



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatria

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 <

Premi SIMRI 2013

SIMRI awards 2013

Parole chiave: discinesia ciliare primitiva, metabolomica, broncodisplasia, R_{int} , apnea ostruttiva, ecografia toracica, bronchiolite, wheezing, pulse rate, rimodellamento, espettorato

Keywords: primary ciliary dyskinesia, metabolomics, broncodysplasia, R_{int} , obstructive sleep apnea, thoracic ultrasound, bronchiolitis, wheezing, pulse rate, remodeling, sputum

Riassunto. In questa sezione dedicata ai vincitori dei premi del XVII Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) tenutosi a Bolzano dal 19 al 21 settembre 2013 vi presentiamo alcuni interessanti contributi redatti da giovani colleghi provenienti da diversi Centri italiani. Gli argomenti trattati rappresentano una panoramica sugli studi condotti in ambito pediatrico su diversi temi della Broncopneumologia, comprendenti la valutazione dell'approccio metabolomico nella caratterizzazione della broncodisplasia e del wheezing ricorrente, rispettivamente nell'adolescente e nel bambino in età prescolare; gli aspetti clinici e diagnostici della discinesia ciliare con particolare riferimento alle complicanze ed allo studio della funzione respiratoria e di marcatori di rimodellamento; la valutazione della relazione tra sintomi e resistenze respiratorie in età prescolare; le possibilità di applicazione di nuove metodiche diagnostiche ed indicatori funzionali per il miglioramento della gestione della bronchiolite, polmonite e apnee ostruttive nel sonno.

Accettato per la pubblicazione il 5 dicembre 2013.

Sintomi e complicanze correlate all'età di diagnosi nella discinesia ciliare primaria

Symptoms and complications related to time of diagnosis in primary ciliary dyskinesia

Serena Calgaro, Deborah Snijders, Silvia Quartesan, Maria Elisa Di Cicco, Donata Giosi, Michela Silvestri, Ermanno Baldo, Andrea Bon, Luigia Maria Brunetti, Lucia Caminiti, Fabio Cardinale, Salvatore Cazzato, Renato Cutrera, Fernando Maria de Benedictis, Grazia Dinella, Enrico Lombardi, Silvia Montella, Rita Padoan, Gioia Piatti, Vincenzo Ragazzo, Teresa Salerno, Francesco Sperli, Nicola Ullmann, Ahmad Kantar, Angela Maria Cangiotti, Maria Margherita De Santi, Massimo Pifferi, Giovanni Arturo Rossi, Angelo Barbato e la Task-Force SIMRI (Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili)

e-mail: serena.calgaro@email.it

Introduzione

La discinesia ciliare primaria (*Primary Ciliary Dyskinesia*, PCD) è una malattia genetica rara (incidenza stimata 1 : 15.000), caratterizzata da un'alterazione della funzionalità delle cellule dotate di *cilia* con conseguente compromissione della clearance mucociliare e ristagno delle secrezioni

nelle vie aeree. Nel 40-50% dei casi la PCD è associata a *situs inversus* e ad altre forme di eterotassia [1]. Le principali manifestazioni cliniche riguardano l'apparato respiratorio con infezioni ricorrenti a carico delle vie aeree superiori e inferiori, fino allo sviluppo di complicanze gravi quali le bronchiectasie [2]. In presenza della triade *situs inversus*, bronchiectasie e sinusite si configura la sindrome di Kartagener (SK) [3].

La storia naturale di questa malattia è caratterizzata da una progressiva compromissione della funzionalità polmonare, che nel peggiore dei casi può condurre anche al trapianto polmonare [4]. La diagnosi è un processo complesso, che deriva dall'integrazione di più test diagnostici. Attualmente in Letteratura è descritta un'età media alla diagnosi di 5,3 anni (*Figura 1*) [5]. La diagnosi precoce e il conseguente inizio del trattamento sono importanti per prevenire o ritardare il danno polmonare, migliorando la storia clinica di questi pazienti. Ad oggi non esistono protocolli terapeutici dedicati a tale patologia, pertanto nella maggior parte dei casi si utilizzano quelli della fibrosi cistica. L'approccio terapeutico più condiviso consiste nel trattamento precoce ed aggressivo delle infezioni delle vie aeree mediante terapia antibiotica,

associato a strategie volte al drenaggio delle secrezioni [6]. Lo scopo di questo studio è di valutare in una popolazione pediatrica italiana se la presenza di *situs inversus* e il tipo di sintomatologia iniziale siano correlati all'età di diagnosi.

Metodi

Questo studio preliminare si inserisce all'interno di un progetto di studio più ampio tuttora in corso: il Progetto PCD-ITALIA (sito web: www.pcd-italia.it). Si tratta di uno studio multicentrico su una popolazione pediatrica italiana riguardante la PCD. Al progetto aderiscono trentanove Centri Pneumologici Pediatrici italiani sparsi su tutto il territorio nazionale la cui attività viene organizzata da tre Centri Coordinatori (Padova, Pisa e Genova). Tale studio è basato sulla raccolta dei dati tramite una scheda-paziente appositamente creata, che permette di raccogliere le informazioni riguardanti l'età alla diagnosi, i sintomi e i segni clinici, gli esami di laboratorio e strumentali, le indagini di *Imaging*, l'analisi di morfologia e funzionalità delle ciglia, gli esami ultrastrutturali e i vari tipi di trattamento attuati. Tali dati vengono quindi collezionati in un *database* centralizzato e successivamente su di essi viene condotta l'analisi statistica. Lo step successivo del progetto è la creazione di un Registro Nazionale e di una Bio-Bank per la raccolta di campioni ematici da sottoporre ad indagine genetica.

Risultati

Fino ad agosto 2013 sono state raccolte ottantaquattro schede-paziente di bambini affetti da PCD provenienti da tutta Italia. Degli 84 bambini – di cui 39 maschi (46%) e 45 femmine (54%) – 38 presentano *situs inversus* (45%).

L'età di diagnosi è risultata: 0-3 anni in 27 casi (33%), 4-6 anni in 18 (21%), 7-9 anni in 15 (18%), 10-12 anni in 14 (17%), 12-15 anni in 6 (7%) ed infine 16-18 anni in 3 casi (4%). L'età media di diagnosi è 70 mesi, che si abbassa a 60 mesi nei bambini con *situs inversus* rispetto a 82 mesi nei pazienti con *situs solitus* ($p=0,043$).

La presenza di distress respiratorio alla nascita risulta associato ad un'età di diagnosi inferiore a 60 mesi ($p=0,024$). Nei bambini con età di diagnosi maggiore di 60 mesi vi è una maggior prevalenza di bronchiectasie ($p<0,0001$) e di broncopolmoniti ricorrenti ($p=0,006$). L'età media dei bambini

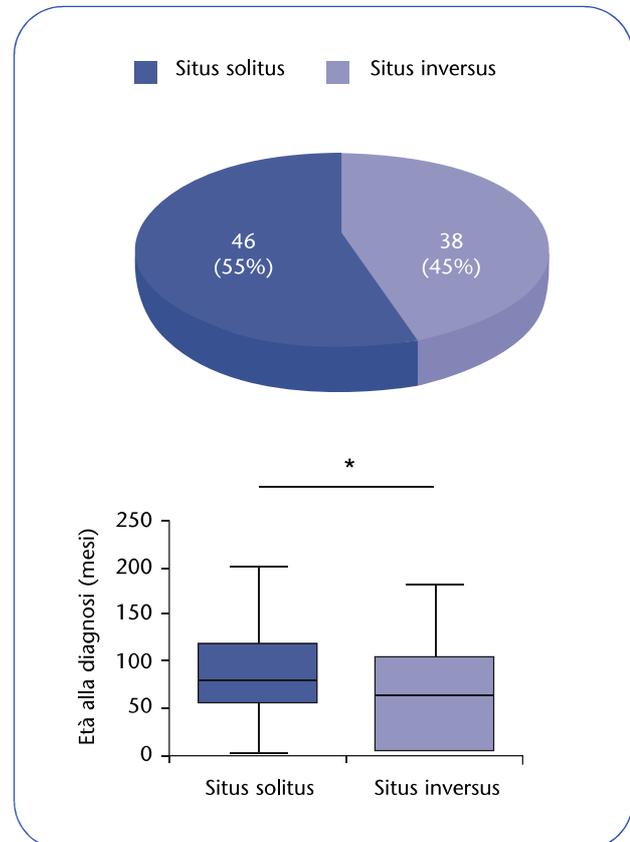


Figura 1 Età alla diagnosi del campione in relazione al *situs inversus*.

con bronchiectasie risulta di $101 \pm 49,7$ mesi rispetto a $41 \pm 20,1$ mesi nei bambini senza di esse.

Discussione

L'età media di diagnosi nel nostro campione dimostra che attualmente in Italia, purtroppo, la PCD viene diagnosticata solo in età scolare, età in cui possono già essere presenti complicanze della malattia come le bronchiectasie. Infatti, nei bambini in cui la diagnosi era stata più tardiva, vi era una maggior prevalenza di bronchiectasie. La presenza di *situs inversus* favorisce notevolmente la diagnosi di PCD: infatti l'età media di diagnosi nei bambini con *situs inversus* è risultata significativamente più bassa rispetto ai bambini con *situs solitus*. Tuttavia anche la presenza di sintomi come distress respiratorio alla nascita e broncopolmoniti ricorrenti dovrebbero suggerire una possibile diagnosi di PCD.

Ringraziamenti

Ricerca co-finanziata dal Ministero della Salute (RF-VEN-2008-1201767)

Bibliografia

1. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. *Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children*. Eur Respir J 2009; 34: 1264-1276.
2. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. *Primary ciliary dyskinesia: current state of the art*. Arch Dis Child 2007; 92: 1136-1140.
3. Afzelius BA. *A human syndrome caused by immotile cilia*. Science 1976; 193: 317-319.
4. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. *Primary ciliary dyskinesia. Diagnostic and phenotypic features*. Am J Resp Crit Care Med 2004; 169: 459-467.
5. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, et al. *Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children*. Eur Respir J 2010; 36: 1248-1258.
6. Knowles MR, Ostrowski LE, Loges NT, et al. *Mutations in SPAG1 cause primary ciliary dyskinesia associated with defective outer and inner dynein arms*. Am J Hum Genet 2013; 93: 711-720.

L'approccio metabolomico nella caratterizzazione del condensato negli adolescenti con displasia broncopolmonare

Metabolomic approach in the characterization of condensate in adolescents with bronchopulmonary dysplasia

Michela Maretta*, Silvia Carraro*, Paola Pirillo*, Matteo Stocchero**, Francesca Tirelli*, Giuseppe Giordano*, Eugenio Baraldi*

* 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: michela.maretti@hotmail.it

Introduzione

La displasia broncopolmonare (*BronchoPulmonary Dysplasia*, BPD) è la principale complicanza respiratoria della prematurità ed è associata con un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo delle vie aeree, che spesso si protrae anche oltre l'età pediatrica [1]. I meccanismi patogenetici, sottostanti questa limitazione persistente del flusso aereo, sono ancora poco conosciuti.

L'approccio metabolomico comporta l'analisi quantitativa complessiva dei metaboliti presenti in un campione biologico e l'identificazione di *pattern* metabolici caratterizzanti specifici gruppi di soggetti [2].

È un approccio analitico innovativo che, non essendo basato su ipotesi *a priori*, ha la potenzialità di indagare condizioni in cui i meccanismi patogenetici non sono completamente noti. Con la metabolomica, infatti, è possibile identificare

nuovi *biomarker*, in relazione ai quali possono essere formulate nuove ipotesi eziopatogenetiche. La metabolomica può essere applicata all'analisi di biofluidi (urine, plasma, condensato, etc.) raccolti in maniera non invasiva o minimamente invasiva; è quindi una tecnica particolarmente adatta all'ambito pediatrico [3].

Nel nostro studio abbiamo utilizzato l'approccio metabolomico per analizzare le caratteristiche biochimico-metaboliche del condensato dell'aria esalata (*Exhaled Breath Condensate*, EBC) [4] di un gruppo di adolescenti ex-broncodisplasiaci.

Metodi

Sono stati arruolati ventuno adolescenti con BPD (età media 14,7 anni) e quindici controlli sani (età media 15,2 anni). Tutti i soggetti hanno eseguito la raccolta dell'EBC [5], la determinazione dell'ossido nitrico esalato (*Fractional Exhaled Nitric Oxide*, FE_{NO}) e una spirometria basale.

I campioni di EBC sono stati analizzati usando l'approccio metabolomico basato sulla spettrometria di massa accoppiata con la cromatografia liquida ad alta performance (*High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*, HPLC-MS).

I dati spettroscopici sono stati elaborati mediante opportuni metodi di analisi statistica multivariata; la consultazione dei *database* METLIN, HMDB e LIPIDMAPS, ha permesso di ipotizzare l'identità dei metaboliti discriminanti, identificando possibili *biomarker*.

Risultati

I dati spettroscopici ottenuti mediante la spettrometria di massa sono stati elaborati applicando la O2PLS-DA (*Orthogonal Projections to Latent Structures-Discriminant Analysis*) [6] che ha consentito