



Pneumologia Pediatrica

Rivista Ufficiale della Società Italiana per
le Malattie Respiratorie Infantili - SIMRI

2/2025

Salute respiratoria in età prescolare: un'opportunità di prevenzione e diagnosi precoce	33
Funzionalità polmonare in età prescolare	35
Inalazione di corpo estraneo in età pediatrica: cosa è cambiato?	38
<i>Wheezing</i> prescolare: le nuove prospettive terapeutiche e il ruolo dei lisati batterici	43
Interstiziopatie polmonari in età pediatrica	49
Una causa insolita di addensamenti polmonari persistenti nel primo anno di vita	58
La scuola dell'infanzia, alleata di genitori e pediatri	62

DIRETTORE SCIENTIFICO

Elisabetta Bignamini (Torino, Italia)

COORDINATRICE COMITATO EDITORIALE

Maria Elisa Di Cicco (Pisa, Italia)

ASSOCIATE EDITORS

Ahmad Kantar (Bergamo, Italia)

Ugo Pradal (Rovereto, Italia)

Rivista ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili - SIMRI



Via G. Quagliariello 27,
80131 Napoli, Italia
Tel. 081 19578490
Fax 081 19578071
segreteria@simri.it
www.simri.it

CHIEF BUSINESS & CONTENT OFFICER

Ludovico Baldessin

EDITORIAL COORDINATOR

Barbara Moret

PUBLISHING EDITOR

Greta Schincaglia

editorialoffice@pneumologiapediatrica.it

SALES

dircom@lswr.it

Ph. 0039 (0)2-88184.404

**EDRA S.p.A.**

via G. Spadolini, 7
20141 Milan, Italy
Ph. 0039 (0)2-88184.1
Fax 0039 (0)2-88184.301
www.edraspa.it

Registrazione del Tribunale di Pisa
n. 12 del 2002

© Copyright 2025 SIMRI
Pubblicato da EDRA S.p.A.

COMITATO EDITORIALE

Carlo De Pieri (Treviso, Italia)

Paolo Del greco (Firenze, Italia)

Paola Di Filippo (Chieti, Italia)

Emanuela Di Palmo (Bologna, Italia)

Valentina Fainardi (Parma, Italia)

Valentina Ferraro (Padova, Italia)

Michele Ghezzi (Milano, Italia)

Angela Klain (Napoli, Italia)

Enrica Mancino (Roma, Italia)

Sara Manti (Messina, Italia)

Giuseppe Marchese (Val Camonica, Italia)

Alessandro Onofri (Roma, Italia)

Paolo Rosso (Torino, Italia)

Laura Tenero (Verona, Italia)

Valentina Tranchino (Bari, Italia)

Alessandro Volpini (Ancona, Italia)

EDITORIALE

Salute respiratoria in età prescolare: un'opportunità di prevenzione e diagnosi precoce

Respiratory health in preschool age: an opportunity for prevention and early diagnosis

Elisabetta Bignamini ^{1,*}, Maria Elisa Di Cicco ^{2,3}

*** CORRISPONDENZA:**

elisabetta.bignamini@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7554-9961>

DOI

10.63304/PneumolPediatr.2025.07

¹ Pneumologo pediatra, Torino, Italia

² Ambulatorio di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italia

³ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia

La salute respiratoria in età prescolare rappresenta un tema cruciale e spesso sottovalutato. Questo numero di Pneumologia Pediatrica pone l'attenzione su argomenti di grande rilevanza clinica, come il *wheezing* ricorrente, le interstiziopatie polmonari e l'inalazione di corpi estranei, che interessano questa particolare fascia di età. Il *wheezing*, o respiro sibilante, è una manifestazione clinica frequente nei bambini/e in età prescolare, con una prevalenza che può raggiungere il 50% nei primi cinque anni di vita. Alcuni bambini/e possono presentare episodi transitori, che si risolvono nel tempo, altri, invece, sviluppare *wheezing* persistente ed iniziare un percorso che li porterà ad una diagnosi di asma bronchiale. È importante che il Pediatria di Famiglia (PdF) padroneggi gli elementi essenziali per affrontare e diagnosticare, in modo corretto, questa patologia (1).

Le interstiziopatie polmonari, invece, rappresentano una miscellanea di situazioni cliniche ed eziopatogenetiche, spesso poco conosciuta PdF, che, invece, dovrebbe essere il primo a sospettarle, in determinate situazioni. Queste patologie possono manifestarsi, infatti, con sintomi quali tachipnea, tosse persistente e intolleranza allo sforzo fisico, proprio nei primi anni di vita. La diagnosi precoce è fondamentale, poiché un intervento tempestivo può migliorare significativamente la qualità della vita del bambino (2).

Anche la prevenzione della inalazione di corpi estranei, può e deve essere portata avanti dal PdF attraverso l'educazione dei genitori e dei caregiver, cui spiegare l'importanza della sorveglianza durante i pasti e il gioco, per esempio, soprattutto nei primi anni di vita (3).

Il filo conduttore di questi contributi è, quindi, l'età prescolare, un periodo della vita in cui il bambino emerge come protagonista attivo del proprio sviluppo. È l'età della scoperta, della conoscenza, della perlustrazione del mondo circostante. Ma è anche il momento in cui alcune patologie respiratorie possono manifestarsi più chiaramente o addirittura insorgere per la prima volta.

Le radici di molti problemi respiratori, così come di quelli emozionali e psicosociali, affondano proprio in questa fase della vita. È il momento in cui si sviluppano abitudini che avranno ripercussioni durature, come la cultura del cibo e dell'attività fisica. A questo proposito, lo studio di Zong *et al.* (4) evidenzia in modo incisivo come la riduzione del tempo trascorso davanti agli schermi e l'incremento delle attività all'aperto possano influire positivamente sulla salute fisica dei bambini in età pre-

PAROLE CHIAVE

Età prescolare; salute respiratoria; diagnosi precoce.

KEY WORDS

Preschool age; respiratory health; early diagnosis.

scolare. L'indagine condotta su quasi 24.000 bambini cinesi ha evidenziato una correlazione tra tempo passato all'aperto, minore rischio di sovrappeso e migliore stato di salute generale.

Dal punto di vista respiratorio, la continuità con le età successive è evidente. Alcuni parametri rilevati tramite oscillometria in età prescolare mostrano correlazioni significative con la spirometria eseguita nelle età successive. Ciò suggerisce che la valutazione precoce della funzione respiratoria possa rappresentare uno stru-

mento prezioso non solo per la diagnosi precoce, ma anche per l'individuazione di fattori di rischio, potenzialmente correggibili (5).

In sintesi, la prevenzione, iniziata nel primo anno di vita, continua con l'età prescolare e, successivamente, pur modificando le sue caratteristiche, per tutta la vita. Promuovere uno stile di vita attivo e monitorare attentamente la salute respiratoria dei più piccoli sono obiettivi essenziali per costruire basi solide per il benessere futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Mattia G, Manchino E, Petrarca L, Conti MG, Frassanito A, Nenna R, et al. Wheezing prescolare: le nuove prospettive terapeutiche e il ruolo dei lisati batterici. *Pneumol Pediatr.* 2025;25(2):43-48. doi: 10.63304/PneumolPediatr.2025.10.
2. Terminiello A, Foti Randazzese S, Migliorati C, Del Greco P. Interstiziopatie polmonari in età pediatrica. *Pneumol Pediatr.* 2025;25(2):49-57. doi: 10.63304/PneumolPediatr.2025.11.
3. Abbate F, Di Cicco ME, Bertolucci G, Maggi CM, Peroni D. Inhalazione di corpo estraneo in età pediatrica: cosa è cambiato? *Pneumol Pediatr.* 2025;25(2):38-42. doi: 10.63304/PneumolPediatr.2025.09.
4. Zong B, Li L, Cui Y, Shi W. Effects of outdoor activity time, screen time, and family socioeconomic status on physical health of preschool children. *Front Public Health.* 2024;12:1434936. doi: 10.3389/fpubh.2024.1434936.
5. Di Filippo P. Funzionalità polmonare in età prescolare. *Pneumol Pediatr.* 2025;25(2):35-37. doi: 10.63304/PneumolPediatr.2025.08.

Funzionalità polmonare in età prescolare

Lung function in preschool children

Paola Di Filippo *

*** CORRISPONDENZA:**

difilippopaola@libero.it

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7336-4292>

DOI

10.63304/PneumolPediatr.2025.08

Centro di Pneumologia Pediatrica,
Università di Chieti, Chieti, Italia

I test di funzionalità polmonare rappresentano una misura oggettiva della salute polmonare e una ridotta funzionalità polmonare in età prescolare è predittiva dello sviluppo di malattie polmonari, incluso l'asma persistente (1, 2). Misurazioni affidabili della funzionalità polmonare sono difficili da ottenere in questa fascia d'età (3), ma negli ultimi anni sono stati sviluppati test più idonei all'età prescolare (2). Le tecniche più frequentemente utilizzate in questa fascia di età sono la spirometria e la misurazione della resistenza e della reattanza respiratoria con l'oscillometria a impulsi (IOS) (1, 2), mentre la pletismografia e il Multiple Breath Washout (MBW, test per misurare l'indice di clearance polmonare LCI), sono utilizzati in pochi centri specializzati (2, 3).

Tra i test di funzionalità polmonare utilizzabili in età prescolare, il test spirometrico è il più comunemente utilizzato e il più ampiamente disponibile. Il tasso di successo aumenta con l'età, con valori pari a 82-85% nei bambini tra 4 e 6 anni (2). Nonostante le difficoltà di esecuzione della espirazione forzata, i dati attuali supportano l'uso clinico della spirometria anche in età prescolare, soprattutto a partire dai 4 anni. La difficoltà di espirare per più di 1 secondo ha suggerito che parametri quali il volume espiratorio forzato in 0,5 e 0,75 secondi e gli indici delle vie aeree più periferiche (per esempio il flusso espiratorio forzato al 50% e al 25-75% della FVC) siano più adatti a questa fascia d'età. Tuttavia, alcuni di questi parametri sono molto variabili perché sforzo-dipendenti e il loro ruolo nel rilevare l'ostruzione delle vie aeree nella pratica clinica è controverso (3).

Per facilitarne l'esecuzione, molto spesso i dispositivi includono programmi che premiano graficamente i tentativi di successo, come spegnere le candeline, gonfiare un palloncino o far cadere dei birilli con una palla da bowling (4).

Soprattutto in contesti di ricerca, è possibile effettuare la spirometria in neonati e lattanti non collaboranti con la tecnica di compressione toraco-addominale rapida durante una sedazione lieve. La compressione toraco-addominale ottenuta da una giacchetta gonfiabile induce una manovra di espirazione forzata durante la quale flussi e volumi possono essere misurati con un pneumotacografo. L'analisi di follow-up su bambini sani di 4 settimane ha dimostrato che le misurazioni ottenute sono predittive dello sviluppo di bronchiolite acuta e respiro sibilante prima dei 2 anni di età e di asma entro i 7 anni (3).

La difficoltà nell'esecuzione di una manovra forzata ha portato alla diffusione di metodi che potessero utilizzare la respirazione corrente, tra cui la tecnica dell'oscillazione forzata con dispositivi detti oscillometria a impulsi (IOS) e la determinazione delle resistenze respiratorie con la tecnica delle interruzioni (Rint). Per i bambini dai 3 ai 5 anni, l'IOS fornisce un metodo semplice e non invasivo e richiede una

PAROLE CHIAVE

Spirometria; oscillometria a impulsi; collaborazione.

KEY WORDS

Spirometry; impulse oscillometry; cooperation.

collaborazione minima (2-4). Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati molti studi che ne dimostrano l'applicabilità nei bambini in età prescolare e hanno reso disponibili i valori di riferimento. L'esame consiste nell'applicazione di un'onda oscillatoria ad alta frequenza nelle vie aeree tramite una maschera facciale, che può quindi essere utilizzata per valutare l'impedenza attraverso le vie aeree. Essendo l'impedenza l'inverso della resistenza (4), è possibile rilevare la resistenza (Rrs) e la reattanza (Xrs) del sistema respiratorio. La resistenza ad alte frequenze (Rrs 20Hz) riflette principalmente la resistenza delle vie aeree superiori, mentre a frequenze più basse (Rrs 5Hz) riflette l'intero sistema respiratorio (2-4).

La patologia delle piccole vie aeree di solito determina una maggiore differenza tra Rrs a 5 e 20 Hz e un cambiamento delle proprietà elastiche del sistema respiratorio, con conseguente riduzione di Xrs e aumento dell'area sotto la parte negativa della curva di reattanza (AX). La risposta ai broncodilatatori può essere utile per distinguere i bambini sani da quelli con wheezing; una riduzione di almeno il 40% del Rrs5 è considerata positiva. Oltre al contesto diagnostico, IOS è stato utilizzato con successo anche in studi clinici che valutano le risposte terapeutiche agli steroidi inalatori in età prescolare. Tuttavia, il suo ruolo nel monitoraggio dei bambini con wheezing in età prescolare non è ancora chiaro. Pochi studi longitudinali hanno valutato la traiettoria del-

la funzionalità polmonare, ma sembra che un'alterazione della Rrs a 5 Hz nei bambini con wheezing sia associata a una bassa funzionalità polmonare, alla necessità di farmaci per l'asma e ai sintomi dell'asma nell'adolescenza. Pertanto, IOS può essere utile nei bambini non in grado di eseguire la spirometria. Tuttavia, i valori di riferimento devono essere validati su popolazioni più ampie e la sua applicabilità nella previsione dell'asma è ancora controversa (3).

Rint misura la resistenza del sistema respiratorio richiedendo una cooperazione minima. La tecnica prevede un'improvvisa interruzione del flusso durante la respirazione corrente, consentendo l'equilibrio tra pressione alveolare e pressione orale, permettendo così di stimare la pressione alveolare. Sono stati utilizzati diversi metodi per eseguire il test, rendendo difficile il confronto dei risultati, evidenziando così la necessità di standardizzazione del test. Inoltre, sono ancora necessarie ricerche per determinare il miglior algoritmo per calcolare la pressione alla bocca durante l'occlusione e il valore di cut-off post-broncodilatatore deve essere stabilito (2). La pletismografia viene eseguita durante la respirazione corrente e quindi richiede meno collaborazione e può essere condotta nei bambini a partire dai 3 anni. La pletismografia consente di valutare la resistenza specifica delle vie aeree (sRaw), la capacità funzionale residua (FRC) e volumi polmonari come la capacità polmonare totale (TLC) e il volume residuo (VR) come indice di

Tabella 1. Overview dei principali test di funzionalità respiratoria in età prescolare.

	Parametri ottenuti	Età	Collaborazione richiesta	Vantaggi	Svantaggi
Spirometria	FEV ₁ FVC FEF ₂₅₋₇₅	>4	Capacità a eseguire manovra di espirazione forzata	Ampiamente disponibile Linee guida e valori di riferimenti ampiamente validati	Parametri molto variabili perché sforzo-dipendenti Non consente una valutazione sensibile delle piccole vie aeree
IOS	Rrs Xrs AX	3-5	Minima	Facilmente eseguibile Buona sensibilità nell'identificare compromissione delle vie aeree periferiche	Valori di riferimento da validare su ampia scala
Rint	Resistenza vie aeree	2-5	Minima	Facilmente eseguibile	Scarsa standardizzazione
Pletismografia	sRaw FRC TLC VR	>3	Moderata	Consente di ottenere volumi polmonari statici e resistenze delle vie aeree	Scarsa accessibilità

FEV1= Forced Expiratory Volume in the 1st second; FVC = Forced Vital Capacity; FEF25-75 = Forced Mid-expiratory Flow; IOS = Impulse Oscillometry; Rrs = resistance; Xrs = reactance; Rint = Interrupter Resistance; sRaw = specific airway resistance; FRC = Functional Residual Capacity; TLC = Total Lung Capacity; VR = Residual Volume.

intrappolamento aereo. Un aumento delle sRaw è stato dimostrato nei bambini in età prescolare con *wheezing* rispetto ai bambini sani. Inoltre, studi longitudinali hanno documentato un aumento di sRaw nei bambini in età prescolare con *wheezing* che successivamente sviluppano asma persistente. Pertanto, la pletismografia può essere utile sopra i 3 anni per valutare la funzionalità respiratoria, ma questa tecnica non è facilmente accessibile. Inoltre, mancano studi clinici randomizzati e controllati che ne dimostrino l'utilità predittiva e di monitoraggio dell'asma (3).

Per quanto riguarda il MBW test, questo viene utilizzato per valutare l'omogeneità della ventilazione e risulta più sensibile della spirometria per la rilevazione della malattia delle vie aeree periferiche, risultando utile, ad esempio, nei bambini con fibrosi cistica e discinesia ciliare primaria (2), ma la scarsità di studi prospettici non permette di dimostrarne l'utilità nel monitoraggio dell'asma nei bambini in età prescolare (3).

Al di là del tipo di test disponibile, recentemente, Gheorghiu *et al.* (5) hanno sottolineato l'importanza di strategie a misura di bambino per migliorare l'accuratezza dei test.

za dei test e l'esperienza complessiva per i bambini e i caregiver. Innanzitutto, è importante creare un ambiente invitante ma non eccessivamente stimolante ed evitare che il test sia eseguito dopo un evento traumatico (per es. prelievo ematico) che ridurrebbe la propensione del bambino a impegnarsi. È indispensabile inoltre fornire le istruzioni con calma e con un linguaggio adeguato. Incorporare la gamification e il rinforzo positivo nell'esecuzione del test può aumentare la cooperazione del bambino. Ad esempio, l'utilizzo di giochi di simulazione digitali o di narrazioni familiari come "Il lupo e i tre porcellini" incoraggia i bambini a soffiare nei dispositivi, mentre il rinforzo positivo mantiene la motivazione e garantisce prestazioni ottimali durante l'intera prova. Concludendo, tra i test di funzionalità polmonare disponibili per l'età prescolare la spirometria risulta il più accessibile e IOS il più fattibile. È importante validare i valori di riferimento della IOS su popolazioni più ampie e condurre ampi studi longitudinali per meglio comprendere il ruolo predittivo dell'alterata funzionalità polmonare nei primi anni di vita sul successivo sviluppo di asma.

BIBLIOGRAFIA

1. Makrinioti H, Fainardi V, Bonnelykke K, Custovic A, Cicutto L, Coleman C, et al. European Respiratory Society statement on preschool wheezing disorders: updated definitions, knowledge gaps and proposed future research directions. *Eur Respir J* 2024;64:2400624. doi: 10.1183/13993003.00624-2024.
2. Chaya S, Zar HJ, Gray DM. Lung Function in Preschool Children in Low and Middle Income Countries: An Under-Represented Potential Tool to Strengthen Child Health. *Front Pediatr* 2022;10:908607. doi: 10.3389/fped.2022.908607.
3. Elenius V, Chawes B, Malmberg PL, Adamiec A, Ruszcyński M, Feleszko W, et al; EAACI Preschool Wheeze Task Force for Diagnostics of Preschool Wheeze. Lung function testing and inflammation markers for wheezing preschool children: A systematic review for the EAACI Clinical Practice Recommendations on Diagnostics of Preschool Wheeze. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(3):501-13. doi: 10.1111/pai.13418.
4. Dinwiddie R. Lung function testing in pre-school children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38(4):213-6. doi: 10.1016/j.aller.2010.01.002.
5. Gheorghiu RM, Stan IV. Reflections of a paediatric pulmonologist: strategies for optimising lung function tests in preschool children. *Breathe* 2025;21:240178 doi: 10.1183/20734735.0178-2024.

REVISIONE

Inalazione di corpo estraneo in età pediatrica: cosa è cambiato?

Foreign body aspiration in Pediatrics: what's new?

Federica **Abbate**^{1,*}, Maria Elisa **Di Cicco**^{2,3}, Giulia **Bertolucci**^{2,3},
Claudia Maria **Maggi**¹, Diego **Peroni**^{2,3}

* CORRISPONDENZA:

fede.abbate02@gmail.com

DOI

10.63304/PneumolPediatr.2025.09

¹ U.O. Pediatria, Azienda Usl Nordovest Presidio Ospedaliero di Pontedera, Pontedera, Italia

² Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia

³ U.O Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italia

RIASSUNTO

L'inalazione di corpo estraneo (ICE) è una condizione comune e pericolosa nei bambini, soprattutto sotto i 5 anni, a causa delle loro caratteristiche anatomiche e comportamentali che aumentano il rischio di ostruzione delle vie aeree. Gli oggetti inalati più frequentemente sono alimenti (soprattutto frutta secca), monete, batterie e giocattoli. I sintomi variano in base alla sede dell'ostruzione e possono includere tosse, dispnea, stridore e *wheezing*. La diagnosi si basa su clinica, RX torace, e broncoscopia, che rappresenta anche il trattamento di riferimento. In caso di ostruzione completa, si devono eseguire manovre di primo soccorso appropriate all'età. Alcuni oggetti (come batterie, taglienti, palloncini) richiedono un intervento urgente per il rischio di complicanze gravi. Dopo la rimozione, si può considerare una terapia medica per ridurre l'infiammazione e prevenire infezioni. L'educazione dei genitori e dei caregiver è fondamentale per prevenire questi eventi.

ABSTRACT

Foreign body inhalation (FBI) is a common and dangerous condition in children, especially under 5 years of age, due to their anatomical and behavioral characteristics that increase the risk of airway obstruction. The most frequently inhaled objects are foods (especially dried fruit), coins, batteries, and toys. Symptoms vary based on the site of obstruction and may include cough, dyspnea, stridor, and wheezing. Diagnosis is based on clinical findings, chest x-ray, and bronchoscopy, which is also the reference treatment. In case of complete obstruction, age-appropriate first aid procedures should be performed. Some objects (such as batteries, sharps, balloons) require urgent intervention due to the risk of serious complications. After removal, medical therapy may be considered to reduce inflammation and prevent infections. Education of parents and caregivers is essential to prevent these events.

PAROLE CHIAVE

Inalazione; corpo estraneo; pediatria; broncoscopia; prevenzione.

INTRODUZIONE

L'inalazione di corpo estraneo (ICE) rappresenta un problema sempre attuale in pediatria, che contribuisce ad aumentare il rischio di sequele e la spesa sanitaria soprattutto in età prescolare. I bambini piccoli risultano infatti maggiormente a rischio a causa delle loro caratteristiche anatomiche e comportamentali.

KEY WORDS

Aspiration; foreign body; pediatrics; bronchoscopy; prevention.

L'obiettivo di questa revisione è fornire un aggiornamento sulle evidenze più recenti riguardanti epidemiologia, clinica, diagnosi, trattamento e prevenzione dell'ICE.

EPIDEMIOLOGIA

A maggior rischio di ICE sono soprattutto i bambini al di sotto dei 5 anni (circa il 98% dei casi, di cui l'80% prima dei 3 anni), con un'incidenza di circa 30 bambini/100000 abitanti, con un picco di incidenza all'età di 1-2 anni. Il sesso maschile generalmente è più coinvolto di quello femminile. L'ICE si posiziona al 4° posto tra le cause di mortalità accidentale per bambini con meno di 3 anni e al 3° posto per i bambini di età inferiore a 1 anno (1). La popolazione pediatrica risulta maggiormente a rischio di ICE poiché, rispetto agli adulti, i bambini presentano un'anatomia e abitudini comportamentali peculiari: le loro diramazioni bronchiali hanno un diametro minore, con incompleto sviluppo dei canali collaterali e resistenze maggiori, che li rendono più suscettibili di andare incontro ad ostruzioni più severe, anche in confronto al bambino più grande. Inoltre, lo sviluppo dentale incompleto (assenza dei molari, che compaiono fra il 2° e 3° anno di vita), la difficoltà di coordinare la deglutizione, l'incapacità di distinguere il materiale edibile dal non edibile, la loro tendenza alla ipermobilità e la facile distraibilità durante i pasti li pongono maggior-

mente a rischio di inalazione, soprattutto perché spesso giocano mentre mangiano (2, 3).

Storicamente l'ICE veniva considerata come un evento accidentale, ma in realtà si tratta di eventi prevedibili e prevenibili.

OGGETTI PIÙ COMUNEMENTE INALATI

In letteratura esiste un *bias* in quanto sono riportati esclusivamente i casi di inalazione che hanno necessitato di un intervento medico, talvolta con conseguenze cliniche severe. Fra gli oggetti più comunemente inalati ritroviamo gli alimenti (soprattutto frutta a guscio e semi), seguiti dalle monete, le batterie, i magneti, le spugne, i giocattoli e i palloncini (Tabella 1). Generalmente i corpi estranei di natura organica vengono inalati più frequentemente (circa 80%) rispetto a quelli inorganici (20%) (3, 4). Queste prevalenze si registrano anche in Italia, in cui i prodotti organici risultano la causa più frequente di inalazione (5).

In una review sistematica del 2023, Lorenzoni *et al.* mostrano come fra gli oggetti inorganici più frequentemente inalati vi siano le batterie a bottone, seguite dai giocattoli (2).

Esistono anche differenze fra i Paesi economicamente più sviluppati e quelli in via di sviluppo: i magneti e i giocattoli vengono più frequentemente inalati nei Paesi più

Tabella 1. Esempi dei corpi estranei organici e inorganici più frequentemente inalati in età pediatrica.

Tipo di Corpo Estraneo	Categoria	Esempi Comuni
Organici	Alimenti	Arachidi, nocciole, semi di girasole, pezzi di mela o carota cruda, chicchi d'uva
	Vegetali non alimentari	Foglie secche, frammenti di erba o paglia
	Altro	Pezzetti di carta, piccoli residui vegetali
Inorganici	Plastica	Parti di giochi, palline, tappi di penna, bottoni
	Metallo	Viti, chiodini, monete, perline metalliche
	Gomma	Pezzi di palloncini, gomme da masticare (soprattutto se ingerite per gioco)
	Altro	Piccoli sassolini, pezzi di vetro o ceramica (più rari ma possibili)

sviluppati, mentre le spugne, batterie e schiume vengono inalati maggiormente nei Paesi in via di sviluppo (4).

QUADRO CLINICO

Dal punto di vista clinico, durante la fase di inalazione il bambino manifesta tosse incessante, segni di soffocamento, stridore, *wheezing*, dispnea acuta e successivamente può comparire letargia. Si tratta di meccanismi riflessi che entrano in atto per proteggere le vie aeree inferiori. All'esame obiettivo è possibile riscontrare una diminuzione dell'ingresso d'aria in un polmone e/o *wheezing* monolaterale; talvolta, però, i reperti patologici possono essere incostanti e modificarsi nel tempo e/o con i cambiamenti di posizione, o addirittura risultare assenti. La sintomatologia, inoltre, può variare anche in base alle dimensioni e alla sede dell'albero respiratorio in cui va a posizionarsi il corpo estraneo:

- **Sopraglottica:** tosse, dispnea, scialorrea e cambiamento del timbro di voce;
- **Laringea:** stridore, tosse, cambiamenti di voce, dispnea severa;
- **Trachea extratoracica:** stridore inspiratorio e ronchi inspiratori;
- **Trachea intratoracica:** *wheezing* espiratorio e ronchi inspiratori.

Si tratta comunque di segni clinici aspecifici, comuni anche ad altre patologie pediatriche e, in caso di inalazio-

ne di CE non testimoniata da adulti, ciò può far ritardare la diagnosi. Il ritardo diagnostico e terapeutico dell'I-CE può essere associato a un maggior rischio di complicanze (es, polmonite, ascesso polmonare e fistole) che possono richiedere trattamento chirurgico.

L'ostruzione delle vie aeree può essere completa o parziale. In caso di ostruzione completa dei tratti più prossimali si ha un rischio di soffocamento acuto, cianosi, fino ad arrivare al decesso (6). Nel caso di inalazione di oggetti di diametro inferiore rispetto a quello delle vie aeree superiori, essi tendono a localizzarsi più frequentemente nel bronco destro, probabilmente per il suo orientamento più verticale rispetto al bronco di sinistra (7, 8).

DIAGNOSI

Dal punto di vista diagnostico, oltre alla clinica, ci si può avvalere dell'ausilio della radiografia del torace, anche se con alcuni limiti: solo il 10% dei CE inalati risulta radiopaco; nel 20% dei casi la radiografia può essere normale nelle prime 24h; inoltre, l'RX del torace ha una sensibilità del 60-85%, ma una specificità minore (32-68%). Esistono comunque dei segni indiretti (Figura 1) che possono suggerire la presenza di un CE: aree di atelettasie, air trapping, addensamenti polmonari, segni di iperinsufflazione monolaterale, enfisema ostruttivo o deviazione del mediastino (9, 10).

L'RX del torace andrebbe eseguito in fase espiratoria per ottenere maggiori informazioni: spesso, però, è dif-

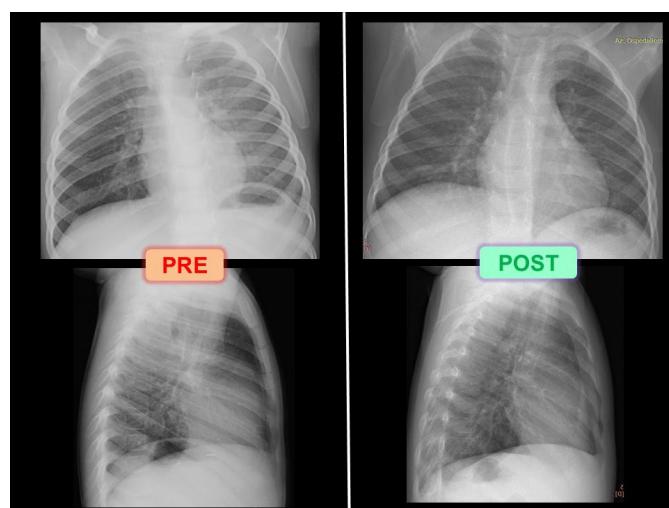


Figura 1. Immagini radiografiche del torace di bambino di 2 anni con storia di inalazione di frammento di noce posizionatosi nel bronco principale destro causandone l'ostruzione incompleta. Prima della rimozione del corpo estraneo si osserva iperespansione dell'emitorace destro con latero-deviazione del profilo cardio-mediastinico verso sinistra e riduzione della normale trasparenza del polmone sinistro (immagini a sinistra). Il corpo estraneo causava infatti iperinsufflazione del polmone destro con meccanismo a valvola. A qualche giorno dalla rimozione del corpo estraneo la radiografia risulta nella norma (immagini a destra).

ficile ottenere la collaborazione dei bambini più piccoli, per cui in questo caso si può ricorrere alle acquisizioni in decubito laterale, anche se tale metodica non ha mostrato franchi vantaggi diagnostici aggiuntivi (11). La broncoscopia rigida rappresenta ancora oggi il *gold standard* sia per la diagnosi che per il trattamento dell'ICE, seppur con alcuni rischi (edema delle vie aeree, sanguinamento, broncospasmo e rischi inerenti all'anestesia generale). Recenti studi hanno confermato come anche la TC *low dose* possa essere d'aiuto a ridurre le broncoscopie rigide non necessarie, in particolare nei casi in cui il sospetto clinico di inalazione è molto basso. Ovviamente, però, la TC non può sostituire la broncoscopia soprattutto nei casi in cui la storia clinica e i sintomi sono particolarmente suggestivi per inalazione (12). L'ecografia del torace ricopre invece un ruolo limitato nella diagnosi di ICE, anche se può essere utile per identificare aree di atelectasia (8).

GESTIONE CLINICA

Per quanto riguarda la gestione clinica, in caso di inalazione con ostruzione completa delle vie aeree (cianosi, distress respiratorio e incapacità di parlare o emettere suoni) nel paziente cosciente sarebbe indicato eseguire 5 pacche intercostali e 5 compressioni toraciche nei bambini di età inferiore a 1 anno, mentre bisognerebbe eseguire la manovra di Heimlich sopra l'anno. In caso di ostruzione parziale delle vie aeree (tosse improvvisa, conati di vomito o dispnea), le manovre di primo soccorso andrebbero evitate a meno che non insorgano segni di ostruzione completa. In entrambi i casi bisognerebbe evitare di inserire le dita in bocca nel tentativo di ri-

muovere il corpo estraneo e andrebbero, invece, contattati tempestivamente i soccorsi (13).

In caso di inalazione di batterie, arachidi o oggetti taglienti è importante eseguire una valutazione chirurgica urgente: le batterie possono, infatti, erodere la mucosa respiratoria fino a causare una perforazione entro 2 ore dall'inalazione/ingestione; le arachidi rilasciano oli che inducono infiammazione della mucosa bronchiale; i taglienti, invece, possono causare perforazione e migrare alle strutture circostanti, estendendo i danni (13).

TERAPIA

La rimozione endoscopica è il *gold standard* terapeutico e si può eseguire con broncoscopia rigida o flessibile, dopo aver posizionato una maschera laringea o un tubo endotracheale per mettere in sicurezza le vie aeree. La broncoscopia rigida permette una migliore visione endoscopica e più ampio campo di lavoro, assicurando il controllo della ventilazione, ma è necessario eseguirla in anestesia generale, richiede un training adeguato e rischia di arrecare lesioni ai denti e/o alla laringe (**Figura 2**). La broncoscopia flessibile, invece, si può eseguire in anestesia locale o semplice sedazione, permette di visionare più agevolmente le vie aeree più periferiche, ma di contro ha un campo di lavoro più limitato, peggiore visione endoscopica e non garantisce il controllo della ventilazione.

Dopo la rimozione del corpo estraneo sarebbe consigliato eseguire un breve ciclo di antibiotici, corticosteroidi e broncodilatatori nel caso in cui si riscontri materiale purulento endobronchiale o segni di infiammazione della mucosa respiratoria (9, 14).

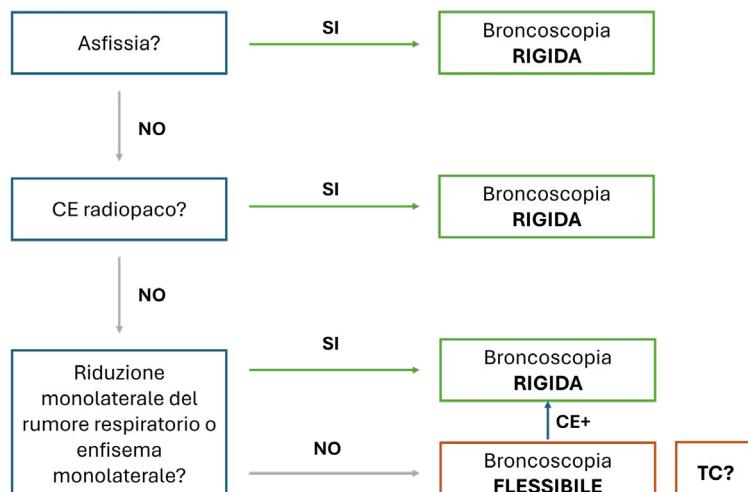


Figura 2. Algoritmo diagnostico-terapeutico in caso di inalazione di corpo estraneo.

PREVENZIONE

L'introduzione di campagne di salute pubblica e di sensibilizzazione, volte ad incrementare la consapevolezza della popolazione riguardo questo fenomeno, e l'emissione di normative sui prodotti per l'infanzia hanno permesso di ridurre l'incidenza di questo fenomeno (15). L'educazione dei genitori e dei caregiver è fondamentale per prevenire questi eventi.

CONCLUSIONI

In conclusione, l'inalazione di corpi estranei rappresenta un'emergenza pediatrica rilevante, ma potenzialmente prevenibile. Il riconoscimento tempestivo dei sintomi, una diagnosi accurata e un intervento rapido sono fondamentali per ridurre il rischio di complicanze gravi. La prevenzione, attraverso l'educazione dei genitori e l'adozione di norme di sicurezza, gioca un ruolo cruciale nel limitare l'incidenza di questi eventi.

CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

Conflitto di interessi e finanziamenti

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse e di non aver ricevuto finanziamenti o fondi per la stesura del lavoro.

Contributo degli autori

Tutti gli autori hanno partecipato alla stesura e alla revisione del manoscritto.

Disponibilità dei dati pubblicati

I dati a supporto dei risultati di questo studio sono disponibili all'interno dell'articolo.

Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Il manoscritto è originale e scientificamente integro, e non sussistono elementi di plagio.

BIBLIOGRAFIA

1. Ekim A, Altun A. Foreign body aspirations in childhood: A retrospective review. *J Pediatr Nurs.* 2023;72:e174-e178. doi:10.1016/j.pedn.2023.06.025.
2. Lorenzoni G, Vertuani M, Basso V, Rescigno P, Ocagli H, Gregori D. Characterization of Non-Food Foreign Bodies Aspirated by Children: A Systematic Review of the Literature. *Children.* 2023;10(10). doi:10.3390/children10101709.
3. Wu Y, Zhang X, Lin Z, et al. Changes in the global burden of foreign body aspiration among under-5 children from 1990 to 2019. *Front Pediatr.* 2023;11. doi:10.3389/fped.2023.1235308.
4. Foltran F, Ballali S, Rodriguez H, et al. Inhaled foreign bodies in children: A global perspective on their epidemiological, clinical, and preventive aspects. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(4):344-351. doi:10.1002/ppul.22701.
5. Midulla F, Guidi R, Barbato A, Capoccacia P, Forenza N, De Benedictis FM. Foreign body aspiration in children. *Pediatr Pulmonol.* 2005;47(2):123-9. doi:10.1002/ppul.20239.
6. Lima JAB, Fischer GB. Foreign body aspiration in children. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3(4):303-7. doi:10.1016/S1526-0542(02)00265-8.
7. Parvar SY, Sarasyabi MS, Moslehi MA, et al. The characteristics of foreign bodies aspirated by children across different continents: A comparative review. *Pediatr Pulmonol.* 2023;58(2):408-24. doi:10.1002/ppul.26242.
8. D'addio E, Palma PL, Di Sessa A, Guarino S, Marzulli P, Apicella A. Foreign Body Aspiration in Children—Diagnostic Clues through a Clinical Case. *Pediatr Rep.* 2022;14(1):81-5. doi:10.3390/pediatric14010012.
9. Baharloo F. Tracheobronchial Foreign Bodies: presentation and management in children and adults. *CHEST Journal.* 1999;115(5):1357. doi:10.1378/chest.115.5.1357.
10. Truong B, Luu K. Diagnostic clues for the identification of pediatric foreign body aspirations and consideration of novel imaging techniques. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery.* 2023;44(4). doi:10.1016/j.amjoto.2023.103919.
11. Laya BF, Restrepo R, Lee EY. Practical Imaging Evaluation of Foreign Bodies in Children: An Update. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(4):845-67. doi:10.1016/j.rcl.2017.02.012.
12. El Khoury P, Makhoul M, El Hadi C, Haber C, Rassi S. CT Scan in Children Suspected of Foreign Body Aspiration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery.* 2024;170(1):1-12. doi:10.1002/ohn.433.
13. Hutchinson KA, Turkdogan S, H.P. Nguyen L. Foreign body aspiration in children. *CMAJ Canadian Medical Association Journal.* 2023;195(9):E333. doi:10.1503/cmaj.221393.
14. Zur KB, Litman RS. Pediatric airway foreign body retrieval: Surgical and anesthetic perspectives. *Paediatr Anaesth.* 2009;19(SUPPL. 1):109-117. doi:10.1111/j.1460-9592.2009.03006.x.
15. Slapak I, Passali FM, Passali GC, et al. Non food foreign body injuries. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(SUPPL. 1). doi:10.1016/j.ijporl.2012.02.006.

REVISIONE

Wheezing prescolare: le nuove prospettive terapeutiche e il ruolo dei lisati batterici

Preschool wheezing: new therapeutic strategies and the role of bacterial lysate

Greta Di Mattia ^{1,2,*}, Enrica Mancino ^{1,*}, Laura Petrarca ¹, Maria Giulia Conti ¹, Antonella Frassanito ¹, Raffaella Nenna ¹, Fabio Midulla ¹

*** CORRISPONDENZA:**

greta.di.mattia@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5621-2713>

DOI

10.63304/PneumolPediatr.2025.10

¹ Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Università di Roma "Sapienza", Roma, Italia

² Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università di Roma "Sapienza", Roma, Italia

RIASSUNTO

In questa revisione esaminiamo i meccanismi d'azione e le evidenze a sostegno dell'utilizzo dei lisati batterici orali nei pazienti con *wheezing* prescolare, in considerazione della mancanza di efficacia delle attuali strategie terapeutiche nei pazienti non caratterizzati da un'infiammazione eosinofilica. Proponiamo un possibile approccio terapeutico differenziato, in base alla fenotipizzazione dei pazienti.

ABSTRACT

In this review we summarise the mechanisms of action and the evidence sustaining the use of oral bacterial lysate in children with preschool wheezing, since the present therapeutic strategies are often not effective in patients with non-eosinophilic inflammation. We also propose a differential therapeutic approach, based on the phenotype of the patient.

INTRODUZIONE

Il *wheezing* prescolare rappresenta una delle patologie respiratorie più frequenti in età pediatrica, interessando circa il 50% dei bambini entro i primi cinque anni di vita (1). Si manifesta con sibili respiratori, prevalentemente in fase espiratoria, causati dal passaggio dell'aria attraverso vie aeree ristrette o infiammate, che possono essere accompagnati da altri sintomi come tosse, difficoltà respiratoria e senso di costrizione toracica (2).

La complessità di questa condizione risiede nella sua eterogeneità. Questa entità, che si manifesta con caratteristiche cliniche simili, include infatti diversi fenotipi che sottendono vari meccanismi immunopatologici ancora non del tutto noti. Ciò rende necessari non solo un'anamnesi ed un esame obiettivo approfonditi ma anche l'utilizzo di *biomarkers* e prove di funzionalità respiratoria che aiutano a definire i cosiddetti "treatable traits". L'eterogeneità che caratterizza i pazienti con *wheezing* ha indotto una Task Force dell'European Respiratory Society (ERS) a cercare di definire meglio questi pazienti, con l'obiettivo di identificare i principali fe-

PAROLE CHIAVE

Wheezing; fenotipi; immunomodulanti; batteri.

KEY WORDS

Wheezing; phenotypes; immunomodulators; bacteria.

notipi e di classificarli in modo univoco (1). Sono stati definiti due principali fenotipi, l'Episodic Viral Wheeze (EVW) per quei bambini con *wheezing* solo in occasione di infezioni respiratorie e il Multitigger Wheeze (MTW) per quei bambini con *wheezing* anche in assenza di infezioni respiratorie, in risposta a vari fattori (allergeni, esercizio, riso, pianto...). Per il gruppo degli EVW, gli stessi agenti patogeni sono responsabili della risposta infiammatoria e del conseguente edema della mucosa bronchiale, che provoca un restrinimento delle vie aeree e la comparsa del *wheezing*. Nei pazienti con MTW il broncospasmo è innescato da diversi fattori, come allergeni, esercizio fisico, risate, pianto ed esposizione al fumo di sigaretta (1). Tuttavia, questa classificazione ha dei limiti derivati prevalentemente dal fatto che ogni bambino nel corso del tempo può spostarsi da una classe fenotipica all'altra; i fenotipi non sono cioè stabili nel tempo e questo si traduce in una scarsa applicabilità clinica (3).

La variabilità clinica e la mancanza di marcatori diagnostici sensibili e specifici rendono quindi difficile una classificazione univoca, rendendo necessario l'utilizzo di approcci basati su meccanismi immunologici e infiammatori. Proprio sulla scia di ciò, nei pazienti con *wheezing* prescolare sono stati identificati due fenotipi: quello di tipo Th2 e quello non-Th2. Il fenotipo Th2 è caratterizzato da un'infiammazione eosinofilica, tipica delle forme allergiche e asmatiche, con elevati livelli di immunoglobuline E (IgE) e risposta positiva ai test allergici (4). Al contrario, il fenotipo non-Th2 è caratterizzato da un'infiammazione neutrofilica, meno responsiva agli steroidi, ed è spesso associato a infezioni virali e a un decorso più benigno, ma ricorrente. Robinson *et al.*, in particolare, analizzando otto variabili - conta di neutrofili ed eosinofili nel sangue periferico e nel lavaggio broncoalveolare (BAL), atopia, utilizzo di corticosteroidi di inalatori (ICS), coltura positiva per batteri o Polymersase Chain Reaction positiva per virus su BAL- in pazienti sottoposti a broncoscopia per *wheezing* prescolare grave e ricorrente, hanno identificato 4 clusters. I due più significativi sono il cluster 1 e il cluster 3. Il cluster 1 comprende pazienti con atopia, caratterizzati da eosinofilia nel sangue periferico, tassi intermedi di colonizzazione batterica (in particolare *Moraxella catarrhalis*) e virale e alto utilizzo di ICS (fenotipo Th2). Il cluster 3 comprende invece pazienti con il 96.8% di culture batteriche positive nel BAL (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) e l'86.7% di positività per virus e il maggior numero di neutrofili nel BAL (fenotipo non-Th2) (1, 4). Questa distinzione è fondamentale perché influenza le scelte terapeuti-

che: la comprensione di questi fenotipi permette infatti di sviluppare strategie di trattamento più personalizzate, riducendo l'uso indiscriminato di farmaci e migliorando l'efficacia clinica. I fenotipi Th2 sono più sensibili agli ICS, che rappresentano la terapia di prima linea in profilassi grazie alla loro capacità di modulare l'infiammazione eosinofilica (5). Tuttavia, la loro efficacia è limitata nei fenotipi non-Th2 e l'uso prolungato può essere associato a effetti collaterali significativi. I fenotipi non-Th2 richiedono approcci alternativi e questo è un aspetto che sta avendo un interesse sempre maggiore in ambito scientifico. Tra le possibili alternative terapeutiche sono oggetto di studio l'utilizzo di macrolidi, avvalorato dal riscontro di positività non solo a virus ma anche a batteri nel corso di episodi di *wheezing*, e quello degli immunostimolanti (5, 6). L'utilizzo dei macrolidi ha dimostrato però scarsi benefici in termine di prevenzione delle riacutizzazioni e solleva il problema, già estremamente diffuso, delle resistenze batteriche. Il rationale per l'impiego degli immunostimolanti nei bambini con *wheezing* ricorrente si basa sull'ipotesi che una modulazione del sistema immunitario possa ridurre la frequenza e la gravità delle infezioni respiratorie, principali trigger del *wheezing*, e migliorare la risposta immunitaria innata e adattativa, riducendo l'infiammazione e la reattività bronchiale (7).

I principali immunostimolanti che sembrano avere un'efficacia nel *wheezing* prescolare includono i lisati batterici, che stimolano la produzione di IgA secretorie e l'attivazione di cellule dendritiche e macrofagi, e i probiotici e prebiotici, che modulano il microbiota intestinale, con effetti indiretti sulla risposta immunitaria sistemica. La maggior parte degli studi si è soffermata sull'utilizzo dei lisati batterici e diversi studi clinici randomizzati e metanalisi hanno mostrato che possono essere una strategia promettente (6, 7).

OBIETTIVO DELLA REVISIONE

L'obiettivo di questa revisione è pertanto quello di analizzare i meccanismi d'azione, gli studi disponibili in letteratura e il possibile ruolo dei lisati batterici nel trattamento di pazienti con *wheezing* in età prescolare.

COSA SONO I LISATI BATTERICI?

I lisati batterici, o immunostimolanti, o immunomodulatori sono composti contenenti antigeni batterici che possono essere assunti per via orale, sublinguale o intranasale. Si dividono in: lisati batterici chimici polivalenti (PCBL), derivati dalla proteolisi chimica, o lisati batterici mecca-

nici polivalenti (PMBL), derivati dalla distruzione meccanica di colture cellulari di specifici ceppi batterici. Alla prima classe appartiene l'immunomodulante più famoso, OM-85, costituito da un liofilizzato di antigeni derivati dalla lisi alcalina delle otto specie batteriche più frequentemente responsabili di infezioni delle vie respiratorie: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae* e *Moraxella catarrhalis*. È disponibile in commercio in capsule da 7 mg per adulti e da 3.5 mg per bambini (tra 1 e 12 anni) (7, 8). Ai PMBL appartengono farmaci come l'Ismigen e MV130. Quest'ultimo ha iniziato ad essere oggetto di studio per quanto riguarda il trattamento del *wheezing* e contiene una sospensione di cellule inattivate mediante calore di *Streptococcus pneumoniae* (60%), *Staphylococcus aureus* (15%), *Staphylococcus epidermidis* (15%), *Klebsiella pneumoniae* (4%), *Moraxella catarrhalis* (3%), *Haemophilus influenzae* (3%). È disponibile come spray sublinguale al dosaggio di 2 puff da 100 µl/die (8, 9).

QUALI SONO I MECCANISMI D'AZIONE DEI LISATI BATTERICI?

I lisati batterici sono stati studiati sia *in vitro* che *in vivo* in modelli murini e, successivamente, in studi clinici sull'uomo, e hanno mostrato diversi meccanismi di regolazione della risposta immunitaria sia innata che adattativa. Tali meccanismi sono specifici per i lisati batterici somministrati per via orale (es. OM-85), mentre quelli assunti come spray intranasali o sublinguali (es. MV130) sembrano regolare principalmente l'immunità mucosale (10). I lisati batterici orali vengono assorbiti nel tratto gastrointestinale e riconosciuti dalle cellule dendritiche (DC) del tessuto linfoide associato all'intestino (GALT) a livello delle placche del Peyer grazie all'interazione dei "pathogen-associated molecular patterns" (PAMPs) da essi contenuti con i toll-like receptors (TLR) presenti sulle DC. L'attivazione delle DC a livello del GALT comporta: aumentata espressione di MHC di classe II, CD40 e CD86 con loro maturazione a cellule presentanti l'antigene (APC) e successiva attivazione della risposta immunitaria adattativa; attivazione dell'immunità innata con rilascio di citochine coinvolte nel reclutamento di monociti, cellule natural killer (NK) e neutrofili e nella difesa da infezioni virali (IFN-β tipo I, IFN-α, IL-8, CCL2, CCL20, IL-12); riduzione dell'espressione della molecola "inducible T-cell co-stimulator ligand" (ICOSL) che favorisce lo switch delle immunoglobuline verso le IgE e il rilascio di citochine Th2 (10, 11). A livello dell'immu-

nità adattativa, sempre attraverso l'iniziale attivazione delle DC, i lisati batterici orali causano: l'attivazione dei linfociti B con produzione di IgA e IgG, non solo antigene-specifiche ma anche polyclonali; l'aumento dei linfociti T regolatori (10). Tutti questi fenomeni non avvengono solo a livello del GALT, ma grazie alla migrazione delle DC attivate si verificano anche a livello del tessuto linfoide associato alla mucosa respiratoria e successivamente a livello del sangue periferico (11).

Nel complesso, i meccanismi alla base di un possibile ruolo dei lisati batterici nella prevenzione del *wheezing* derivano quindi da: attivazione di una risposta cellulare innata non antigene-specifica, con possibilità di contrastare infezioni virali; prevenzione di una risposta infiammatoria eccessiva, che a livello delle vie respiratorie causa iperreattività e successivo rimodellamento bronchiale; correzione dello squilibrio Th1-Th2 a favore di una risposta infiammatoria di tipo Th1, con riduzione dei livelli di IgE e citochine infiammatorie (IL-4, IL-5, IL-13, ecc) (7, 10).

QUALI EVIDENZE SOSTENGONO IL LORO UTILIZZO NEL TRATTAMENTO DEL WHEEZING PRESCOLARE?

Già dagli anni '50 sono disponibili in letteratura evidenze sull'efficacia degli immunostimolanti nel ridurre le infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie e i lisati batterici orali sono stati ampliamente utilizzati nella pratica clinica proprio con questo scopo. Due recenti metanalisi hanno dimostrato complessivamente un'efficacia dei lisati batterici orali del 30-40% circa nella riduzione di infezioni delle vie aeree, con i meccanismi descritti nel precedente paragrafo (12, 13). La dimostrata efficacia nella riduzione delle infezioni respiratorie ha fatto sì che, negli ultimi dieci anni, siano comparsi in letteratura diversi studi clinici randomizzati e controllati, mirati a dimostrare l'efficacia dei lisati batterici nel ridurre non solo le infezioni delle alte vie aeree, ma anche la frequenza e la durata degli episodi di *wheezing* (Tabella 1).

Gli studi disponibili sono stati analizzati in maniera completa e critica in due interessanti metanalisi. La prima, pubblicata nel 2018 da Yin *et al.*, ha valutato complessivamente l'efficacia di OM-85 nella riduzione delle infezioni delle vie respiratorie (RTIs) in pazienti con infezioni respiratorie ricorrenti (12). 44 trial clinici randomizzati sono stati inclusi nella metanalisi ed è emersa una differenza media di -2.33 episodi di RTIs (intervallo di confidenza IC 95% -2.75 - -1.90, p <0.00001) nei pazienti trattati con OM-85. Come obiettivi secon-

Tabella 1. Caratteristiche principali degli studi citati nella revisione.

Articolo	Tipo di studio	Popolazione	Obiettivo primario	Risultati
Yin, 2017 (12)	Revisione sistematica e metanalisi	4851 pazienti, 0-16 anni con infezioni respiratorie ricorrenti; trattamento con OM-85	Riduzione della frequenza di RTIs	-2.33 episodi di RTIs (p <0.000001) nei pazienti trattati
De Boer, 2020 (8)	Revisione sistematica e metanalisi	778 pazienti, 3 mesi – 65 anni; trattamento con lisati batterici	Riduzione della frequenza di riacutizzazioni di <i>wheezing</i> /asma	-2.35 episodi di <i>wheezing</i> (p <0.001) e -0.90 riacutizzazioni asmatiche (p <0.001) nei pazienti trattati
Razi, 2010 (14)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, caso-controllo (placebo)	1-6 anni con ≥ 3 episodi di <i>wheezing</i> nei 6 mesi precedenti: 35 casi trattati con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni al mese per 3 mesi, 40 controlli tratti con placebo; follow-up di 12 mesi	Numero totale di episodi di <i>wheezing</i> indotti da infezioni delle vie aeree (ARTIs)	Riduzione del 37.9% di incidenza media di episodi di <i>wheezing</i> + riduzione del 31.4% delle ARTIs + riduzione del 37.5% di rinofaringiti acute nei casi
Lu, 2015 (17)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, caso-controllo (placebo)	Pazienti con diagnosi di asma: 24 casi (5-14 anni) trattati con OM-35 (3.5 mg/die se <12 anni, 7 mg/die se >12 anni) per 10 giorni al mese per 3 mesi; 36 controlli (5-15 anni) trattati con ICS; 2 cicli di trattamento separati da una pausa di 3 mesi; follow-up di 12 mesi	Efficacia clinica OM-85 (riduzione delle infezioni respiratorie, degli attacchi asmatici, dei giorni di tosse e <i>wheezing</i> , dei giorni di terapia antibiotica) + dosaggio di livelli periferici di cellule NK e CD4+ NK e loro citochine	Riduzione di tutti i parametri clinici considerati in pz trattati con OM-85 (p <0.05) + aumento livelli periferici di NK e CD4+ NK (p <0.01) dopo trattamento con OM-85 + riduzione di IL-4 e aumento IFNy/IL-4 ratio e IL-10 in pazienti trattati con OM-85 rispetto a ICS (p <0.01)
Sly, 2019 (16)	Studio clinico randomizzato, caso-controllo (placebo)	3-9 mesi, ad alto rischio di episodi di <i>wheezing</i> (genitori con storia di asma o atopia): 29 casi trattati con OM-85 3.5 mg/die per 10 giorni al mese da aprile ad agosto (Australia) per 2 anni; 30 controlli trattati con placebo; follow-up di 3 anni da inizio	Frequenza di infezioni delle basse vie aeree gravi (sLRIs) nelle prime 2 stagioni invernali dei bambini	Non differenza statisticamente significativa in termini di frequenza di sLRIs nei 2 gruppi (p = 0.84)
Nieto, 2021 (9)	Studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, caso-controllo (placebo)	<3 anni con ≥ 3 episodi di <i>wheezing</i> nell'anno precedente: 62 casi trattati con MV130 200 µl/die per 6 mesi; 58 casi trattati con placebo; follow up di 12 mesi	Confronto delle media di episodi di <i>wheezing</i> nei 2 gruppi	Riduzione significativa della media del numero di episodi di <i>wheezing</i> (3 vs 5, p <0.001) nei pazienti trattati con MV130

dari, nei gruppi trattati sono emersi riduzione dei giorni di terapia antibiotica (-4.1 giorni, p <0.00001), di infezione (-3.13 giorni, p <0.00001), di febbre (-2.91 giorni, p <0.00001), di tosse (-5.26, p <0.00001), di *wheezing* (-3.37 giorni, p <0.00001), aumento dei livelli ematici di IgG, IgA, IgM, CD3+, CD4+, CD4+/CD8+. I gruppi trattati non hanno avuto maggiori eventi avversi rispetto ai controlli (12).

La seconda metanalisi, pubblicata da De Boer *et al.* nel 2020, ha revisionato tutti gli studi presenti in letteratura relativi ai pazienti affetti da *wheezing* prescolare o

asma, di età compresa tra 3 mesi e 65 anni, trattati con PBCL o PMBL (8). Sono stati inclusi nella revisione sistematica 22 studi, di cui solo cinque (due riguardanti pazienti con *wheezing* prescolare) metodologicamente adeguati ad essere oggetto di metanalisi (14, 15). I dati mostrano una differenza media di -2.35 episodi di *wheezing* (IC 95% -3.03- -1.67, p <0.001) nei pazienti trattati rispetto ai controlli, con una maggiore efficacia dei PCBL rispetto ai PMBL (differenza media -1.31 episodi, IC 95% -2 - -0.62, p<0.001). Come obiettivi secondari, dalla revisione sistematica sono emersi inol-

tre: aumento dei giorni per la comparsa del primo episodio di *wheezing* nei pazienti in trattamento (41 vs 5, $p < 0.005$ per Conejero *et al.* (15), 442 vs 85, $p = 0.006$ per Sly *et al.* (16)); riduzione dei sintomi durante l'episodio di *wheezing* e durante tutto il periodo di follow-up (15); minore durata dei giorni di *wheezing* durante tutto il periodo di follow-up (-22.42 giorni, $p < 0.001$ per Razi *et al.* (14)); minori giorni totali di terapia antibiotica (-3.8 giorni, $p < 0.01$ (17)). In tutti gli studi analizzati non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa tra il numero di eventi avversi nei gruppi dei casi rispetto a quelli dei controlli (8).

Oltre a queste due metanalisi, nella **Tabella 1** sono riportati diversi studi clinici randomizzati controllati che, nel complesso, dimostrano l'efficacia e la sicurezza sia di OM-85 che di MV130, nella riduzione degli episodi di *wheezing* (9, 14, 17). Un singolo studio ha valutato l'efficacia di OM-85 come prevenzione primaria degli episodi di *wheezing* nei pazienti ad alto rischio (per familiarità), non confermando però l'utilità (16). È tuttavia in corso un trial clinico randomizzato in doppio cieco, placebo-controllo (ORBEX), avente proprio questo obiettivo primario, il cui reclutamento terminerà il 31/12/2025 (18). Lu *et al.* hanno inoltre valutato, oltre all'efficacia clinica, l'effetto di OM-85 sui livelli periferici delle cellule NK e delle loro citochine, confermando *in vivo* i meccanismi d'azione noti *in vitro*. È emerso che i livelli periferici di cellule NK e CD4+ NK aumentano significativamente dopo terapia nei pazienti trattati con OM-85 ($p < 0.01$) ma non nei pazienti trattati con ICS. Confrontando inoltre i due gruppi, i pazienti trattati con OM-85 presentano livelli ematici inferiori di IL-4 ($p < 0.01$) e di IFN γ /IL-4 ratio ($p < 0.01$) e livelli maggiori di IL-10 ($p < 0.01$) rispetto ai pazienti trattati con ICS (17).

DISCUSSIONE E RACCOMANDAZIONI

Gli studi presenti in letteratura sono concordi nell'evidenziare un'efficacia significativa dei lisati batterici, in

particolare dell'OM-85 (maggiormente studiato) nel ridurre la frequenza degli episodi di *wheezing* associati a infezione delle vie aeree. I lavori disponibili mostrano inoltre che l'utilizzo dei lisati batterici si associa a minore durata dei sintomi e minore necessità di utilizzo di terapie antibiotiche (8, 9, 12, 14, 15). Una recente analisi critica dei dati disponibili ha però messo in evidenza come sia difficile eseguire una metanalisi dei lavori disponibili in quanto presentano una spiccata eterogeneità in termini di criteri d'inclusione (popolazione, patologia, *etc.*), di modalità di trattamento e *follow-up* e di obiettivi (19). Questo non significa che i dati presenti non possono essere utilizzati per modificare la pratica clinica, ma le raccomandazioni che ne derivano non sono di grado forte e sono perciò necessari studi clinici randomizzati controllati con maggiore numerosità campionaria. Per il momento, come suggerito dall'ultima task force dell'ERS sul *wheezing* prescolare, i lisati batterici possono comunque essere utilizzati, considerando anche la loro confermata sicurezza (6). Non sono attualmente disponibili raccomandazioni che ne suggeriscano l'utilizzo al posto degli ICS, nonostante la maggior parte degli episodi di *wheezing* prescolare siano legati a infezioni. Tuttavia, qualora un paziente con *wheezing* ricorrente non risponda al trattamento preventivo con ICS è lecito introdurre i lisati batterici nella terapia. Inoltre, dopo aver eseguito la fenotipizzazione del paziente, sarebbe opportuno limitare l'utilizzo degli ICS ai pazienti con fenotipo Th2 (6). I pazienti con fenotipo non-Th2 invece, i cui episodi di *wheezing* sono scatenati da infezioni delle alte vie respiratorie, possono invece beneficiare della terapia con immunomodulanti (1, 4, 6). Nella **Tabella 2** sono riassunte le seguenti raccomandazioni. In conclusione, da questa revisione della letteratura, è emerso che, nonostante siano necessari ulteriori studi per rafforzare le attuali evidenze, gli immunostimolanti sono farmaci sicuri ed efficaci nel ridurre la frequenza degli episodi di *wheezing* nei pazienti con *wheezing* ricorrente in età prescolare e andrebbero utilizzati nei

Tabella 2. Ipotesi di trattamento nei bambini con *wheezing* prescolare in relazione al fenotipo identificato.

Fenotipo	Caratteristiche del fenotipo	Ipotesi di trattamento
Fenotipo Th2	Atopia con: eosinofili aumentati nel sangue, alti livelli di IgE (totali o specifiche), positività per aeroallergeni	Corticosteroidi per via inalatoria
Fenotipo non-Th2	Assenza di atopia Se severo: alti livelli di colonizzazione batterica e virale nel BAL con aumento di neutrofili nel BAL	Lisati batterici orali: OM-85 3.5 mg/die <12 anni o 7mg/die >12 anni per 10 giorni al mese a cicli di 3 mesi ripetibili *

* Attualmente i lisati batterici non sostituiscono la terapia con corticosteroidi inalatori, ma potrebbero essere una valida opzione nei pazienti con fenotipo non-Th2 non responsivi a questi ultimi.

pazienti con fenotipo non-Th2, classicamente poco responsivo agli ICS.

CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

Conflitto di interessi e finanziamenti

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse e di non aver ricevuto finanziamenti per il lavoro.

Contributo degli autori

GDM, EM: ideazione dello studio, revisione della letteratura, stesura del lavoro; LP, MGC, AF: revisione della

letteratura, contributo alla stesura del lavoro; RN, FM: correzione e revisione finale del lavoro.

Disponibilità dei dati pubblicati

I dati utilizzati sono pubblici in quanto provenienti da articoli presenti in letteratura.

Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Gli autori attestano l'originalità e integrità scientifica di quanto contenuto nel manoscritto, senza alcun plagio.

BIBLIOGRAFIA

1. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *European Respiratory Journal*. 2008;32(4):1096-110. doi: 10.1183/09031936.00002108.
2. Sengupta N, Sahidullah M, Saha G. Lung sound classification using cepstral-based statistical features. *Comput Biol Med*. 2016;75:118-29. doi: 10.1016/j.combiomed.2016.05.013.
3. Brand PLP, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: Changes since 2008. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2014:1172-7. doi: 10.1183/09031936.00002114.
4. Robinson PFM, Fontanella S, Ananth S, Alonso AM, Cook J, Vries DK De, et al. Recurrent severe preschool wheeze: From prespecified diagnostic labels to underlying endotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(5):523-35. doi: 10.1164/rccm.202009-3696OC.
5. Bush A. Basic clinical management of preschool wheeze. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(7):e13988. doi: 10.1111/pai.13988.
6. Makrinioti H, Fainardi V, Bonnelykke K, Custovic A, Cicutto L, Coleman C, et al. European Respiratory Society statement on preschool wheezing disorders: updated definitions, knowledge gaps and proposed future research directions. *European Respiratory Journal*. 2024;64(3). doi: 10.1183/13993003.00624-2024.
7. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198-209. doi: 10.1097/ACI.0000000000000433.
8. de Boer GM, Żółkiewicz J, Strzelec KP, Ruszczyński M, Hendriks RW, Braunstahl GJ, et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158):190175. doi: 10.1183/16000617.0175-2019.
9. Nieto A, Mazón A, Nieto M, Calderón R, Calaforra S, Selva B, et al. Bacterial mucosal immunotherapy with mv130 prevents recurrent wheezing in children a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(4):462-72. doi: 10.1164/rccm.202003-0520OC.
10. Rossi GA, Pohunek P, Feleszko W, Ballarini S, Colin AA. Viral infections and wheezing-asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin Transl Allergy*. 2020;10:17. doi: 10.1186/s13601-020-00322-1.
11. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(5):364-9. doi: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
12. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198-209. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
13. Berber A, Del-Río-Navarro BE, Reyes-Noriega N, Sierra-Monge JJL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2022;15(9):100684. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100684.
14. Razi CH, Harmancı K, Abacı A, Özdemir O, Hızlı S, Renda R, Keskin F. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):763-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.038.
15. Conejero Hall L, Nieto García A, Brandi P, Nieto Cid M, Mazón Á, Cueto FJ, et al. Bacterial immunotherapy in children with wheezing attacks: clinical impact and mechanism of action. In: *Paediatric respiratory infection and immun*. European Respiratory Society; 2019. p. PA4998.
16. Sly PD, Galbraith S, Islam Z, Holt B, Troy N, Holt PG. Primary prevention of severe lower respiratory illnesses in at-risk infants using the immunomodulator OM-85. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144(3):870-872.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.032.
17. Lu Y, Li Y, Xu L, Xia M, Cao L. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology*. 2015;95(3-4):139-44. doi: 10.1159/000377683.
18. Oral Bacterial Extract for the Prevention of Wheezing Lower Respiratory Tract Illness (ORBEX): <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02148796>. Ultimo accesso: 21/05/2025.
19. Castro-Rodriguez JA, Turi KN, Forno E. A critical analysis of the effect of OM-85 for the prevention of recurrent respiratory tract infections or wheezing/asthma from systematic reviews with meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024;35(7):e14186. doi: 10.1111/pai.14186.

REVISIONE

Interstiziopatie polmonari in età pediatrica

Pediatric Interstitial Lung Diseases

Alberto **Terminiello** ^{1,*}, Simone **Foti Randazzese** ², Chiara **Migliorati** ³,
Paolo **Del Greco** ¹

*** CORRISPONDENZA:**

alberto.terminiello@meyer.it

DOI

10.63304/PneumolPediatr.2025.11

¹ SOSD Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia

² UOC Pediatria, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Università degli Studi di Messina, Italia

³ SCDU Pediatria, Università del Piemonte Orientale, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italia

RIASSUNTO

Le malattie polmonari interstiziali in età pediatrica costituiscono un gruppo eterogeneo di condizioni rare associate a rilevante morbidità e mortalità. Il processo diagnostico è complesso e richiede l'integrazione di segni e sintomi respiratori - generalmente aspecifici ma persistenti, prove di funzionalità respiratoria, imaging del torace, endoscopia respiratoria con lavaggio bronco-alveolare, test genetici e, ove possibile, biopsia polmonare. L'approccio è multidisciplinare, mirato al controllo della flogosi e al supporto respiratorio, in assenza di terapie specifiche nella maggior parte dei casi. Un aspetto cruciale nella presa in carico dei pazienti pediatrici è la transizione verso l'età adulta, che deve essere strutturata per garantire continuità assistenziale, adesione terapeutica e monitoraggio a lungo termine.

ABSTRACT

Pediatric interstitial lung diseases represent a heterogeneous group of rare conditions associated with significant morbidity and mortality. The diagnostic workup is complex and requires the integration of generally nonspecific but persistent respiratory signs and symptoms, pulmonary function tests, chest imaging, respiratory endoscopy with bronchoalveolar lavage, genetic testing, and, when feasible, lung biopsy. Management requires a multidisciplinary approach aimed at controlling inflammation and providing respiratory support, as disease-specific therapies are unavailable in most cases. A critical component is the transition to adult care, which should be structured to ensure continuity of care, treatment adherence, and long-term follow-up.

INTRODUZIONE

Le interstiziopatie polmonari in età pediatrica (definite anche *childhood Interstitial Lung Diseases* o chILD) costituiscono un gruppo eterogeneo composto da oltre 200 patologie rare, caratterizzate da processi flogistici a carico dell'interstizio polmonare, dei setti alveolari e dei tessuti peri-alveolari. Tuttavia, tale denominazione risulta solo parzialmente accurata, in quanto frequentemente risultano coinvolti anche gli alveoli e la porzione distale delle piccole vie aeree e del bronchiolo terminale, con conseguente alterazione degli scambi gassosi alveolo-capillari e disfunzione ventilatoria. Per tale ragione, alcuni autori suggeriscono il termine più am-

PAROLE CHIAVE

Interstiziopatie polmonari in età pediatrica; classificazione; diagnosi; trattamento; transizione.

KEY WORDS

Pediatric interstitial lung diseases; classification; diagnosis; treatment; transition.

pio di malattie polmonari parenchimali diffuse o *Diffuse Parenchimal Lung Diseases* (DPLD) (1).

In ambito clinico, si fa riferimento alla *chILD syndrome* per descrivere un fenotipo clinico suggestivo di sospetta interstiziopatia polmonare che necessita di approfondimento diagnostico. Tale sindrome è identificata dalla presenza di **almeno 3 tra questi 4 criteri**:

- 1) sintomi respiratori persistenti quali tosse, dispnea, intolleranza all'esercizio;
- 2) segni clinici respiratori (tachipnea, rientramenti, ipopcratismo digitale, scarsa crescita, insufficienza respiratoria);
- 3) ipossiemia o ridotta saturazione periferica di ossigeno a riposo o durante il sonno in aria ambiente;
- 4) alterazioni parenchimali polmonari diffuse alla radiografia o alla tomografia computerizzata (TC) del torace (2, 3).

Ad oggi queste patologie sono accompagnate da alti tassi di morbidità e mortalità, con diagnosi spesso tardiva per la presentazione clinica aspecifica.

OBIETTIVO DELLA REVISIONE

L'obiettivo di questa revisione è fornire una panoramica aggiornata sulle interstiziopatie polmonari in età pediatrica, con particolare attenzione all'inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico, approfondendo, inoltre, gli ultimi aggiornamenti su studi a lungo termine e sulla delicata fase della transizione dall'età pediatrica a quella adulta per garantire la continuità assistenziale e la gestione a lungo termine di tali patologie.

DATI SALIENTI DAGLI STUDI CONSIDERATI

Epidemiologia

L'incidenza e la prevalenza delle chILD variano sensibilmente in base al contesto geografico, alla popolazione studiata e ai criteri diagnostici adottati. Le stime di prevalenza oscillano tra 1.6 e 46 casi per milione di bambini, rendendo le chILD circa dieci volte meno comuni rispetto alle interstiziopatie dell'adulto, con una maggiore frequenza nei bambini sotto i due anni di età e nei soggetti di sesso maschile. Inoltre, almeno il 10% dei casi mostra una componente familiare, suggerendo una rilevante base genetica (3, 4).

Uno studio retrospettivo condotto in Australia e Nuova Zelanda ha analizzato i casi di chILD in un periodo di dieci anni, stimandone una prevalenza di 1.5 casi per milione tra i soggetti da 0 a 18 anni. I dati raccolti su 115 pazienti hanno evidenziato un approccio diagno-

stico e terapeutico eterogeneo, ma complessivamente una prognosi favorevole nel 79% dei casi, con una mortalità del 7% (5).

Uno studio prospettico multicentrico spagnolo ha analizzato incidenza e prevalenza delle chILD nel periodo 2018–2019, coinvolgendo 51 centri. Sono stati segnalati 381 casi, con un'incidenza media di 8.18 nuovi casi/milione di bambini/anno e una prevalenza media di 46.53 casi/milione. La prevalenza risultava più alta nel primo anno di vita. Le forme cliniche prevalenti variavano con l'età, confermando l'eterogeneità delle chILD e suggerendo una crescente consapevolezza clinica nella loro identificazione (6).

Più recentemente, uno studio multicentrico del network RespiRare ha analizzato retrospettivamente 790 casi di chILD in Francia dal 2000 al 2022 in 42 centri, con valutazione prospettica dell'incidenza tra febbraio 2022 e 2023, stimando una prevalenza nel 2022 pari a 44 casi per milione e un'incidenza di 4.4 casi per milione di bambini con le forme familiari che rappresentavano il 16.9%. Le patologie più frequenti variavano con l'età, mentre la sopravvivenza a 5 anni era significativamente più bassa nei pazienti diagnosticati prima dei 2 anni (57.3%) rispetto a quelli di età compresa tra 2 e 18 anni (86%) (7).

Patogenesi e classificazione

La patogenesi del danno nelle chILD è multifattoriale e varia in base all'eziologia, sebbene condivida meccanismi comuni. Le cellule epiteliali alveolari geneticamente vulnerabili sono al centro del processo, incapaci di rispondere adeguatamente agli stress, con conseguente attivazione di apoptosi, disfunzioni epitelio-mesenchimali, infiammazione disregolata e alterazione dell'omeostasi tissutale. Questi processi portano a rimodellamento polmonare e accumulo di matrice extracellulare. Un ruolo chiave è giocato dallo squilibrio tra linfociti Treg (protettivi) e Th17 (pro-infiammatori), dalla predisposizione genetica (es. mutazioni nei geni del surfattante), e da fattori epigenetici (microRNA, metilazione del DNA). Anche fattori ambientali e comorbidità influenzano l'insorgenza e la progressione della malattia (4). Nel corso del tempo, sono state proposte diverse classificazioni per le chILD. Un elemento comune a molte di queste è il ruolo centrale che viene attribuito ai processi di sviluppo e maturazione polmonare nella patogenesi delle chILD. Pertanto, le chILD sono state inizialmente suddivise in due gruppi principali (8):

1. chILD che si manifestano prevalentemente nell'infanzia (< 2 anni di età):

- disordini dello sviluppo polmonare;
- disturbi caratterizzati da un'insufficiente alveolizzazione per anomalie della crescita polmonare;
- entità specifiche ad eziologia non definita - glicogenosi interstiziale polmonare o PIG – *Pulmonary Interstitial Glycogenosis*, e iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia o NEHI – *Neuroendocrine cell Hyperplasia of Infancy*;
- mutazioni con disfunzione del surfattante e disordini correlati;
- sindrome da distress respiratorio non definita nel neonato;

2. chILD che possono manifestarsi a tutte le età:

- forme associate a malattie sistemiche;

- forme in soggetti immunocompetenti e associate a esposizioni, infettive o non infettive;
- forme in soggetti immunocompromessi o sottoposti a trapianto;
- forme con alterazioni vascolari strutturali;
- forme associate a lesioni linfoidi reattive;
- sindrome da distress respiratorio non definita nel bambino non neonato.

Una sintesi comprensiva delle forme più frequenti è presente nella **Tabella 1**.

Successivamente, in seguito all'esperienza del registro chILD-EU, un registro di malattie rare polmonari e biobanca, è stata proposta una classificazione eziologica delle malattie polmonari diffuse che abbraccia tutte le età (9). Questa classificazione si concentra su quattro categorie principali:

Tabella 1. Classificazione delle interstiziopatie polmonari, adattata dai materiali supplementari dell'articolo di Griesse M. et al., *Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children* (8).

DPLD tipiche dell'infanzia (<2 anni di età)	DPLD che possono manifestarsi a tutte le età
<p>- Disordini dello sviluppo polmonare: displasia acinare, displasia alveolo-capillare con o senza disallineamento delle vene polmonari e displasia alveolare congenita;</p> <p>- disturbi caratterizzati da un'insufficiente alveolarizzazione per anomalie della crescita polmonare, pre- o post-natale: ipoplasia polmonare, condizioni associate a disordini cromosomici, condizioni associate a cardiopatie congenite e displasia broncopolmonare;</p> <p>- entità specifiche ad eziologia indefinita: PIG e NEHI;</p> <p>- mutazioni con disfunzione del surfattante, quali mutazioni dei geni <i>ABCA3</i>, <i>SFTPC</i>, <i>SFTPB</i> e <i>NKX2-1</i>, <i>GMCSF-RA</i> e <i>RB</i>, e disordini correlati: proteinosi alveolare polmonare, polmonite interstiziale usuale, polmonite cronica dell'infanzia, polmonite interstiziale desquamativa e polmonite interstiziale non specifica;</p> <p>- sindrome da distress respiratorio non definita nel neonato a termine e sindrome da distress respiratorio non definita nel bambino quasi a termine (30-36 settimane): entrambe le forme a patogenesi familiare, causate da ipertensione polmonare e da assenza o marcata riduzione biochimica delle proteine del surfattante <i>SP-B</i> o <i>SP-C</i>.</p>	<p>- Forme associate a malattie sistemiche: malattie reumatologiche come collagenopatie, granulomatosi eosinofilica con poliangioite o EGPA, granulomatosi con poliangioite o GPA, poliangioite microscopica o MPA, poliartrite nodosa o PAN, sarcoidosi, malattie da accumulo, istiocitosi a cellule di Langerhans, sindrome di Goodpasture, disordini immunomediatori, anemia falciforme, sindrome di Stevens-Johnson idiopatica, indotta da farmaci o correlata a quadri infettivi, con o senza bronchiolite obliterante;</p> <p>- DPLD in soggetti immunocompetenti e associate a esposizioni, infettive o non infettive: sindromi da aspirazione, con o senza bronchiolite obliterante, danno alveolare diffuso e polmonite interstiziale acuta, polmonite eosinofila, processi infettivi o post-infettivi, con o senza bronchiolite obliterante, polmonite organizzata, criptogenetica (COP) o secondaria (OP), sindrome di Swyer-James, inalazione di tossici;</p> <p>- DPLD in soggetti immunocompromessi o sottoposti a trapianto:</p> <p>- forme con alterazioni vascolari strutturali: ipertensione polmonare primitiva o secondaria, alterazioni congestizie secondarie a disfunzione cardiaca, emosiderosi polmonare idiopatica, disordini linfatici, emangiomatosi capillare polmonare, malattia veno-occlusiva polmonare;</p> <p>- DPLD associate a lesioni linfoidi reattive: bronchiolite follicolare, polmonite interstiziale linfocitaria, iperplasia nodulare linfoidide;</p> <p>- sindrome da distress respiratorio non definita nel bambino non neonato.</p>

ABCA3: ATP Binding Cassette A3; COP: Cryptogenic Organizing Pneumonia; DPLD: Diffuse Parenchymal Lung Disease; EGPA: Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis; GMCSF-RA: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Receptor Antibody; GPA: Granulomatosis with Polyangiitis; MPA: Microscopic Polyangiitis; NEHI: Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy; NKX2-1: NK2 Homeobox 1; OP: Organizing Pneumonia; PAN: Polyarteritis Nodosus; PIG: Pulmonary Interstitial Glycogenosis; RB: Respiratory Bronchiolitis; SFTPB: Surfactant Protein B gene; SFTPC: Surfactant Protein C gene; SP-B: Surfactant Protein B; SP-C: Surfactant Protein C.

- 1) disturbi esclusivamente polmonari (es. displasia alveolo-capillare, disturbi del metabolismo del surfattante);
- 2) disturbi correlati a malattie sistemiche (es. malattie del tessuto connettivo, disturbi autoinfiammatori);
- 3) disturbi correlati a esposizione (es. polmonite da ipersensibilità);
- 4) disturbi vascolari (es. vasculite, linfangiomatosi).

Segni e sintomi

La presentazione clinica risulta spesso aspecifica con manifestazioni respiratorie tra cui tachipnea, frequente nei bambini di età inferiore ai due anni, dispnea sia a riposo che da sforzo, tosse secca persistente, rantoli o sibili udibili all'auscultazione toracica e distress respiratorio alla nascita non proporzionato all'età gestazionale (10, 11). Ulteriori segni clinici comprendono scarso accrescimento, ippocratismo digitale, cianosi, deformità toraciche (ad esempio *pectus excavatum*). Anche la presenza di ipertensione polmonare, emottisi, febbri ricorrenti, alterazioni cutanee, sintomi neurologici (quali ipotonìa e ritardo del neurosviluppo) e ipotiroidismo possono rappresentare un orientamento diagnostico verso una forma specifica di chILD (3).

Diagnosi

Anamnesi: data la presenza di chILD dovute a difetti monogenici (vedi oltre), risulta fondamentale condurre un'anamnesi familiare approfondita, mirata all'identificazione della presenza di familiarità per patologie autoimmuni, autoinfiammatorie, eventuali casi di trapianto polmonare in famiglia. Elementi anamnestici di rilievo includono la presenza di problematiche neurologiche quali ipotonìa, ritardo dello sviluppo psicomotorio, corea (associata a mutazioni del gene *NKX2-1*), aneurismi cerebrali (correlati a mutazioni di *FARS2* e *FARS2B*), difetti sensoriali (mutazioni del gene *ARS*) e ipotiroidismo periferico (anch'esso associato a *NKX2-1*). È inoltre necessario considerare l'eventuale esposizione a fonti di tossicità polmonare, quali farmaci, radiazioni o antigeni ambientali responsabili di reazioni da ipersensibilità (come la presenza di volatili o muffe). Da non trascurare anche i fenomeni di microinalazione cronica, frequenti in pazienti affetti da disturbi neurologici o disfagia (3). Disordini recessivi (es. *ABCA3*, *SFTPB*) sono spesso frequenti in caso di consanguineità mentre quelli autosomici dominanti (*SFTPC*, *NKX2-1*, *COPA*, *STING1*) possono manifestarsi nelle varie generazioni con penetranza ed espressività variabile (12).

Imaging: la tomografia computerizzata (TC) rappresenta l'indagine di prima scelta, poiché consente di confermare la presenza di interstiziopatia e di identificarne il pattern, mentre la radiografia del torace spesso mostra soltanto alterazioni aspecifiche o risulta nella norma. È fondamentale eseguire la TC in un centro specializzato in imaging pediatrico per garantire la massima qualità delle immagini (13, 14); il termine "TC ad alta risoluzione" (HRCT) dovrebbe essere superato, grazie ai miglioramenti nella risoluzione spaziale con spessore degli strati fino a 0,25 - 0,6 mm e a una ridotta dose di radiazioni (12). L'indagine è finalizzata alla ricerca delle lesioni elementari tipiche delle interstiziopatie, come aree a vetro smerigliato, consolidamenti, ispessimenti bronchiali, ispessimenti dell'interstizio broncovascolare, ispessimenti dei setti interlobulari, visualizzazione di linee intralobulari, lesioni cistiche e la presenza di micronoduli o noduli. L'analisi si concentra sulla loro distribuzione, estensione e associazione, nonché sulla presenza di segni di fibrosi (Figura 1).

Sebbene il quadro TC consenta spesso la diagnosi di interstiziopatia, non è generalmente sufficiente per identificare una specifica eziologia. Tuttavia, in alcuni casi specifici, la diagnosi eziologica può essere orientata da lesioni tipiche, come il pattern "crazy paving" riscontrabile, ad esempio, nella proteinosi alveolare, oppure opacità a vetro smerigliato presenti nel lobo medio, lingula e regioni parailari-paramediastiniche caratteristiche della NEHI. Occorre ricordare che esistono delle tecniche particolari che devono essere utilizzate caso per caso, come ad esempio le scansioni in inspirio ed espirio per la diagnosi di bronchiolite obliterante (12), l'utilizzo del mezzo di contrasto per via endovenosa per lo studio di linfoadenopatie, anomalie anatomiche evidenti o alte-

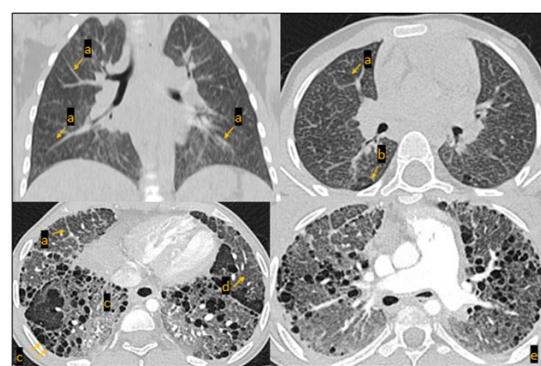


Figura 1. Quadro HRCT di chILD, ove si osservano: a. ispessimento dei setti interlobulari; b. aree cistiche; c. aree di honeycombing; d. aree di ground glass; e. quadro di fibrosi polmonare avanzata.

razioni cardiache e vascolari associate, che necessitano di una differenziazione accurata (15, 16).

Per quanto riguarda gli ultimi aggiornamenti nell'immaging, l'applicazione dell'ecografia polmonare sta attirando sempre più attenzione, in particolare è stato descritto il suo utilizzo per lo screening della malattia interstiziale polmonare in pazienti con malattie del tessuto connettivo e la correlazione del dato ecografico a quello TC nei pazienti con NEHI. Il ruolo della risonanza magnetica, sebbene promettente, è ancora limitato in quanto non in grado di valutare caratteristiche chiave come l'inspessimento dei setti, le opacità a vetro smagliato, noduli o cisti (12).

Prove di funzionalità respiratoria: le chILD sono frequentemente associate ad un quadro di alterazione ventilatoria di tipo restrittivo, caratterizzato da una riduzione dei parametri spirometrici FEV₁ e FVC, con un rapporto FEV₁/FVC normale o aumentato. Tale pattern si associa a una diminuzione della capacità polmonare totale e della capacità vitale (17, 18), ed è presente in particolare nelle forme associate a disordini del surfattante o forme associate a connettiviti; esistono inoltre forme con altri pattern caratteristici quali l'ostruzione non reversibile con air trapping nella bronchiolite obliterante e l'ostruzione delle vie aeree periferiche con air trapping nella NEHI (12). La valutazione della capacità diffusiva del polmone per il monossido di carbonio (DLCO) rappresenta un esame di fondamentale importanza, da eseguire sistematicamente, compatibilmente con l'età e la collaborazione del paziente. Tra le misurazioni funzionali più frequentemente impiegate vi è la capacità funzionale residua (FRC); la valutazione di resistenze, volumi polmonari e flussi espiratori forzati può contribuire a evidenziare componenti ostruttive o miste. Indagini finalizzate alla valutazione della stabilità respiratoria durante il sonno, quali impedenzia-saturimetria, polisonnografia e capnografia, oltre all'emogasanalisi arteriosa, sono essenziali per definire il grado di compromissione degli scambi gassosi (17, 18). Il test del cammino della durata di sei minuti (6MWT) si è dimostrato particolarmente utile nella valutazione funzionale dei

pazienti con chILD, grazie alla sua sensibilità, semplicità di esecuzione e ripetibilità nel follow-up (19). La saturazione di ossigeno a riposo, durante il sonno e sotto sforzo, associata alla presenza di segni clinici e all'eventuale ipertensione polmonare, costituisce uno degli elementi dello score di gravità proposto da Fan *et al.* (**Tabella 2**) (20), che va da 1 (bassa gravità) a 5 (elevata gravità) e che ha mostrato una correlazione significativa con la prognosi dei pazienti.

Esami di laboratorio: perlomeno nel contesto dell'individuazione delle forme secondarie sono utili: test immunologici finalizzati all'identificazione di immunodeficienze primitive o secondarie (emocromo, IgG, IgA, IgM, sottopopolazioni linfocitarie, risposte anticorporali ai vaccini, C3, C4, CH50, firma interferonica ed altri esami funzionali); dosaggio di autoanticorpi (quali ANA, ENA, anti-dsDNA, cANCA - PR3, pANCA - MPO e altri) nel sospetto di patologia reumatologica o nei pazienti con emorragia polmonare; indagini metaboliche (ad esempio, profilo degli acidi organici urinari, aminoacidogramma plasmatico e urinario); profilo infiammatorio e biochimico sistematico comprensivo di VES, PCR, ferritina e altri biomarcatori utili nella diagnosi delle malattie autoinfiammatorie; valutazione del profilo tiroideo - TSH e FT4 nei pazienti in cui si sospetta una mutazione del gene NKX2-1, ACE – enzima di conversione dell'angiotensina, calcio, fosforo nel sospetto di sarcoiodosi (3, 12). Recentemente, sono stati descritti ulteriori parametri di laboratorio utili nell'inquadramento delle chILD, in particolare il dosaggio della proteina Krebs von den Lungen-6 (KL-6), un marcitore associato alla distruzione della membrana alveolo-capillare, che è risultata aumentata nei bambini con patologia interstiziale / connettivale ma non in quelli con NEHI, oppure l'aumento di TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine/C-C motif chemokine ligand 17) associata a una variante di SFTPC; tali biomarcatori tuttavia sono ancora in fase di ricerca e non sono stati integrati nella pratica clinica di routine (12).

Broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL): dovrebbe essere sempre considerata, compatibilmente

Tabella 2. Score di Fan (20).

1	Paziente asintomatico
2	Sintomatico ma con saturazione di ossigeno normale in tutte le condizioni
3	Sintomatico, con saturazione in aria ambiente normale a riposo, ma anormale (<90%) nel sonno o durante l'esercizio fisico
4	Sintomatico, con saturazione in aria ambiente anormale <90%
5	Sintomatico con ipertensione polmonare

con le condizioni cliniche del paziente. Consente di effettuare un'analisi citologica e microbiologica, nonché uno studio dettagliato della morfologia cellulare mediante tecniche di colorazione specifica, quali May-Grünwald Giemsa e Papanicolaou. È inoltre possibile identificare cellule contenenti ferro attraverso la colorazione di Perls e rilevare la presenza di polisaccaridi (come glicogeno, glicoproteine, glicolipidi e mucine) tramite la colorazione con Acido Periodico di Schiff (PAS). Colorazioni speciali, come Ziehl e Grocott, sono utilizzate rispettivamente per la ricerca di micobatteri e di agenti fungini. Il campione ottenuto dal BAL può infine essere impiegato anche per indagini immunoistochimiche, ampliando ulteriormente le possibilità diagnostiche (21, 22). Tuttavia appare importante sottolineare che il BAL da solo non è né sensibile né specifico per la diagnosi di chILD. Piuttosto, rappresenta uno strumento diagnostico complementare che orienta, ma non conferma, la diagnosi finale (12).

Ecografia cardiaca: deve essere eseguita precoce-mente e in maniera sistematica, con l'obiettivo di individuare segni di ipertensione polmonare, che costituisce un importante fattore prognostico. L'ipertensione polmonare è, infatti, uno dei criteri inclusi nel *Fan Severity Score* (20) e può orientare verso possibili eziologie specifiche, come nel caso delle cardiopatie congenite correlate a interstiziopatia (23).

Analisi genetica: è raccomandata per tutti i pazienti pediatrici con chILD e rappresenta uno strumento in grado di poter definire una diagnosi specifica, dare informazioni sulla prognosi e sui trattamenti nonché sulla ricorrenza familiare; il riconoscimento di una causa genetica è aumentato fino ad oltre il 40% ed è un campo in progressiva espansione (12) (Tabella 3).

Biopsia polmonare: con l'evoluzione delle tecniche di diagnosi genetica, le indicazioni alla biopsia polmonare nei casi di chILD si sono progressivamente ridotte (10, 24, 25). Attualmente, quando ritenuta necessaria, la biopsia viene eseguita prevalentemente per via toracoscopica o mediante approccio chirurgico open. Le tecniche transtoraciche o transbronchiali, sebbene meno invasive, forniscono campioni di dimensioni limitate, spesso insufficienti ai fini diagnostici, e sono associate a un rischio maggiore di complicanze procedurali. È fondamentale che i campioni biotecnici siano inviati a centri specializzati. L'attuale orientamento è che la biopsia polmonare possa essere riservata ai bambini con genetica negativa o inconcludente. Tuttavia, nei pazienti in condizioni che richiedono decisioni urgenti, la biopsia polmonare può ancora svolgere un ruolo fondamentale (12).

Tabella 3. *Principali geni coinvolti nelle chILD (semplificata da Nathan N et al., Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease (3) e Marczak et al., An update on diagnosis and treatments of childhood interstitial lung diseases (12)).*

Disordini ereditari del surfattante	SFTPA1, SFTPA2 SFTPB SFTPC ABCA3 NKX2-1 (o TTF1)
Proteinosi Alveolare Polmonare	MARS CSF2RA, CSF2RB GATA2 CCR2
Disordini autoinfiammatori	TMEM173 o SAVI COPA ZNF1 OAS1 STAT3
Anomalie diffuse dello sviluppo polmonare	FOXF1 TBX4, FGFR2 EIF2AK4
Altre forme di chILD	FLNA NLRC2 FGFR10 ITGA3 FARSA, FARSB YARS1 IARS1 LARS1 AARS1 SMDP1 HPS1-10 FOXP1 RAB5B

Approccio terapeutico

L'infiammazione riveste un ruolo centrale nella patogenesi delle chILD, contribuendo al danno polmonare potenzialmente irreversibile. Sebbene in assenza di robuste evidenze scientifiche, i corticosteroidi sistematici rappresentano il trattamento iniziale più comunemente adottato: nella fase acuta si ricorre a boli mensili di metilprednisolone (10-30 mg/kg/die per tre giorni al mese), seguiti da prednisone orale (1-2 mg/kg/die) nella fase cronica, con successivo scalaggio graduale per prevenire crisi surrenali.

Per le loro proprietà immunomodulanti, si associano frequentemente azitromicina (10 mg/kg/die, tre giorni a settimana) o idrossiclorochina (6-10 mg/kg/die) (10, 26). Immunosoppressori come azatioprina, micofenolato mofetile, ciclofosfamide, ciclosporina, azatioprina, ritu-

ximab, metotrexato vengono utilizzati soprattutto nelle forme autoimmuni/autoinfiammatorie, disordini correlati a patologie sistemiche, sarcoidosi o forme refrattarie (3, 12).

Nelle chILD associate a fibrosi polmonare il trial di fase III InPedILD – studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo – ha esplorato l'utilizzo del nintedanib, inibitore delle tirosin-kinasi con attività anti-fibroblastica. Lo studio ha incluso pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni, con ILD fibrosante confermata da HRCT e malattia clinicamente significativa. Il farmaco è stato somministrato secondo un regime posologico basato sul peso corporeo, con dosaggi compresi tra 100 e 300 mg al giorno, mostrando un profilo di sicurezza favorevole e risultati incoraggianti in termini di stabilizzazione della funzionalità respiratoria, risultati comparabili a quelli ottenuti nella popolazione adulta (27).

Altri farmaci che possono trovare impiego in alcune forme specifiche di chILD sono gli inibitori della Janus kinase (ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib) nelle forme auto-infiammatorie (SAVI, COPA) o nelle chILD non definite ma con aumento della firma interferonica, con risultati molto promettenti; nella PAP (proteinosi alveolare polmonare) correlata alla metionina-tRNA sintetasi, la supplementazione di metionina ha cambiato drasticamente la prognosi della malattia; nella PAP ereditaria, una patologia eccezionale nei bambini, è stato tentato l'uso dell'aerosol con di fattore di crescita delle colonie di granulociti-macrofagi ricombinante (GM-CSF), senza successo; aneddoticamente, l'atorvastatina si è dimostrata utile, in aggiunta al trattamento con lavaggi polmonari totali (12).

Accanto ai trattamenti farmacologici, risultano fondamentali le strategie di supporto: adeguata nutrizione, prevenzione delle infezioni (inclusa le vaccinazioni antipneumococcica e antinfluenzale), fisioterapia respiratoria e riabilitazione per ottimizzare la funzionalità polmonare e la qualità della vita, ossigenoterapia. In casi selezionati, il trapianto polmonare rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti con chILD avanzata (28); dati recenti mostrano che la sopravvivenza mediana dopo trapianto polmonare nei bambini con chILD è simile a quella osservata in bambini con altre cause di insufficienza respiratoria, pari a circa 5 anni (12).

Recenti studi stanno valutando il potenziale ruolo dei farmaci modulatori CFTR (come l'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, ETI), in particolare in pazienti con varianti del gene ABCA3. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi prospettici per valutare in modo oggettivo l'efficacia dell'ETI in questa popolazione (29).

Nelle chILD monogeniche, la terapia genica rappresenta una speranza per la cura dei pazienti, difficoltosa per l'individuazione di un vettore sicuro ed efficace che sia in grado di raggiungere le cellule epiteliali alveolari, garantire un livello sufficiente di espressione del gene corretto e assicurare un'efficacia a lungo termine, pertanto confinata attualmente in studi su modelli cellulari (12).

Prognosi e gestione della transizione all'età adulta

La prognosi delle chILD è estremamente variabile e dipende da numerosi fattori, tra cui l'eziologia specifica, la precocità della diagnosi, la risposta al trattamento, l'accesso a centri specializzati; data la rarità intrinseca delle patologie, dati certi sulla prognosi a lungo termine dei pazienti sono ancora limitati (30).

A tal proposito, un recente studio multicentrico europeo condotto in 34 centri specializzati ha evidenziato l'impatto concreto dei sopravvissuti con chILD sui servizi per adulti. Sono stati identificati 244 pazienti con un'età mediana alla diagnosi di 12.5 anni e un'età mediana di inclusione nello studio di 25 anni. La maggior parte di essi (93%) era seguita in centri per l'adulto, mentre solo il 7% non aveva effettuato una vera transizione. Le diagnosi più frequenti comprendevano le forme associate a malattie infiammatorie/disordini immunomediatori, alterazioni del surfattante, bronchiolite obliterante, polmonite da ipersensibilità e forme non classificate, quest'ultime associate alla prognosi funzionale peggiore. Inoltre, il 60% dei pazienti era ancora in trattamento con corticosteroidi e in una percentuale non trascurabile si è resa necessaria la revisione diagnostica (9.8%) e terapeutica (16%) dopo la transizione. Non tutte le diagnosi pediatriche risultavano riconosciute nei sistemi classificativi dell'adulto, evidenziando ulteriormente la necessità di un linguaggio comune e di un approccio integrato (30). Va considerata, inoltre, la presenza di problematiche emergenti nel mondo dell'adulto, come le prime evidenze di un aumento della suscettibilità tumorale in alcune forme genetiche di interstiziopatia (31).

La transizione dall'assistenza pediatrica a quella dell'adulto nei pazienti con chILD è una fase delicata ma essenziale per garantire la continuità delle cure. Secondo la *European Respiratory Society*, deve iniziare precocemente in adolescenza, essere graduale e personalizzata, con il coinvolgimento attivo di pazienti e famiglie. È fondamentale una pianificazione condivisa tra pneumologi pediatrici e dell'adulto, con incontri multidisciplinari e condivisione completa delle informazioni cliniche. L'educazione del paziente al *self-management* è centrale, così come un follow-up prolungato che inclu-

da funzionalità respiratoria, qualità della vita e aderenza terapeutica. Tuttavia, la transizione è spesso ostacolata dalla carenza di centri per adulti esperti in patologie pediatriche rare, da differenze nelle classificazioni e da dati prognostici limitati. È quindi necessario sviluppare modelli strutturati e linee guida condivise tra servizi pediatrici e per adulti (32).

CONCLUSIONI E NUOVE PROSPETTIVE PER IL FUTURO

Le chILD sono malattie rare e complesse con alta morbidità e mortalità, che richiedono un approccio diagnostico strutturato. Il pediatra di famiglia ha un ruolo fondamentale nel sospetto iniziale e nell'invio tempestivo a centri specializzati. La diagnosi si basa su TC del torace, lavaggio bronco-alveolare, prove di funzionalità respiratoria, test genetici ed eventualmente la biopsia polmonare, che devono essere effettuate presso centri specializzati e discusse nell'ambito di team multidisciplinari. Parallelamente risulta urgente lo sviluppo di percorsi di transizione dedicati e integrati, sostenuti da linee guida condivise e reti di cura interprofessionali. Per tali motivi appaiono, pertanto, fondamentali le collaborazioni cliniche tra centri specialistici, sia a livello nazionale che internazionale – esempi rilevanti includono la rete RespiRare in Francia, la collaborazione europea chILD-EU con sede a Monaco e la rete australiana e neozelandese CHILDRENZ, che rappresentano

un networking fondamentale per far progredire la conoscenza nelle malattie rare come le chILD.

CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

Conflitto di interessi e finanziamenti

Gli autori non dichiarano conflitti di interessi. Per questa revisione non sono stati ottenuti finanziamenti. I dati analizzati in questa review derivano esclusivamente da articoli pubblicati e disponibili in banche dati scientifiche ad accesso pubblico, come PubMed ed Embase.

Contributo degli autori

AT e PD hanno concettualizzato l'articolo, svolto attività di supervisione, redazione, editing e revisione del testo e delle fonti bibliografiche, nonché uniformato il contenuto finale. SF e CM hanno contribuito alla stesura del testo, alla raccolta e analisi dei dati, alla ricerca delle fonti bibliografiche, all'applicazione della metodologia e alla revisione del manoscritto.

Disponibilità dei dati pubblicati

I dati a supporto dei risultati di questo studio sono disponibili all'interno dell'articolo.

Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Gli autori attestano l'originalità e integrità scientifica di quanto contenuto nel manoscritto, senza alcun plagio.

BIBLIOGRAFIA

1. Moreno-Galdo A, Iglesias-Serrano I, Rovira-Amigo S, Torrent-Vernetta A. Children interstitial lung disease: Assessment and management. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(1):32-34. doi: 10.1002/ppul.27261.
2. Kurland G, Deterding R R, Hagood J S, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:376-94.
3. Nathan N, Griese M, Michel K, Carlens J, Gilbert C, Emiralioglu N, et al.; ERS CRC chILD-EU group. Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220188. doi: 10.1183/16000617.0188-2022.
4. Nathan N, Berdah L, Clement A. Interstitial lung diseases. In Eber E, Midulla F, editors. *ERS handbook Paediatric Respiratory Medicine*, 2021:588-601.
5. Saddi V, Beggs S, Bennetts B, Harrison J, Hime N, Kapur N, et al. Childhood interstitial lung diseases in immuno-competent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):133. doi: 10.1186/s13023-017-0637-x.
6. Torrent-Vernetta A, Gaboli M, Castillo-Corullón S, Mondejar-López P, Sanz Santiago V, Costa-Colomer J, et al.; ChILD-Spain Group. Incidence and Prevalence of Children's Diffuse Lung Disease in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(1):22-9. doi: 10.1016/j.arbres.2021.06.001.
7. Fletcher C, Hadchouel A, Thumerelle C, Mazenq J, Fleury M, Corvol H, et al. Epidemiology of childhood interstitial lung disease in France: the RespiRare cohort. *Thorax*. 2024;79(9):842-52. doi: 10.1136/thorax-2023-221325.
8. Griese M, Irnstorfer A, Hengst M, Burmester H, Nagel F, Ripper J, et al. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:122. doi: 10.1186/s13023-015-0339-1.
9. Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J Clin Med* 2022;11:1747.
10. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al.; chILD-EU Collaboration. European pro-

- ocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70(11):1078-84. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.
11. Bush A, Gries M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:65-71. doi: 10.1016/j.prrv.2018.09.004.
 12. Marczak H, Krenke K, Gries M, et al. An update on diagnosis and treatments of childhood interstitial lung diseases. *Breathe* 2025; 21: 250004. doi: 10.1183/20734735.0004-2025.
 13. Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):43-68. doi: 10.1089/ped.2010.0010.
 14. Semple TR, Ashworth MT, Owens CM. Interstitial Lung Disease in Children Made Easier... Well, Almost. *Radiographics*. 2017;37(6):1679-1703. doi: 10.1148/rg.2017170006.
 15. Brody AS. Imaging considerations: interstitial lung disease in children. *Radiol Clin North Am*. 2005;43(2):391-403. doi: 10.1016/j.rcl.2004.12.002.
 16. Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):43-68. doi: 10.1089/ped.2010.0010.
 17. Khirani S, Nathan N, Ramirez A, Aloui S, Delacourt C, Clément A, et al. Work of breathing in children with diffuse parenchymal lung disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;206:45-52. doi: 10.1016/j.resp.2014.11.015.
 18. Ring AM, Carlens J, Bush A, Castillo-Corullón S, Fasola S, Gaboli MP, et al. Pulmonary function testing in children's interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2020 Jul 21;29(157):200019. doi: 10.1183/16000617.0019-2020.
 19. Klepper SE, Muir N. Reference values on the 6-minute walk test for children living in the United States. *Pediatr Phys Ther*. 2011;23(1):32-40. doi: 10.1097/PEP.0b013e3182095e44.
 20. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3 Pt 1):939-42. doi: 10.1164/ajrccm.156.3.9703051.
 21. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2000;15(1):217-31. doi: 10.1183/09031936.00.15121700.
 22. Wuyts WA, Dooms C, Verleden GM. The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):777. doi: 10.1164/ajrccm.187.7.777.
 23. Soreze Y, Sileo C, Coulomb I'Hermine A, et al. Interstitial lung diseases in the neonatal period. In: Sinha IP, Bhatt JM, Cleator A, et al., eds. *Respiratory Diseases of the Newborn Infant (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2021:213-230.
 24. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al.; American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(3):376-94. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
 25. Hafezi N, Heimberger MA, Lewellen KA, Maatman T, Montgomery GS, Markel TA. Lung biopsy in children's interstitial and diffuse lung disease: Does it alter management? *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(4):1050-60. doi: 10.1002/ppul.24683.
 26. Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Gries M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(4): 410-9. <https://doi.org/10.1002/ppul.23133>.
 27. Deterding R, Young LR, DeBoer EM, Warburton D, Cunningham S, Schwerk N, et al.; InPedILD trial investigators. Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2201512. doi: 10.1183/13993003.01512-2022.
 28. Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, Sweet SC, Eghtesady P, Hamvas A, et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J Pediatr*. 2017;184:157-164. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.017.
 29. Le Brun M, Nathan N, Louvrier C, Legendre M, Feuillet S, Frija-Masson J, et al. Efficacy and safety of CFTR modulators in patients with interstitial lung disease caused by ABCA3 transporter deficiency. *ERJ Open Res*. 2025;11(2):00701-2024. doi: 10.1183/23120541.00701-2024.
 30. Manali ED, Gries M, Nathan N, Uzunhan Y, Borie R, Michel K, et al. Childhood interstitial lung disease survivors in adulthood: a European collaborative study. *Eur Respir J*. 2025;65(2):2400680. doi: 10.1183/13993003.00680-2024.
 31. Brudon A, Legendre M, Mageau A, Bermudez J, Bonniaud P, Bouvry D, et al.; OrphaLung network. High risk of lung cancer in surfactant-related gene variant carriers. *Eur Respir J*. 2024;63(5):2301809. doi: 10.1183/13993003.01809-2023.
 32. Pohunek P, Manali E, Vijverberg S, Carlens J, Chua F, Epaud R, et al. ERS statement on transition of care in childhood interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2024;64(2):2302160. doi: 10.1183/13993003.02160-2023.

CASO CLINICO

Una causa insolita di addensamenti polmonari persistenti nel primo anno di vita

An unusual cause of persistent lung consolidations in the first year of life

Giulia Roberto ^{1,*}, Laura Barrocu ¹, Federica Peradotto ², Irene Esposito ¹

*** CORRISPONDENZA:**

g.roberto91@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9234-5561>

DOI

10.63304/PneumolPediatr.2025.12

¹ SC Pneumologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia

² SSVd Otorinolaringoiatria, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia

RIASSUNTO

Il caso clinico descritto riguarda una rara causa di aspirazione cronica in un paziente che ha iniziato a manifestare sintomi respiratori nei primi mesi di vita. Dalla storia descritta emerge l'importanza dell'approccio multidisciplinare per l'identificazione di cause atipiche di patologie respiratorie ricorrenti in età pediatrica.

ABSTRACT

The clinical case described concerns a rare cause of chronic aspiration in a patient who began to show respiratory symptoms in the first months of life. The history described highlights the importance of a multidisciplinary approach for the identification of atypical causes of recurrent respiratory diseases in pediatric age.

CASO CLINICO

F. è un bimbo di nove mesi che giunge alla nostra attenzione a luglio 2024 per diversi ricoveri ospedalieri per bronchiti ostruttive in sospetta iperreattività bronchiale. Unicogenito, nato a termine da parto eutocico da gravidanza normodecorsa. Peso alla nascita 3220 g. Decoro perinatale regolare. Allattamento con latte materno fino quattro mesi poi artificiale. Non problemi riferiti nel divezzamento. Non ancora inserimento in comunità infantile. Vaccinato regolarmente. Non patologie da segnalare in famiglia (genitori cinesi non consanguinei).

All'età di circa sei mesi ricovero presso altro nosocomio per otite e dopo poche settimane per bronchiolite senza necessità di ossigeno; a otto mesi (febbraio 2024) nuovo ricovero per insufficienza respiratoria acuta in corso di bronchiolite con necessità di O₂ a basso flusso. Nei giorni successivi alla dimissione viene visitato dal pediatra curante, che documentava una riduzione e scomparsa dei rumori polmonari più lenta dell'atteso. Infatti, per la persistenza di *wheezing* all'auscultazione polmonare e successivamente per la comparsa di febbre, prescriveva amoxicillina con temporaneo beneficio clinico. Dopo circa un mese (marzo 2024), il piccolo veniva condotto in pronto soccorso per febbre e distress respiratorio con successivo ricovero, durante il quale si è mantenuto ossigenoindipendente; eseguiva quindi Rx torace che documentava un'area di addensamento del parenchima polmonare in apice destro

PAROLE CHIAVE

Wheezing; aspirazione cronica; atelettasia; multidisciplinare.

KEY WORDS

Wheezing; chronic aspiration; atelectasis; multidisciplinary management.

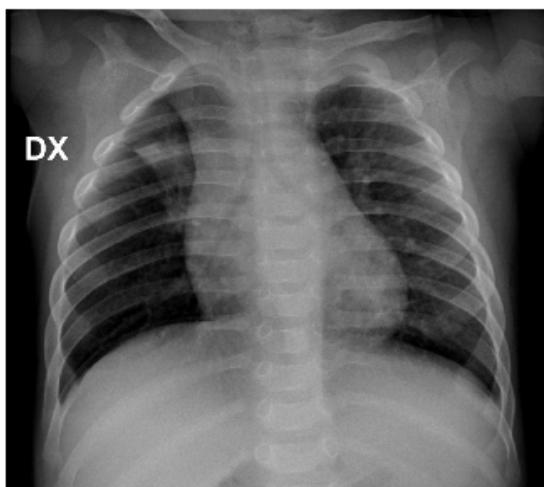


Figura 1. Prima radiografia del torace con evidenza di un'area di addensamento del parenchima polmonare superiore destro. Analogo reperto di minori dimensioni apprezzabile in ambito basale retrocardiaco sinistro.

ed analogo reperto di minori dimensioni in sede basale retrocardiaca sinistra (**Figura 1**). Veniva dunque impostata FKT respiratoria con PEP mask e dimesso il bambino in buone condizioni generali con profilassi inalatoria steroidea per sospetta iperreattività bronchiale ed indicazione ad eseguire Rx torace a distanza. In particolare, sono stati eseguiti due controlli radiografici successivi (maggio e novembre 2024), che confermavano i medesimi reperti. Alla luce degli addensamenti polmonari persistenti, veniva quindi predisposto il ricovero per gli accertamenti del caso. Durante la degenza sono stati eseguiti: indagini genetiche per fibrosi cistica e discinesia ciliare primitiva (negative), esami immunologici (nella norma), test del sudore (negativo), esami microbiologici (tampone faringeo negativo, nasale positivo per rhi-novirus, quantiferon negativo), EGA capillari (nella norma), saturimetria notturna (nella norma), TC torace con mdc (**Figura 2**). Si eseguiva anche broncoscopia con riscontro di modesto ristagno di secrezioni mucopurulente a livello del bronco lobare superiore destro, con segni di flogosi della mucosa bronchiale (broncoaspirato con esami colturali negativi). Ad un approfondimento anamnestico, la madre riferiva comparsa di tosse in seguito all'assunzione di liquidi fin dai primi mesi di vita (dappri-ma con latte poi con acqua). Veniva dunque eseguita valutazione logopedica che evidenziava difficoltà di coordinazione degluttizione/respirazione coi liquidi e presenza di segni di scolo pre-deglutitorio evocante tosse riflessa. Sono stati effettuati anche studio ORL delle corde vocali (nella norma) e della degluttizione con videofluorografia

(nella fase faringea ridotto innalzamento laringeo con la consistenza liquida con minimi ma continui fenomeni di penetrazione. I fenomeni di ristagno ipofaringeo di entità limitata comportavano anch'essi minimi fenomeni di penetrazione). A completamento diagnostico veniva richiesta valutazione NPI con esecuzione di RMN tronco-encefalo (risultata poi nella norma) e il bambino veniva quindi dimesso con indicazione logopedica ad addensare i liquidi. A gennaio 2025 il piccolo veniva però nuovamente ricoverato per febbre e distress respiratorio. Nel sospetto di polmonite ab ingestis, eseguiva RX torace con riscontro di area di addensamento parenchimale a livello del LSD parailare con ispessimento scissurale e rinforzo della trama in sede retrocardiaca sinistra. Impostata pertanto terapia antibiotica con amoxicillina/clavulanato. A completamento diagnostico veniva eseguita una rivalutazione ORL con riscontro in endoscopia di formazione retrocricoidea, laringe nella norma. Il giorno successivo eseguita quindi EGDS (quadro morfologico compatibile con gastrite cronica semplice in attività di grado minimo, HP-correlata, quadro di muco-sa esofagea regolare) ed endoscopia delle alte vie aeree in narcosi. In endoscopia a laringe libera la neoformazione riscontrata il giorno precedente durante l'endoscopia eseguita in veglia non risultava più visualizzabile. Il quadro clinico e strumentale risultava pertanto compatibile con la diagnosi di "post cricoid cushion". Dimesso quindi con indicazione ORL alla prosecuzione del follow up logopedico e all'esecuzione di angioRMN del collo, programmata ad aprile 2025.

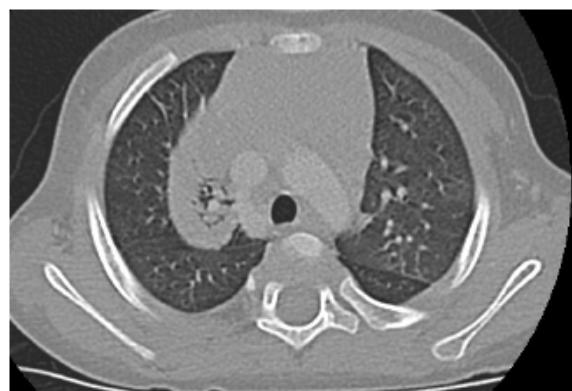


Figura 2. HRCT torace: a destra, in sede lobare superiore, nel segmento anteriore, area di maggior densità per fenomeni di atelettasia con riduzione di calibro della diramazione bronchiale corrispondente; non sono rilevabili immagini di impegno mucoide. In sede dorsale bilaterale si apprezzano alcune strie dense da ispessimento dell'interstizio peri-bronco-vascolare.

DISCUSSIONE

Questo caso clinico evidenzia una rara causa di aspirazione cronica con coinvolgimento polmonare, inizialmente sospettata in relazione a infezioni respiratorie ricorrenti e iperreattività bronchiale. L'aspirazione di piccoli volumi nei polmoni è un fenomeno relativamente comune, anche nei soggetti sani, quando i normali meccanismi di protezione delle vie aeree risultano compromessi, aggrati o sopraffatti (1). La CLA (aspirazione cronica polmonare) viene definita come il passaggio ripetuto di cibo, reflusso gastrico o saliva nelle vie aeree sottoglottiche con conseguente sintomatologia respiratoria cronica o ricorrente; la CLA si può manifestare in alcuni bambini esclusivamente in concomitanza di fattori di stress, come un'infezione del tratto respiratorio superiore. Il quadro clinico della CLA può includere tosse cronica, distress respiratorio, respiro rumoroso, episodi di soffocamento durante l'alimentazione, polmoniti o bronchiti ricorrenti e scarsa crescita ponderale (2). L'aspirazione cronica può evolvere in una malattia polmonare progressiva, con sviluppo di bronchiectasie e insufficienza respiratoria, rap-

presentando una delle principali cause di mortalità nei bambini con patologie neurologiche gravi. Attualmente, non esiste un test *gold standard* per la diagnosi di CLA, rendendo la determinazione del suo ruolo eziologico nella malattia respiratoria una sfida in pneumologia pediatrica. La **Tabella 1** elenca le principali cause di aspirazione in età pediatrica (3). L'ostruzione della regione postcricoidea nei lattanti può contribuire significativamente all'aspirazione. Una valutazione approfondita di questa regione evidenzia la presenza di un plesso venoso spesso, particolarmente prominente nei bambini, con un caratteristico ingrossamento circolare durante il pianto, la manovra di Valsalva o in posizione di Trendelenburg. Hoff *et al.* hanno identificato una pienezza postcricoidea di diverse dimensioni e colorazioni nel 61% di 119 pazienti pediatrici sottoposti a fibroendoscopia flessibile ambulatoriale per varie condizioni, con una maggiore incidenza nei neonati (4). Gli autori hanno descritto questa pienezza come "cuscinetto postcricoideo", considerandola una variante anatomica asintomatica piuttosto che una vera malformazione vascolare.

Tabella 1. Condizioni predisponenti all'aspirazione in età pediatrica.

Anomalie strutturali
Cleft laringeo
Paralisi delle corde vocali (congenita o acquisita)
Fistola trachea-esofagea (tipo H)
Stenosi delle coane nasali
Palatoschisi (e sindrome Pierre Robin)
Anomalie craniofacciali con ostruzione delle vie aeree
Anelli vascolari
Condizioni anomale o debolezza dei muscoli faringei e laringei
Paralisi cerebrale
Debolezza neuromuscolare (es. atrofia muscolare spinale, distrofia miotonica, distrofia muscolare di Duchenne)
Paralisi bulbare (progressiva o acquisita)
Assenza di riflessi protettivi
Ritardo della maturazione dei riflessi di deglutizione
Paralisi cerebrale
Sedazione, anticonvulsivanti sedativi
Ausili per le vie aeree
Tracheotomia
Via nasofaringea
Tubo endotracheale
Supporto respiratorio non invasivo (CPAP o Bi-level)

Le segnalazioni di lesioni postcricoidee sintomatiche in letteratura sono meno di 40, prevalentemente in pazienti pediatrici, soprattutto nel primo anno di vita (5). Nel caso da noi riportato non è stato intrapreso un trattamento chirurgico, poiché ad oggi non esistono criteri definiti per l'indicazione all'intervento. Attualmente, le decisioni terapeutiche si basano su casi clinici isolati presenti in letteratura (6).

Il cuscinetto postcricoideo è generalmente considerato una variante anatomica normale e poco conosciuta, la cui asportazione chirurgica è raramente indicata. Inoltre, un intervento in questa area comporta un rischio significativo di compromissione della degluttazione, rendendo essenziale evitare lesioni circonferenziali della mucosa per prevenire la formazione di cicatrici a lungo termine (6).

Questo caso clinico rappresenta un esempio di una rara ma insidiosa causa di addensamenti polmonari persistenti in un lattante altrimenti sano. La valutazione multidisciplinare con il coinvolgimento di logopedisti ed otorinolaringoiatri è risultata cruciale per poter riconoscere il ruolo del cuscinetto postcricoideo nell'aspirazione, da sospettare soprattutto in presenza di ri-

stagno alimentare in un bambino con normale sviluppo neurologico.

CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

Conflitto di interessi e finanziamenti

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interessi e di non avere ricevuto finanziamenti rispetto agli argomenti trattati.

Contributo degli autori

GR e LB hanno scritto il manoscritto e revisionato la letteratura scientifica; FP e IE hanno contribuito alla revisione critica della versione finale dell'articolo.

Disponibilità dei dati pubblicati

I dati a supporto dei risultati di questo studio sono disponibili all'interno dell'articolo.

Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Gli autori attestano l'originalità e integrità scientifica di quanto contenuto nel manoscritto, senza alcun plagio.

BIBLIOGRAFIA

1. Gleeson K, Eggle DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest*. 1997;111(5):1266-72. doi: 10.1378/chest.111.5.1266.
2. Boesch RP, Daines C, Willging JP, Kaul A, Cohen AP, Wood RE, Amin RS. Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. *Eur Respir J*. 2006;28(4):847-61. doi: 10.1183/09031936.06.00138305.
3. Simpson AJ, Allen JL, Chatwin M, Crawford H, Elverson J, Ewan V, et al. BTS clinical statement on aspiration pneumonia. *Thorax*. 2023 Feb;78(Suppl 1):s3-s21. doi: 10.1136/thorax-2022-219699.
4. Hoff SR, Koltai PJ. The “postcricoid cushion”: observations on the vascular anatomy of the posterior cricoid region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(6):562-71. doi: 10.1001/archoto.2012.932.
5. Zur KB, Wood RE, Elluru RG. Pediatric postcricoid vascular malformation: a diagnostic and treatment challenge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(12):1697-701. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.03.053.
6. Jones JW, Fiorillo CE, Clark C, Bauman N. The Postcricoid Cushion: An Unusual and Surgically Treatable Cause of Infant Aspiration. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021;130(3):307-10. doi: 10.1177/0003489420948545.

Dialogo tra la volpe (pediatria di libera scelta) e il riccio (pneumologo)

La scuola dell'infanzia, alleata di genitori e pediatri

Preschool: Partnering with Parents and Pediatricians

Angela Klain ¹, Paolo Rosso ², Giuseppe Marchese ³, Michele Ghezzi ^{4, *},
Valentina Tranchino ⁵

* CORRISPONDENZA:

michele.ghezzi@asst-fbf-sacco.it

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7434-9112>

DOI

10.63304/PneumolPediatr.2025.13

¹ Dipartimento della donna, del bambino e di chirurgia generale e specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia

² Pediatra di Libera Scelta, ASL TO4 Chivasso, Torino, Italia

³ Pediatra di Famiglia, ASST della Val Camonica, Italia

⁴ Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano, Italia

⁵ UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Pneumo-Allergologico, AOU Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italia

1. Quale ruolo può avere la scuola dell'infanzia nella promozione delle vaccinazioni?

La scuola dell'infanzia svolge un ruolo fondamentale nella promozione delle vaccinazioni, soprattutto nella fascia d'età prescolare (0-6 anni), quando il calendario vaccinale prevede la somministrazione di diverse dosi protettive. Tale funzione è stata rafforzata dal cosiddetto "Decreto Lorenzin" (Legge 119/2017), che ha introdotto l'obbligo vaccinale per l'accesso a servizi educativi per l'infanzia e scuole dell'infanzia, pubbliche e private. La legge prevede che, per poter frequentare la scuola dell'infanzia, i bambini debbano essere in regola con 10 vaccinazioni obbligatorie. Questi vaccini sono: anti-poliomielite, anti-difterite, anti-tetano, anti-epatite B, anti-pertosse, anti-Haemophilus influenzae tipo b, anti-morbillo, anti-rosolia, anti-parotite e anti-varicella (per i nati dal 2017 in poi). La scuola non solo verifica la documentazione vaccinale, in collaborazione con le ASL, ma può anche contribuire a promuovere la cultura vaccinale attraverso la distribuzione di materiale informativo, incontri con genitori, e formazione del personale educativo. Questo è particolarmente importante per contrastare fenomeni di disinformazione e per tutelare i soggetti più fragili, come i bambini immunodepressi.

- Ministero della Salute. Calendario Vaccinale, 9 agosto 2023. <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/vaccinazioni/calendario-vaccinale/>.
- Epicentro (ISS). <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/documentazione-italia>.

2. Quali aspetti utili nella valutazione della tosse possono essere segnalati dal personale scolastico?

Gli insegnati possono segnalare ai genitori l'eventuale presenza del sintomo tosse nel bambino, la sua frequenza e impatto sulle attività scolastiche.

Hanno anche il dovere di segnalare e allertare i soccorsi in casi di tosse acuta possibilmente correlati a inalazione di corpi estranei e dovrebbero essere addestrati alla gestione di tali eventi, che pongono i bambini rapidamente a rischio di morte. Durante la frequenza in ambiente scolastico gli insegnanti possono anche rilevare alcuni trigger utili nel costruire una ipotesi diagnostica, come ad esempio la comparsa di tosse dopo sforzo fisico associata o meno a dispnea, che può suggerire

PAROLE CHIAVE

Scuola; età prescolare; asma; tosse.

KEY WORDS

School; preschool; asthma; cough.

un quadro sottostante di asma. Possono segnalare anche l'associazione tra la comparsa di tosse in concomitanza di situazioni di stress.

- Kantar A, Bernardini R, Paravati F, Minasi D, Sacco O. Chronic cough in preschool children. *Early Hum Dev.* 2013;89 Suppl 3:S19-24. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.07.018.
- Kantar A, Marchant JM, Song WJ, Shields MD, Chatziparasidis G, Zachariasiewicz A, et al. History Taking as a Diagnostic Tool in Children With Chronic Cough. *Front Pediatr.* 2022;10:850912. doi: 10.3389/fped.2022.850912.

3. Quali sintomi devono guidare il medico nella diagnosi dei disturbi respiratori del sonno? Il personale scolastico può aiutare a riconoscerli?

I disturbi respiratori del sonno rappresentano una condizione clinica spesso sottovalutata, ma potenzialmente dannosa per la salute dei bambini. I sintomi notturni che dovrebbero far sospettare un disturbo respiratorio includono il russamento abituale, le apnee notturne, spesso seguite da risvegli improvvisi con sensazione di soffocamento, talvolta enuresi secondaria. Tali disturbi si manifestano tuttavia anche con sintomi diurni che includono una marcata sonnolenza diurna non giustificata da una durata insufficiente del sonno, cefalea mattutina, difficoltà di concentrazione, calo del rendimento scolastico, iperattività e disturbi dell'apprendimento. Questi sintomi derivano dalla frammentazione del sonno e dall'ipossiemia intermittente causata dall'ostruzione delle vie aeree superiori. La presenza di tali manifestazioni cliniche deve sempre essere indagata dal pediatra durante una valutazione clinica; tuttavia, anche il personale scolastico può cogliere alcuni di questi segnali di allarme, contribuendo sinergicamente ad una precoce individuazione del problema. Nel sospetto di disturbi respiratori del sonno il paziente va sempre inviato presso un centro specializzato per un approfondimento diagnostico.

- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):69-94. doi: 10.1183/13993003.00385-2015.

4. Come gestire la terapia del broncospasmo in ambiente scolastico?

Il broncospasmo è una manifestazione clinica frequente nei bambini affetti da asma bronchiale o iperreattività bronchiale, e può comparire anche a scuola. I sintomi principali sono tosse secca, respiro sibilante, affanno e difficoltà respiratoria. La gestione efficace richiede preparazione del personale scolastico e la disponibilità di un Piano Terapeutico Individuale (PTI), redatto

dal pediatra e fornito dalla famiglia alla scuola. L'intervento deve avvenire non appena si manifestano i sintomi, secondo le indicazioni, dosaggi e modalità riportate nel PTI. Il trattamento di prima linea prevede la somministrazione di un SABA (short-acting beta agonist), come salbutamolo, mediante inalatore con il distanziatore. È importante istruire il personale sulle corrette modalità di esecuzione della terapia inalatoria. Se i sintomi non migliorano entro 10-15 minuti o se si aggravano (difficoltà a parlare, retrazioni toraciche, aumento della frequenza respiratorie, cianosi), oltre a ripetere il ciclo di SABA e/o somministrare un corticosteroide orale quale il betametasona, è necessario chiamare il 112. È fondamentale che il farmaco sia conservato in un luogo accessibile e che il personale sia formato nel riconoscere i segni di allarme e nella gestione pratica del dispositivo inalatorio. In molte scuole vengono organizzati incontri formativi, in collaborazione con pediatri e operatori sanitari, per istruire il personale scolastico sulla gestione delle emergenze respiratorie e sull'uso corretto dei farmaci prescritti.

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. <https://ginasthma.org/reports/>.
- Allergy & Asthma Network. Managing asthma: a guide for schools [Internet]. <https://allergyasthmanetwork.org/allergies-and-asthma-at-school/managing-asthma-a-guide-for-schools/>.
- Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI). Guida all'utilizzo dei distanziatori nelle terapie inalatorie come l'asma [Internet]. <https://www.simri.it/guida-all'utilizzo-dei-distanziatori-nelle-terapie-inalatorie-come-lasma/>.

5. Quali sono i principali allergeni presenti in ambiente scolastico? E' possibile mettere in atto delle misure preventive?

Nell'ambiente scolastico, l'esposizione agli allergeni indoor rappresenta un'importante fonte di rischio per la salute dei bambini, specialmente se affetti da rinite allergica o asma bronchiale. I principali allergeni presenti negli ambienti scolastici comprendono gli acari della polvere (soprattutto Dermatophagoides pteronyssinus e D. farinae), le muffe (tra cui Aspergillus, Cladosporium, Penicillium e Alternaria), pollini introdotti dall'esterno, i peli e la forfora di animali domestici che possono essere trasportati sugli abiti degli studenti, ed infine allergeni alimentari in tracce come latte, uova, arachidi, frutta a guscio, che possono persistere sulle superfici o essere inalati come aerosol. Diversi studi hanno dimostrato che gli ambienti scolastici possono contenere concentrazioni significative di allergeni, comparabili o addirittura superiori a quelle domestiche, a cau-

sa dell'elevata densità di persone, della ventilazione spesso inadeguata e della carente manutenzione degli impianti. L'esposizione prolungata a tali allergeni può aggravare patologie già presenti o favorire l'insorgenza di sensibilizzazioni allergiche nei soggetti predisposti. La prevenzione dell'esposizione agli allergeni potenzialmente pericolosi a scuola è possibile, ma richiede un approccio multidisciplinare. Misure efficaci includono una pulizia regolare e approfondita degli ambienti con metodi specifici per la rimozione degli allergeni (es. filtri HEPA, panni umidi), il controllo dell'umidità con sistemi di ventilazione meccanica controllata e deumidificatori, la rimozione di tappeti e tende pesanti, l'uso di materiali anallergici nell'arredo scolastico, e la manutenzione costante di impianti di riscaldamento e condizionamento. Inoltre, è fondamentale adottare protocolli scolastici per la gestione delle allergie alimentari, inclusa la formazione del personale scolastico sul riconoscimento e la gestione di reazioni allergiche potenzialmente letali come l'anafilassi.

- Salo PM, Sever ML, Zeldin DC. Indoor allergens in school and day care environments. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):185-92, 192.e1-9; quiz 193-4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.012.

- Esty B, Phipatanakul W. School exposure and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 May;120(5):482-487. doi: 10.1016/j.anai.2018.01.028.

6. *Quanto può essere utile l'ambiente scolastico nel promuovere la sensibilizzazione all'inquinamento e ai cambiamenti climatici?*

L'ambiente scolastico è ideale per promuovere programmi di educazione ambientale motivanti che possono promuovere cambiamenti positivi nei comportamenti individuali di bambini e genitori verso il cambiamento climatico e l'inquinamento. I bambini se coinvolti attivamente, ad esempio in esperienze educative nell'ambito dell'ecologia, ricevono un'influenza positiva e hanno un atteggiamento propositivo anche in ambito familiare. L'ambiente scolastico può fornire suggerimenti e incentivi per il trasporto attivo, sfruttando percorsi meno esposti al traffico. Le politiche locali, inoltre, possono (e dovrebbero) limitare il traffico motorizzato in prossimità delle scuole.

- Rawat N, Kumar P. Interventions for improving indoor and outdoor air quality in and around schools. *Sci Total Environ*. 2023;858(Pt 2):159813. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.159813.

The logo for edra, featuring the word "edra" in a lowercase, sans-serif font. The letter "e" is unique, consisting of a vertical bar with a small square cutout on its left side, and the "d" has a small square cutout on its top right side.

edra