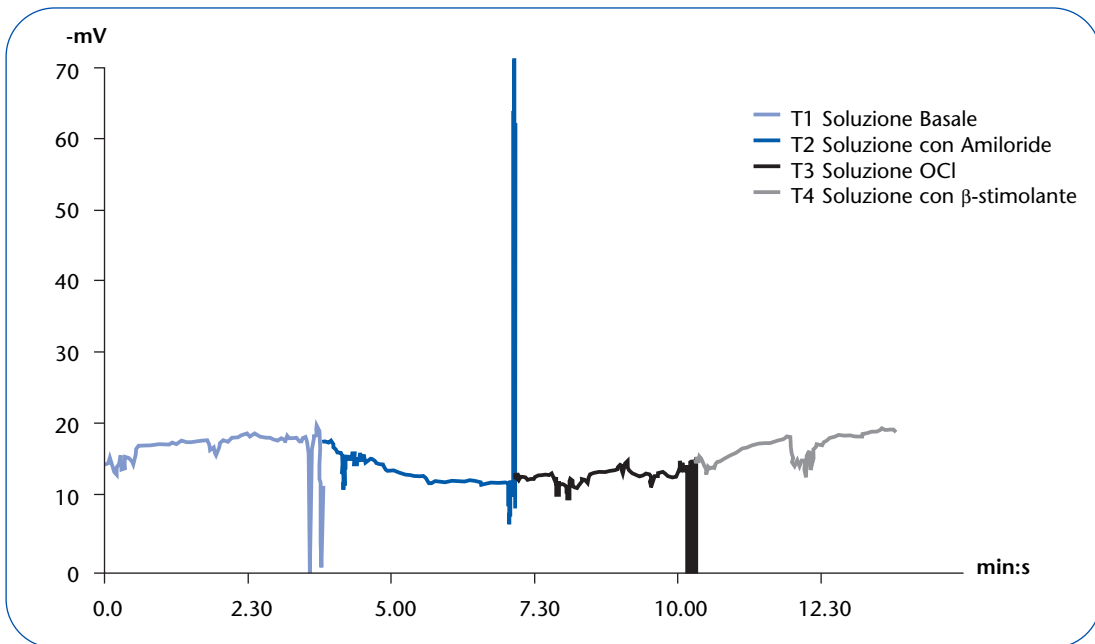


Figura 9. Caso clinico 7 (A.S.).

Test del sudore: 89 e 68 mEq/l di cloro.
 Misurazione della NPD nella norma in due successive misurazioni (un particolare importante la risposta al salbutamolo).
 Paziente non affetto da Fibrosi Cistica.

Caso Clinico 7 (A.S.) (figura 9)

Maschio di 32 anni, in buona salute, operaio saldatore del ferro. Da circa un mese produce sudore rossastro, tale da macchiare gli indumenti, per cui il medico curante richiede test del sudore.
 Esegue test del sudore: 91 e 93 mEq/l di cloro.
 Mutazioni DNA: assenti.
 Nessuna mutazione all'analisi del CFTR come descritto in precedenza, nessun segno clinico di malattia. NPD nei limiti di norma. Paziente non affetto da Fibrosi Cistica.

Conclusioni

La differenza di potenziale nasale rimane un esame di utilità limitata nella "routine" diagnostica della Fibrosi Cistica, per la complessità ed i tempi di realizzazione, rimanendo il test del sudore l'esame di riferimento.

D'altro canto, la continua scoperta di mutazioni del CFTR e la sempre maggiore diffusione dello *screening* neonatale comportano la necessità di utilizzare un esame che indichi quale sia la funzione reale, *in vivo*, del CFTR stesso e se essa possa essere modificata da farmaci, dando un apporto allo sviluppo ed allo studio di nuove terapie.

Si prevedono, quindi, ulteriori sviluppi nell'utilizzo di questa metodica, soprattutto nell'ambito della ricerca clinica.

Bibliografia

1. Davis PM, Drumm M, Konstan MW. *Cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1229-1256.
2. Knowles MR, Gatzky J, Boucher R. 1981. *Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis*. N Engl J Med 1981; 305: 1489-1495.
3. Mastella G. *Fibrosi Cistica*. In: Giorgi PL. "Argomenti di Malattie Respiratorie Infantili". Pacini Editore 1998; 103.
4. Hoffman T, Boemer O, Huels G, et al. 1997. *Conventional and modified nasal potential difference measurement in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1908-1913.
5. Knowles MR, Carson JL, Collier AM, et al. *Measurement of nasal transepithelial electric potential differences in normal human subjects in vivo*. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 484-490.
6. Boat TM, Kleinerman JI. *Human respiratory tract secretions. 2. Effect of colinergic and adrenergic agents on in vitro release of protein and mucous glycoprotein*. Chest 1975; 67: 325-345.
7. Gaskin KJ, Waters LM, Howman-Giles R, et al. *Liver disease and common - bile duct stenosis in Cystic Fibrosis*. N Engl J Med 1988; 318: 340-346.
8. Jackson RT, Turner JS. *Some observations on nasal pH*. Arch Otolaryngol 1966; 84: 446-450
9. Lorin MI, Gaerlan PF, Mandel ID. *Quantitative composition of nasal secretion in normal subjects*. J Lab Clin Med 1972; 80: 275-281.
10. Quinlan MF, Salaman SD, Swift DL, et al. *Measurement of mucociliary function in man*. Am Rev Respir Dis 1969; 99: 13-23.
11. Melon J. *Contribution à l'étude de l'activité sécrétoire de la muqueuse nasale*. Acta Otorhinolaryngol Belg 1968; 22: 5-216.
12. Wine JJ. *The genesis of cystic fibrosis lung disease*. J Clin Invest 1999; 103: 309-312.

Francesco Saitta, Filomena Bellitti, Vincenzo Cuniato, Simona Vetrella

ASL NA2 - Ospedale di Pozzuoli (NA) - U.O. di Pediatria e U.O. di Medicina di Laboratorio

Uso, igiene e contaminazione di nebulizzatori e distanziatori

Use, cleaning and contamination of nebulizers and aerochambers

Parole chiave: asma, nebulizzatore, spaziatore, contaminazione

Key words: *asthma, nebulizer, device, contamination*

Riassunto. Gli Autori prendono in esame la possibile contaminazione microbiologica dei nebulizzatori e degli spaziatori che vengono adoperati per la terapia e la profilassi dell'asma ed in particolare vengono esaminati la maschera, il tubo e l'ampolla per quanto riguarda i nebulizzatori e la maschera e la parte interna per quanto riguarda i distanziatori. Il 76% dei distanziatori sono risultati sterili contro il 23% dei nebulizzatori. Vengono inoltre esaminati i risultati di un questionario rivolto ai genitori di bambini asmatici da cui risulta la scarsa attenzione alla corretta pulizia e manutenzione degli apparecchi per nebulizzazione e l'uso spesso distorto della terapia inalatoria con alta percentuale di autoprescrizione.

Summary. *The study investigated the bacterial contamination of nebulization equipment as well as devices used for asthma therapy and prophylaxis in children. In particular, analyses were done on the mask, tube, and the mixture vial of the nebulizers.*

Up to 76% of the internal devices resulted uncontaminated, while only 23% of the nebulizers were free from bacterial growth.

In addition, parents of asthmatic children were asked to fill out a questionnaire; the answers revealed little attention to the correct cleaning and maintenance of the nebulizers, non compliance to the nebulization therapy assigned, and frequent occurrence of self prescription.

Corrispondenza: Dott. Saitta Francesco, Via A. Vaccaro n. 20, 80127 Napoli; e-mail fra.saitta@tin.it

La terapia inalatoria, con particolare riferimento a quella aerosolica, riceve sempre maggiore attenzione e prescrizioni da parte del Pediatra (1) anche in virtù e sulla scorta dei suggerimenti delle più recenti Linee Guida sul trattamento dell'asma. Molti dei farmaci utili nel trattamento e nella profilassi delle allergopatie respiratorie sono somministrabili per via inalatoria (beta-2 stimolanti, steroidi topici, cromoni).

I sistemi di erogazione disponibili sono differenti: nebulizzatori pneumatici o ultrasonici, aerosol pressurizzati predosati (cosiddetti spray: pMDI= Pressurized Metered Dose Inhaler) o erogatori in polvere (DPI= Dry Powder Inhaler).

L'efficacia della terapia inalatoria dipende da una serie di variabili che riguardano *in primis* il

paziente, quali soprattutto l'età e la capacità o meno di collaborare.

Mentre infatti la nebulizzazione con un apparecchio aerosolico può essere effettuata a tutte le età, l'impiego degli pMDI nel bambino non collaborante necessita dell'uso contemporaneo (in ogni caso consigliabile anche nel bambino collaborante) di un distanziatore, mentre l'uso di un DPI è del tutto precluso nel bambino più piccolo per ovvi motivi.

Gli apparecchi nebulizzatori pneumatici (2) sono costituiti da un'ampolla nebulizzatrice e da un compressore collegati tra loro da un tubo. Il compressore eroga l'aria necessaria perché all'interno dell'ampolla, per effetto Venturi, si produca la nebulizzazione del farmaco.

Questi apparecchi permettono tempi di erogazione relativamente brevi e consentono una deposizione polmonare di percentuali variabili dal 5 al 10% a seconda che l'età del bambino sia minore o maggiore di 5 anni. Tra gli svantaggi dei nebulizzatori tradizionali c'è il costo elevato, la difficile trasportabilità in quanto necessitano di energia elettrica, la maggiore possibilità di rottura e di inquinamento.

Abbiamo già detto della necessità, per l'impiego dei pMDI nei bambini non collaboranti, degli spaziatori (3) che sono strumenti che si interpongono tra l'erogatore predosato e la bocca del paziente con lo scopo di ridurre i problemi legati alla necessaria coordinazione erogazione-inalazione dai MDI, di aumentare la quantità di farmaco che raggiunge i polmoni e di minimizzare le complicanze che conseguono alla deposizione orofaringea che inevitabilmente si verifica a causa dell'elevata velocità di uscita del farmaco.

Lo spaziatore costituisce in pratica un serbatoio temporaneo di aerosol in cui le particelle rallentano la loro velocità e diminuiscono di volume con il risultato che l'impatto sul faringe viene ad essere ridotto e la frazione respirabile della dose erogata viene ad aumentare.

Uno spaziatore ideale dovrebbe essere di volume relativamente piccolo, facilmente trasportabile, costruito con materiale antistatico, fornito di valvole, facile da utilizzare (montaggio e smontaggio, impugnatura), durevole, di basso costo e adattabile con più tipi di spray. La deposizione polmonare di farmaco è influenzata dal carico elettrostatico delle pareti degli spaziatori di plastica. Un accorgimento per superare l'effetto elettrostatico consiste nel lavare lo spaziatore, immergendolo semplicemente in una soluzione detergente. Se si usa un normale detergente ionico (del tipo di quelli usati per lavare i piatti), lo spaziatore va immerso per pochi minuti in una qualsiasi diluizione e va fatto asciugare da solo per 12-24 ore; in questo modo l'effetto antistatico che si acquisisce sembra durare per più di quattro settimane.

Sia per quanto riguarda il pericolo di contaminazione dei nebulizzatori, sia per quanto riguarda l'attenzione che occorre nella pulizia degli spaziatori, abbiamo voluto soffermarci ad esaminare la situazione batteriologica di questi apparecchi che abbiamo visto assumere un ruolo essenziale nella terapia delle malattie respiratorie.

Molti studi sono stati pubblicati sulla possibile contaminazione degli apparecchi aerosolici usati a domicilio nei pazienti affetti da fibrosi cistica (4, 5) ed è stata dimostrata la trasmissione a pazienti asmatici di batteri contaminanti attraverso i nebulizzatori (6, 7).

Noi abbiamo preso in esame i nebulizzatori e gli spaziatori che vengono comunemente adoperati per la terapia e la profilassi dell'asma da alcuni pazienti che afferiscono comunemente al nostro ambulatorio di fisio-patologia respiratoria pediatrica. Scopo del nostro lavoro è stato quello di identificare la presenza di germi potenzialmente pericolosi in questi apparecchi e nello stesso tempo indagare sulle misure igieniche che vengono comunemente seguite dai genitori nei confronti di tali ausili strumentali (8).

Materiali e metodi

Sono stati presi in esame 30 nebulizzatori a compressore e 30 distanziatori, utilizzati dai pazienti presi in esame da 8-10 mesi: in particolare per i nebulizzatori sono stati esaminati la maschera, l'ampolla ed il tubo, mentre per quanto riguarda il distanziatore sono stati esaminati la maschera e la parte interna. I prelievi sono stati effettuati con l'ausilio di un tampone di cotone sterile, leggermente inumidito con acqua sterile prima dell'uso, strofinato sulle superfici delle mascherine e sulle superfici interne dei distanziatori e delle ampolle. Un millilitro di acqua distillata sterile di lavaggio è stata introdotta all'interno dei tubi del nebulizzatore e raccolta in provette sterili. Tutte le procedure di prelievo sono state eseguite secondo rigide norme di asepsi.

I campioni, inviati al laboratorio di microbiologia, sono stati seminati nei diversi terreni di coltura (agar tsa 5% sangue montone, agar sale mannite, agar mac conkey, agar sabouraud, agar cioccolato) impiegati per la ricerca dei patogeni. I terreni di coltura sono stati incubati in termostato a 35°C per 48 ore in atmosfera aerobia. Dalle colture positive sono state eseguite prove biochimiche di identificazione utilizzando il sistema manuale API (Biomerieux).

A 140 genitori di bambini che afferiscono al nostro ambulatorio (70 che comunemente utilizzano il nebulizzatore e 70 che utilizzano il distanziatore) è stato inoltre sottoposto un questionario sulle ragioni per le quali viene praticata la

terapia inalatoria, sui farmaci utilizzati, sulle norme igieniche seguite nella pulizia di tali apparecchi e sul loro utilizzo nell'ambito dei vari componenti della famiglia.

Risultati

Dei 30 nebulizzatori esaminati solo 7 (23%) sono risultati sterili sia a livello della maschera che dell'ampolla e del tubo, mentre su 30 distanziatori sono risultati sterili 23 (76%) sia per quanto riguarda la maschera che la parte interna.

Nell'esame microbiologico delle varie parti del nebulizzatore sono stati isolati i germi elencati nella *tabella 1*.

Tabella 1 Risultati dell'esame microbiologico delle varie parti del nebulizzatore.

1) Maschera	
- Stafilococchi coagulasi negativi	n. 8
- Stafilococco aureo	n. 4
- Corynebacterium spp	n. 3
- Pseudomonas spp	n. 3
- Acinetobacter spp	n. 1
2) Ampolla	
- Pseudomonas spp	n. 6
- Acinetobacter spp	n. 6
- Acinetobacter lwoffii	n. 1
- Streptococcus spp	n. 4
- Enterobacter cloacae	n. 3
- Corynebacterium spp	n. 2
- Candida spp	n. 1
3) Tubo	
- Candida spp	n. 9
- Rhodotorula rubra	n. 3
- Pseudomonas spp	n. 5
- Stafilococchi coagulasi negativi	n. 5
- Enterobacter cloacae	n. 3

Nell'esame microbiologico delle varie parti del distanziatore sono stati isolati i germi elencati nella *tabella 2*.

Dall'esame del questionario sottoposto all'attenzione dei genitori è risultato che la terapia inalatoria tramite nebulizzatore veniva utilizzata unicamente per la terapia e la profilassi dell'asma soltanto in 10 bambini su 70 (14%), mentre per altri

Tabella 2 Risultati dell'esame microbiologico delle varie parti del distanziatore.

1) Maschera	
- Stafilococchi coagulasi negativi	n. 4
2) Parte interna	
- Stafilococchi coagulasi negativi	n. 3
- Pseudomonas putida/fluorescens	n. 1
- Pseudomonas spp	n. 1
- Klebsiella spp	n. 1
- Enterobacter cloacae	n. 1

8 veniva utilizzata per la terapia del laringospasmo. Nei rimanenti 52 (74%) la terapia inalatoria con nebulizzatore era stata utilizzata, almeno prima del *follow-up* presso il nostro ambulatorio, per il raffreddore, per le mucositi delle prime vie aeree e per la tosse in genere.

Per quanto riguarda le modalità di pulizia dei nebulizzatori 50/70 pulivano unicamente la maschera con una frequenza che va da 1 a 7 giorni, 15/70 pulivano maschera e ampolla con la stessa frequenza e soltanto 5/70 pulivano maschera, ampolla e tubo. In 12/70 lo stesso nebulizzatore veniva adoperato da più componenti della stessa famiglia (in genere veniva scambiato tra due fratelli) ed in questi casi la pulizia della maschera avveniva in 8/12 nel passaggio da un componente familiare all'altro e solo in 4/12 venivano adoperate maschere diverse.

Per quanto riguarda le modalità di pulizia dei distanziatori la frequenza minima di pulizia andava dai 7 giorni (20/70) ai 15 giorni (24/70) o ai 30 giorni (26/70). In nessuno dei casi esaminati il distanziatore veniva utilizzato da più componenti della stessa famiglia e nei 10/70 casi in cui più componenti della stessa famiglia seguivano le stesse modalità di terapia inalatoria, ognuno utilizzava il suo distanziatore.

Grande varietà è inoltre presente per quanto riguarda le modalità di pulizia di questi apparecchi nelle loro rispettive componenti: 44/140 utilizzano acqua calda, 30/140 acqua tiepida, 40/140 acqua fredda e 26/140 utilizzano detergenti tensioattivi. Solo 48/70 fanno asciugare all'aria le varie parti del distanziatore, evitandone la carica elettrostatica che abbiamo visto importante per il corretto utilizzo degli spray.

Conclusioni

Alla luce dei dati esposti risulta che certamente il distanziatore rappresenta, rispetto al nebulizzatore, uno strumento per la terapia inalatoria meno facilmente soggetto a contaminazione e, dato il costo limitato, è più facile che venga utilizzato da un solo componente della famiglia.

Nessuno dei pazienti da noi seguiti ha apparentemente subito conseguenze dalla contaminazione del nebulizzatore o del distanziatore, ma certamente i batteri o i miceti isolati sono potenzialmente pericolosi (7), tenendo altresì conto della elevata frequenza (minimo 2/die) con cui tali apparecchi vengono utilizzati e dell'iperreattività bronchiale di tali soggetti sottoposti a profilassi dell'asma. Tale aspetto è stato anche sottolineato dal lavoro di Levesque e Johnson (6) che parimenti non hanno rilevato conseguenze nei pazienti a seguito della contaminazione degli apparecchi.

Un discorso a parte va fatto sugli usi spesso distorti della terapia inalatoria tramite nebulizzatore, spesso utilizzata per la somministrazione di mucolitici per patologie banali, con alta percentuale di autoprescrizione: alla luce dei nostri risultati e dei potenziali rischi derivanti dall'uso di nebulizzatori potenzialmente contaminati, tali terapie andrebbero certamente riviste ed utilizzate con maggior raziocinio.

Indubbiamente scarsa attenzione viene data dai genitori alla corretta pulizia e manutenzione degli apparecchi per nebulizzazione che addirittura vengono frequentemente usati da più componenti della stessa famiglia e quindi sarebbe auspicabile che le Case Produttrici offerissero maggiori informazioni sulle modalità e frequenza della pulizia di tali apparecchi: ciò è infatti attualmente molto carente nei foglietti illustrativi.

Bibliografia

1. Armenio L. *La terapia inalatoria nelle malattie allergiche: principi generali*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, Anno XIV, Suppl. n.2 Agosto 2000.
2. Di Bernardino L. *Strumenti per la nebulizzazione (nasale e bronchiale)*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, Anno XIV, Suppl. n.2 Agosto 2000.
3. Novembre E, Lombardi E. *Spaziatori e camere di espansione*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, Anno XIV, Suppl. n.2, Agosto 2000.
4. Vassal S, Taamma R, Marty N, et al. *Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis*. Am J Infect Control 2000; 28: 347-351.
5. Jakobsson BM, Onnered AB, Hjelte L, Nystrom B. *Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients*. J Hosp Infect 1997; 36: 201-207.
6. Levesque KA, Johnson CE. *Bacterial contamination of pressurized inhalers*. Drug Intell Clin Pharm 1984; 18: 735-737.
7. Wexler MR, Rhame FS, Blumenthal MN, et al. *Transmission of gram-negative bacilli to asthmatic children via home nebulizers*. Ann Allergy 1991; 66: 267-271.
8. Struycken VH, Tiddens HA, van den Broek ET, et al. *Problems in the use, cleaning and maintenance of nebulization equipment in the home situation*. Ned Tijdschr Geneesk 1996; 140: 654-658.

Questo studio è stato presentato come poster al 57° Congresso della Società Italiana di Pediatria (Venezia, 29 settembre-3 ottobre 2001) e i dati sono stati successivamente ampliati.

Congressi

Congresses

NOVEMBRE 2002

21° Congresso nazionale di Antibioticoterapia in età pediatrica

Milano (MI) 7 - 8 novembre 2002
 Segreteria scientifica:
 Clinica Pediatrica I Università di Milano
 Segreteria organizzativa:
 M.C.A. Events srl
 Tel. 02.34934404
 Fax 02.34934397

20° Simposio Internazionale di Terapia Intensiva Neonatale

Venezia (VE) 7 - 9 novembre 2002
 Segreteria scientifica:
 A Warm
 Tel. 02.63633252
 Fax 02.63745419
 E-mail minoli@networld.it
 Segreteria organizzativa:
 M.C.A. Events Srl
 Tel 02-34934404
 Fax 02-34934397

XXVIII Congresso Società Italiana di Neuropediatria

Martina Franca (TA) 7 - 9 novembre 2002
 Segreteria scientifica:
 U.O. di Nefrologia Pediatrica - Osp. Pediatrico Giovanni XXIII - Bari
 Segreteria organizzativa:
 CIC SUD
 Tel. 080.5043737

7° Convegno pediatrico

Congresso Nazionale di Pediatria Pratica

Firenze (FI) 8 - 9 novembre 2002
 Segreteria scientifica:
 Airone - Giorgio Bartolozzi;
 Paolo Becherucci; Monica Pierattelli
 E-mail segreteriascientifica@airone-team.it.
 Segreteria organizzativa:
 Congress Studio International
 Tel. 02.3196951
 Fax 02 33604939
 E-mail info@congress-studio.it

Paediatric Respiratory and Allergy Meeting

Valencia (Spagna) 21 - 23 novembre 2002
 Segreteria organizzativa:
 Viajes el corte ingles SA division de congresos
 E-mail congresos.valencia@viajeseci.es

Congresso su Insufficienza Respiratoria ed Infezioni

Roma (RM) 25 - 27 novembre 2002
 Segreteria scientifica:
 C. Fassi e C.S. Barbàra
 Clinica Pediatrica Università La Sapienza
 Tel. 06.49970398
 Fax 06.4461987
 E-mail corrado.moretti@tin.it
 Segreteria organizzativa:
 Top Vacanze - Congressi e Meetings
 Tel. 089.797346
 Fax 089.797300
 E-mail congressi@topvacanze.it

DICEMBRE 2002

14° Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Caserta (CE) 13 - 15 dicembre 2002

Segreteria scientifica:

SIPPS Prof. Giuseppe Chiumello;

Dott. Giuseppe Di Mauro

Tel. 081.8901487 - 330/707722

E-mail caserta@fimp.org

Segreteria organizzativa:

Idea Congress Srl

Tel. 06.35402148

Fax 06.35402151

E-mail info@ideacpa.com

The Netherlands

Tel. +31-20-50 40 200

Fax +31-20-50 40 225

E-mail icc2003@cingrex.nl

<http://www.congrex.nl/icc2003>

SETTEMBRE 2003

13th ERS Annual Congress

Vienna (Austria) 27 settembre - 1 ottobre 2003

Segreteria scientifica:

ERS Headquarters

1, boulevard de Grancy,

CH - 1006 Lausanne Switzerland

Tel. +41 21 613 02 02

Fax +41 21 617 28 65

E-mail info@ersnet.org

<http://www.ersnet.org>

MAGGIO 2003

ATS 2003

Seattle, Washington (USA) 16 - 21 maggio 2003

Electronic submission deadline: october 24, 2002

Paper submission deadline: october 17, 2002

<http://www.thoracic.org/ic/ic2003/call4input.asp>

GIUGNO 2003

23rd International Congress of Chemotherapy

Durban (South Africa) 7 - 10 giugno 2003

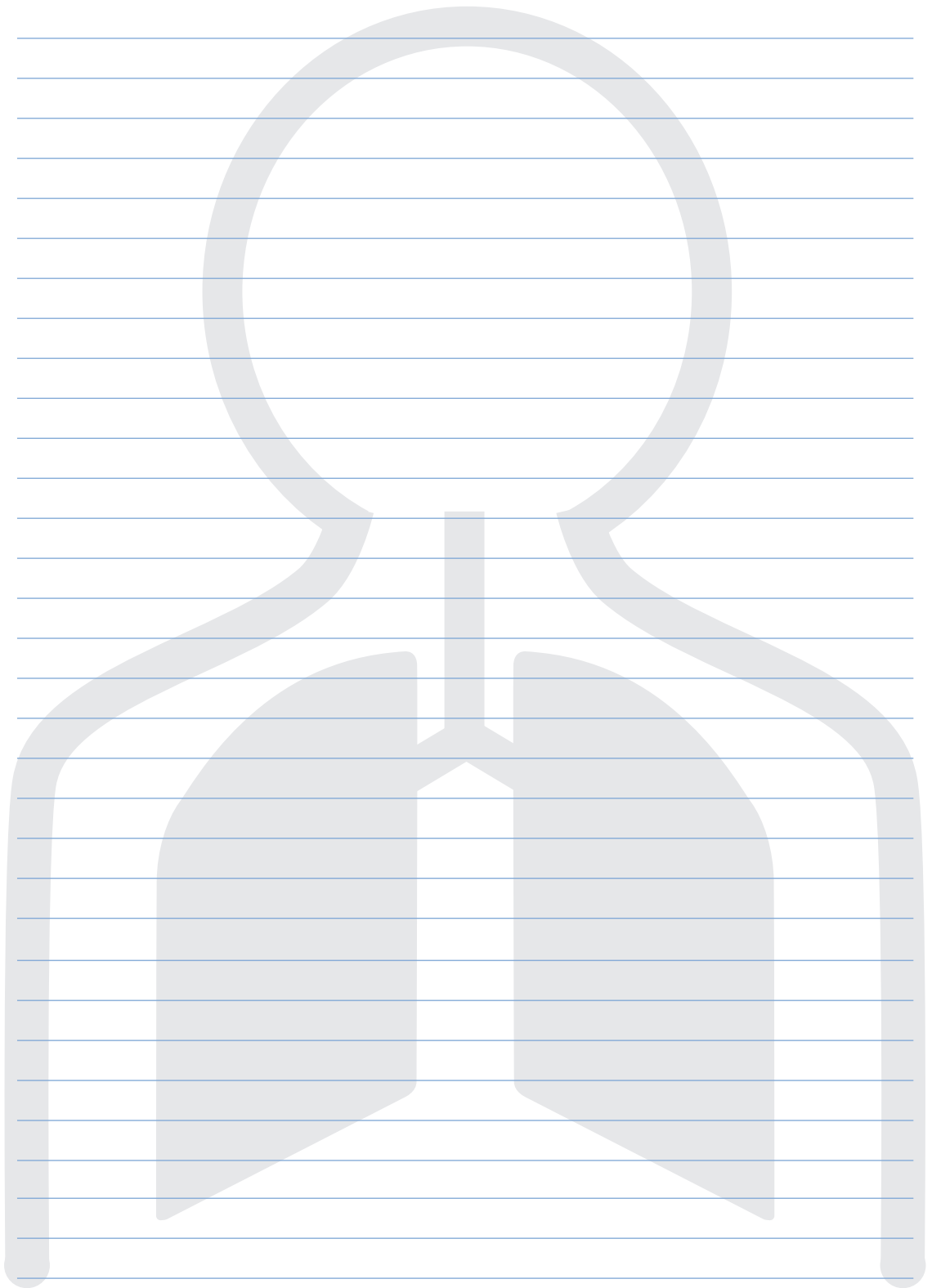
Segreteria organizzativa:

23rd ICC Secretariat

Congrex Holland bv

AJ Ernststraat 595K

1082 LD, Amsterdam





Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, presa visione delle norme statutarie della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili, che si impegna a rispettare e a far rispettare, chiede di essere ammesso quale socio ordinario.

DATI PERSONALI

Cognome e Nome _____

Luogo e data di nascita _____

Domicilio (via/piazza) _____

CAP _____

Città _____

Prov. _____

Regione _____

Sede di lavoro _____

Reparto _____

Indirizzo _____

Recapiti telefonici: Casa _____

Studio _____

Fax _____

Ospedale _____

Cellulare _____

e-mail _____

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

Universitario

Ospedaliero

Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario

Professore Associato

Ricercatore

Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello

Dirigente di 1° Livello

Altro _____

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili a pubblicare i dati anagrafici sopra indicati nell'Annuario SIMRI

Data _____

Firma del Richiedente _____

Quota sociale: € 30,00. Pagamento da effettuarsi su c/c postale n. 45109006 intestato a Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.
Causale versamento: quota SIMRI.

Compilare in stampatello e spedire allegando la copia del versamento a
Rag. Mario Ciocca - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.

**Per informazioni telefonare a: Rag. Mario Ciocca - Tel. 06.4403900 - Fax 06.44250889
e-mail fn41840@flashnet.it**



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

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

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, in inglese;
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purchè scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*Istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, l'*indirizzo* e l'*e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Il manoscritto va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire la uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo una introduzione, descrivere i materiali e i metodi, indagare statisticamente i risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Nelle **ultime pagine** compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purchè di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disc, zip, cd) purchè salvate in uno dei seguenti formati: **tif, jpg, eps** e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benchè con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, **non sono**

utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al.". Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica:

Prof. Angelo Barbato
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
35128 Padova
barbato@pediatria.unipd.it

INFORMAZIONI

Gli estratti sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

"PNEUMOLOGIA PEDIATRICA"
Primula Multimedia S.r.l.
Via C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa

ABBONAMENTI

"PNEUMOLOGIA PEDIATRICA" è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.l.
Via C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa