



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 13, n. 52

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

Novità dal Congresso SIMRI 2013

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Nuove strategie nella gestione <
delle bronchiectasie

Vitamina D, asma, allergie alimentari <
ed infezioni

Che cos'è il remodeling e quanto <
è importante nel bambino con asma

Premi SIMRI 2013 <

L'ecografia toracica in età pediatrica <

In conclusione, il nostro studio suggerisce che nei bambini studiati per sospette OSA, l'analisi della PRV, misurata con la pulsossimetria notturna domiciliare, complementa il MOS per predire la necessità di T&A. La PRV può pertanto rappresentare un parametro utile per guidare le decisioni cliniche in pazienti sottoposti a saturimetria notturna in merito a sospette OSA.

Bibliografia

1. American Academy of Paediatrics. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2002; 109 (4): 704-712.
2. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2012; 130: 576-584.

3. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, et al. *Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea*. Pediatrics 2000; 105 (2): 405-412.
4. Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, et al. *Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry*. Pediatrics 2004; 113 (1 Pt 1): e19-e25.
5. Baharav A, Kotagal S, Rubin BK, et al. *Autonomic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea*. Clin Auton Res 1999; 9: 345-351.
6. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, et al. *Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance*. Pediatrics 2001; 108 (5): 1149-1154.
7. Kwok KL, Yung TC, Ng DK, et al. *Heart Rate Variability in Childhood Obstructive Sleep Apnea*. Pediatr Pulmonol 2011; 46: 205-210.

Metalloproteasi della matrice nell'espettorato, rimodellamento delle vie aeree e funzione respiratoria nella discinesia ciliare primaria

Sputum matrix metalloproteinases, airway remodelling and lung function in primary ciliary dyskinesia

Maria Elisa Di Cicco*, Davide Caramella**, Maria Rita Metelli***, Martina Piras*, Francesca Novelli*, Giuseppe Saggese*, Massimo Pifferi*

* Sezione di Pneumologia ed Allergologia, Unità Ospedaliera Pediatria 1; ** Dipartimento di Radiologia Diagnostica ed Interventistica; *** Unità Ospedaliera Medicina di Laboratorio e Diagnostica Molecolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

e-mail: mariaelisa.dicicco@gmail.com

Introduzione

Nella Discinesia Ciliare Primaria (DCP) l'infiammazione cronica delle vie aeree è caratterizzata da un'eccessiva attività proteolica dovuta al massiccio rilascio di enzimi e di citochine da parte di macrofagi e neutrofilii che porta, nel tempo, al rimodellamento delle vie aeree e del parenchima polmonare che, a loro volta, determinano la progressione della malattia respiratoria. Al danno polmonare

contribuisce l'alterato equilibrio tra degradazione e deposizione della matrice extracellulare (*ExtraCellular Matrix*, ECM) conseguente all'alterato rapporto tra le metalloproteasi della matrice (*Matrix MetalloProteinase*, MMP) e i loro inibitori tissutali (*Tissutal Inhibitor of MetalloProteinase*, TIMP) (Figura 4) [1].

Le MMP sono, infatti, enzimi proteolitici secreti da numerosi tipi cellulari che svolgono molteplici funzioni volte a garantire l'omeostasi tissutale, prendendo parte al rimodellamento dell'ECM, nonché alla proliferazione, migrazione e differenziazione cellulare e al processing delle citochine [2-3]. Per evitare che l'attività delle MMP diventi troppo esuberante e quindi distruttiva, i tessuti dispongono di inibitori specifici (TIMP), i principali dei quali sono TIMP-1 e TIMP-2.

Le MMP sono state ampiamente studiate in varie patologie respiratorie e soprattutto nella Fibrosi Cistica (FC), che si è caratterizzata per la presenza di livelli elevati di tali enzimi nell'espettorato e nel lavaggio broncoalveolare (*BronchoAlveolar Lavage*, BAL) e, in particolare, dell'MMP-8 (una collagenasi) e dell'MMP-9 (una gelatinasi), che rappresentano le MMP maggiormente espresse a livello polmonare, specialmente in corso di flogosi. Nell'FC è stata dimostrata anche una correlazione negativa tra i livelli nell'espettorato di MMP-8 e MMP-9, così come dei rapporti tra queste e i TIMP, con i parametri di funzionalità respiratoria [4-5].

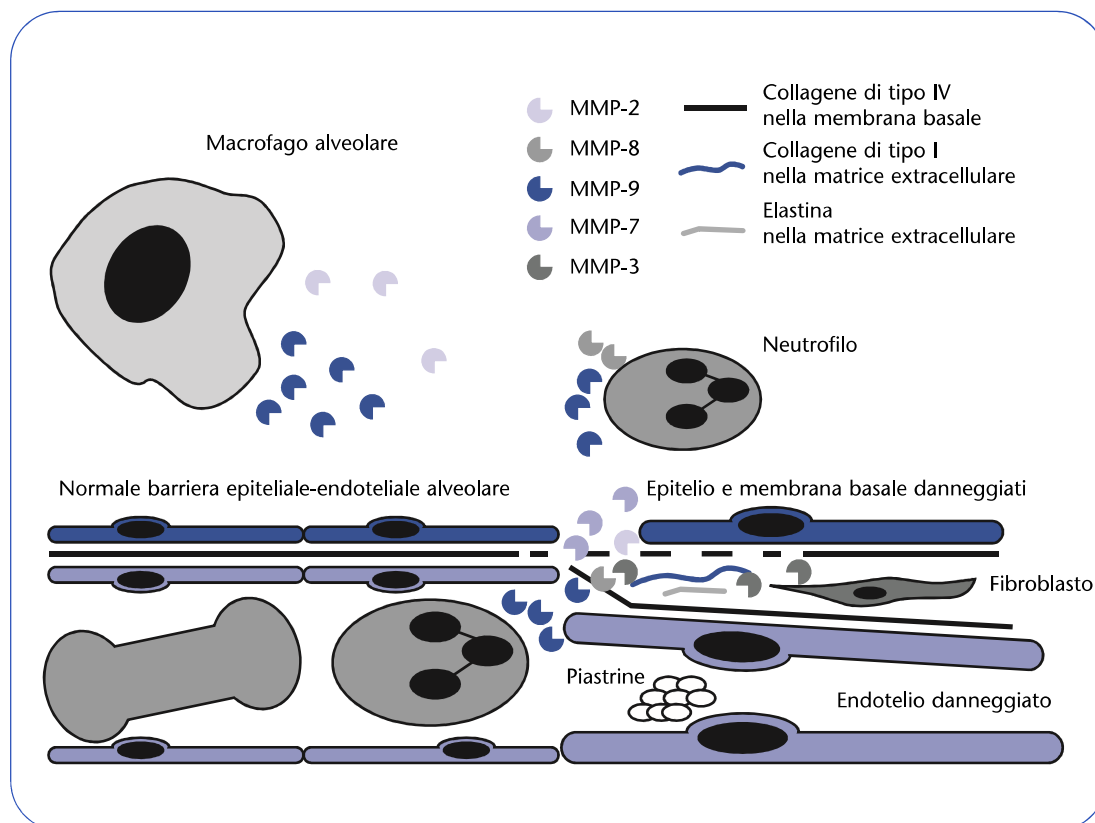


Figura 4 Schema del ruolo delle metalloproteasi della matrice (Matrix MetalloProteinase, MMP) nella patogenesi del danno strutturale a carico delle vie aeree e del parenchima polmonare in corso di flogosi. L'MMP-8 è prodotta e secreta dai neutrofili, mentre l'MMP-9 è secreta sia dai neutrofili che dai macrofagi alveolari. Modificato da [1].

Recentemente, infine, è stato suscitato molto interesse dal possibile ruolo terapeutico dell'inibizione selettiva delle MMP in numerose patologie [6-7]. Nel nostro studio abbiamo voluto valutare se il dosaggio delle MMP e dei TIMP nell'espettorato dei soggetti con DCP possa rappresentare un metodo non invasivo di valutazione del danno polmonare e, quindi, un *marker* utile per il *follow up* di questi pazienti.

Materiali e metodi

In quarantacinque pazienti con DCP (diciannove con *situs viscerum inversus*), di cui venti bambini e venticinque adulti (ventitré femmine e ventidue maschi; età media \pm DS: $25,9 \pm 12,6$ anni, *range* 6-50 anni) sono stati eseguiti all'arruolamento: esame spirometrico, HRCT (*High Resolution Computed Tomography*) del torace, esame colturale dell'espettorato e dosaggio con metodo ELISA di MMP-8, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2 nell'espettorato. Le immagini HRCT sono state valutate per la

presenza e la severità delle lesioni utilizzando il *Bhalla system score* modificato. Successivamente sono state eseguite le correlazioni tra i livelli di MMP e dei loro rapporti con i TIMP con gli *score* HRCT, con i parametri di funzionalità respiratoria e con la presenza di colonizzazioni microbiche delle vie aeree.

Risultati

I livelli di MMP-8 e MMP-9 nell'espettorato sono risultati elevati (mediana \pm IQR: rispettivamente $1464,0 \pm 2022,0$ ng/mL e $4551,0 \pm 6210,0$ ng/mL) analogamente a quanto descritto precedentemente nell'FC [4-5]. I rapporti tra MMP e TIMP sono risultati tutti superiori all'unità, indicando uno sbilanciamento del loro equilibrio a favore delle MMP e, quindi, la presenza di un'attività enzimatica distruttiva.

Per quanto riguarda le correlazioni, MMP-9/TIMP-1 risultava inversamente correlato con il FEV_1 ($p=0,032$; $r=-0,316$) e con l'indice di Tiffeneau

($p=0,030$; $r=-0,319$), che risultava inversamente correlato anche con MMP-9 ($p=0,040$; $r=-0,301$). MMP-8, MMP-8/TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 si correlavano direttamente con la severità delle bronchiec-tasie ($p=0,048$ e $r=0,296$; $p<0,001$ e $r=0,505$; $p=0,031$ e $r=0,326$). MMP-8, MMP-8/TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 risultavano direttamente correlati con la presenza di tappi di muco ($p=0,036$ e $r=0,313$; $p<0,001$ e $r=0,687$; $p=0,001$ e $r=0,465$), che apparivano inversamente correlati, come la presenza di addensamenti e/o atelectasie, con TIMP-1 ($p=0,024$ e $r=-0,335$; $p=0,029$ e $r=-0,326$). MMP-8/TIMP-1 e MMP-9/TIMP-1 erano direttamente correlati con la presenza di ispessimenti peribronchiali ($p=0,004$ e $r=0,422$ $p=0,019$ e $r=0,352$) ed entrambi con la classe di gravità all'HRCT ($p<0,001$ e $r=0,522$; $p=0,023$ e $r=0,342$). Non si osservavano correlazioni con le colonizzazioni batteriche, presenti in trentotto pazienti (84,4%). Per quanto riguarda i parametri spirometrici, le correlazioni si mantenevano invariate anche utilizzando gli z-score.

Conclusioni

I livelli elevati di MMP e dei rapporti MMP/TIMP avvalorano l'ipotesi secondo cui le MMP contribuiscono alla patogenesi del danno a carico delle vie aeree in corso di flogosi neutrofilica nella DCP. Inoltre, le loro correlazioni con i parametri della funzionalità respiratoria e con gli score delle lesioni evidenziate all'HRCT ne indicano il possibile ruolo come *marker* di attività della malattia

e, quando il loro dosaggio venga eseguito in campioni di espettorato, ne suggeriscono l'impiego nel monitoraggio non invasivo dei soggetti affetti.

Bibliografia

1. Davey A, McAuley DF, O'Kane CM. *Matrix metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair*. Eur Respir J 2011; 38: 959-970.
2. Löffek S, Schilling O, Franzke CW. *Series "Matrix metalloproteinases in lung health and disease" - Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance*. Eur Respir J 2011; 38: 191-208.
3. Vignola AM, Paganin F, Capiou L, et al. *Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD*. Eur Respir J 2004; 24: 910-917.
4. Sagel SD, Kapsner RK, Osberg I. *Induced sputum matrix metalloproteinase-9 correlates with lung function and airway inflammation in children with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 224-232.
5. Gaggar A, Hector A, Bratcher PE, et al. *The role of matrix metalloproteinases in cystic fibrosis lung disease*. Eur Respir J 2011; 38: 721-727.
6. Vandenbroucke RE, Dejonckheere E, Libert C. *A therapeutic role for matrix metalloproteinase inhibitors in lung diseases?* Eur Respir J 2011; 38: 1200-1214.
7. Belvisi MG, Bottomley KM. *The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a therapeutic role for inhibitors of MMPs?* Inflamm Res 2003; 52: 95-100.

Approccio metabolomico nella caratterizzazione dei bambini con wheezing ricorrente in età prescolare

Metabolomic approach in the characterization of preschool children with recurrent wheezing

Dania El Mazloum*, Giuseppe Giordano*, Laura Moschino*, Irene Costa*, Michela Maretti*, Matteo Stocchero**, Eugenio Baraldi*, Silvia Carraro*

* Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; ** S-IN Soluzioni Informatiche, Vicenza

e-mail: dania.elmaz@gmail.com

Introduzione

Il bambino che presenta broncospasmo ricorrente (*wheezing*) rappresenta un problema molto comune in età prescolare ed un frequente motivo di richiesta di trattamento per il pediatra; inoltre costituisce una condizione eterogenea la cui prognosi a lungo termine varia dalla risoluzione fino allo sviluppo di asma persistente [1]. Nel tentativo di identificare tra i bambini con *wheezing* ricorrente i veri asmatici, cioè quelli che continuano ad avere broncospasmo dopo l'età di sei anni, sono stati validati degli indici di predizione dello sviluppo di asma, quali il *modified Asthma Predictive Index* (indice predittivo per l'asma modificato, mAPI) [2]. L'analisi metabolomica è un approccio analitico innovativo, basato su metodiche spettroscopiche,