



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 13, n. 50

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

La tosse cronica

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

La tosse cronica <
nei bambini in età prescolare

La tosse persistente in età pediatrica <
è sempre indicativa di asma?

La tosse laringea nel bambino: <
un approccio fisiopatologico

La bronchite batterica protratta <

Le bronchiectasie nella tosse cronica <

La Diagnostica per immagini <
nella tosse infantile

L'allergia agli antibiotici <
nelle infezioni respiratorie

Nuove prospettive sulle proprietà <
farmacologiche dell'ambroxolo

INDICE

SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
La tosse cronica nei bambini in età prescolare	5
<i>Chronic cough in preschool children</i>	
<i>A. Kantar, M. Odoni, L. Terracciano</i>	
La tosse persistente in età pediatrica è sempre indicativa di asma?	13
<i>Is persistent cough in pediatric age always indicative of asthma?</i>	
<i>N. Sansotta, P. Comberiati, A.L. Boner, D.G. Peroni</i>	
La tosse laringea nel bambino: un approccio fisiopatologico	17
<i>Laryngeal related cough in children: a pathophysiologic approach</i>	
<i>E.M. Cunsolo, D. Soloperto, M. Bettini, M.G. Greco, E. Cigarini</i>	
La bronchite batterica protratta	22
<i>Protracted bacterial bronchitis</i>	
<i>V. Ragazzo, I. Fontana, R. Aralla</i>	
Le bronchiectasie nella tosse cronica	26
<i>Bronchiectasis in chronic cough</i>	
<i>S. Cazzato, E. di Palmo, L. Bertelli, F. Visciotti, A. Pession</i>	
La Diagnostica per immagini nella tosse infantile	36
<i>Cough Imaging in children</i>	
<i>B. Tagliaferri, S. Muscarella, A.G. Oliva</i>	
L'allergia agli antibiotici nelle infezioni respiratorie	43
<i>Allergies to antibiotics in respiratory infections</i>	
<i>R. Bernardini, F. Franceschini</i>	
Nuove prospettive sulle proprietà farmacologiche dell'ambroxolo	51
<i>New perspectives on pharmacological properties of ambroxol</i>	
<i>G.L. Piacentini</i>	
Conferenze e meeting	57
<i>Conferences and meetings</i>	
Articoli del prossimo numero	60
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatria

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

Volume 13, n. 50 - Giugno 2013

Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Renato Cutrera (Roma)

Codirettori scientifici

Francesca Santamaria (Napoli)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria scientifica

Francesco Paolo Rossi (Roma)

Comitato editoriale

Eugenio Baraldi (Padova)

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Benevento)

Attilio L. Boner (Verona)

Fabio Cardinale (Bari)

Fernando Maria de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Ahmad Kantar (Bergamo)

Mario La Rosa (Catania)

Fabio Midulla (Roma)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Allergologia

coord. Gianluigi Marseglia (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Luigi Nespoli (Varese)

Gruppo Educazione

coord. Stefania La Grutta (Palermo)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Fabio Midulla (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Giancarlo Tancredi (Roma)

Gruppo Infettivologia

coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile

Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2013 by Primula Multimedia
Finito di stampare nel mese di giugno 2013

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Massimo Piccione

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale	Cellulare	e-mail	

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

Universitario Ospedaliero Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario Professore Associato Ricercatore Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello Dirigente di 1° Livello Altro _____

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data _____ Firma del Richiedente _____

Soci presentatori (cognome e nome) _____ Firma _____

1) _____

2) _____

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento (quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria**

È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 90,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

Per informazioni: **Biomedica srl** - tel. **02/45498282** - fax **02/45498199** e-mail: **segreteria@sip.it**

La tosse è un sintomo vissuto da tutti: si tratta di un atto di protezione e di difesa che assicura la rimozione del catarro, delle sostanze nocive o degli agenti infettivi dalla laringe, dalla trachea e dai bronchi.

Oltre che meccanismo di "difesa", la tosse può anche essere il primo segno di una potenziale malattia respiratoria: quasi tutte le malattie che colpiscono il sistema respiratorio causano infatti la tosse, mentre sono invece rare le condizioni non respiratorie che la determinano.

Di fronte a un bambino con la tosse, il principale interesse del pediatra è di individuare la causa, per impostare la terapia più adeguata. La preoccupazione dei genitori, invece, è spesso diversa: la tosse è un sintomo udibile e può interferire intensamente con la qualità della vita del bambino e della famiglia, generando ansia.

A differenza dell'adulto, nel quale asma, reflusso gastroesofageo e rinosinusite sono le cause principali di tosse cronica, la bronchite batterica protratta costituisce, nel bambino in età prescolare, una delle cause più frequenti della tosse cronica. Questa patologia è caratterizzata da una colonizzazione batterica dovuta ad *Haemophilus influenzae* non tipizzabile, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*.

Il processo di colonizzazione dalle alte vie respiratorie da parte da questi batteri inizia nei primi mesi di vita, ma il motivo della loro migrazione nei bronchi rimane ignoto. Immaturità, difetti anatomici o funzionali delle vie aeree e/o del sistema immunitario appaiono responsabili. Anche se non vi è una severa infezione, questa colonizzazione batterica è responsabile dello sviluppo di bronchiectasie.

In questo numero sono raccolti articoli che descrivono ampiamente diversi aspetti della bronchite batterica protratta e delle sue complicanze, presentati al congresso europeo sulla tosse cronica nel bambino "Caring for Children with Chronic Cough", svoltosi a Bergamo il 15 e 16 marzo di quest'anno.

Ringrazio tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione di questo numero e Renato Cutrera in particolare per avermi invitato a realizzarlo.

Buona lettura.

Ahmad Kantar
kantar@centropediatricotosse.com



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

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

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

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

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME GENERALI

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

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 1.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo digitale, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Mac OS e Win).

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

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

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

Tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), e numerate progressivamente.

Figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif, jpg* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario,

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

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

Dott. Renato Cutrera

Direttore UOC Broncopneumologia

Dipartimento di Medicina Pediatrica

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS

Piazza Sant'Onofrio, 4

00165 Roma

cutrera@opbg.net

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

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

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

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

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Ahmad Kantar*, Marta Odoni*, Luigi Terracciano**

* Unità Operativa di Pediatria, Policlinico "San Pietro" - Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (Bergamo); ** Struttura Semplice Asma Pediatrico, Presidio Ospedaliero "Macedonio Melloni", Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico di Milano

La tosse cronica nei bambini in età prescolare

Chronic cough in preschool children

Parole chiave: tosse cronica, bambini in età prescolare, bronchite batterica protratta, inalazione di corpo estraneo, malacia, tosse postinfettiva.

Keywords: *chronic cough, preschool children, protracted bacterial bronchitis, foreign body aspiration, malacia, postinfectious cough.*

Riassunto. Il riflesso della tosse è un fenomeno neuromuscolare complesso, caratterizzato dalla coordinazione sequenziale e precisa della contrazione della muscolatura diaframmatica, toracica, addominale e cervicale, dei muscoli adduttore e abduttore laringeo e della regione midollare e corticale superiore dell'encefalo. Le cause della tosse cronica nel bambino sono diverse da quelle dell'adulto. La prevalenza di ciascuna eziologia dipende dalla popolazione in considerazione, dall'epidemiologia delle patologie infettive, dell'età e dalle condizioni di salute del soggetto. In età prescolare le cause più frequenti di tosse cronica sono la bronchite batterica protratta, la malacia, l'inalazione di corpo estraneo e la tosse postinfettiva.

Accettato per la pubblicazione il 10 giugno 2013.

Corrispondenza: Ahmad Kantar; Unità Operativa di Pediatria, Policlinico "San Pietro" - Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Via Forlanini 15, 24036 Ponte San Pietro (Bergamo);
e-mail: kantar@centropediatricotosse.com

Introduzione

La tosse è un riflesso che evoca un'alterazione del normale *pattern* respiratorio [1]. Il riflesso della tosse è un fenomeno neuromuscolare complesso, caratterizzato dalla coordinazione sequenziale e precisa della contrazione della muscolatura diaframmatica, toracica, addominale e cervicale, dei muscoli adduttore e abduttore laringeo e della regione midollare e corticale superiore dell'encefalo [2-4].

La tosse è un sintomo che è stato sperimentato da tutti; è un atto essenziale, protettivo e difensivo, che rimuove il muco e le sostanze nocive e protegge dalle infezioni. È inoltre il meccanismo più efficace di pulizia delle vie aeree superiori e si può considerare come un sistema di difesa innato in tutti noi. Il danno o l'assenza del riflesso tussigeno può comportare patologie severe, talvolta fatali [5].

La tosse rappresenta più di un meccanismo di difesa: può essere infatti un primo sintomo di malattia delle vie aeree superiori e dei polmoni e

può pertanto essere considerata un *marker* di potenziale malattia respiratoria sia da parte del paziente che da parte del medico. La tosse può essere provocata sia da malattie polmonari che extrapolmonari. Compito principale del medico è escludere le patologie più severe che necessitano di un tempestivo trattamento terapeutico [5].

La tosse può interferire notevolmente con la qualità di vita del bambino; diversa è, pertanto, la preoccupazione dei genitori e del medico nei confronti della tosse stessa.

Il medico vuole comprenderne l'eziologia per effettuare una corretta terapia; il genitore invece diviene spesso ansioso, si preoccupa dell'interferenza della tosse con la qualità di vita del bambino (sonno disturbato, rischio di soffocamento, possibile sviluppo di danni permanenti al polmone) e richiede al medico un rimedio efficace e rapido del problema.

La tosse è caratterizzata da un iniziale inspiro profondo, seguito da una breve ma potente espirazione forzata contro la glottide chiusa ed alla fine dall'apertura della glottide con chiusura del nasofaringe ed espirazione vigorosa attraverso la bocca [6-8]. La tosse è un atto motorio complesso. Le sue diverse componenti, la frequenza, l'intensità ed il rapporto tra l'atto espiratorio ed inspiratorio hanno differenti meccanismi regolatori. Il suono della tosse è dovuto alla vibrazione delle strutture della laringe e delle vie aeree superiori durante il flusso turbolento dell'aria in espirazione. È influenzato dalle strutture respiratorie, dalle proprietà reologiche del muco e dalle secrezioni delle vie aeree.

Si definisce cronica, nei bambini, una tosse che dura quattro oppure otto settimane?

Mentre la tosse cronica nell'adulto è stata definita come tosse persistente per oltre otto settimane, nei bambini la definizione è controversa. Sia le Linee Guida americane che quelle australiane-neozelandesi classificano la tosse cronica in età pediatrica come una tosse della durata uguale o maggiore alle quattro settimane [9-10] mentre gli inglesi la definiscono da una durata di otto settimane o più. Per diverse ragioni si ritiene che la definizione di tosse cronica più adeguata sia quella che si riferisce a una durata temporale maggiore a quattro settimane [11].

Durante l'infanzia, l'apparato respiratorio ed il sistema nervoso subiscono una serie di processi di maturazione anatomici e fisiologici che influenzano il riflesso della tosse. Inoltre, il sistema immunitario va incontro a processi di sviluppo e di memoria immunologica che rendono le infezioni la causa principale di tosse nel bambino. Infine, i bambini sono più sensibili degli adulti nei confronti dei fattori ambientali [12].

Nella British Thoracic Society si è deciso di creare una classificazione temporale intermedia della tosse, definita come "tosse acuta prolungata", con lo scopo di osservarne la risoluzione in quel 10% di bambini sani che tossiscono dopo un semplice raffreddore [13]. Così un periodo di vigile attesa (quattro-otto settimane) può ritardare l'intervento terapeutico. Il ritardo della diagnosi e della terapia possono portare ad un peggioramento, come nel caso di una bronchite batterica protratta (*Protracted Bacterial Bronchitis*, PBB) o dell'inalazione di un corpo estraneo (CE) [14-15].

A questo proposito uno studio di Chang e collaboratori ha dimostrato che solamente il 20% dei bambini in età prescolare con una tosse cronica di durata maggiore a quattro settimane è andato incontro ad una risoluzione spontanea della sintomatologia, negli altri casi è stata individuata una causa eziologica specifica [16].

Anamnesi e principali cause di tosse cronica in lattanti e bambini in età prescolare

La prevalenza di ciascun'eziologia dipende dalla popolazione presa in considerazione, dall'epidemiologia delle patologie infettive, dall'età e dalle condizioni di salute del soggetto.

Le cause di tosse cronica sono molteplici ed è opportuno che siano elencate (*Tabella 1*).

Anche per questo motivo l'anamnesi del piccolo paziente deve essere particolarmente accurata ed includere una serie di domande specifiche (*Tabella 2*). Le maggiori cause della tosse cronica sono: la bronchite batterica protratta, la tracheobroncomalacia, l'inalazione di corpo estraneo e la tosse postinfettiva. Altre cause come il reflusso e l'asma sono meno frequenti in questa età.

Cosa si nasconde dietro la bronchite batterica protratta?

L'infezione è un processo complesso, determinato dalla relazione tra ospite e patogeno, dall'interazione tra vari microbi, dalle difese immunitarie dell'ospite e da fattori ambientali [17]. Alterazioni e squilibri di queste interazioni possono essere cause di malattia. Le specie batteriche maggiormente responsabili di PBB sono lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* e la *Moraxella catarrhalis* [16, 18].

Infezioni virali delle vie respiratorie predispongono l'ospite all'infezione batterica e favoriscono l'adesione del batterio alla superficie cellulare [19]. Inoltre la preinfezione virale modifica le proprietà fisiologiche delle vie respiratorie infette e modula le risposte immunitarie innate [20]. Infine, la colonizzazione batterica delle vie respiratorie è responsabile di una morbilità considerevole e spesso misconosciuta (*Tabella 3*).

Il danno alle difese immunitarie dell'ospite sembra necessario perché avvenga la colonizzazione batterica. L'alterazione della clearance muco-ciliare, specialmente dopo un'infezione virale, sembra

Tabella 1 Principali cause di tosse cronica.

Causa della tosse	Lattanti	Età prescolare	Età scolare	Adulti
Infezione delle vie respiratorie	Frequente	Molto frequente	Meno frequente	Meno frequente
Anomalie delle vie aeree	Presente	Molto frequente	Meno frequente	–
Corpo estraneo	Presenti	Molto frequente	Meno frequente	Meno frequente
Bronchite batterica protratta	Presenti	Molto frequente	Meno frequente	Meno frequente
Upper airway syndrome	–	–	Frequente	Molto frequente
Malattia da reflusso gastroesofageo	–	–	Frequente	Molto frequente
Asma	–	–	Frequente	Molto frequente
Infiammazione eosinofila	–	–	Meno presenti	Presenti
Disfunzione delle corde vocali	–	–	Presenti	Presenti
Tosse psicogena e tic	–	–	Presenti	Meno presenti

Tabella 2 Domande da includere nell'anamnesi del paziente con tosse cronica.

- Come e quando è iniziata la tosse (periodo neonatale o successivo)?
- Quali sono le caratteristiche (catarrale, produttiva, secca, etc.) e la qualità della tosse (abbaiante, spasmodica, etc.)?
- La tosse è un sintomo isolato (oppure sono presenti wheezing, rinite, etc.)?
- Cosa scatena la tosse (esercizio, deglutizione, etc.)?
- Vi è un'anamnesi familiare positiva per sintomi respiratori o malattie (tubercolosi, atopia, etc.)?
- Quali farmaci assume il bambino (per es. ACE-inibitori)?
- Che terapie ha effettuato per la tosse e che effetto hanno avuto sulla sua frequenza e gravità?
- La tosse scompare durante il sonno?
- Vi è una frequenza della comunità per la tosse cronica?
- Vi è presenza di fumo o di agenti irritanti?
- Qual è il calendario vaccinale eseguito?

Tabella 3 Profilo clinico della bronchite batterica protratta. Modificata da [18].

- Bambini in età prescolare
- Tosse catarrale cronica
- Segni sistemici di malattia minimi e non specifici
- I sintomi sistemici si risolvono quando il trattamento è adeguato
- Spesso si presentano con diagnosi errata di asma (tosse notturna)
- Può coesistere con asma
- Non risponde a broncodilatatori
- Significativa morbilità e numerose visite mediche
- Si risolve dopo un prolungato ed adeguato trattamento antibiotico
- Dopo un normale trattamento antibiotico (cinque-sette giorni) si verifica una ricaduta della tosse entro due-tre giorni oppure un lieve miglioramento senza risoluzione
- Guarigione lenta

essere un fattore di rischio significativo per la colonizzazione definitiva del batterio, mentre in alcuni pazienti gioca un ruolo fondamentale l'immunodeficienza di vario grado [21-22].

Tracheobroncomalacia

La tracheobroncomalacia (TBM) è una condizione caratterizzata dall'eccessiva facilità di collasso delle vie aeree ed è causata da: debolezza della parete muscolare delle vie aeree; alterazione del supporto cartilagineo e flaccidità della porzione membranosa delle vie aeree centrali [23].

Questa patologia può essere congenita (legata ad alterazioni della maturazione cartilaginea o associata ad altre anomalie quali fistola tracheoesofagea) o acquisita (dovuta a precedente intubazione, trauma, infezione, compressione estrinseca o infiammazione cronica) [24].

Sebbene la TBM sia stata recentemente riconosciuta alla base di alcune malattie respiratorie croniche in età pediatrica, risulta spesso non diagnosticata. Si pensa che l'incidenza della TBM sia intorno ad 1 : 1.500-1 : 2.500 bambini [23].

Nonostante quest'incidenza relativamente bassa, queste lesioni sono di frequente riscontro durante l'esecuzione di broncoscopie in età pediatrica, soprattutto in corso di accertamenti per stridore, respiro sibilante ricorrente o persistente e tosse cronica, specialmente in associazione a malattie cardiache congenite e a condizioni sindromiche. Inoltre, Chang e collaboratori hanno dimostrato che una tosse "particolare", come una tosse vibratoria o metallica bifasica, si associa spesso ad alterazioni malaciche [25].

Frequentemente, in ambito pediatrico, questi sintomi vengono erroneamente attribuiti all'asma. Perciò è probabile che l'incidenza di TBM sopra ricordata sia in realtà sottostimata rispetto a quella reale. La TBM è stata riscontrata nel 15% dei lattanti e nel 30% dei bambini di età inferiore ai tre

anni che hanno effettuato una broncoscopia per problemi respiratori [26].

Nella TBM, la flaccidità e l'alterata *compliance* delle vie aeree può essere focale o diffusa. La maggior parte delle TBM in età pediatrica sono localizzate; in molti casi si tratta di forme intratoraciche, perciò presenti durante le manovre espiratorie. Le forme extratoraciche o di TBM cervicale sono meno comuni e si presentano durante l'inspirazione [23].

La diagnosi di TBM è clinicamente difficile poiché i sintomi presenti sono decisamente aspecifici (tosse e dispnea) e presenti anche in altri disturbi polmonari. La tosse caratteristica è simile a quella di una foca (*seal like bark*), ed ha presumibilmente il risultato del collasso espiratorio e della vibrazione della parete flaccida membranosa contro la parete anteriore delle vie respiratorie. Il sibilo nella TBM è tipicamente espiratorio, centrale, ha un tono basso (*low pitched*) ed omofonico in natura, in contrasto con il sibilo dell'asma che è diffuso, ha un tono alto (*high pitched*) e musicale [23, 27].

Nella TBM il respiro sibilante è principalmente un riscontro intermittente associato con intercorrente infezione del tratto respiratorio. I sintomi possono essere esacerbati da attività che aumentano lo sforzo respiratorio quali la tosse, l'alimentazione ed il pianto. I bambini affetti da TBM hanno un aumentato rischio d'infezione delle vie respiratorie inferiori, un'accresciuta severità della malattia, un'amplificazione della severità della tosse severa ed una ritardata guarigione. Il collasso del lume bronchiale durante la tosse può dare luogo ad un'alterata *clearance* delle secrezioni e questo contribuisce allo sviluppo d'infezioni [24-25].

Fondamentali sono un'adeguata anamnesi ed un corretto esame clinico; può essere d'aiuto eseguire un test di funzionalità polmonare. La valutazione radiografica e la broncoscopia sono, infine, indispensabili per la diagnosi [27-28] (Tabelle 4-5).

Tabella 4 Profilo clinico del bambino con tracheobroncomalacia. Modificata da [24].

- Doppio rischio d'infezione
- Maggiore severità iniziale dei sintomi del 66%
- Maggiore rischio per uno score positivo e severo della tosse (quattro volte)
- Maggiore rischio di tosse che disturba la qualità della vita o interrompe le attività quotidiane durante le prime due settimane di malattia (sette volte)
- Lenta guarigione dalla malattia

Tabella 5 Segni clinici di tracheobroncomalacia in età pediatrica. Modificata da [23].

- Stridore
- Tosse abbaiante
- Distress respiratorio
- Respiro sibilante
- Crisi anossiche (“anoxic spells” o “tet spells”)
- Cianosi
- Bradicardia
- Tachiaritmia
- Iperestensione spontanea del collo
- Fase espiratoria prolungata
- Spasmi affettivi
- Scarsa crescita
- Aumentato lavoro respiratorio
- Rientramenti sternali, substernali ed intercostali
- Infezioni polmonari ricorrenti
- Apnea riflessa (reflex apnea)
- Arresto respiratorio
- Arresto cardiaco

Inalazione di un corpo estraneo

L'inalazione di un CE è di frequente riscontro soprattutto in bambini da zero a tre anni. Gli alimenti, soprattutto frutta secca e semi, possono causare l'ostruzione delle vie aeree in bambini con dentatura incompleta (mancanza di molari o canini), in quei bambini che semplicemente non masticano il cibo, in quelli che hanno un riflesso della deglutizione immaturo o in quelli che, infine, hanno la tendenza a distrarsi facilmente mentre mangiano (ad esempio durante il gioco o la corsa).

Dalla Letteratura scientifica si evidenzia che, nei paesi ad alto reddito, i principali CE organici inalati sono, appunto, la frutta secca (40%) e i semi (20%); mentre tra i CE inorganici la maggiore percentuale è data dai magneti (34%), seguiti da giocattoli (12%) e batterie (12%) [29].

La diagnosi d'inalazione di un CE dovrebbe essere sospettata quando c'è una storia di soffocamento seguita da una tosse prolungata e da una polmonite che non si risolve.

La possibilità di diagnosticare correttamente diagnosi d'inalazione di un CE grazie ad un esame obiettivo ed alla radiografia del torace, è relativamente bassa, e si riduce ulteriormente se il bambino viene valutato tardivamente o quando la sua storia clinica è incerta.

La ritardata diagnosi può essere dovuta ad un evento misconosciuto d'inalazione di un CE e può portare a conseguenze serie come: tosse cronica, polmoniti ricorrenti ed aree localizzate di bronchiectasia [13].

L'elemento clinico diagnostico chiave è la “sindrome da penetrazione” (*penetration syndrome*), che consiste nei riflessi di difesa dell'apparato respiratorio che si instaurano in risposta all'inalazione di un CE. La sindrome da penetrazione è caratterizzata da tosse espulsiva, spasmo laringeo ed asfissia con cianosi, ma può essere anche clinicamente silente nel 12-25% dei casi [30-31].

I sintomi possono variare notevolmente, a seconda della localizzazione del CE nelle vie aeree. Quando il CE è intrappolato nella laringe o nella trachea, la difficoltà respiratoria o lo stridore suggeriscono immediatamente la diagnosi. Nella grande maggioranza di casi (dal 75 al 94%) il CE migra comunque verso i bronchi e i segni clinici divengono meno soggettivi [30, 32-33].

La diagnosi di CE presente nell'area bronchiale può essere, perciò, più difficoltosa nel caso di assenza di sintomi associati. In una revisione della Letteratura sul tema (2000-2009), su un totale di 12.979 broncoscopie pediatriche, Fidkowski e collaboratori hanno osservato che la maggioranza di CE (88%, CI 85%-91%) si colloca nell'albero bronchiale, mentre i restanti CE sono localizzati nella laringe o nella trachea [34].

L'incidenza delle localizzazioni di CE nel polmone destro (52%, CI 48%-55%), inoltre, è più alta di quelle nel polmone sinistro (33%, CI 30%-37%). Una piccola percentuale di CE si frammentano e si localizzano in diverse parti delle vie aeree. La storia anamnestica suggestiva è importante per la diagnosi del CE perché spesso è difficile fare una diagnosi solo sulla base di un esame obiettivo o di una radiografia alterata. L'iter diagnostico deve includere una radiografia del torace per escludere altre cause associate a quei sintomi respiratori, identificare il CE radiopaco, scoprire la sua posizione in base all'area enfisematosa o di *air trapping*, le atelettasie, l'infiltrato o lo spostamento del mediastino.

La tomografia toracica computerizzata (TAC al torace) e la broncoscopia virtuale, ossia una TAC 3D che genera immagini intraluminali delle vie aeree sino alla sesta e settima generazione bronchiale, stanno emergendo come nuove modalità diagnostiche nei bambini [35-36].

Un inconveniente legato alla TAC del torace con broncoscopia virtuale è l'eccessiva esposizione alle radiazioni. Una radiografia del torace espone il bambino a 0,1 mSv di radiazione, equivalente a molti giorni di radiazione ambientale o di fondo. Una TAC toracica ad alta risoluzione, invece, può esporre il bambino sino a 7 mSv di radiazione: la modifica del protocollo di scansione con l'uso di quantità pari a 1,5 mSv è di solito sufficiente per diagnosticare un CE. Inoltre questo tipo di TAC necessita della collaborazione del bambino che deve stare volontariamente fermo durante l'esame, senza l'aiuto dell'anestesia che può essere rischiosa nel caso d'inalazione di un CE in un punto ignoto delle vie respiratorie. Anche se la broncoscopia rigida è stata tradizionalmente considerata il metodo elettivo per diagnosticare e rimuovere dei CE tracheobronchiali, la broncoscopia flessibile in anestesia locale può essere indicata per pazienti senza una storia clinica chiara o sospetta d'inalazione di CE [34].

La tosse postinfettiva

Nonostante la patogenesi della tosse postinfettiva sia sconosciuta, si ipotizza che essa sia dovuta alla disgregazione estesa dell'epitelio e ad un'infiammazione estesa delle vie aeree superiori e/o inferiori. Nei bambini, la causa della tosse postinfettiva è spesso non identificata. Sono stati implicati i virus respiratori (virus respiratorio sinciziale, influenza, parainfluenza ed adenovirus), il *Mycoplasma pneumoniae*, la *Chlamydia pneumoniae* e la *Bordetella pertussis* [37].

Le coinfezioni da parte di più organismi possono allungare la durata della tosse. Almeno un terzo dei bambini che inizialmente sono stati trattati per

empiema hanno una tosse persistente oltre le quattro settimane, un quarto del totale la conservano fino a sei mesi e nel 3% dei casi fino a dodici mesi. Alcuni di questi pazienti, che hanno una tosse da esito di malattia, trarranno profitto da un trattamento antibiotico protratto per una-quattro settimane o più [38].

Nei bambini, soprattutto quelli non vaccinati, la pertosse ha un decorso tipico e può causare sintomi severi e complicazioni. La prognosi è particolarmente severa durante il primo anno di vita, quando la percentuale di esito fatale può essere alta (0,2% e 4% in paesi sviluppati ed in via di sviluppo, rispettivamente) [39]. Nelle altre fasce d'età la malattia è, di solito, più lieve. Per bambini vaccinati, così come negli adolescenti e negli adulti, la malattia ha caratteristiche cliniche lievi e atipiche. Gabutti e collaboratori hanno analizzato retrospettivamente il database nazionale utilizzando i DRG (*Diagnosys Related Group*, ovvero Raggruppamenti Omogenei di Diagnosi) ospedalieri nel periodo 1999-2009 [40].

L'analisi dei dati di gruppi stratificati per età ha mostrato che il 57,4% delle ospedalizzazioni per pertosse riguarda soggetti con età inferiore all'anno, mentre il 9-10% riguarda bambini con età compresa tra uno e quattro anni. La percentuale di ospedalizzazione nella fascia d'età inferiore all'anno è andata aumentando dal 46,4% nel 1999 al 66,9% nel 2009. Il rischio aumentato d'infezione da *Bordetella pertussis* in neonati ed il ruolo epidemiologico svolto dai contatti familiari depongono a favore della vaccinazione di tutti i membri della famiglia che potrebbero avere un contatto con il neonato [41].

Bibliografia

1. Widdicombe JG. *Afferent receptors in the airways and cough*. *Respir Physiol* 1998; 114: 5-15.
2. Brooks SM. *Perspective on the human cough reflex*. *Cough* 2011; 7: 10.
3. Poliacsek I, Stransky A, Szerda-Prezestaszewska M, et al. *Cough and laryngeal muscle discharges in brainstem lesioned anesthetized cats*. *Physiol Res* 2005; 54: 645-654.
4. Morris KF, Baekey DM, Nuding SC, et al. *Plasticity in respiratory motor control: Neural network plasticity in respiratory control*. *J Appl Physiol* 2003; 94: 1242-1252.
5. Chung KF, Bolser D, Davenport P, et al. *Semantics and types of cough*. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 139-142.
6. Fontana GA. *Before we get started: What is a cough?* *Lung* 2008; 186: S3-S6.
7. Morice AH. *Rebuttal: cough is an expiratory sound*. *Lung* 2008; 186: S7-S9.
8. Widdicombe J, Singh V. *Physiological and pathophysiological down-regulation of cough*. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 150: 105-117.
9. Chang AB, Glomb WB. *Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2006; 129: 260S-283S.
10. Chang AB, Landau LI, van Asperen PP, et al. *The Thoracic Society of Australia and New Zealand. Position statement. Cough in children: definitions and clinical evaluation*. *Med J Aust* 2006; 184: 398-403.
11. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. *BTS Guidelines. Recommendations for the assessment and management of cough in children*. *Thorax* 2008; 63 (Suppl 3): iii1-iii15.
12. Chang AB, Widdicombe JG. *Cough throughout life: children, adults and the senile*. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 371-382.
13. Shields MD, Thavagnanam S. *The difficult coughing child: prolonged acute cough in children*. *Cough* 2013; 9 (1): 11.
14. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis*. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 519-531.
15. Losek JD. *Diagnostic difficulties of foreign body aspiration in children*. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 348-350.
16. Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, et al. *A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway*. *Chest* 2012; 142 (4): 943-950.
17. Peters BM, Jabra-Rizk MA, O'May GA, et al. *Polymicrobial Interactions: Impact on Pathogenesis and Human Disease*. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25 (1): 193-213.
18. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. *Chest* 2006; 129: 1132-1141.
19. Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, et al. *Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 189-195.
20. Abramson JS, Wheeler JG. *Virus-induced neutrophil dysfunction: role in the pathogenesis of bacterial infections*. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 643-652.
21. Carson JL, Collier AM, Hu SS. *Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections*. *N Engl J Med* 1985; 312: 463-468.
22. Warshauer D, Goldstein E, Akers T, et al. *Effect of influenza viral infection on the ingestion and killing of bacteria by alveolar macrophages*. *Am Rev Respir Dis* 1997; 115: 269-277.
23. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, et al. *Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults. An in-depth review*. *Chest* 2005; 127: 984-1005.
24. Masters IB. *Congenital airway lesions and lung disease*. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 227-242.
25. Chang AB, Gaffney JT, Eastburn MM, et al. *Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings*. *Respir Res* 2005; 6: 3.
26. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW, et al. *Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics*. *Chest* 2005; 128: 3391-3397.
27. Tan JZY, Ditchfield M, Freezer N. *Tracheobronchomalacia in children: review of diagnosis and definition*. *Pediatr Radiol* 2012; 42: 906-915.
28. Lee EY, Boiselle PM. *Tracheobronchomalacia in infants and children: multidetector CT evaluation*. *Radiology* 2009; 252: 7-22.
29. 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: 344-351.
30. Hitter A, Hullo E, Durand C, et al. *Diagnostic value of various investigations in children with suspected foreign body aspiration: Review*. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011; 128: 248-252.
31. Campbell DN, Cotton EK, Lilly JR. *A dual approach to tracheobronchial foreign bodies in children*. *Surgery* 1982; 91 (2): 178-182.
32. Saki N, Nikakhlagh S, Rahim F, et al. *Foreign body aspirations in infancy: a 20-year experience*. *Int J Med Sci* 2009; 6: 322-328.
33. Zhijun C, Fugao Z, Niankai Z, et al. *Therapeutic experience from 1428 patients with pediatric tracheobronchial foreign body*. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 718-721.
34. Fidkowski CW, Zheng H, Firth PG. *The Anesthetic Considerations of Tracheobronchial Foreign Bodies in Children: A Literature Review of 12,979 Cases*. *Anesth Analg* 2010; 111: 1016-1025.

- 35.** Huang HJ, Fang HY, Chen HC, et al. *Three-dimensional computed tomography for detection of tracheobronchial foreign body aspiration in children.* *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 157-160.
- 36.** Adaletli I, Kurugoglu S, Ulus S, et al. *Utilization of low-dose multidetector CT and virtual bronchoscopy in children with suspected foreign body aspiration.* *Pediatr Radiol* 2007; 37: 33-40.
- 37.** Braman SS. *Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.* *Chest* 2006; 129: 1385-1465.
- 38.** Cohen E, Mahant S, Dell S, et al. *The Long-term Outcomes of Pediatric Pleural Empyema: A Prospective Study.* *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012, 166: 999-1004.
- 39.** *Pertussis vaccines: WHO position paper.* *Wkly Epidemiol Rec* 2010; 85 (40): 385-400.
- 40.** Gabutti G, Rota MC, Bonato B, et al. *Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999-2009: analysis of the hospital discharge database.* *Eur J Pediatr* 2012; 171 (11): 1651-1655.
- 41.** Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI). *Proposta di calendario vaccinale per gli adulti e per gli anziani, maggio 2011.* Disponibile online: www.societaitalianaigiene.org/cms/images/docs/calendariovaccinale/2011/adulti.pdf.

Naire Sansotta, Pasquale Comberiat, Attilio L. Boner, Diego G. Peroni

Dipartimento della Riproduzione e Scienze della Vita, Unità Operativa di Pediatria, Università di Verona

La tosse persistente in età pediatrica è sempre indicativa di asma?

Is persistent cough in pediatric age always indicative of asthma?

Parole chiave: asma, bambini, broncospasmo, recettori della tosse, tosse

Keywords: asthma, children, bronchospasm, cough receptors, cough

Riassunto. La tosse è un'attività riflessa con elementi di controllo volontari. Fa parte del sistema somato-sensoriale, che coinvolge il sistema viscerale ed un riflesso motorio associato ad una risposta comportamentale. Nei bambini l'asma bronchiale rappresenta una delle più comuni condizioni che possono associarsi a tosse persistente. Tuttavia, se è vero che tutti gli asmatici tossiscono, non è certamente vero che chi tossisce, soprattutto in maniera cronica, abbia l'asma. La tosse isolata persistente sembra essere un sintomo poco indicativo di asma, in cui in genere si ha anche respiro sibilante e dispnea. Molti bambini con tosse aspecifica isolata persistente non presentano asma, ma potrebbero avere un'aumentata sensibilità ai recettori della tosse. Inoltre, diverse altre patologie, sia di origine polmonare che extra-polmonare, possono essere causa di tosse persistente. Un approccio basato su anamnesi, esame clinico ed evidenza strumentale della labilità delle vie aeree e della reversibilità dell'ostruzione bronchiale, dovrebbe sempre guidare la diagnosi di asma bronchiale.

Accettato per la pubblicazione il 28 maggio 2013.

Corrispondenza: Diego G. Peroni, Policlinico "G.B. Rossi", piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona;
e-mail: diego.peroni@univr.it

Introduzione

La tosse è principalmente un meccanismo fisiologico che previene il passaggio di cibo, liquidi ed elementi chimici nelle vie aeree [1], ma rappresenta al tempo stesso anche un sintomo comune ad una varietà di patologie quali l'asma bronchiale, le infezioni virali ricorrenti delle alte vie respiratorie, la sinusite, la bronchite cronica, la broncopolmonite, la pertosse, il reflusso gastro-esofageo, la fibrosi cistica, l'inalazione di corpo estraneo, la tracheo-broncomalacia, la discinesia ciliare primitiva e la tosse psicogena [2-3].

Tra queste, l'asma rappresenta una delle più frequenti cause di tosse (secca) persistente in età pediatrica. La presenza di tosse come unico sintomo della malattia asmatica è tuttavia una condizione poco frequente, e solitamente si associa a respiro sibilante e dispnea. Ciò nonostante, molti bambini con tosse isolata persistente sono spesso diagnosticati come asmatici [4-5]. Questi bambini potrebbero non avere un'asma, bensì un'aumentata

sensibilità ai recettori della tosse, con la conseguenza di ricevere un'impropria terapia farmacologica. Questo articolo analizza la relazione tra tosse persistente in età pediatrica e diagnosi di asma bronchiale.

Tosse persistente ed asma

La relazione tra tosse e asma bronchiale, e tra tosse e severità dell'asma, è complessa ed ancora oggi non completamente definita [6]. Tale relazione si ritrova nella definizione di malattia asmatica intesa come "episodi ricorrenti di respiro sibilante e/o tosse secca in una condizione clinica in cui l'asma sia probabile" [7]. Come malattia infiammatoria delle vie aeree, caratterizzata da ostruzione bronchiale reversibile, broncospasmo e dispnea, l'asma può presentarsi, soprattutto in età pediatrica, anche con tosse ricorrente. In alcuni casi inoltre, la tosse costituisce il principale sintomo delle

esacerbazioni della malattia asmatica. Ciò fa sì che molti bambini con tosse secca persistente siano spesso diagnosticati come asmatici [4-5] e la presenza di tosse secca isolata, particolarmente se notturna e/o indotta da esercizio fisico, può essere una spia di asma non controllata [8].

Non vi è però alcuna certezza che i meccanismi responsabili del broncospasmo, siano anche responsabili della tosse [9]. Alcuni autori suggeriscono infatti che tali meccanismi nell'asma siano indipendenti, essendo la tosse maggiormente correlata alla disidratazione delle vie aeree, mentre la broncocostrizione alla perdita di calore delle vie respiratorie [10-11]. Inoltre, altre evidenze suggeriscono che durante un episodio di broncospasmo, la tosse sembra essere più verosimilmente determinata dall'infiammazione della mucosa respiratoria, piuttosto che essere correlata al calibro delle vie aeree [12].

Peraltro esiste un'ampia Letteratura in età pediatrica sulla definizione di tosse persistente anche in assenza di broncospasmo, dimostrabile come manifestazione particolare che differisce dalla forma classica d'asma [5]. Questa condizione potrebbe suggerire che i bambini con tosse secca persistente in assenza di broncospasmo, potrebbero essere definiti con una condizione di "tosse variante dell'asma" (dalla definizione anglosassone di *cough variant asthma*), anche se esistono Autori che non concordano su tale definizione [9]. Tale variante dell'asma che si manifesta con tosse secca persistente è stata per la prima volta descritta da Frederick L. Glauser nel 1972, mentre Eduard J. O'Connell ha evidenziato come questa forma sia veramente una comune causa di tosse cronica nei bambini [13-14]. Tale tosse si verifica più spesso nei bambini con respiro sibilante (39%) se confrontati con i bambini completamente asintomatici (19%), essendo gli episodi più significativi di tosse registrati proprio in questa popolazione rispetto ai controlli (media di episodi notturni 3,5 vs 2,0) [15]. Tra gli studi che hanno argomentato su "tosse come variante di asma" [16-20], Michelle M. Cloutier e colleghi hanno analizzato quindici bambini con tosse cronica isolata, ed hanno dimostrato che la tosse cronica in alcuni bambini rappresentava una manifestazione d'iperreattività bronchiale [19]. William M. Corrao e colleghi hanno inoltre dimostrato che bambini con tosse cronica in assenza di storia di dispnea e broncospasmo, presentavano un'iperreattività bronchiale accentuata anche se la spirometria basale era normale. Gli Autori concludono che questi pazienti dimostrano di avere una variante di asma,

caratterizzata da iperreattività bronchiale, dove il solo sintomo è rappresentato dalla tosse [20]. Sfortunatamente, questi studi non erano placebo-controllati e quindi sono stati fortemente criticati. Se, quindi, un bambino presenta tosse, broncospasmo e dispnea e si riscontra broncoreversibilità, la diagnosi di asma risulta molto probabile [21], mentre nel caso di tosse persistente isolata bisogna escludere altre patologie oltre all'asma [22]. La presenza di tosse cronica isolata non sembra inoltre essere associata con una maggiore frequenza alla presenza di atopia, che resta invece il fattore di rischio principale per l'asma nella sua versione più classica [21, 23].

Recettori della tosse e dell'asma

La valutazione degli studi sui recettori della tosse ha aggiunto utili informazioni per la comprensione della relazione tra tosse ed asma.

La tosse è un riflesso evocato in risposta ad un'irritazione delle vie aeree, che determina una modificazione del *pattern* respiratorio. Tale riflesso si verifica quando un insieme di recettori sensitivi, localizzati nella mucosa e nella muscolatura liscia delle vie respiratorie, viene attivato da sostanze inalate, aspirate o prodotte localmente. La laringe ha due tipi di recettori della tosse: i recettori irritativi con afferenze mieliniche e in minor percentuale i recettori delle fibre-C con afferenze non mieliniche. L'albero tracheo-bronchiale possiede invece tre tipi di recettori: i recettori a rapido adattamento o irritativi (*Retinoic Acid Receptors*, RARs) di piccolo diametro e con afferenze mieliniche; le fibre mieliniche (A δ); ed i recettori delle fibre-C bronchiali con afferenze non mieliniche. Tra questi, i RARs e i recettori irritativi della laringe sono considerati i principali responsabili del riflesso della tosse in considerazione della loro localizzazione in aree delle vie aeree più sensibili per la tosse (laringe e carena), dell'evidenza sperimentale che tutti gli stimoli chimici che conducono alla tosse stimolano tali recettori e infine del fatto che molte delle fibre-C non mieliniche (il cui ruolo nel meccanismo della tosse non è ancora dibattuto) quando attivate liberano neuro-peptidi, quali le tachichinine, che causano edema della mucosa e attivazione dei RARs [24-26].

È stato proposto che i virus ed altri agenti stimolino i recettori sotto-epiteliali della tosse aumentando la sensibilità al riflesso di essa [25]. La sensibilità dei recettori della tosse sembra essere aumentata nei bambini asmatici che presentano la tosse come sintomo principale, rispetto a quelli che generalmente

non lamentano tosse durante le esacerbazioni dell'asma [27]. Tuttavia si è visto che alcuni bambini con asma sviluppano un'augmentata sensibilità del recettore della tosse durante l'esacerbazione acuta mentre altri non la sviluppano, suggerendo l'esistenza di livelli assolutamente individuali di sensibilità dei recettori della tosse, che non correlano con i valori di funzionalità polmonare. La severità della tosse, inoltre, non sembra essere correlata al calibro delle vie aeree nei soggetti con asma, essendo stato dimostrato che sia nell'asma acuta che cronica la sensibilità dei recettori della tosse non si correla con la funzione polmonare valutata mediante il FEV1 (*Forced expiratory volume in the 1st second*, Volume espiratorio massimo nel primo secondo) [27].

È stato ipotizzato che la relazione tra la sensibilità alla tosse e la broncocostrizione potrebbe dipendere da differenti meccanismi. Questo potrebbe spiegare perché il sodio cromoglicato riesca a bloccare la broncocostrizione, ma non la tosse, mentre la lidocaina blocca la tosse, ma non la broncocostrizione [12]. Da diversi studi inoltre appare come nell'asma non ci sia un significativo incremento della sensibilità ai recettori della tosse, né modifiche del tono broncomotore che potrebbero alterare la sensibilità alla tosse [12]. La fisiopatologia della tosse nell'asma è probabilmente correlata maggiormente al processo infiammatorio che contraddistingue la mucosa del soggetto asmatico [12, 26], sebbene la relazione tra sensibilità dei recettori della tosse e infiammazione eosinofila delle vie aeree nei soggetti asmatici rimane non nota [28].

Un numero significativo di bambini con tosse isolata persistente, ma senza evidenza di broncospasmo vengono diagnosticati come affetti da asma e sono trattati con farmaci per l'asma (inclusi broncodilatatori e corticosteroidi inalatori). In differenti *trial* clinici, i farmaci per l'asma non sono però risultati più efficaci rispetto al placebo per quanto riguarda il loro risultato sulla tosse [23].

Benjamin Littenberg e colleghi hanno eseguito uno studio prospettico, randomizzato, controllato in doppio cieco comparando il salbutamolo 4 mg per via orale tre volte al giorno per sette giorni contro placebo in 104 adulti. I risultati negativi di questo studio sottolineano come il salbutamolo orale non dovrebbe essere utilizzato in pazienti non selezionati con tosse acuta, non specifica [29]. Torben Evald e colleghi hanno studiato una coorte di 31 pazienti con tosse secca persistente e senza recenti infezioni per valutare l'effetto del beclometasone dipropionato per via inalatoria. Gli Autori dimostrano che il grado

della tosse, i disturbi durante la notte ed il picco di flusso espiratorio di mattina e sera non vengono modificati da questo tipo di trattamento [30].

L'analisi di questi studi clinici con farmaci sottolinea come per porre diagnosi di asma sia necessario considerare complessivamente sia i sintomi clinici, sia la storia e soprattutto la funzionalità respiratoria (mediante esami strumentali), e non il solo sintomo-tosse. I parametri di funzionalità polmonare possono infatti confermare la diagnosi clinica di asma. La maggior parte delle indagini strumentali come la spirometria dipendono però dalla collaborazione dei pazienti e non sono pertanto applicabili in bambini in età prescolare. Tuttavia, la misurazione delle Resistenze Respiratorie a Volume Corrente (RINT), che valuta la resistenza delle vie aeree durante il respiro spontaneo e che richiede solo la cooperazione passiva e non invasiva, può essere usata nei pazienti più piccoli, garantendo una buona specificità non tanto nella misurazione dei valori basali quanto nell'effetto del broncodilatatore [31].

Conclusioni

La tosse persistente può essere espressione di differenti patologie. L'asma e le infezioni virali ricorrenti delle alte vie respiratorie ne rappresentano le cause più comuni in età pediatrica, ma diverse altre condizioni morbose, sia di origine polmonare che extra-polmonare, possono associarsi a tosse cronica, rendendo la diagnosi differenziale di esse un processo lungo ed articolato.

La tosse persistente isolata sembra avere un valore predittivo poco indicativo di broncospasmo ed atopia, e c'è una debole relazione tra tosse, funzione polmonare e responsività bronchiale tipica dell'asma. Durante un episodio di broncospasmo, la tosse non sembra essere correlata al calibro delle vie aeree, ma al grado d'infiammazione di esse e all'intrappolamento mucoso nelle stesse.

Se è vero, pertanto, che tutti gli asmatici tossiscono, non è certamente vero che chi tossisce, soprattutto in maniera persistente, abbia l'asma. Dunque, in presenza di tosse, broncospasmo e dispnea la diagnosi di asma appare probabile, mentre il singolo sintomo di tosse non rappresenta da solo l'asma. I bambini che si presentano con tosse cronica e senza broncospasmo possono avere o meno un restringimento delle vie aeree, ma la diagnosi di asma dovrebbe sempre basarsi sulla storia clinica, sull'esame obiettivo, e sull'evidenza strumentale di un'ostruzione bronchiale reversibile.

Bibliografia

1. Fuller RW, Jackson DM. *Physiology and treatment of cough*. Thorax 1990; 45: 425-430.
2. Ramanuja S, Kelkar PS. *The approach to pediatric cough*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105: 3-8.
3. Weinberger M, Abu-Hasan M. *Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma*. Pediatrics 2007; 120: 855-864.
4. Cheriyan S, Greenberger PA, Patterson R. *Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids*. Ann Allergy 1994; 73: 478-480.
5. Holinger LD, Sanders AD. *Chronic cough in infants and children: an update*. Laryngoscope 1991; 101: 596-605.
6. van Asperen PP. *Cough and asthma*. Paediatr Respir Rev 2006; 7: 26-30.
7. Warner J. *Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group*. Arch Dis Child 1992; 67: 240-248.
8. Rosier MJ, Bishop J, Nolan T, et al. *Measurement of functional severity of asthma in children*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1434-1441.
9. Chang AB. *Cough, cough receptors, and asthma in children*. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 59-70.
10. Banner AS, Green J, O'Conner M. *Relation of respiratory water loss to coughing after exercise*. N Engl J Med 1984; 311: 833-836.
11. Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, et al. *Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma*. J Appl Physiol 1979; 46: 467-475.
12. McKenzie S. *Cough—but is it asthma?* Arch Dis Child 1994; 70: 1-2.
13. Glauser FL. *Variant asthma*. Ann Allergy 1972; 30: 316-321.
14. O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. *Cough-type asthma: a review*. Ann Allergy 1991; 66: 278-285.
15. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, et al. *Night cough in a population-based sample of children. Characteristics, relation to symptoms and associations with measures of asthma severity*. Eur Respir J 1996; 9: 65-71.
16. Hannaway PJ, Hopper GDK. *Cough variant asthma in children*. JAMA 1982; 247: 206-208.
17. Irwin RS, Curley FJ. *Is the anatomic, diagnostic work-up of chronic cough not all that it is hacked up to be?* Chest 1989; 95: 711-712.
18. König P. *Hidden asthma in childhood*. Am J Dis Child 1981; 135: 1053-1055.
19. Cloutier MM, Loughlin GM. *Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity*. Pediatrics 1981; 67: 6-12.
20. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. *Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma*. N Engl J Med 1979; 300: 633-637.
21. Kelly YJ, Brabin BJ, Milligan PJ, et al. *Clinical significance of cough and wheeze in the diagnosis of asthma*. Arch Dis Child 1996; 75: 489-493.
22. Peat JK, Woolcock AJ. *Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness in children from three different climatic areas of Australia*. Clin Exp Allergy 1991; 21: 573-581.
23. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. *Persistent cough: is it asthma?* Arch Dis Child 1998; 79: 411-414.
24. Widdicombe JG. *Afferent receptors in the airways and cough*. Respir Physiol 1998; 114: 5-15.
25. Higgenbottom T. *Cough induced by changes of ionic composition of airway surface liquid*. Bull Eur Physiopathol Respir 1984; 20: 553-562.
26. Fujimura M, Kamio Y, Kasahara K, et al. *Prostanoids and cough response to capsaicin in asthma and chronic bronchitis*. Eur Respir J 1995; 8: 1499-1505.
27. Chang AB, Phelan PD, Robertson CF. *Cough receptor sensitivity in children with acute and non-acute asthma*. Thorax 1997; 52: 770-774.
28. Minoguchi H, Minoguchi K, Tanaka A, et al. *Cough receptor sensitivity to capsaicin does not change after allergen bronchoprovocation in allergic asthma*. Thorax 2003; 58: 19-22.
29. Littenberg B, Wheeler M, Smith DS. *A randomized controlled trial of oral albuterol in acute cough*. J Fam Pract 1996; 42: 49-53.
30. Evald T, Munch EP, Kok-Jensen A. *Chronic non-asthmatic cough is not affected by inhaled beclomethasone dipropionate. A controlled double blind clinical trial*. Allergy 1989; 44: 510-514.
31. Kooi EM, Schokker S, van der Molen T, et al. *Airway resistance measurements in pre-school children with asthmatic symptoms: the interrupter technique*. Respiratory Medicine 2006; 100: 955-964.

Elio Maria Cunsolo, Davide Soloperto, Margherita Bettini, Marco Giuseppe Greco, Elisa Cigarini

Clinica Otorinolaringoiatrica, Dipartimento ad attività integrata Chirurgie Specialistiche Testa-Collo, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Modena

La tosse laringea nel bambino: un approccio fisiopatologico

Laryngeal related cough in children: a pathophysiologic approach

Parole chiave: tosse cronica, laringe, bambino, ontogenesi, filogenesi

Keywords: *chronic cough, larynx, children, ontogeny, phylogeny*

Riassunto. Nel seguente lavoro vengono delineate le basi fisiopatologiche che conferiscono alla laringe un ruolo di centralità fisiopatologica e clinica nella tosse del bambino. Sulla base di considerazioni filogenetiche si sottolinea sinteticamente l'evoluzione della laringe dal suo primordiale ruolo di sfintere a protezione delle vie aeree inferiori, fino alla sua specializzazione quale organo sede della produzione del suono laringeo, vera materia prima per la comunicazione orale. Tale percorso evolutivo si associa all'abbassamento dell'unità osso ioide-laringe dalla base cranica, con la correlata necessità di un complesso controllo neurologico della deglutizione. Sulla base di queste considerazioni si configura la suddivisione in cause laringee, cause discendenti e cause ascendenti della tosse. Questo stesso percorso di sviluppo ontogenetico si realizza nel bambino, a conferma della legge biologica fondamentale, che afferma come l'ontogenesi ripercorra le tappe della filogenesi.

Accettato per la pubblicazione il 19 giugno 2013.

Corrispondenza: Elisa Cigarini, Clinica Otorinolaringoiatrica, Dipartimento ad attività integrata Chirurgie Specialistiche Testa-Collo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Via del Pozzo 71, 41100 Modena
e-mail: eliciga@hotmail.com

Introduzione

La tosse nel bambino rappresenta un importante argomento multidisciplinare in quanto, nel suo percorso diagnostico e terapeutico, sono coinvolte varie figure professionali quali, fondamentalmente, il pneumologo, l'allergologo, il pediatra, l'otorinolaringoiatra e il gastroenterologo [1]. Un ruolo centrale sia sul piano della fisiopatologia che della clinica è rappresentato dall'interessamento laringeo nella genesi della tosse [2].

Storia evolutiva della laringe e basi fisiopatologiche della tosse laringea

Per meglio comprendere tale argomento si può far riferimento ad un approccio di tipo evolutivistico. La necessità di disporre di una laringe a protezione delle vie aeree compare immediatamente nelle prime fasi di vita in ambiente aereo.

Nel passaggio dall'ambiente acquatico a quello aereo si viene a creare un'interfaccia tra i liquidi corporei e l'ambiente aereo circostante, interfaccia non impermeabile, ma che è sede di uno scambio continuo tra le miscele di gas disciolte nei liquidi corporei e quelle presenti nell'atmosfera, regolate dalle leggi fisiche di Boyle ed Henry. La sede di tali scambi richiede una specializzazione tissutale e strutturale che porta alla formazione dell'alveolo. Gli alveoli contenuti in una struttura attivamente espansibile e con ritorno elastico vengono concettualmente a realizzare il polmone. Questo, a sua volta, è tale in quanto bidirezionalmente collegato all'ambiente aereo circostante mediante le "vie aeree".

La laringe, pertanto, ha l'originario compito di proteggere tale sito anatomico specializzato, venendo a realizzare una sorta di sfintere. Questo concetto è magistralmente reso da un aforisma del medico e

anatomista francese Leone Testut (Jean Léo Testut, 1849-1925): “dove c’è un polmone c’è una laringe” [3]. La laringe è però una struttura sfinterica particolare, diversa da quella presente in tutti gli altri sfinteri corporei. Essa, infatti, deve da una parte assicurare la pervietà della via aerea principale, dall’altra garantire una chiusura della stessa, che sia finalistica, efficace, pronta, meccanicamente semplice e con un’ottimizzazione dei transienti tra apertura e chiusura. Per tali motivi la laringe è uno sfintere che deve ribadire un’apertura, realizzando fugaci e finalistiche chiusure. Si può affermare, pertanto, che la laringe realizzi uno “sfintere inverso”. Per raggiungere tali scopi, il primo elemento portante della laringe è la cricoide, unica struttura delle vie aeree ad anello completo, che, proprio per la sua conformazione, rappresenta la certezza di pervietà. Un’interessante nota storica è relativa all’origine della denominazione di “cricoide”, definita così dall’anatomista e medico fiammingo Andrea Vesalio (forma italianizzata di Andreas van Wesel, 1514-1564) per la sua somiglianza con l’anello con castone indossato dagli arcieri turchi in corrispondenza del primo dito della mano per tendere l’arco (in greco *krikoidés* “a forma di anello”). Le altre strutture fondamentali per la funzione sfinterica della laringe sono le aritenoidi, che hanno una caratteristica forma piramidale e che consentono, con una complessa somma vettoriale di movimenti, di sigillare, al bisogno, il piano glottico. Si viene così a definire l’unità cricoaritenoidica che, ovviamente, oltre al *framework* cartilagineo cricoaritenoidico deve possedere un idoneo sistema motorio neuromuscolare, la cui attività è controllata da un raffinato mixing tra movimenti volontari e riflessi, questi ultimi evocati dall’innervazione sensitiva delle mucose laringee e dell’ipofaringe.



Figura 1 Schema dell’unità cricoaritenoidica, nucleo fondamentale della laringe con funzione di “sfintere inverso”.

Per l’insieme di tutte queste motivazioni si comprende agevolmente come l’unità cricoaritenoidica rappresenti un elemento chiave nel meccanismo della tosse, tanto da portare il laringologo americano Chevalier Jackson (1865-1958) a definirla “il cane da guardia delle vie aeree” [4] (Figura 1).

Tale ruolo primordiale della laringe è predominante nel bambino. In questi realizza il LAR (*Laryngeal Adductor Reflex*, riflesso di adduzione laringea) tanto più vivace quanto più è piccolo il bambino. A questa unità di base laringea si sono progressivamente aggiunti gli altri elementi del *framework* laringeo quali la cartilagine tiroide e l’epiglottide. Questa, in particolare, è la cartilagine laringea filogeneticamente più recente ed è costituita da una cartilagine elastica con multiple perforazioni attraversate da vasi sanguigni, a testimonianza della tardività embriologica del suo sviluppo.

Per questi motivi i primi studi di Anatomia comparata riguardano proprio la laringe e risalgono al primo quarto del Seicento, nelle opere dell’anatomista, chirurgo e fisiologo Girolamo Fabrizio (o Fabricius) d’Acquapendente (1533-1619) e del suo allievo, l’anatomista Giulio Cesare Casserio (1552-1616).

Confrontando la laringe dei mammiferi studiati da questi Autori con quella umana si può notare come la struttura anatomica di base sia sostanzialmente la stessa. Peraltro lo stesso medico Claudio Galeno (Galeno di Pergamo, 129-216 d.C.) descrisse l’anastomosi tra la branca interna del nervo laringeo superiore ed il nervo laringeo inferiore proprio nel maiale. A tutt’oggi quest’anastomosi prende il nome di “ansa di Galeno”. Anche negli studi più attuali di Anatomofisiologia laringea si fa ampio ricorso a modelli animali. Michael F. Regner e collaboratori riportano che la propagazione dell’onda mucosa a livello delle corde vocali nel modello animale (in particolare nel cane e nel maiale) è del tutto identica alla vibrazione fonatoria che si osserva nell’uomo [5]. Queste osservazioni portano alla necessità di dover identificare tutti quei fattori che, a parità di proprietà vibranti della mucosa cordale, portano alla sostanziale differenza fra la produzione vocale animale ed il linguaggio articolato e complesso dell’uomo. Una chiave di lettura di ciò si rinviene nell’assetto strumentale utilizzato per produrre l’ondulazione mucosale cordale nel modello animale, dove vengono utilizzate laringi isolate che producono vibrazione cordale a seguito del convogliamento, nel lume laringeo, di aria prodotta da sistemi meccanici [6]. È quindi intuitivo dedurre come la differenza

fra la produzione vocale animale e la voce umana, sia dovuta ad un diverso apparato respiratorio, ad una differente morfologia delle cavità di risonanza e delle strutture di articolazione poste al di sopra della laringe ed, infine, ad un evoluto meccanismo di controllo sensitivo e motorio a livello cerebrale. L'onda mucosa cordale produce il "suono laringeo", che diventa voce articolata come risultato della modulazione che lo stesso acquisisce transitando per il *vocal tract*. Con questa espressione si fa riferimento a quella porzione delle vie aereo-digestive superiori situata al di sopra del piano glottico, che viene a realizzare i sistemi d'articolazione e di risonanza del suono laringeo. Nell'opera del citato Girolamo Fabrizio d'Acquapendente si ha una definizione *ante litteram* del *vocal tract* nell'identificazione di tutte quelle strutture definite "locutionis organa" (gli organi della locuzione) (Figura 2). L'evento fondamentale nella definizione del *vocal tract* è rappresentato dalla migrazione verso il basso del sistema osso ioide-laringe, con un consequenziale allontanamento dello stesso dalla base cranica.

Sul piano evolucionistico tale evenienza è correlata alla comparsa dell'angolazione della base cranica, in corrispondenza del corpo dello sfenoide (angolo di Welker). Ciò, a sua volta, è conseguente all'aumento del volume dei derivati del telencefalo, pertanto della parte filogeneticamente più recente della corteccia cerebrale. In particolare, oggi si ritiene che l'insieme di tre eventi (angolazione della base cranica, abbassamento del complesso ioide-laringe ed acquisizione della stazione eretta) sia una diretta conseguenza dell'aumento della massa cerebrale con il raggiungimento di un volume di circa 1.000 centimetri cubi (*Homo erectus*). Lo sviluppo del volume e, soprattutto, della superficie telencefalica ha reso possibili la definizione delle aree corticali del linguaggio e delle aree associative che rendono possibile quel complesso *network* neuronale per la realizzazione del sistema della comunicazione multimodale umana. Al primordiale ruolo sfinteriale della laringe si sovrappone quello di generatore del suono laringeo che è "materia prima" della comunicazione orale umana.

La differenza fra linguaggio umano e animale non è, perciò, dovuta tanto ad una diversità dell'"hardware laringeo", quanto ad un'evoluzione del "software cerebrale" che gestisce il processo d'integrazione multisensoriale del sistema ed ai meccanismi di controllo neuromuscolare peculiari dell'uomo e che rappresentano, rispettivamente, la fase progettuale ed esecutiva del linguaggio.

Tale serie di eventi comporta, inevitabilmente e contemporaneamente, la necessità del controllo neurologico corticale della deglutizione.

L'allontanamento della laringe dalla base cranica produce la perdita di contatto tra il palato molle e l'epiglottide, garanzia meccanica di sigillatura del lume aereo laringo-tracheale negli atti della deglutizione. La comparsa del *vocal tract* può avvenire solo a prezzo della strutturazione di un meccanismo neurologico attivo di protezione delle vie aeree nella deglutizione. È per tale motivo che esistono aree corticali specifiche deputate alla gestione delle diverse tipologie (automatiche, riflesse e volontarie) di deglutizione. Va segnalato come le aree dei motoneuroni laringei e di afferenza della



Figura 2 "Figura locutionis organorum" da Girolamo Fabrizio d'Acquapendente 1600. Tavola tratta da "Hieronymi Fabricii ab Aquapendente, Equite Sancti Marci, et anatomico supraordinario in Florentissimo Gimnasio Patavino. Opera anatomica. De formato foetu, formatione ovi et pulli, locutione et eius instrumentis, brutorum loquela". Padova: Antonio Meglietti, 1625.

sensibilità dei territori ipofaringo-laringei, siano localizzate nelle sedi a più alto livello gerarchico nel contesto delle rispettive cortecce cerebrali.

Il *carrefour* aereodigestivo è quindi la sede di coordinazioni sensitivo-motorie fra le più complesse dell'organismo, che permettono contemporaneamente la respirazione, la fonazione e la deglutizione. Il controllo corticale automatico e quello volontario si innescano su meccanismi che sono alla base della sopravvivenza; per questo si può affermare che alle funzioni della sopravvivenza si siano sovrapposte le funzioni della comunicazione. Va segnalato come, benché l'elemento fondamentale del *carrefour* aereodigestivo sia rappresentato dalla laringe, questo si realizza solo attraverso un ottimale rapporto che la laringe stessa contrae con la base della lingua e sia delimitato posterolateralmente da un complesso insieme anatomofunzionale, rappresentato dalla parete posterolaterale della faringe, con i suoi elementi nobili che sono i muscoli costrittori superiore, medio ed inferiore (Figura 3). Studi recenti hanno chiarito il ruolo della loro doppia innervazione vagale e glossofaringea. Il glossofaringeo innerva fibre dello strato interno (*slow internal layer*), dotate di mioglobina a contrazione lenta, responsabili della contrazione tonica che rende reale il lume faringeo. Il nervo vago si distribuisce invece alle fibre muscolari dello strato esterno (*fast outer layer*), che sono coinvolte nelle contrazioni fasiche deglutitorie della faringe. Questa stratificazione anatomofunzionale dei muscoli costrittori della faringe è presente solo

nell'uomo, compare dopo i due anni di età e si perde nella senilità ed in malattie quali il morbo di Parkinson idiopatico.

Anche la muscolatura laringea è particolarmente raffinata e dà luogo al concetto attuale di "compartimentazione neuromuscolare della laringe". Sul piano concettuale si può affermare che la laringe sia innervata da un unico nervo, il nervo laringeo, che ha due sedi separate d'ingresso (nervo laringeo superiore ed inferiore) poiché le anastomosi intralaringee, tanto della componente motoria quanto di quella sensitiva, sono tali da dar luogo ad un unico territorio di innervazione, almeno sul piano verticale. Questa osservazione anatomica ha un importante risvolto clinico, in quanto si può affermare che la branca afferente del riflesso della tosse non sia solo quella interna del nervo laringeo superiore, ma dell'intero nervo laringeo.

Anche la grande eterogeneità dei cosiddetti recettori della tosse può avere un'interpretazione fisiopatologica finalistica. Essa infatti consente un'accurata modulazione nella genesi dello stimolo afferente e, pertanto, la fine regolazione dei rispettivi archi riflessi.

La tosse laringea può pertanto essere dovuta a patologie intrinseche della laringe, con evidenza di danno mucosale o anche senza evidenza dello stesso. Tipico è l'esempio del reflusso gastroesofageo con manifestazioni cliniche extraesofagee da meccanismo riflesso (*reflex theory*). La tosse laringea può, inoltre, dipendere da cause discendenti, tipico è l'esempio della tosse da rinosinusite, ed, infine, da cause ascendenti, tipico è l'esempio della tosse da reflusso laringo-faringeo con danno mucosale diretto (*reflux theory*).

Benché le osservazioni sin qui enunciate abbiano validità tanto nell'adulto quanto nel bambino, va tenuto presente che in quest'ultimo si verifica un lungo e complesso processo di maturazione anatomofunzionale di tutti quegli elementi che, in senso lato, realizzano e regolano il complesso del *carrefour* aereodigestivo.

La laringe nel neonato si proietta a livello della prima-seconda vertebra cervicale, mentre nell'adulto corrisponde alla sesta-settima cervicale. Questo abbassamento del viscere laringeo viene definito "migrazione ontogenetica dello ioide" e si svolge nel corso degli anni, con una prima fase particolarmente importante che corrisponde ai primi sei mesi di vita. Tale andamento ontogenetico ripercorre quello della filogenesi; pertanto nel bambino



Figura 3 Schema del complesso del *carrefour* aereodigestivo.

la laringe è posizionata in alto perché in tal modo si realizza la protezione meccanica della deglutizione, necessaria per l'imaturità dei centri di controllo corticali e dei muscoli faringei che, con azione sinergica, proteggono le vie aeree durante l'atto deglutitorio.

Va, infine, ribadito come in età neonatale e nel lattante siano particolarmente vivaci i meccanismi del LAR. Questa osservazione ha pratiche implicazioni nella quotidianità clinica otorinolaringoiatrica, che debbono indurre ad una particolare prudenza nell'attuazione d'indagini endoscopiche in bambini di queste fasce di età.

L'ultimo argomento di fisiopatologia laringea correlata alla genesi della tosse nel bambino riguarda il ruolo dell'immunità mucosale svolto dalla mucosa laringea [7]. In quest'ambito sono descritti aggregati di tessuto linfatico associati alla mucosa laringea (LALT, *Larynx Associated Lymphoid Tissue*) che vengono classificati secondo un criterio topografico. Si distinguono così tre diverse "tonsille laringee": tonsilla epiglottica rappresentata tra i quattro e gli otto anni, tonsilla vestibolare sempre tra i quattro e gli otto anni e la tonsilla della plica vestibolare che si presenta tra uno e tre anni (Figura 4).

La presenza di tale tessuto è il substrato anatomico che rende motivo del frequente comparire di sintomi laringei (tosse e/o disfonia) in concomitanza di flogosi delle vie aeree superiori.

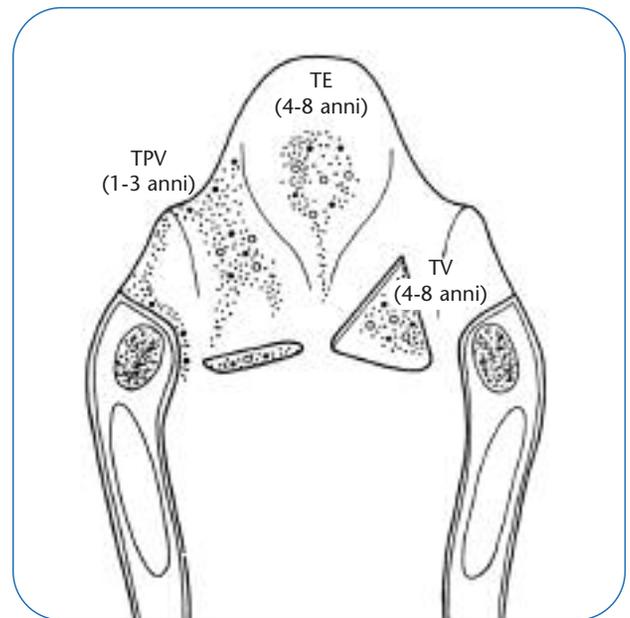


Figura 4 Tessuto linfatico associato alla mucosa laringea: le tonsille laringee. TE, tonsilla epiglottica; TV, tonsilla vestibolare; TPV, tonsilla della plica vestibolare.

Conclusioni

Le considerazioni fisiopatologiche qui espresse sono a fondamento delle osservazioni della pratica clinica pediatrica. Sono, inoltre, il prerequisito per una sinergica e fattiva collaborazione che lo specialista otorinolaringoiatra deve fornire al pediatra in presenza di un bambino con tosse cronica.

Bibliografia

1. Altman KW, Irwin RS. *Cough specialists collaborate for an interdisciplinary problem*. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43 (1): XV-XIX.
2. Cobeta I, Pacheco A, Mora E. *Partecipazione laringea en la tos cronica*. *Acta otorinolaringol Esp* 2013 Jan 7. Pii: S0001-6519(12)00254-3. doi: 10.1016/j.otorri.2012.10.001. [Epub ahead of print].
3. Testut L. *Traité d'anatomie humaine: anatomie descriptive, histologie, développement. Angéiologie, névrologie / par L. Testut*. Parigi: Editeur O. Doin 1893.
4. Jackson C. *Peroral endoscopy and laryngeal surgery*. Saint Louis (Mo. USA): The Laryngoscope Company 1915.

5. Regner MF, Robitaille MJ, Jiang JJ. *Interspecies comparison of mucosal wave properties using high-speed digital imaging*. *Laryngoscope* 2010; 120 (6): 1188-1194.
6. Alipour F, Jaiswal S. *Phonatory characteristics of excised pig, sheep and cow larynges*. *J Acoust Soc Am* 2008; 123 (6): 4572-4581.
7. Thibeault S, Rees L, Pazmany L, et al. *At the crossroads: mucosal immunology of the larynx*. *Mucosal immunology* 2009; 2 (2): 122-128.

Vincenzo Ragazzo, Ilaria Fontana, Raffaele Aralla

Istituto Pio XII, Centro di Diagnosi, Cura e Riabilitazione dell'Asma Infantile, Misurina (Belluno)

La bronchite batterica protratta

Protracted bacterial bronchitis

Parole chiave: bronchite batterica protratta, malacia, neutrofilia, tosse cronica

Keywords: *protracted bacterial bronchitis, malacia, neutrophilia, cough*

Riassunto. Il bambino con tosse cronica in età prescolare rappresenta una sfida diagnostica impegnativa per il pediatra. Solo recentemente è stata sottolineata l'importanza delle infezioni batteriche endobronchiali come causa di tosse cronica catarrale. Diversi lavori eseguiti in Australia, Europa e Stati Uniti hanno dimostrato che la Bronchite Batterica Protratta (BBP) costituisce la principale causa di tosse cronica catarrale nel bambino piccolo. La BBP è caratterizzata dalla presenza isolata di tosse catarrale per più di quattro settimane, dalla risoluzione della tosse con un trattamento antibiotico appropriato, dall'assenza di indicatori suggestivi di un'altra causa specifica di tosse e dalla neutrofilia a livello delle vie aeree. I germi patogeni maggiormente coinvolti sono *Haemophilus influenzae* non tipizzabile, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*. Spesso è stata riscontrata la coesistenza di una malacia delle vie aeree. All'origine della colonizzazione batterica sono state ipotizzate alterazioni immunologiche e strutturali delle vie respiratorie. Il trattamento della BBP si basa sulla terapia antibiotica prolungata, volta ad eradicare l'infezione e a mantenere libere le vie aeree in modo da consentirne la completa guarigione. La diagnosi è particolarmente importante perché tale condizione, se non correttamente trattata, potrebbe portare allo sviluppo di bronchiectasie.

Accettato per la pubblicazione il 31 maggio 2013.

Corrispondenza: Vincenzo Ragazzo, Istituto Pio XII, Centro di Diagnosi, Cura e Riabilitazione dell'Asma Infantile, Via Monte Piana 4, 32041 Misurina (Belluno)
e-mail: vin.ragazzo@gmail.com

Introduzione

La Bronchite Batterica Protratta (BBP) è una condizione patologica tipica dell'età pediatrica, solo recentemente ben caratterizzata. A differenza dell'adulto, in cui asma, reflusso gastroesofageo e gocciolamento di muco post-nasale costituiscono le cause principali di tosse cronica, la BBP costituisce, nel bambino in età prescolare, una delle cause più frequenti di tosse cronica [1-2].

Tale malattia è nota già da tempo in broncopneumologia pediatrica, spesso però è etichettata dai vari autori con definizioni diverse: bronchite cronica, bronchite protratta, infezione endobronchiale persistente, pre-bronchiectasie, malattia suppurativa cronica polmonare, etc. [3-13].

Tuttavia, negli ultimi decenni questa patologia è stata scarsamente considerata mentre è stata posta maggiore attenzione all'asma bronchiale come causa di sintomi respiratori cronici [14]. Inoltre, considerando che le infezioni respiratorie

sono dovute soprattutto ad infezioni virali autolimitanti, si è ampiamente ridotto l'impiego di antibiotici nel bambino in età prescolare [14-17]. Solo negli ultimi anni diversi studi hanno riacceso l'attenzione per la BPP [1, 14, 18], sottolineandone anche le potenziali implicazioni nello sviluppo di lesioni di tipo bronchiectasico [14, 19]. Sempre di recente, è stata ufficialmente riconosciuta come condizione patologica da diverse società scientifiche [11, 20].

Definizione e caratteristiche

La BBP è una patologia, tipica dell'età pediatrica, definita clinicamente dalla presenza isolata di tosse catarrale cronica, di durata superiore a quattro settimane, dalla risoluzione della tosse con il trattamento antibiotico e dall'assenza di indicatori suggestivi di un'alternativa specifica causa della tosse stessa [1-2, 11, 19].

Da un punto di vista laboratoristico, la BBP è caratterizzata dalla presenza di neutrofilia nel liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL) e, spesso, dall'evidenza di una significativa colonizzazione batterica dovuta soprattutto ad *Haemophilus influenzae* non tipizzabile, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* [1, 14].

Le caratteristiche della tosse catarrale nella BBP variano ampiamente, potendo essere non particolarmente fastidiosa e presente soprattutto al mattino, fino a giungere ad una tosse molto fastidiosa, sia diurna che notturna, seguita raramente da espettorazione e più spesso da vomito di muco [19].

Nella maggior parte dei casi i sintomi generali sono assenti o minimi e, quando presenti, sono aspecifici, come l'astenia e l'affaticabilità. Tali sintomi sono attribuibili al sonno disturbato ed all'infezione cronica e, solitamente, migliorano drasticamente dopo l'inizio di un'appropriata terapia antibiotica, prima che la tosse si risolva del tutto [19].

La BBP colpisce soprattutto i bambini in età prescolare (al di sotto dei cinque anni, con età media di tre anni) [14] ed è spesso erroneamente diagnosticata come asma bronchiale [14, 19]. Inoltre, siccome i bambini con BBP non rispondono alla terapia con broncodilatatori, spesso vengono impropriamente etichettati come affetti da "asma difficile" [14, 19].

Alcuni studi mostrano come sia possibile la comorbidità di asma bronchiale e BBP; in questi casi l'interpretazione del quadro clinico risulta ulteriormente complicata [14]. In genere il bambino con BBP non presenta *wheezing* ed il reperto auscultatorio più caratteristico è rappresentato dalla presenza di rantoli, dovuti alla presenza di secrezioni nelle vie aeree [14]. È noto che la tosse isolata è un cattivo *marker* di asma e che la tosse nei bambini asmatici è solitamente secca [21].

Sebbene, dunque, la presenza di tosse catarrale cronica non permetta di escludere l'asma, nella maggior parte dei bambini l'una non è sinonimo dell'altra. Infatti, se nell'asma del bambino la tosse catarrale, acuta o subacuta, è dovuta ad esacerbazioni da infezioni virali, quando la sua durata diviene superiore alle quattro settimane è verosimile che sia presente anche una BBP [19].

In un recente lavoro, Helen L. Petsky e collaboratori evidenziano inoltre che i bambini con BBP presentano manifestazioni cliniche maggiormente protratte (*score* dei sintomi a quattordici giorni dall'esordio), in risposta ad un'infezione acuta delle vie aeree, rispetto ai bambini con asma bronchiale ed ai controlli sani [22].

Patogenesi

I meccanismi patogenetici alla base della BBP sono solo in parte conosciuti.

Un ruolo importante sembra essere riconosciuto ad una compromissione della *clearance* muco-ciliare per un periodo critico. A tal proposito è stato evidenziato come spesso un'infezione virale delle vie aeree preceda la BBP, determinando una compromissione transitoria della *clearance* muco-ciliare e favorendo quindi la colonizzazione batterica endobronchiale [19]. Inoltre la colonizzazione batterica può essere favorita anche da condizioni che riducono l'efficacia della tosse (come nel caso di malattie neuromuscolari), dalla presenza di tappi di muco (nei soggetti asmatici) o dalla presenza di condizioni che favoriscano l'aspirazione di materiale nelle vie aeree [19]. Alcuni recenti studi hanno anche sottolineato la presenza di frequenti lesioni di tipo malacico delle vie aeree (laringo-, tracheo- e broncomalacia) nei pazienti con BBP [1, 23-24]. In altri Lavori, è stata inoltre evidenziata la possibilità che in un sottogruppo di bambini con BBP sia presente una disfunzione nell'immunità innata o un'immaturità dell'immunità adattiva [25-26].

Inoltre è ben noto che alcuni microrganismi sono in grado di organizzarsi in colonie e che, grazie alla produzione di biofilm, riescono a sopravvivere entro lo strato di muco, resistendo ai meccanismi difensivi dell'ospite, in particolare, se la risposta dell'immunità innata risulta deficitaria.

Sebbene la prevalenza della BBP non sia ancora nota, in un recente lavoro è stato suggerito che l'impiego dei vaccini coniugati antipneumococcici potrebbe determinarne un suo aumento [27].

È dunque verosimile che la patologia attualmente definita come BBP sia costituita da un gruppo di condizioni eterogenee che favoriscono, con meccanismi diversi, la colonizzazione batterica endobronchiale.

Bronchite batterica protratta e bronchiectasie

I batteri più frequentemente identificati nel BAL dei bambini con BBP sono gli stessi che si ritrovano abitualmente negli stadi precoci delle bronchiectasie [1, 14].

Nei bambini con BBP, per la presenza di una colonizzazione endobronchiale persistente, si instaura uno stato flogistico delle vie aeree che conduce al reclutamento di numerose cellule infiammatorie, in particolare neutrofilii, ed al coinvolgimento di

diversi mediatori proinfiammatori (IL-8, MMP-9, etc.) [28], nel vano tentativo di eradicare gli agenti patogeni. Secondo l'ipotesi del "circolo vizioso" i mediatori della flogosi (elastasi neutrofila, mieloperoxidasi, interleuchine, metalloproteasi, etc.) portano ad un incremento della produzione di muco e danneggiano ulteriormente l'epitelio ciliato, amplificando la disfunzione della clearance mucociliare [29-30]. Tutti questi meccanismi, se protratti a lungo nel tempo, possono condurre ad un rimodellamento strutturale delle vie aeree con lo sviluppo di bronchiectasie [14, 19].

Secondo tale ipotesi la BBP, la malattia polmonare suppurativa cronica e le bronchiectasie potrebbero costituire gradi di severità crescente di uno stesso processo patologico [19] (Figura 1).

La storia naturale e le conseguenze a medio e lungo termine della BBP sono ancora da chiarire [31] e sono necessari ulteriori studi per verificare, sulla base della teoria del "circolo vizioso", l'eventuale legame tra BBP e bronchiectasie.

Tuttavia è importante sottolineare, con le parole del professor M.L. Everard, che: "To consider 'bronchiectasis' as a distinct entity is akin to cardiologists treating patients with myocardial infarcts and ignoring the fact that this defined event is the consequence of a disease that has taken many decades to progress to that event" [32].

Trattamento

La BBP è, a differenza delle bronchiectasie, una condizione suscettibile di guarigione ed è importante curarla per prevenire l'eventuale evoluzione verso lesioni più gravi [19].

Il trattamento della BBP è basato sull'impiego prolungato di antibiotici, in modo da ottenere la completa eradicazione degli agenti patogeni, e sull'adozione delle misure che migliorino l'efficacia della tosse, per un tempo sufficiente a consentire la completa guarigione delle vie aeree [19].

La terapia antibiotica proposta dai vari Autori prevede l'impiego di antibiotici efficaci in particolare verso i germi più frequentemente coinvolti. L'antibiotico più studiato è l'amoxicillina in combinazione con l'acido clavulanico [1, 14, 33]. La durata del trattamento deve essere tra le due e le quattro settimane [19, 33]. La diagnosi di BBP dovrebbe essere posta in maniera definitiva solo quando la risposta al trattamento antibiotico è drammatica, con completa scomparsa dei sintomi [19].

Bisogna infine ricordare che il bambino che presenta episodi ricorrenti di BBP (più di due episodi per anno) deve essere sempre valutato al fine di escludere la presenza di bronchiectasie [11] o di altre patologie più gravi (fibrosi cistica, immunodeficit o discinesia ciliare primaria) [19].

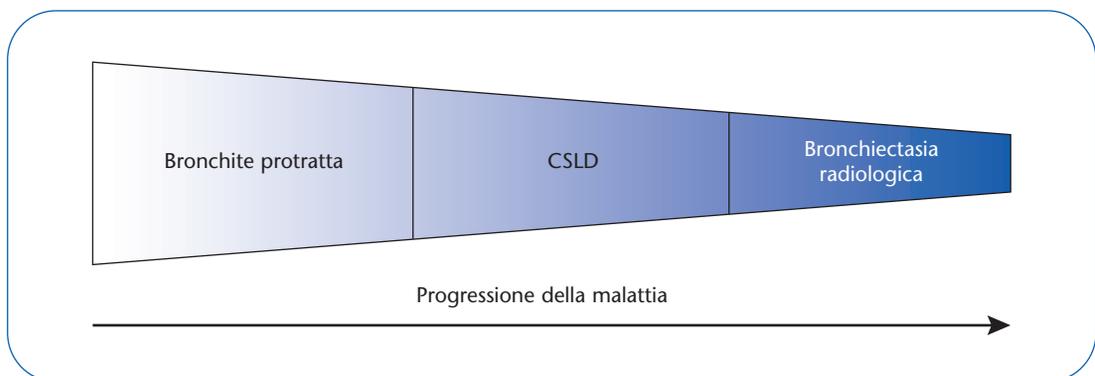


Figura 1 Progressione patologica della bronchite batterica protratta. CSLD, Malattia polmonare suppurativa cronica. Modificata da [19].

Bibliografia

1. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. Chest 2006; 129: 1132-1141.
2. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children*. Thorax 2006; 61: 694-698.
3. Phelan PD, Landau LI, Robertson CF. *Suppurative lung disease*. In: *Respiratory illness in children*, 4th ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1994: 295-306.
4. Chang AB, Boyce NC, Masters IB, et al. *Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease*. Thorax 2002; 57: 935-938.
5. Couriel J. *Assessment of the child with recurrent chest infections*. Br Med Bull 2002; 61: 115-132.
6. Spencer DA. *From hemp seed and porcupine quill to HRCT: advances in the diagnosis and epidemiology of bronchiectasis*. Arch Dis Child 2005; 90: 712-714.
7. Field CE. *Bronchiectasis in childhood III. Prophylaxis, treatment and progress with a follow up study of 202 cases of established bronchiectasis*. Pediatrics 1949; 4: 355-372.
8. Morgan WJ, Taussig LM. *The chronic bronchitis complex in children*. Pediatr Clin N Am 1984; 31: 851-863.
9. Seear M, Wensley D. *Chronic cough and wheeze in children: do they all have asthma*. Eur Respir J 1997; 10: 342-345.
10. Chang AB. *Defining the cough spectrum and reviewing the evidence for treating non-specific cough in children*. Curr Pediatr Rev 2005; 1: 283-296.
11. Chang A, Landau LI, Van Asperen PP, et al. *Thoracic Society of Australia and New Zealand Position Statement. Cough in children: definitions and clinical evaluation*. Med J Aust 2006; 184: 398-403.
12. Field CE. *Bronchiectasis in childhood II. Aetiology and pathogenesis, including a survey of 272 cases of doubtful irreversible bronchiectasis*. Pediatrics 1949; 4: 231-248.
13. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, et al. *The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood*. Thorax 2004; 59: 324-327.
14. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis*. Thorax 2007; 61: 80-84.
15. Linehan MF, Hazell ML, Frank TL, et al. *Prevalence of respiratory symptoms in under 5s: 1993 to 2001*. Arch Dis Child 2005; 90: 516-519.
16. Sharland M, Kendall H, Yeates D, et al. *Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis*. BMJ 2005; 331: 328-329.
17. Arnold SR, Bush AJ. *Decline in inappropriate antibiotic use over a decade by pediatricians in a Tennessee community*. Ambul Pediatr 2006; 6: 225-229.
18. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, et al. *Evaluation of chronic cough in children*. Chest 2008; 134: 1122-1128.
19. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 519-531.
20. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. *British Thoracic Society Guidelines. Recommendations for the assessment and management of cough in children*. Thorax 2008; 63: iii1-iii15.
21. McKenzie S. *Cough—but is it asthma?* Arch Dis Child 1994; 70: 1-2.
22. Petsky HL, Acworth JP, Clark R, et al. *Asthma and protracted bronchitis: who fares better during an acute respiratory infection?* J Paediatr Child Health 2009; 45: 42-47.
23. Kompore M, Weinberger M. *Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia*. J Pediatr 2012; 160: 88-92.
24. Zgherea D, Pagala S, Mendiratta M, et al. *Bronchoscopic findings in children with chronic wet cough*. Pediatrics 2012; 129: e364-e369.
25. Grissell TV, Chang AB, Gibson PG. *Reduced toll-like receptor 4 and substance P gene expression is associated with airway bacterial colonization in children*. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 380-385.
26. Chang AB, Yerkovich ST, Gibson PG, et al. *Pulmonary innate immunity in children with protracted bacterial bronchitis*. J Pediatr 2012; 161: 621-5.e1.
27. Priftis KN, Litt D, Mangliani S, et al. *Bacterial bronchitis caused by Streptococcus pneumoniae and nontypable Haemophilus influenzae in children: the impact of vaccination*. Chest 2013; 143: 152-157.
28. Marchant JM, Gibson PG, Grissell TV, et al. *Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation*. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 1092-1099.
29. Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. *The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa*. Eur Respir J 1996; 9: 1523-1530.
30. Cole P. *The damaging role of bacteria in chronic lung infection*. J Antimicrob Chemother 1997; 40 (Suppl A): 5-10.
31. Shields MD. *Diagnosing chronic cough in children*. Thorax 2006; 61: 647-648.
32. Everard ML. *Persistent Bacterial Bronchitis*. In *CIPP VIII Proceedings, 8th International Congress on Pediatric Pulmonology*. Nice (Francia), 29-31 marzo 2008.
33. Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. *Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough*. Thorax 2012; 67 (8): 689-693.

Salvatore Cazzato, Emanuela di Palmo, Luca Bertelli, Francesca Visciotti, Andrea Pession

Unità Operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi", Bologna

Le bronchiectasie nella tosse cronica

Bronchiectasis in chronic cough

Parole chiave: bronchiectasie, tosse cronica, microbiologia

Keywords: bronchiectasis, chronic cough, microbiology

Riassunto. Le bronchiectasie rappresentano una condizione morbosa caratterizzata da dilatazione dei bronchi, infiammazione e infezione batterica cronica associata a significativa morbilità, mortalità e costi sanitari. Indipendentemente dall'eziologia, i sintomi cardine delle bronchiectasie sono tosse cronica e produzione di abbondanti secrezioni bronchiali. Le cause eziologiche comprendono le polmoniti infantili o i disturbi sottostanti che predispongono alle infezioni croniche o ricorrenti, come la fibrosi cistica, la discinesia ciliare primaria, l'immunodeficienza e l'inalazione di corpo estraneo. Il trattamento delle bronchiectasie si basa sull'impiego di antibiotici per il controllo delle infezioni polmonari, della fisioterapia respiratoria per favorire il drenaggio delle secrezioni in eccesso e prevenire le complicanze.

Accettato per la pubblicazione il 12 giugno 2013.

Corrispondenza: Salvatore Cazzato, Unità Operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi", via Massarenti 11, 40138 Bologna
e-mail: salvatore_cazzato@aosp.bo.it

Introduzione

La tosse cronica rappresenta una condizione di importante impatto sia sulla qualità della vita dei bambini affetti e dei loro genitori sia in ambito socio-sanitario.

Come emerso da un recente studio [1], più della metà dei 190 bambini arruolati per tosse cronica è ricorso a dieci visite mediche in un anno e circa l'80% a cinque o più visite. La tosse cronica riconosce molteplici cause e talvolta può riflettere un grave disturbo [2], la cui diagnosi tardiva può determinare un'importante morbilità respiratoria cronica [3].

La tosse cronica produttiva, pur essendo manifestazione clinica comune a molte patologie come bronchiti croniche, asma bronchiale e rinorea posteriore [4-5], è il sintomo cardine delle bronchiectasie. Le bronchiectasie non associate a fibrosi cistica (FC) (bronchiectasie non-FC) sono sempre più riconosciute come un'importante causa di morbilità respiratoria e mortalità [6-7] sia nei paesi industrializzati [8-9] che in quelli in via di sviluppo [10].

Infatti, nonostante l'FC sia di gran lunga una delle principali malattie responsabili di bronchiectasie, molteplici sono le cause che sottendono tale condizione. Attualmente, la maggior parte dei pazienti che si presentano con bronchiectasie non hanno l'FC. Negli Stati Uniti, circa 30.000 persone sono affette da FC [11] e oltre 110.000 persone da bronchiectasie non-FC [12].

L'incidenza e la prevalenza delle bronchiectasie non-FC nei paesi occidentali ed in via di sviluppo rimangono in gran parte sconosciute [13-15], tuttavia, quando valutata, l'incidenza varia molto tra le popolazioni: da 3,7 / 100.000 bambini in Nuova Zelanda [16] a 52 / 100.000 adulti negli Stati Uniti [17]. In alcune popolazioni la prevalenza è tra le più alte riportate nel mondo, come in Australia centrale, dove un bambino indigeno su 68 ne è affetto [18], verosimilmente in relazione a fattori genetici e ambientali.

Le bronchiectasie possono colpire tutte le età, anche bambini molto piccoli [19]. L'andamento clinico dei bambini con bronchiectasie è stato valutato

utilizzando parametri quali la funzione polmonare, la crescita [20] e la loro estensione radiologica [18, 21]. Contrariamente a quanto riportato per gli adulti, in un gruppo di 22 bambini si è ottenuto, ad un controllo mediante tomografia computerizzata (TC) a distanza di 18 mesi, un notevole miglioramento nel 36% dei casi e la risoluzione dell'ispessimento e della dilatazione bronchiale nel 27% dei casi con il solo trattamento medico, da cui si evince la possibile reversibilità delle bronchiectasie in questa categoria di pazienti [22].

Studi riportati in Letteratura hanno dimostrato che il declino del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1, *Forced expiratory volume in the 1st second*) correla significativamente con la frequenza dei ricoveri per riacutizzazioni [20] e che con una corretta gestione clinica la funzione polmonare migliora e può essere mantenuta stabile nel tempo [20, 23-24]. Da queste considerazioni emerge l'importanza di un'efficace gestione di tale malattia polmonare nella pratica clinica e la necessità di un'adeguata e precoce presa in carico dei pazienti pediatrici presso centri specializzati.

Fisiopatologia delle bronchiectasie

Il termine "bronchiectasie" descrive un'abnorme dilatazione dei bronchi in rapporto ad un danno delle strutture della parete bronchiale, prodotto dalla persistenza d'infezione e d'infiammazione cronica delle vie aeree, che si automantengono e si rinforzano a vicenda [8, 25].

La patogenesi di questa condizione è complessa e non ancora ben definita. L'ipotesi del "circolo vizioso" descritta da P.J. Cole [26] rappresenta un modello riconosciuto per descrivere lo sviluppo delle bronchiectasie. In ultima analisi si tratta di un fenomeno graduale che si verifica a seguito di un iniziale insulto al tratto respiratorio inferiore che compromette il sistema di *clearance* mucociliare con conseguente stasi delle secrezioni, infiammazione con rilascio di mediatori ed infezioni ricorrenti secondo un ciclo d'autoperpetuazione che porta al danno polmonare progressivo [25-30].

Batteri quali *Haemophilus influenzae*, lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Pseudomonas aeruginosa* sono in grado di rilasciare mediatori capaci d'inibire la funzione ciliare e provocare danno diretto sull'epitelio ciliato. *Haemophilus influenzae* può stimolare la produzione di muco, aderire ed invadere le cellule epiteliali delle vie respiratorie

ed il tessuto interstiziale della sottomucosa [31].

I batteri possono rilasciare prodotti come le glicoproteine e stimolare il rilascio di chemochine come l'interleuchina-8 (IL-8), in grado di richiamare numerosi neutrofilii a livello del sito d'infiammazione. Lo *Pseudomonas aeruginosa* ha la capacità di secernere un biofilm che forma una matrice impermeabile attorno ai batteri [32] proteggendoli dalle cellule del sistema immunitario e dagli antibiotici.

I neutrofilii giocano un ruolo di primaria importanza nella genesi del danno bronchiale. Richiamati da diversi fattori chemiotattici (IL-8, leucotriene B4) [25, 33-36], si accumulano in alta densità nella mucosa bronchiale e si ritrovano come cellule principali nell'espettorato e nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) di soggetti con bronchiectasie [37]. I neutrofilii, una volta attivati, producono una varietà di mediatori quali elastasi, metalloproteasi e radicali dell'ossigeno [38] che digeriscono l'elastina delle vie aeree, il collagene della membrana basale e i proteoglicani, danneggiando la parete delle vie aeree con conseguente dilatazione bronchiale. In aggiunta, le proteasi e le elastasi stimolano la produzione di muco bronchiale, alterano la fagocitosi e contribuiscono a ridurre la *clearance* muco-ciliare, fattori che contribuiscono a spiegare la ricorrenza e la persistenza d'infezione polmonare [33]. La parete bronchiale è, inoltre, infiltrata da macrofagi e linfociti [37, 39]. I macrofagi contribuiscono al richiamo di neutrofilii e al rilascio di proteasi. I linfociti sono associati ad un aumentato livello di produzione d'immunoglobuline (Ig) e d'immunocomplessi.

Le bronchiectasie possono essere classificate secondo i criteri di Lyme M. Reid in tre tipi [40]:

- *cilindriche* con dilatazione uniforme del bronco. In sezione longitudinale caratteristica è l'immagine "a binario" in cui le pareti bronchiali sono rappresentate da due opacità lineari e parallele in assenza di una riduzione di calibro lungo il loro decorso verso la periferia;
- *varicose* con ispessimento e dilatazione fusiforme delle pareti bronchiali che assumono un contorno irregolare;
- *cistiche-sacculari* con dilatazioni abnormi, sferiche o semi-sferiche delle pareti bronchiali.

Le diverse forme non sembrano correlare con la gravità clinica [27], anche se si ritiene che le bronchiectasie cistiche ne rappresentino una forma più avanzata [41].

Tabella 1 Fattori predisponenti lo sviluppo di bronchiectasie. **MHC-I**, major histocompatibility complex class I (complesso maggiore di istocompatibilità di classe I); **TAP-1**, transporter associated protein-1 (trasportatore associato alla processazione dell'antigene); **IFN- γ** , interferone gamma; **HIV**, Human Immunodeficiency Virus (virus da immunodeficienza umana).

1. Fibrosi cistica

- 1.1 Forma "classica"
- 1.2 Forma "atipica"

2. Difetti immunitari primitivi e secondari

- 2.1 Ipogammaglobulinemia
- 2.2 Deficit MHC-I
- 2.3 Deficit TAP-1
- 2.4 Deficit recettore dell'IFN- γ
- 2.5 HIV
- 2.6 Malnutrizione

3. Discinesia ciliare primaria

4. Infezioni

5. Aspirazione polmonare ricorrente

- 5.1. Protezione delle vie aeree compromessa (paralisi cerebrale)
- 5.2 Alterazioni strutturali delle vie aeree prossimali
 - 5.2.1 Cleft della laringe
 - 5.2.2 Fistola tracheo-esofagea tipo H

6. Malformazione strutturale congenita del polmone

- 6.1 Enfisema congenito lobare
- 6.2 Broncomalacia
- 6.3 Tracheo-broncomegalia (sindrome di Mounier-Kuhn)
- 6.4 Deficit di cartilagine (sindrome di Williams-Campbell)

7. Ostruzione bronchiale

- 7.1 Corpo estraneo
- 7.2 Tumori
- 7.3 Infezioni da micobatteri

8. Disordini autoimmuni

- 8.1 Artrite reumatoide
- 8.2 Malattie infiammatorie croniche intestinali

9. Varie

- 9.1 Post-irradiazione
- 9.2 Post-chemioterapia
- 9.3 Aspergilloso broncopolmonare allergica
- 9.4 Sindrome delle unghie gialle
- 9.5 Sindrome di Young

Studi di Patologia hanno dimostrato che le caratteristiche fondamentali delle bronchiectasie sono la dilatazione delle vie aeree subsegmentali che risultano infiammate, tortuose e ostruite da secrezioni. Il processo infiammatorio può coinvolgere anche i bronchioli sino ad estendersi a livello del parenchima polmonare [42].

Eziologia

Le bronchiectasie rappresentano una condizione eterogenea ora considerata molto più comune di quanto si pensasse, riportata anche come comorbidità di altre malattie croniche polmonari quali l'asma [43-44] e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) [45].

In base alla loro estensione, documentata all'esame TC ad alta risoluzione (HRCT), le bronchiectasie possono essere distinte in diffuse o localizzate. Le forme diffuse sono suggestive di un disordine sistemico sottostante (per es. immunodeficienze e discinesia ciliare primaria o primitiva (DCP)), mentre le forme localizzate possono essere secondarie a un corpo estraneo intraluminale o compressioni *ab estrinseco* quali una linfadenomegalia con ostruzione di un bronco (per es. infezione da micobatteri). In bambini con tosse cronica è importante considerare ogni potenziale condizione che predisponga a bronchiectasie (Tabella 1).

La causa più comunemente attribuita allo sviluppo di bronchiectasie è una pregressa infezione del tratto respiratorio inferiore. Ove possibile, è importante determinare la relazione temporale tra infezione ed insorgenza dei sintomi respiratori di malattia cronica polmonare. Gli agenti infettivi considerati l'insulto primario nella maggior parte dei casi sono: *Bordetella pertussis*, adenovirus, *Mycobacterium tuberculosis* o il virus del morbillo [46-47] (Tabella 2).

L'*Aspergillus fumigatus* responsabile dell'aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA) mediata da ipersensibilità alle IgE e IgG è caratterizzata dalla presenza di bronchiectasie disseminate [48].

Difetti congeniti delle grandi vie aeree si possono complicare con infezioni ricorrenti e bronchiectasie. La rara sindrome di Williams-Campbell, caratterizzata dallo sviluppo deficitario delle cartilagini bronchiali [49], si presenta con bronchiectasie nell'infanzia.

Aspirazioni gastriche ripetute in soggetti con compromissione della coordinazione deglutitoria, devono essere considerate come una possibile causa [50].

Condizioni che compromettono la funzione di difesa meccanica aspecifica del sistema mucociliare, causando la ritenzione di secrezioni, predispongono allo sviluppo d'infezioni polmonari ricorrenti e bronchiectasie. Tali patologie sono rappresentate principalmente dall'FC e dalla DCP. Oltre al tratto respiratorio inferiore i pazienti affetti presentano, quasi sempre, anche coinvolgimento del tratto respiratorio superiore. Nel caso di DCP si può riscontrare una storia suggestiva di tachipnea neonatale non giustificata e otiti ricorrenti [50].

Disturbi del tessuto connettivo quali l'artrite reumatoide e le malattie infiammatorie intestinali si associano allo sviluppo di bronchiectasie, benché non siano ancora noti i meccanismi alla base di tale associazione. Infezioni gravi, persistenti o ricorrenti, che coinvolgono più organi, o infezioni con organismi opportunisti dovrebbero porre il sospetto di un'immunodeficienza [50]. L'ipogammaglobulinemia è il difetto immunitario classicamente associato allo sviluppo di bronchiectasie predisponendo a infezioni da batteri piogeni [51-52], al contrario, la possibile associazione con il deficit di sottoclassi di IgG rimane controversa [53]. Tuttavia, in circa la metà dei casi le bronchiectasie vengono considerate idiopatiche, in quanto non è possibile identificare una causa specifica [30, 54-56].

Aspetti clinici

La tosse cronica produttiva rappresenta il sintomo più comune delle bronchiectasie [57] e indica la presenza di abbondante quantità di muco nelle vie respiratorie. È presente particolarmente al risveglio o durante lo sforzo fisico anche nei periodi di maggior benessere, come il periodo estivo. La tosse a carattere produttivo si accentua nelle fasi di infezione respiratoria.

In un recente studio multicentrico di 346 bambini australiani con tosse cronica il 9% di essi era affetto da bronchiectasie radiologicamente diagnosticate [58].

Le infezioni respiratorie ricorrenti delle basse vie aeree rappresentano un'altra caratteristica delle bronchiectasie. In una revisione retrospettiva di 136 bambini con bronchiectasie [55] il motivo più comune per l'invio ad uno specialista era rappresentato dalla ricorrenza d'infezioni polmonari (77% dei casi). Nello stesso studio la tosse cronica è stata riportata nel 35% dei pazienti, il respiro sibilante ricorrente nel 10%, la rinite persistente, l'otite media ricorrente, lo scarso accrescimento e l'intol-

Tabella 2 Microrganismi associati allo sviluppo di bronchiectasie. HIV, Human Immunodeficiency Virus (virus da immunodeficienza umana).

- Haemophilus influenzae (non-tipizzabile)
- Pseudomonas aeruginosa
- Streptococcus pneumoniae
- Staphylococcus aureus
- Bordetella pertussis
- Mycobacterium tuberculosis
- Adenovirus
- Virus del morbillo
- Virus dell'influenza
- HIV
- Aspergillus fumigatus
- Mycoplasma pneumoniae

leranza all'esercizio nel 5% o meno dei pazienti [55]. L'emottisi è un'evenienza rara in età pediatrica [10]. Pertanto, il sospetto di bronchiectasie deve essere posto nel caso di:

- tosse produttiva, anche negli episodi intercritici;
- infezioni respiratorie che tendono a ripetersi nella stessa sede;
- incompleta risoluzione dei sintomi;
- persistenza di segni fisici o alterazioni radiologiche dopo un episodio acuto d'infezione documentata delle basse vie aeree [50].

I segni fisici osservati in bambini con bronchiectasie possono essere scarsi o addirittura assenti, soprattutto nelle prime fasi. Un attento esame clinico si basa sulla valutazione dei percentili di crescita, delle caratteristiche predisponenti (per es. l'aspirazione nei bambini con grave paralisi cerebrale), d'infezione suppurativa dell'orecchio medio, dei seni paranasali e destrocardia (DCP), e della presenza del *clubbing* digitale.

All'auscultazione del torace si possono apprezzare rumori umidi o sibili espiratori localizzati (per es. un corpo estraneo) o crepitii generalizzati (infezione, aspirazione) [13-14, 25, 30, 55-56, 59]. La sintomatologia asmatiforme con marcata broncoostruzione caratterizza l'aspergillosi broncopolmonare allergica [48].

Test diagnostici

La radiografia del torace è un'indagine relativamente poco sensibile per la diagnosi sia negli adulti che nei bambini [18, 46, 59]. La tomografia assiale

computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) è l'indagine di scelta per stabilire la presenza, la localizzazione e l'entità delle bronchiectasie in bambini con tosse produttiva cronica [21] (Figura 1).

I principali segni alla HRCT includono:

- *incremento del rapporto bronco-arteria polmonare*, "segno dell'anello con castone", che è definito come il rapporto tra diametro del lume bronchiale e diametro della sua arteria d'accompagnamento in sezione trasversa [60]. Negli individui sani piccole differenze di tale rapporto [61] possono essere attribuibili all'età ed in particolare al fumo di sigaretta [62]. Pertanto, la dilatazione bronchiale isolata in assenza di altri segni non può essere considerata del tutto specifica di bronchiectasie;
- *accumulo di secrezioni* nei bronchi interessati;
- *ispessimento della parete bronchiale*, una caratteristica usuale ma incostante nelle bronchiectasie.

Il test del sudore è imperativo nei bambini con bronchiectasie, per la diagnosi della forma "classica" di FC. Per la diagnosi delle forme di FC "atipica", nelle quali il cloro può essere normale o *borderline* [63] è necessario uno studio delle mutazioni del gene CFTR [64, 63].

Il primo livello di indagini per raccogliere elementi a favore di un difetto immunologico prevede l'esecuzione di un emocromo con formula e dosaggio delle Ig sieriche. I test immunologici di secondo livello includono le sottopopolazioni linfocitarie, sottoclassi IgG, livelli di anticorpi specifici per la



Figura 1 Tomografia computerizzata del torace che documenta la presenza di bronchiectasie cilindriche localizzate al lobo inferiore sinistro secondarie a inalazione di corpo estraneo. La dilatazione delle vie aeree è associata ad evidente ispessimento della parete bronchiale e diffusa ipodensità del parenchima polmonare compatibile con intrappolamento aereo.

vaccinazione contro la pertosse, la difterite, il tetano, lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae* di tipo B. Ulteriori esami comprendono l'intradermoreazione di Mantoux specie in presenza di bronchiectasie localizzate e il test per il virus dell'immunodeficienza umana [14, 59].

Il *brushing* nasale, eseguito per escludere la DCP, permette di esaminare la motilità e l'ultrastruttura delle *cilia* in bambini con anamnesi familiare positiva per bronchiectasie, con DCP o con una storia clinica caratterizzata dalla ricorrenza di otiti medie e infezioni purulente rinosinusalì [14, 25, 59]. La determinazione dell'ossido nitrico nasale (livelli ridotti nella DCP) può essere utile come test di *screening* [55].

In bambini con alterata coordinazione deglutitoria e significative alterazioni cognitive è opportuno eseguire uno studio della deglutizione con contrasto e pH-metria [65].

La broncoscopia è considerata come un'indagine di secondo livello in presenza di bronchiectasie localizzate al fine di documentare la presenza di fattori predisponenti il ricorrere d'infezioni respiratorie nella stessa sede (stenosi congenita, stenosi da corpo estraneo o da compressione estrinseca). Inoltre è utile, sia per l'identificazione microbiologica di eventuali agenti patogeni coinvolti, sia per l'esame citologico del liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL) che può fornire elementi di prova di un'eventuale sindrome da inalazione.

La spirometria non fornisce informazioni diagnostiche ma può servire come marcatore riproducibile di progressione della malattia e di riacutizzazioni infettive intercorrenti. I soggetti con bronchiectasie di solito presentano un'ostruzione delle vie aeree da lieve a moderata che nel corso del tempo progressivamente peggiora [66-68], associata ad un'alta incidenza d'iperreattività bronchiale [69-70] verosimilmente indotta dalla persistente infiammazione delle vie aeree secondaria all'infezione.

I bambini più grandi possono essere in grado d'espettorare, mentre nei più piccoli o in coloro non capaci di fornire l'espettorato può essere eseguito un aspirato faringeo come surrogato per la ricerca di possibili patogeni delle vie aeree inferiori [59] oppure una broncoscopia flessibile per analisi microbiologiche su liquido di BAL [14, 59].

Gli agenti batterici più comunemente isolati nei pazienti adulti sono l'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile, lo *Pseudomonas aeruginosa* e lo

Streptococcus pneumoniae [71] a cui si aggiungono nei bambini anche lo *Staphylococcus aureus* e la *Moraxella catarrhalis* [27, 46, 72]. La colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*, rara nel bambino, è associata a forme più severe di bronchiectasie e ad una prognosi peggiore [73, 74]. Il persistente isolamento dello *Staphylococcus aureus* e/o dello *Pseudomonas aeruginosa* nei bambini dovrebbe portare alla considerazione di un FC o di un'aspergilloso broncopolmonare allergica [50].

Per quel che riguarda la sensibilità delle colture è stato dimostrato che circa il 30-40% dei campioni d'espettorato e il 30% dei campioni di BAL non mostrano alcuna crescita di patogeni [71].

La microbiologia delle bronchiectasie è un processo dinamico; vi è un cambiamento nella flora microbica delle vie aeree in relazione anche al declino della funzione polmonare. Nei soggetti con normale funzione polmonare solitamente non vengono isolati batteri dall'espettorato. L'*Haemophilus influenzae* viene isolato in pazienti con moderata compromissione della funzione polmonare, mentre la *Pseudomonas aeruginosa* si trova in genere in pazienti adulti e con malattia avanzata [75].

Trattamento

Gli obiettivi del trattamento delle bronchiectasie nella popolazione pediatrica sono il controllo dei sintomi, la riduzione delle esacerbazioni, il miglioramento della qualità della vita, la prevenzione della progressione del danno polmonare e un normale accrescimento. L'identificazione della causa sottostante, che determina la presenza delle bronchiectasie, è essenziale per una corretta gestione del disturbo [50].

Il *management* delle bronchiectasie è basato su un approccio multidisciplinare che comprende:

- educazione del paziente o dei *caregiver*, attraverso una chiara spiegazione del disturbo, della terapia e della regolare esecuzione della stessa, del ruolo che le riacutizzazioni hanno nella storia naturale della patologia e di come poterle riconoscere;
- *follow-up* pneumologico con esecuzione di prove di funzionalità respiratoria, valutazione del numero e gravità delle esacerbazioni, dell'aderenza alla terapia, analisi quantitative e microbiologiche delle secrezioni (svolte, almeno inizialmente, ogni tre mesi);
- fisioterapia respiratoria;
- terapia farmacologica;
- gestione delle riacutizzazioni.

Gli obiettivi della fisioterapia respiratoria sono il miglioramento della *clearance* delle vie aeree e della ventilazione polmonare [76].

Tutti i pazienti con bronchiectasie, tosse cronica produttiva e/o evidenza di tappi di muco all'HRCT devono essere edotti sulla corretta esecuzione delle tecniche fisioterapiche da personale esperto, così come gli individui con tosse non produttiva dovrebbero imparare un'appropriata tecnica di *clearance* delle vie aeree da utilizzare in corso di riacutizzazioni respiratorie.

Le possibili tecniche fisioterapiche da utilizzare in pazienti con bronchiectasie sono diverse; la scelta è influenzata dall'esperienza del personale, dalle necessità cliniche del paziente e dalle sue soggettive preferenze che possano influenzare una buona *compliance*.

La reologia del muco varia con l'eziologia delle bronchiectasie. La sua viscosità ed elasticità infatti è decisamente inferiore nei bambini con bronchiectasie post-infettive rispetto a quelli con FC [77-78]. Per tale motivo la scelta del trattamento adeguato che migliori la *clearance* del muco delle vie aeree può dipendere dall'eziologia delle stesse bronchiectasie.

I mucolitici includono la DNAasi ed l'N-acetilcisteina. Il mannitolo e le soluzioni saline ipertoniche sono in grado di idratare le secrezioni. È importante sottolineare che la DNAasi, che riduce adesività e viscoelasticità dell'espettorato risulta di beneficio in pazienti con FC, ma non produce gli stessi risultati in adulti con bronchiectasie idiopatiche [79-80] nei quali tale trattamento potrebbe anche essere controindicato. Infatti in uno studio randomizzato controllato di ventiquattro settimane ha provocato maggiori riacutizzazioni e un maggior declino della funzione polmonare rispetto al gruppo placebo [79]. Il mannitolo e le soluzioni saline ipertoniche sono state studiate negli adulti con beneficio [81-82].

I broncodilatatori sono spesso usati in Pediatria nelle bronchiectasie non-FC senza chiara evidenza di beneficio. Quindi appare opportuno valutare nei pazienti con un quadro ostruttivo, la reversibilità dopo β_2 -agonista ed intraprendere la terapia nei pazienti in cui migliorino sintomi e funzionalità polmonare [50].

Non vi è alcuna prova che i corticosteroidi siano utili nei bambini con bronchiectasie se non nell'aspergilloso broncopolmonare allergica. Una recente revisione Cochrane del 2009 ha identificato sei

studi di 278 adulti ed ha dimostrato benefici a breve termine con alte dosi di steroidi per via inalatoria di budesonide con un significativo miglioramento dei valori del FEV1, di riduzione di volume dell'espettorato e della qualità della vita [83]. Tuttavia non sono riportati studi sui bambini e le conclusioni sono insufficienti per consigliare un uso routinario nelle bronchiectasie in fase di stabilità clinica.

Metilxantine, antileucotrieni o altri antinfiammatori non sembrano avere un ruolo rilevante nella gestione delle bronchiectasie [84-89].

Strategie preventive includono vaccinazioni contro patogeni respiratori (*Streptococcus pneumoniae* e virus influenzali) ed adeguate norme igieniche [90]. La terapia antibiotica è raccomandata per le riacutizzazioni che si presentano con un deterioramento acuto (di solito nell'arco di alcuni giorni) caratterizzato da un peggioramento della sintomatologia (tosse, aumento del volume di espettorato o cambiamento della viscosità, espettorato purulento in associazione o meno a respiro sibilante, dispnea o emottisi).

La frequenza delle riacutizzazioni è maggiore nei soggetti con forme severe ed in quelli non adeguatamente trattati [10, 52]. Ulteriori fattori di rischio sono la malnutrizione, il fumo, l'appartenenza a classi sociali svantaggiate e l'inquinamento atmosferico [91].

La gestione delle riacutizzazioni in regime di ricovero è consigliata in presenza di difficoltà respiratoria, insufficienza cardio-respiratoria, cianosi, febbre (temperatura uguale o maggiore di 38 °C), incapacità di assunzione della terapia per via orale e necessità di terapia endovenosa (pazienti con scompenso clinico dopo antibiotici per via orale). È difficile identificare l'antibiotico più efficace e la durata della terapia nella gestione delle riacutizzazioni. Alcuni principi generali di seguito riportati possono essere di aiuto nella pratica clinica [50]. La valutazione del risultato di un esame microbiologico su un precedente espettorato può essere utile per la scelta dell'antibiotico. Se possibile, prima d'intraprendere una terapia antibiotica è importante ottenere un campione d'espettorato (spontaneo o indotto) per l'esecuzione degli esami colturali. Il trattamento empirico di prima linea per le esacerbazioni, in attesa delle colture, è l'amoxicillina o la claritromicina (in pazienti allergici alla penicillina) per quattordici giorni.

Gli antibiotici possono essere modificati successivamente, una volta che il patogeno sia stato isolato, solo se non vi è alcun miglioramento clinico e il trattamento deve essere guidato dalla sensibilità agli antibiotici testati. La monoterapia con ciprofloxacina orale può essere utilizzata nei bambini con coltura positiva per *Pseudomonas aeruginosa*. Sono necessarie associazioni di antibiotici in quei bambini in cui la coltura dell'espettorato dimostri la presenza di agenti patogeni con *pattern* di resistenza multipla (in particolare *Pseudomonas aeruginosa*).

Gli antibiotici per via endovenosa devono essere considerati quando le condizioni del paziente sono particolarmente scadute o in caso di scarsa risposta alla terapia orale o di difficoltà all'assunzione della terapia per via orale. L'identificazione di *Staphylococcus aureus* meticillino resistente (MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) dovrebbe indurre uno specifico programma d'eradicazione che includa antibiotici per via endovenosa [50].

La persistenza dei sintomi può giustificare un uso di antibiotici a lungo termine con l'obiettivo di ridurre l'infezione e quindi i sintomi quotidiani, l'espettorazione e migliorare la qualità della vita. Studi sull'utilizzo di macrolidi in bambini con bronchiectasie non-FC per tre-sei mesi [92-93] hanno dimostrato un miglioramento della qualità della vita e una ridotta reattività delle vie aeree, ma nessun miglioramento della funzione polmonare rispetto ai soggetti non trattati.

Promettente è il ruolo dell'azitromicina che oltre ad avere attività antibatterica contro la maggior parte dei batteri patogeni respiratori associati alle bronchiectasie non-FC [94], possiede anche funzioni immunomodulanti e antinfiammatorie [95]. Uno studio sull'utilizzo dell'azitromicina somministrata due volte/settimana per sei mesi ha mostrato un miglioramento della qualità della vita e una riduzione della frequenza di trattamenti antibiotici per le riacutizzazioni in pazienti adulti con bronchiectasie, ma non un miglioramento della funzione polmonare [96].

Il ruolo della chirurgia per le bronchiectasie è confinato a pazienti con sintomi significativi che non possono essere controllati da terapie mediche, nei casi con malattia localizzata per prevenire la progressione della malattia e per il trattamento di complicanze come enfisema, emottisi ricorrente e ascesso polmonare [97-98].

Bibliografia

1. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, et al. *What is the burden of chronic cough for families?* Chest 2008; 134: 303-309.
2. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. *British Thoracic Society Guidelines Recommendations for the assessment and management of cough in children.* Thorax 2008; 63: 1-15.
3. Karakoc F, Karadag B, Akbenlioglu C, et al. *Foreign body aspiration: what is the outcome?* Pediatr Pulmonol 2002; 34: 30-36.
4. Irwin R, Curley F, French C. *Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of diagnostic evaluation and outcomes of specific therapy.* Am Rev Respir Dis 1990; 141: 640-647.
5. Smyrniotis N, Irwin R, Curley F. *Chronic cough with a history of excessive sputum production: the spectrum and frequency of causes and key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy.* Chest 1995; 108: 991-997.
6. Roberts HJ, Hubbard R. *Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales.* Respir Med 2010; 104: 981-985.
7. Steinfort DP, Brady S, Weisinger HS, et al. *Bronchiectasis in Central Australia: a young face to an old disease.* Respir Med 2008; 102: 574-578.
8. Callahan CW, Redding GJ. *Bronchiectasis in children: orphan disease or persistent problem?* Pediatr Pulmonol 2002; 33: 492-496.
9. Edwards EA, Asher MI, Byrnes CA. *Paediatric bronchiectasis in the twenty-first century: experience of a tertiary children's hospital in New Zealand.* J Paediatr Child Health 2003; 39: 111-117.
10. Karadag B, Karakoc F, Ersu R, et al. *Non-cystic-fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries.* Respiration 2005; 72: 233-238.
11. Cystic Fibrosis Foundation, *Frequently Asked Questions.* Disponibile on-line <http://www.cff.org/AboutCF/Faqs>.
12. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. *Prevalence and economic burden of bronchiectasis.* Clin Pulm Med 2005; 12: 205-209.
13. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis.* Pediatr Pulmonol 2008; 43: 519-531.
14. Fall A, Spencer D. *Paediatric bronchiectasis in Europe: what now and where next.* Paediatr Respir Rev 2006; 7: 268-274.
15. Byrnes C. *Non cystic fibrosis bronchiectasis.* Paediatr Respir Rev 2006; 7S: S255-S257.
16. Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, et al. *New Zealand national incidence of bronchiectasis "too high" for a developed country.* Arch Dis Child 2005; 90: 737-740.
17. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, et al. *Prevalence and economic burden of bronchiectasis.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: A330.
18. Chang AB, Masel JP, Boyce NC, et al. *Non-CF bronchiectasis-clinical and HRCT evaluation.* Pediatr Pulmonol 2003; 35: 477-483.
19. O'Grady KA, Torzillo PJ, Chang AB. *Hospitalisation of Indigenous children in the Northern Territory for lower respiratory illness in the first year of life.* Med J Aust 2010; 192: 586-590.
20. Kapur N, Masters IB, Chang AB. *Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: What influences lung function stability?* Chest 2010; 138: 158-164.
21. Santamaria F, Montella S, Camera L, et al. *Lung structure abnormalities, but normal lung function in pediatric bronchiectasis.* Chest 2006; 130: 480-486.
22. Gaillard EA, Carty H, Heaf D, et al. *Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs.* Eur J Radiol 2003; 47: 215-220.
23. Bastardo CM, Sonnappa S, Stanojevic S, et al. *Non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood: longitudinal growth and lung function.* Thorax 2009; 64: 246-251.
24. Chang AB, Byrnes CA, Everard ML. *Diagnosing and preventing chronic suppurative lung disease (CSLD) and bronchiectasis.* Paediatr Respir Rev 2011; 12: 97-103.
25. Barker AF. *Bronchiectasis.* N Engl J Med 2002; 346: 1383-1393.
26. Cole PJ. *Inflammation: a two edged sword – the model of bronchiectasis.* Eur J Respir Dis Suppl 1986; 147: 6-15.
27. Marostica PJC, Fischer GB. *Non cystic fibrosis bronchiectasis: a perspective from South America.* Paediatr Respir Rev 2006; 7: 275-280.
28. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, et al. *Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis.* Thorax 1998; 53: 685-691.
29. Tsang KW, Chan K, Ho P, et al. *Sputum elastase in steady-state bronchiectasis.* Chest 2000; 117: 420-426.
30. Boyton RJ. *Bronchiectasis.* Medicine 2008; 36: 315-320.
31. Bandi V, Apicella MA, Mason E, et al. *Nontypeable Haemophilus influenzae in the Lower Respiratory Tract of Patients with Chronic Bronchitis.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2114-2119.
32. Whiteley M, Bangera MG, Bumgarner RE, et al. *Gene expression in Pseudomonas aeruginosa biofilms.* Nature 2001; 413: 860-864.
33. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. *Cystic fibrosis. State of the art.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1229-1256.

- 34.** Cavaillon OE, Chadelat K, Boule M, et al. *Distinct sputum cytokine profiles in cystic fibrosis and other chronic inflammatory airway disease.* Eur Respir J 1999; 14: 339-346.
- 35.** Angrill J, Augusti C, De Celis R, et al. *Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1628-1632.
- 36.** Zheng L, Tipoe G, Lam WK, et al. *Up-regulation of circulating adhesion molecules in bronchiectasis.* Eur Respir J 2000; 16: 691-696.
- 37.** Eller J, Lapa e Silva JR, Poulter LW, et al. *Cells and cytokines in chronic bronchial infection.* Ann NY Acad Sci 1994; 725: 331-345.
- 38.** Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, et al. *Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis.* Thorax 2007; 62:211-218.
- 39.** Lapa e Silva JR, Guerreiro D, Noble B, et al. *Immunopathology of experimental bronchiectasis.* Am J Respir Cell Mol Biol 1989; 1: 297-304.
- 40.** Reid LM. *Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis.* Thorax 1950; 5: 233-247.
- 41.** Hansell DM. *Bronchiectasis.* Radiol Clin North Am 1998; 36: 107-128.
- 42.** Loubeyre P, Paret M, Revel D, et al. *Thin-section CT detection of emphysema associated with bronchiectasis and correlation with pulmonary function tests.* Chest 1996; 109: 360-365.
- 43.** Donnelly DE, Critchlow A, Everard ML. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis.* Thorax 2007; 62: 80-84.
- 44.** Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al. *Qualitative analysis of high resolution computed tomography scans in severe asthma.* Chest 2009; 136: 1521-1528.
- 45.** O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. *Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care.* Thorax 2000; 55: 635-642.
- 46.** Eastham KM, Fall KJ, Mitchell L, et al. *The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood.* Thorax 2004; 59: 324-327.
- 47.** Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, et al. *Bronchiectasis: still a problem.* Pediatr Pulmonol 2001; 32: 175-178.
- 48.** Kauffman HF, Tomee JFC, van der Werf TS, et al. *Review of fungus-induced asthmatic reactions.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 2109-2116.
- 49.** Jones VF, Eid NS, Franco SM, et al. *Familial congenital bronchiectasis: Williams-Campbell syndrome.* Pediatr Pulmonol 1993; 16: 263-267.
- 50.** Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis.* Thorax 2010; 65 (Suppl 1): i1-i58.
- 51.** Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. *An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1277-1284.
- 52.** Ooi GC, Khong PL, Chan-Yeung M, et al. *High-resolution CT quantification of bronchiectasis: clinical and functional correlation.* Radiology 2002; 225: 663-672.
- 53.** Hill SL, Mitchell JL, Burnett D, et al. *IgG subclasses in the serum and sputum from patients with bronchiectasis.* Thorax 1998; 53: 463-468.
- 54.** Regamey N, Ochs M, Hilliard TN, et al. *Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis.* Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 837-843.
- 55.** Li AM, Sonappa S, Lex C, et al. *Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management?* Eur Respir J 2005; 26: 8-14.
- 56.** King P, Holdsworth S, Freezer N, et al. *Bronchiectasis.* Intern Med J 2006; 36: 729-737.
- 57.** Chang AB, Bell SC, Byrnes CA, et al. *Bronchiectasis and chronic suppurative lung disease (CSLD) in children and adults in Australian and New Zealand: thoracic society of Australia and New Zealand and Australian lung foundation position statement.* Med J Aust 2010; 193: 356-365.
- 58.** Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, et al. *A multi-centre study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway.* Chest 2012; 142 (4): 943-950.
- 59.** Chang AB, Landau LI, van Asperen PP, et al. *Cough in children: definitions and clinical evaluation. Thoracic Society of Australia and New Zealand Position Statement.* Med J Aust 2006; 184: 398-403.
- 60.** Kim JS, Muller NL, Park CS, et al. *Bronchoarterial ratio on thin section CT: comparison between high altitude and sea level.* J Comput Assist Tomogr 1997; 21: 306-311.
- 61.** Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, et al. *Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects.* Radiology 1993; 188: 829-833.
- 62.** Matsuoka S, Uchiyama K, Shima H, et al. *Bronchoarterial ratio and bronchial wall thickness on high-resolution CT in asymptomatic subjects: correlation with age and smoking.* AJR Am J Roentgenol 2003; 180: 513-518.
- 63.** Rosenstein BJ, Cutting GR for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement.* J Pediatr 1998; 132: 589-595.
- 64.** Miller PW, Hamosh A, Macek M, et al. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis.* Am J Hum Genet 1996; 59: 45-51.
- 65.** Fitzgerald DA, Follett J, van Asperen PP. *Assessing and managing lung disease and sleep disordered breathing in children with cerebral palsy.* Paediatr Respir Rev 2009; 10: 18-24.

- 66.** King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, et al. *Outcome in Adult Bronchiectasis*. COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases 2005; 2: 27-34.
- 67.** Twiss J, Stewart AW, Byrnes CA. *Longitudinal pulmonary function of childhood bronchiectasis and comparison with cystic fibrosis*. Thorax 2006; 61: 414-418.
- 68.** Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Perpina-Tordera M, et al. *Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Chest 2007; 132: 1565-1572.
- 69.** King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, et al. *Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis*. Respir Med 2006; 100: 2183-2189.
- 70.** Murphy MB, Reen DJ, Fitzgerald MX. *Atopy, immunological changes, and respiratory function in bronchiectasis*. Thorax 1984; 39: 179-184.
- 71.** Angrill J, Augusti C, de Celis R, et al. *Bacterial colonization in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors*. Thorax 2002; 57: 15-19.
- 72.** Evans DJ, Greenstone M. *Long term antibiotics in the management of bronchiectasis – do they improve outcome?* Respir Med 2003; 97: 851-858.
- 73.** Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, et al. *Lung function in bronchiectasis: the influence of Pseudomonas aeruginosa*. Eur Respir J 1996; 9: 1601-1604.
- 74.** Miszkiel KA, Wells AU, Rubens MB, et al. *Effects of airway infection by Pseudomonas aeruginosa: a computerised tomographic study*. Thorax 1997; 52: 260-264.
- 75.** King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, et al. *Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis*. Respir Med 2007; 101: 1633-1638.
- 76.** Bott J, Moran F. *Physiotherapy and NIPPV*. In: Simonds AK, ed. *Non-invasive respiratory support*. London: Chapman and Hall, 1995: 133-142.
- 77.** Redding GJ, Kishioka C, Martinez P, et al. *Physical and transport properties of sputum from children with idiopathic bronchiectasis*. Chest 2008; 134: 1129-1134.
- 78.** Bush A, Payne D, Pike S, et al. *Mucus properties in children with primary ciliary dyskinesia: comparison with cystic fibrosis*. Chest 2006; 129: 118-123.
- 79.** O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, et al. *Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group*. Chest 1998; 113: 1329-1334.
- 80.** Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. *Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis*. N Engl J Med 1993; 328: 1740-1746.
- 81.** Daviskas E, Anderson SD, Eberl S, et al. *The 24-h effect of mannitol on the clearance of mucus in patients with bronchiectasis*. Chest 2001; 119: 414-421.
- 82.** Kellett F, Redfern J, Niven RM. *Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis*. Respir Med 2005; 99: 27-31.
- 83.** Kapur N, Bell S, Kolbe J, et al. *Inhaled steroids for bronchiectasis*. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD000996.
- 84.** Ip M, So SY, Lam WK, et al. *Nedocromil sodium in the management of chronic bronchial infection*. J Clin Pharm Ther 1993; 18: 337-341.
- 85.** Llewellyn Jones CG, Johnson MM, Mitchell JL, et al. *In vivo study of indomethacin in bronchiectasis: effect on neutrophil function and lung secretion*. Eur Respir J 1995; 8: 1479-1487.
- 86.** Corless JA, Warburton CJ. *Leukotriene receptor antagonists for non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Cochrane Database Syst Rev 2000; (4): CD002174.
- 87.** Tsang KW, Tan KC, Ho PL, et al. *Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study*. Thorax 2005; 60: 239-243.
- 88.** Elborn JS, Johnston B, Allen F, et al. *Inhaled steroids in patients with bronchiectasis*. Respir Med 1992; 86: 121-124.
- 89.** Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, et al. *Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis*. Respir Med 2006; 100: 1623-1632.
- 90.** Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, et al. *Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease*. Vaccine 2008; 26: 4284-4289.
- 91.** Chang AB, Bilton D. *Exacerbations in cystic fibrosis: Non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Thorax 2008; 63: 269-276.
- 92.** Koh YY, Lee MH, Sun YH, et al. *Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study*. Eur Respir J 1997; 10: 994-999.
- 93.** Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U, et al. *Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis*. J Clin Pharm Ther 2006; 31: 49-55.
- 94.** Kapur N, Grimwood K, Masters IB, et al. *Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 300-307.
- 95.** Giamarellos-Bourboulis EJ. *Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators*. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 12-20.
- 96.** Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, et al. *The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis*. Treat Respir Med 2005; 4: 117-122.
- 97.** Haciibrahimoglu G, Fazlioglu M, Olcmen A, et al. *Surgical management of childhood bronchiectasis due to infectious diseases*. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 1361-1365.
- 98.** Sirmali M, Karasu S, Turut H, et al. *Surgical management of bronchiectasis in childhood*. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31: 120-123.

La Diagnostica per immagini nella tosse infantile

Parole chiave: tosse, diagnostica per immagini, tomografia computerizzata multidetettore

Keywords: cough, imaging, multidetector computed tomography

Riassunto. La tosse cronica nel bambino pone spesso difficili problemi di diagnosi differenziale. La Diagnostica per immagini (o Imaging) può fornire un valido contributo al clinico nella diagnosi precoce delle patologie che possono determinarla al fine di impostare un'opportuna terapia. I recenti progressi della Diagnostica per immagini, ed in particolare della tomografia computerizzata multidetettore, hanno consentito non solo una più accurata caratterizzazione delle patologie ma anche, grazie all'elevata qualità delle ricostruzioni multiplanari e tridimensionali, un'ideale valutazione pre-operatoria in caso di condizioni passibili di trattamento chirurgico, con una significativa riduzione della dose erogata rispetto ai macchinari di prima generazione.

Accettato per la pubblicazione il 5 giugno 2013.

Corrispondenza: Beatrice Tagliaferri, Unità Operativa Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliera "Fatebenefratelli e Oftalmico", Corso di Porta Nuova 23, 20121 Milano
e-mail: beatrice.tagliaferri@bf.milano.it

Introduzione

La tosse cronica rappresenta un sintomo di varie condizioni patologiche sia di origine respiratoria che di altra origine e si ripercuote sulla qualità della vita dei bambini e delle loro famiglie. È pertanto fondamentale giungere ad una corretta diagnosi eziologica al fine di poter porre in atto un adeguato trattamento.

Se un'anamnesi ed un esame obiettivo accurati rappresentano gli elementi fondamentali per un idoneo inquadramento clinico del piccolo paziente, il ricorso alle metodiche di Diagnostica per immagini (o *Imaging*) rappresenta spesso un valido aiuto nel percorso diagnostico.

Sebbene la semplice radiografia del torace svolga un ruolo di prima istanza nella valutazione preliminare del bambino, sempre più di frequente le metodiche di *Imaging* di II livello, come la tomografia computerizzata (TC), sono richieste, oltre che per formulare una corretta diagnosi, per ottenere una più accurata caratterizzazione dei rilievi e realizzare un'ideale valutazione preoperatoria in caso di lesioni passibili di trattamento chirurgico.

Recentemente, con la crescente diffusione dei macchinari TC multidetettore (TCMD), la TC ha assunto un ruolo rilevante nella valutazione non invasiva delle patologie, anche grazie all'alta velocità di acquisizione, alla riduzione significativa della dose erogata, all'elevata risoluzione spaziale e all'ottima qualità delle ricostruzioni multiplanari (MPR) bidimensionali (2D) e tridimensionali (3D) [1].

Progressi della tomografia computerizzata nella Diagnostica per immagini nel bambino

I continui progressi della tecnologia TC hanno rivoluzionato l'*Imaging* non invasivo della patologia toracica nei pazienti pediatrici, in particolare nelle ultime due decadi [2].

I macchinari TCMD, sempre più diffusi nel territorio, hanno reso possibile, oltre che più brevi tempi d'acquisizione ed un maggior dettaglio anatomico, un minor ricorso alla sedazione, problematica di particolare rilievo nel bambino.

Grazie alle acquisizioni multidetettore in particolar modo con apparecchiature d'ultimissima generazione con doppio tubo, il tempo d'acquisizione e la necessità di sedazione sono stati molto ridotti.

Inoltre, l'alta velocità di acquisizione ha ridotto notevolmente gli artefatti, come quelli creati dal battito cardiaco e dalla pulsazione aortica.

I pazienti pediatrici pongono molte sfide alla Diagnostica TC, incluse un'elevata sensibilità alle radiazioni ed una maggiore difficoltà nel seguire le indicazioni dettate dal macchinario.

L'esperienza accumulata in molti centri radiologici che si occupano di TC del torace nel paziente pediatrico ha portato a due considerazioni empiriche ma fondamentali:

- non si devono fare esami che non saranno diagnostici;
- l'esame si fa prima di tutto... ai genitori.

La prima considerazione intende evitare ogni "tentativo": se non si è certi di ottenere un esame diagnostico è inutile e dannoso "provare". La seconda considerazione, volutamente provocatoria, vuole intendere che i piccoli pazienti sono tanto più collaboranti quanto più tranquilli e sereni sono i genitori, a cui è richiesta (previa dettagliata comunicazione sul *training* da seguire) molta collaborazione nell'operare sui loro figli, nei giorni antecedenti, vere e proprie simulazioni dell'esame TC.

L'incidenza di tumori legati all'esposizione a radiazioni ionizzanti è esponenzialmente più alta nei bambini rispetto agli adulti [3]. Pertanto, una particolare attenzione alla dose di radiazioni somministrata ai piccoli pazienti risulta di fondamentale importanza.

Nell'acquisizione di un esame è necessario, infatti, selezionare in maniera opportuna la corrente del tubo radiogeno (sulla base dei mAs e dei kV), mantenendo la dose più bassa possibile.

Generalmente, i piccoli pazienti di età superiore ai quattro-cinque anni non hanno difficoltà a seguire le istruzioni relative alle differenti manovre respiratorie (fine dell'inspirazione, fine dell'espiazione, espiazione forzata e tosse) dopo una sessione pratica prima dell'esame. Per i bambini di età inferiore ai quattro anni, può presentarsi, invece, l'esigenza di una breve sedazione e il ricorso ad una mascherina per C-PAP (*Continuous Positive Airway Pressure*).

La somministrazione di un mezzo di contrasto per via endovenosa, spesso non necessaria per la valutazione di *routine* del torace, risulta peraltro raccomandata nel caso in cui occorra effettuare uno

studio di anomalie vascolari mediastiniche (per es. anelli vascolari), masse mediastiniche estrinseche (per es. cisti broncogene) o neoplasie delle vie aeree principali (per es. emangiomi) in grado di determinare effetti compressivi o invasivi sulle vie aeree [4-5].

Cause di tosse cronica nel bambino

Note introduttive

Le cause di tosse nel bambino possono grossolanamente essere distinte in *estrinseche* ed *intrinseche* intendendo rispettivamente per cause estrinseche quelle riguardanti tutto ciò che circonda l'albero respiratorio e per intrinseche quelle proprie dell'albero respiratorio.

Data la loro molteplicità faremo accenno solo alle più rilevanti, concentrando in particolare la nostra attenzione su due condizioni patologiche: la tracheomalacia (TM) e l'asma.

Cause estrinseche di tosse cronica

Cause vascolari

Introduzione. Le anomalie mediastiniche vascolari rappresentano una causa frequente di distress respiratorio nel bambino in quanto possono esercitare una compressione *ab estrinseco* sulle grandi vie aeree. La TC svolge un ruolo cardine nella valutazione di tali anomalie.

Doppio arco aortico. Rappresenta l'anomalia dell'arco aortico più frequentemente sintomatica [6]. In questa condizione, la porzione ascendente dell'arco si biforca in due archi (destro e sinistro) che si riuniscono successivamente a formare l'aorta discendente. Entrambi gli archi circondano la trachea e l'esofago, esercitando su di essi una compressione estrinseca. Le ricostruzioni 2D e 3D si rivelano spesso molto utili per una valutazione completa delle strutture coinvolte, in quanto l'analisi delle immagini sul solo piano assiale potrebbe risultare difficoltosa. Essendo, inoltre, la TM una condizione spesso associata a tale anomalia vascolare, può risultare utile effettuare un'acquisizione oltre che a fine inspirazione anche a fine espiazione.

Arco aortico a destra con succlavia sinistra aberrante. In questa condizione, la succlavia di sinistra origina come l'ultimo ramo di un arco aortico destroposto [6]. Ne risulta, pertanto, un anello vascolare che unisce l'arteria succlavia sinistra aberrante all'arteria polmonare di sinistra.

Arco bovino. Si ha quando le carotidi comuni e l'arteria succlavia destra presentano un'origine comune.
Pinza vascolare. In questo caso, un'arteria polmonare sinistra anomala ha origine dalla parete posteriore dell'arteria polmonare destra, decorrendo posteriormente al bronco principale di destra e passando tra la trachea e l'esofago per raggiungere il polmone sinistro. Ciò determina spesso una compressione estrinseca sulla trachea e sul bronco principale destro ed è causa di distress respiratorio [6] (Figure 1-2).



Figura 1 Arco aortico a destra (immagine ai raggi X standard).



Figura 2 Arco aortico a destra (scansione assiale di tomografia computerizzata): ben evidente la compressione sulla carena e sul bronco principale destro.

Cause non vascolari

Cisti broncogene. All'esame TC esse si presentano caratteristicamente come lesioni solitarie ovoidali o rotondeggianti, con valori densitometrici variabili a seconda del loro contenuto e possono esercitare un effetto compressivo sulle vie aeree principali causando distress respiratorio.

Neoplasie. I tumori delle vie aeree sono rari nei bambini. A causa della loro rarità, e della frequente assenza di segni clinici specifici, spesso la diagnosi può risultare ritardata o errata. La TCMD svolge un ruolo fondamentale nella loro individuazione, nella stadiazione e nel *planning* preoperatorio.

Inalazione di un corpo estraneo. Un cenno a parte merita l'inalazione di un corpo estraneo, che rappresenta una causa comune di distress respiratorio anche severo nel paziente pediatrico dai sei mesi ai tre anni [7]. I corpi estranei si fermano nei bronchi più frequentemente che nella trachea. In questi casi il bronco destro, a causa della sua conformazione anatomica, è più frequentemente interessato del sinistro. La radiografia del torace rimane l'esame di prima istanza per l'individuazione dei corpi estranei nei bambini [7]. Tuttavia, i corpi estranei radiopachi, facilmente riconoscibili ad una radiografia del torace, rappresentano solo il 10% di tutti i corpi estranei inalati nella popolazione pediatrica [8]. Pertanto, essendo la maggior parte dei corpi estranei inalati dai bambini radiotrasparenti, la radiografia del torace può risultare insufficiente, rendendo necessario il ricorso all'esame TC, altamente sensibile nella visualizzazione dei corpi estranei, in quei casi in cui la radiografia risulti negativa o dubbia. Ad un esame TC un corpo estraneo si presenta come una massa ostruente, a densità variabile, all'interno dell'albero tracheobronchiale. I rilievi parenchimali che possono associarsi all'inalazione di un corpo estraneo sono l'*air trapping* post-ostruttivo, l'atelettasia e la consolidazione parenchimale. La TCMD con una bassa dose radiante ed in combinazione con le tecniche di post-processing 2D e 3D ha dimostrato un'accuratezza del 100% nell'individuazione di corpi estranei nelle vie aeree [9-10].

Cause intrinseche di tosse cronica

Grandi vie aeree

Stenosi tracheobronchiali congenite. La TCMD effettuata sia in fase inspiratoria che in fase espiratoria risulta utile per differenziare la stenosi dalla malacia.

Diverticolo tracheobronchiale e bronchi ad origine anomala (ovvero: bronco tracheale e bronco accessorio cardiaco) (Figura 3).

Tracheobroncomalacia. La tracheobroncomalacia (TBM) è una patologia legata ad una debolezza dell'albero tracheobronchiale e/o della sua cartilagine di supporto, che esita in un collasso espiratorio eccessivo. La malacia può essere limitata alla trachea, ai bronchi o coinvolgere diffusamente sia la trachea che i bronchi. Può essere congenita, quando dovuta ad un'anomalia nella maturazione della cartilagine, o acquisita, se legata a precedenti manovre di intubazione, infezioni, traumi, compressioni estrinseche di lunga data sulle vie aeree centrali ed infiammazioni croniche [11]. Benché la TBM sia riconosciuta quale causa relativamente frequente di tosse cronica, dispnea ed infezioni ricorrenti nel bambino [12], essa resta sovente una condizione sottodiagnosticata. Grazie ai recenti progressi della tecnologia TC è tuttavia possibile, attualmente, diagnosticare accuratamente questa condizione in modo non invasivo, con la stessa accuratezza della broncoscopia, standard di riferimento storico [13].

Come già accennato in precedenza, la compressione estrinseca sulle vie aeree causata da una massa paratracheale è frequentemente associata alla TM. Pertanto, in pazienti con anomalie vascolari, la sola correzione chirurgica dell'anomalia vascolare può non risolvere adeguatamente i sintomi respiratori se la compressione estrinseca è accompagnata da TM intrinseca. Benché una riduzione dell'area trasversa del lume aereo in fase espiratoria superiore al 50% sia ampiamente considerata diagnostica per TM, è importante sapere che alcuni Autori hanno riportato che individui asintomatici, sani, possono avere un collasso espiratorio che supera tale soglia [14]. È stato pertanto suggerito che nell'*Imaging* dinamico durante la tosse il valore soglia di tale riduzione debba essere del 70%. Il criterio TC standard della riduzione dell'area luminale di almeno il 50% è lo stesso criterio applicato alla broncoscopia [15].

Nei bambini questo criterio è supportato da uno studio di Martin Herman Wittenborg e collaboratori [16], i quali hanno dimostrato che i cambiamenti del diametro della trachea sono minimi a respiro tranquillo e variano tra il 20% ed il 50% durante grandi sforzi espiratori, come gridare o piangere. Queste valutazioni sono state successivamente supportate da Christopher J.L. Newth e



Figura 3 Bronco anomalo tracheale, immagine ricostruita in post-processing VRT (Volume Rendering Technique).

collaboratori [17] che hanno dimostrato, sulla base dell'osservazione diretta con broncoscopio flessibile, che la differenza tra la massima e la minima area trasversa del lume tracheale normalmente non supera il 50% nei pazienti pediatrici. Sulla base di questi risultati ed in mancanza di dati riguardanti il *range* del collasso tracheale in bambini sani e affetti da TM, occorrerà sempre considerare una certa sovrapposizione tra cambiamenti fisiologici e patologici. Inoltre, i risultati della TCMD, dovranno essere sempre interpretati sulla scorta dei sintomi respiratori e delle alterazioni funzionali. Le principali tecniche utilizzate correntemente per la diagnosi di TM sono: fine-inspirazione e fine-espirazione; fine-inspirazione ed espirazione dinamica. Con la tecnica di fine-inspirazione e fine-espirazione le scansioni TC vengono acquisite rispettivamente alla fine dell'inspirazione ed alla fine dell'espirazione.

Tuttavia, poiché la scansione acquisita alla fine dell'espirazione risulta la meno sensibile per dimostrare il collasso delle vie aeree in fase espiratoria, questa tecnica dovrebbe essere limitata alla valutazione dei bambini di età inferiore ai cinque anni, che hanno più difficoltà a collaborare con un'espirazione dinamica.

La tecnica di fine-inspirazione ed espirazione dinamica comporta l'acquisizione dei dati TC durante due differenti fasi della respirazione: alla fine dell'inspirazione e durante l'espirazione forzata. È una tecnica agevolmente applicabile nei bambini di età superiore ai cinque anni; in tali casi durante

l'espiazione dinamica può essere acquisito anche solo il volume compreso tra il tratto prossimale della trachea ed i bronchi principali al fine di ridurre la dose. La doppia acquisizione in ciascuna delle tecniche utilizzate comporta, inevitabilmente, l'esposizione ad una dose doppia di radiazioni. Tuttavia, grazie all'alto contrasto tra le vie aeree ed i tessuti molli adiacenti, è possibile ridurre la dose senza influenzare negativamente la qualità delle immagini [18].

Le ricostruzioni multiplanari consentono, infine, di effettuare un idoneo *planning* preoperatorio. In particolare, grazie alla broncoscopia virtuale, è possibile ottenere una visione endoluminale delle principali segmentazioni bronchiali. In assenza di una scala di valori universalmente accettata per riportare la severità della TM, è importante fornire una valutazione quantitativa della collassabilità delle vie aeree piuttosto che effettuare una valutazione qualitativa. Alcuni Autori [19-20] hanno utilizzato una scala di severità del grado di collassabilità delle vie aeree distinta in tre gradi: lieve (dal 50% al 74%), moderata (dal 74% al 99%) e severa (collasso del 100%) (Figura 4).

Ulteriori studi [21] hanno dimostrato che i bambini affetti da TM hanno una frequenza significativamente più alta di *air trapping* rispetto ai bambini non affetti. Il motivo di quest'associazione, che ha potenziali implicazioni nella diagnosi e nel trattamento della TM nei bambini, non è peraltro noto, per quanto potrebbe in parte essere legato al fatto che i bambini con TM hanno una concomitante intrinseca debolezza delle piccole vie aeree che ne faciliterebbe il collasso (Figura 5).

Piccole vie aeree

Bronchiectasie. Le bronchiectasie sono definite come una dilatazione delle vie aeree. Tale condizione patologica si riconduce ad una genesi multifattoriale.

Tali fattori includono: collasso delle grandi vie aeree in espirazione, ritenzione di muco, ispessimento della parete bronchiale, iperattività delle vie aeree e asma concomitante, bronchioliti obliteranti ed enfisema [22]. Le bronchiectasie rappresentano nel bambino la più comune complicanza di polmoniti ricorrenti che provocano ristagno di muco nel lume bronchiale con conseguente infiammazione, ostruzione e distruzione delle piccole vie aeree che conducono, infine, ad un loro rimodellamento. La TC ad alta risoluzione ha rivoluzionato l'*Imaging*, superando la radiografia del torace nella loro diagnosi e consentendo di approfondirne le caratteristiche.

Asma. La valutazione dell'asma nei bambini è correntemente basata sui sintomi clinici, sulla funzionalità polmonare e, più recentemente, sulla valutazione dell'infiammazione delle vie aeree. Il rimodellamento delle vie aeree può aver luogo precocemente nell'infanzia ed è considerato un fattore chiave per la prognosi a lungo termine [23]. I progressi tecnologici della TC ad alta risoluzione consentono una quantificazione del rimodellamento delle vie aeree ed una valutazione della patologia delle piccole vie aeree. Le manifestazioni dell'asma rilevabili dalla TC includono, oltre all'ispessimento delle pareti bronchiali, il restringimento del lume bronchiale, aree di diminuita attenuazione e vascolarizzazione nelle scansioni effettuate in inspirazione ed *air trapping* nelle scansioni effettuate in



Figura 4 Tracheobroncomalacia. Riduzione del lume tracheale e dei grossi bronchi in espirazione.



Figura 5 Aree di air-trapping espiratorio visibili solo con ricostruzioni MIP (Maximum Intensity Projection).

espirazione. Sebbene nei pazienti con asma la maggior parte dei bronchi abbiano un diametro normale o ridotto, in circa il 30-40% dei pazienti si potranno documentare bronchiectasie.

All'ispessimento delle pareti bronchiali potranno poi associarsi stasi di muco nei bronchioli e bronchioliti costrittive. Le manifestazioni alla TC di queste condizioni sono rappresentate da piccole opacità centrolobulari che riflettono, oltre alla stasi di muco nei bronchioli, l'infiammazione peribronchiolare. Condizioni associate all'asma sono rappresentate dall'aspergillosi broncopolmonare allergica, in cui si apprezzano opacità endobronchiali ramificate associate a bronchiectasie che coinvolgono prevalentemente i bronchi segmentali e subsegmentali dei lobi superiori e la polmonite cronica eosinofila, in cui si rilevano aree di consolidazione parenchimale che si dispongono prevalentemente nelle zone periferiche del lobo medio e dei lobi superiori.

Conclusioni

I progressi della Diagnostica per immagini ed in particolare della TCMD, quali la migliore risoluzione spaziale, la maggiore velocità di acquisizione, il miglior dettaglio anatomico, l'alta qualità delle ricostruzioni MPR e 3D, hanno consentito un netto miglioramento nella precocità della diagnosi delle diverse patologie che colpiscono i bambini. La progressiva ottimizzazione dei protocolli TC e delle tecniche di *post-processing*, consente al radiologo di diagnosticare con accuratezza la patologia, determinarne il grado e l'estensione, individuarne le condizioni predisponenti, effettuare un opportuno *planning* preoperatorio e quantificare opportunamente la risposta al trattamento.

Bibliografia

1. Lee EY, Boiselle PM, Cleveland RH. *Multidetector CT evaluation of congenital lung anomalies*. *Radiology* 2008; 247: 632-648.
2. Siegel MJ. *Multiphase and three-dimensional multidetector row CT of thoracic vessels and airways in the pediatric population*. *Radiology* 2003; 229: 641-650.
3. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, et al. *Estimates of the cancer risks from pediatric CT radiation are not merely theoretical: comment on "point/counterpoint in x-ray computed tomography, technique factors should be selected appropriate to patient size. against the proposition"*. *Med Phys* 2001; 28: 2387-2388.
4. Lee EY, Siegel MJ. *MDCT of tracheobronchial narrowing in pediatric patients*. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 300-309.
5. Lee EY, Boiselle PM. *Tracheobronchomalacia in infants and children: multidetector CT evaluation*. *Radiology* 2009; 252: 7-22.
6. Berdon WE. *Rings, slings, and other things: vascular compression of the infant trachea updated from the mid-century to the millennium: the legacy of Robert E. Gross, MD, and Edward B.D. Neuhauser, MD*. *Radiology* 2000; 216: 624-632.
7. Rovin JD, Rodgers BM. *Pediatric foreign body aspiration*. *Pediatr Rev* 2000; 21: 86-90.
8. Shin SM, Kim WS, Cheon JE, et al. *CT in children with suspected residual foreign body in airway after bronchoscopy*. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1744-1751.
9. Hong SJ, Goo HW, Roh JL. *Utility of spiral and cine CT scans in pediatric patients suspected of aspirating radiolucent foreign bodies*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 576-580.
10. Ko ucu P, Ahmeto lu A, Koramaz I, et al. *Low-dose MDCT and virtual bronchoscopy in pediatric patients with foreign body aspiration*. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1771-1777.
11. Wright CD. *Tracheomalacia*. *Chest Surg Clin N Am* 2003; 13: 349-357.
12. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, et al. *Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review*. *Chest* 2005; 127: 984-1005.
13. Lee KS, Sun MR, Ernst A, et al. *Comparison of Dynamic Expiratory CT With Bronchoscopy for Diagnosing Airway Malacia: A Pilot Evaluation*. *Chest* 2007; 131: 758-764.
14. Stern EJ, Graham CM, Webb WR, et al. *Normal trachea during forced expiration: dynamic CT measurements*. *Radiology* 1993; 187: 27-31.
15. Hein E, Rogalla P, Hentschel C, et al. *Dynamic and quantitative assessment of tracheomalacia by electron beam tomography: correlation with clinical symptoms and bronchoscopy*. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 247-252.
16. Wittenborg MH, Gyepes MT, Crocker D. *Tracheal dynamics in infants with respiratory distress, stridor, and collapsing trachea*. *Radiology* 1967; 88: 653-662.
17. Newth CJ, Lipton MJ, Gould RG, et al. *Varying tracheal cross-sectional area during respiration in infants and children with suspected upper airway obstruction by computed cinetomography scanning*. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 224-232.
18. Greenberg SB. *Dynamic pulmonary CT of children*. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 435-440.
19. Gilkeson RC, Ciancibello LM, Hejal RB, et al. *Tracheobronchomalacia: dynamic airway evaluation with multidetector CT*. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 205-210.
20. Murgu SD, Colt HG. *Expiratory collapse of the central airways*. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 768.
21. Lee EY, Tracy DA, Bastos Md, et al. *Expiratory volumetric MDCT evaluation of air trapping in pediatric patients with and without tracheomalacia*. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 1210-1215.
22. Ooi GC, Khong PL, Chan-Yeung M, et al. *High-resolution CT quantification of bronchiectasis: clinical and functional correlation*. *Radiology* 2002; 225: 663-672.
23. de Blic J, Scheinmann P. *The use of imaging techniques for assessing severe childhood asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 808-810.

Roberto Bernardini*, Fabrizio Franceschini**

* Unità Operativa Complessa Pediatria, Nuovo Ospedale "San Giuseppe", Empoli (Firenze); ** Unità Operativa Complessa Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

L'allergia agli antibiotici nelle infezioni respiratorie

Allergies to antibiotics in respiratory infections

Parole chiave: Ipersensibilità ai farmaci, β -lattamici, test di provocazione, desensibilizzazione

Keywords: Hypersensitivity to drugs, β -lactams, drug provocation test, desensitization

Riassunto. Gli antibiotici più frequentemente utilizzati nelle infezioni respiratorie del bambino appartengono alle classi dei β -lattamici (attivi esclusivamente nei confronti dei patogeni extracellulari) e dei macrolidi (attivi nei confronti di patogeni sia extra- che intracellulari). Le penicilline e le cefalosporine sono gli antibiotici più utilizzati per il trattamento di infezioni comuni e sono le due principali classi di β -lattamici. Sulla base del tempo di comparsa della reazione dopo la somministrazione del farmaco e per scopi diagnostici, le reazioni di ipersensibilità agli antibiotici sono comunemente classificate dalla comunità scientifica internazionale, in immediate o non immediate. Se un paziente riporta un quadro clinico di sospetta allergia al farmaco, va confermata o meno la natura allergica di tale reazione tramite un rigoroso iter diagnostico allergologico che si basa sull'analisi dettagliata della storia clinica, su test cutanei e in vitro e, se necessario, sui test di provocazione. In caso di provata allergia ad un farmaco, questo va evitato in futuro. Tuttavia, in alcuni casi, non esiste nessun trattamento alternativo per una terapia ottimale, per cui, in queste circostanze, si può sottoporre il paziente alla desensibilizzazione per l'antibiotico per il quale era risultato allergico.

Accettato per la pubblicazione il 12 giugno 2013.

Corrispondenza: Roberto Bernardini, Unità Operativa Complessa Pediatria, Nuovo Ospedale "San Giuseppe", via Boccaccio 54, 50053 Empoli (Firenze)
e-mail: rbernardini@usl1.toscana.it

Introduzione

Gli antibiotici, ed in particolare i β -lattamici (BL) rappresentano i farmaci più comunemente causa di reazioni allergiche nel bambino; tra questi l'amoxicillina, verosimilmente per il suo largo uso, costituisce l'antibiotico più spesso implicato [1].

La prevalenza delle reazioni allergiche ad antibiotici non è conosciuta: quella che emerge dai dati anamnestici dei pazienti risulta alta (10-20% dei casi), mentre quella delle reazioni allergiche dimostrate risulta essere molto più bassa (0,7-1% dei casi); quella dell'anafilassi varia dallo 0,015% allo 0,004% [2-5]. I macrolidi sono tra gli antibiotici più sicuri per il trattamento delle infezioni acquisite in Comunità di lieve e media entità e per il loro spettro di azione costituiscono la più importante alternativa alle β -lattamine [6].

Antibiotici beta-lattamici

Gli antibiotici BL sono classificati in quattro gruppi principali, a cui devono essere aggiunti gli inibitori delle β -lattamasi (acido clavulanico e sulbactam) associati a BL in alcune preparazioni commerciali [7]:

- *Penicilline.* Rappresentano i primi BL scoperti. La molecola delle penicilline è costituita da un core centrale formato dall'acido 6-aminopenicillanico e da una catena laterale in posizione 6. L'acido 6-aminopenicillanico, la cui integrità è essenziale per l'azione antibatterica, è a sua volta formato da un anello pentatomico tiazolidinico (T) e da un anello tetraatomico β -lattamico (*Beta Lactam Ring*, BLR). La composizione della catena laterale determina importanti caratteristiche farmacologiche delle penicilline (emivita, biodisponibilità, spettro

antibatterico) e al tempo stesso consente una classificazione chimica delle molecole [8] (Tabella 1);

- **Cefalosporine.** Anche le cefalosporine sono costituite da un nucleo centrale, in questo caso formato dall'acido 7-aminocefalosporanico (costituito da un BLR unito a un anello esatomico diidrotiazinico: DHT) a cui si legano due catene laterali (R1 e R2) in posizione 3 e 7. La classificazione delle cefalosporine si basa sulla generazione di scoperta (I-IV generazione).

- **Carbapenemi.** Costituiti da un BLR, da un anello pentatomico (che differisce dal tiazolidinico per

l'assenza dell'atomo di zolfo e per la sostituzione dell'azoto con un atomo di carbonio) e da due catene laterali;

- **Monobattami.** Costituiti da una semplice struttura β -lattamica monociclica; l'unico farmaco di questo gruppo attualmente in commercio è l'aztreonam.

Macrolidi

I macrolidi sono un gruppo di composti strettamente correlati dal punto di vista strutturale e sono chimicamente costituiti da un anello lattonico

Tabella 1 I principali beta-lattamici. Modificata da [8].

Gruppo	Principali molecole	Struttura chimica di base
Penicilline <ul style="list-style-type: none"> • Naturali • Aminopenicilline • Penicillasi resistenti • Carbossipenicilline • Acilaminopenicilline 	<ul style="list-style-type: none"> • Penicillina G, penicillina V • Amoxicillina, ampicillina, bacampicillina • Metcillina, oxacillina, cloxacillina, nafcillina, dicloxacillina • Carbenicillina, ticarcillina • Azlocillina, mezlocillina, piperacillina 	
Cefalosporine <ul style="list-style-type: none"> • I generazione • II generazione • III generazione • IV generazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefadroxile, cefalessina, cefalotina, cefapirina, cefazolina, cefprozil, cefradine • Cefaclor, cefamandolo, cemetazolo, cefminox, cefonicid, ceforadine, cefotetan, cefotiam, cefoxitin, cefuroxime, loracarbef • Cefnidir, cefetamet, cefixime, cefodizime, cefoperazone, cefotaxime, cefpodoxime, ceftizoxime, cefpiramide, cefsulodin, ceftazidime, ceftibuten, ceftriaxone • Cefepime, ceftipime 	
Carbapenemi	<ul style="list-style-type: none"> • Imipenem, meropenem 	
Monobattami	<ul style="list-style-type: none"> • Azactam 	

macrociclico al quale sono legate una o più molecole di desossizuccheri. Tali farmaci possono essere classificati in quattro classi a seconda del numero di atomi nell'anello lattonico (che varia da quattordici a sedici).

L'eritromicina, derivante dallo *Streptomyces erythaeus*, è stato il primo antibiotico della famiglia dei macrolidi messo sul mercato, seguito dalla claritromicina e dall'azitromicina. Questi ultimi due farmaci presentano alcuni vantaggi rispetto all'eritromicina: un più ampio spettro d'azione, la possibilità di una o due somministrazioni al giorno ed una riduzione degli effetti a livello gastrointestinale.

Fisiopatologia

Per via del loro peso molecolare (inferiore a 500 dalton) gli antibiotici agiscono come apteni, potendo indurre tutti i tipi di reazioni immunologiche della classificazione di Gell e Coombs. In base al tempo che intercorre tra l'assunzione dell'antibiotico e l'insorgenza dei sintomi, le reazioni d'ipersensibilità a BL e ai macrolidi possono essere distinte in immediate (comparsa dei sintomi entro un'ora) e ritardate (comparsa dopo un'ora). Le reazioni immediate possono essere immunoglobuline E (IgE) mediate o determinate dall'azione diretta del farmaco sui mastociti. Nel primo caso è richiesto un periodo di sensibilizzazione (e pertanto tali reazioni non si verificano alla prima dose), nel secondo caso invece i sintomi possono insorgere anche all'assunzione della prima dose. Non sempre è comunque agevole identificare con certezza quando è avvenuta l'assunzione della prima dose: la sensibilizzazione a penicilline, infatti, può avvenire molto precocemente, perfino in epoca neonatale (ad esempio tramite il latte materno) e, a volte, si verifica in forma occulta, ad esempio per ingestione di alimenti contenenti tracce di BL, come carni o surgelati [9].

Nelle molecole di penicilline e cefalosporine sono stati evidenziati tre principali epitopi per le IgE [10]: l'anello tiazinico nelle penicilline (THIAZ) o diidrotiazinico delle cefalosporine (DHT), le catene laterali (*Side Chain*, SC: R1 e R2 nelle cefalosporine, R nelle penicilline) ed i cosiddetti nuovi determinanti antigenici (*New Antigenic Determinants*, NAD), epitopi che si formano *ex novo* in seguito al legame del BL con proteine endogene.

Nelle reazioni non immediate sono principalmente in causa meccanismi d'ipersensibilità cellulo-mediata (tipo IV) ma sono possibili anche reazioni di tipo II e III secondo la classificazione di Gell e Coombs.

Manifestazioni cliniche

La cute rappresenta l'organo più spesso coinvolto nelle reazioni d'ipersensibilità ad antibiotici e, a volte, tale coinvolgimento si accompagna a sintomi sistemici. In una minore percentuale di casi le reazioni possono non coinvolgere la cute, ma colpire altri organi come fegato, polmone, rene e sistema emopoietico.

La diversità dei quadri clinici dipende dal meccanismo dell'ipersensibilità, dalla dose del farmaco e dalla durata del trattamento.

Nell'ipersensibilità allergica IgE-mediata le manifestazioni cliniche sono principalmente rappresentate dall'orticaria e dall'angioedema, più raramente dall'anafilassi.

Nelle forme non IgE mediate i sintomi insorgono in genere dopo 24-48 ore dalla somministrazione del farmaco, e questo rende spesso difficile la diagnosi differenziale con esantemi virali o altre manifestazioni dermatologiche che insorgono durante l'infezione per la quale l'antibiotico è stato prescritto. La manifestazione clinica più frequente è rappresentata dall'esantema maculo-papulare (particolarmente frequente con le aminopenicilline) e da *rash* cutanei di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme, caratteristicamente non pruriginosi [11].

Talora si evidenziano eruzioni papulose, più raramente macule estese, policicliche. Reazioni meno comuni ma più severe comprendono esantemi bollosi (sindrome di Stevens-Johnson e sindrome di Lyell). Altre possibili quadri cutanei sono gli esantemi fissi e la dermatite da contatto.

La più comune reazione ematologica indotta da BL è l'anemia emolitica, inizialmente riportata per l'assunzione di penicillina, ma in seguito evidenziata anche con l'uso di cefalosporine, piperacillina e di inibitori delle β -lattamasi. Meno frequentemente può insorgere neutropenia o piastrinopenia, che si associano in genere a lunghi trattamenti (maggiori a quattordici giorni) con BL ad alte dosi.

Il coinvolgimento epatico, riportato con l'uso di amoxicillina, flucoxacillina e acido clavulanico, può indurre colestasi, epatite granulomatosa, danno epatocellulare ed insufficienza epatica.

Nefrite acuta interstiziale, pancreatite, polmonite e miocardite sono altre possibili sedi di reazioni ritardate a BL in forma isolata o associata alla *Drug Reaction Eosinophilic Systemic Syndrome* (DRESS).

Diagnosi

Introduzione

La diagnosi di reazione avversa ai farmaci è in genere difficile, a causa di diversi fattori: variabilità delle manifestazioni cliniche, insufficiente comprensione della fisiopatologia di molte reazioni avverse, difficile inquadramento clinico di alcuni quadri clinici (per es. necrosi epidermica tossica e DRESS) e mancanza di test standardizzati.

L'anamnesi rappresenta il cardine fondamentale per la diagnosi e deve essere mirata ad accertare:

i precedenti allergici personali o familiari, il tipo di farmaco assunto e la modalità di assunzione, la posologia, la durata del trattamento, le precedenti assunzioni del farmaco o di farmaci correlati (con eventuali reazioni avverse) e i farmaci tollerati. Vanno verificate, inoltre, le caratteristiche cliniche delle manifestazioni, la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e comparsa dei sintomi, la loro durata e il tempo di remissione. La Società Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha riunito un gruppo di lavoro multidisciplinare (ENDA, *European Network for Drug Allergy*)

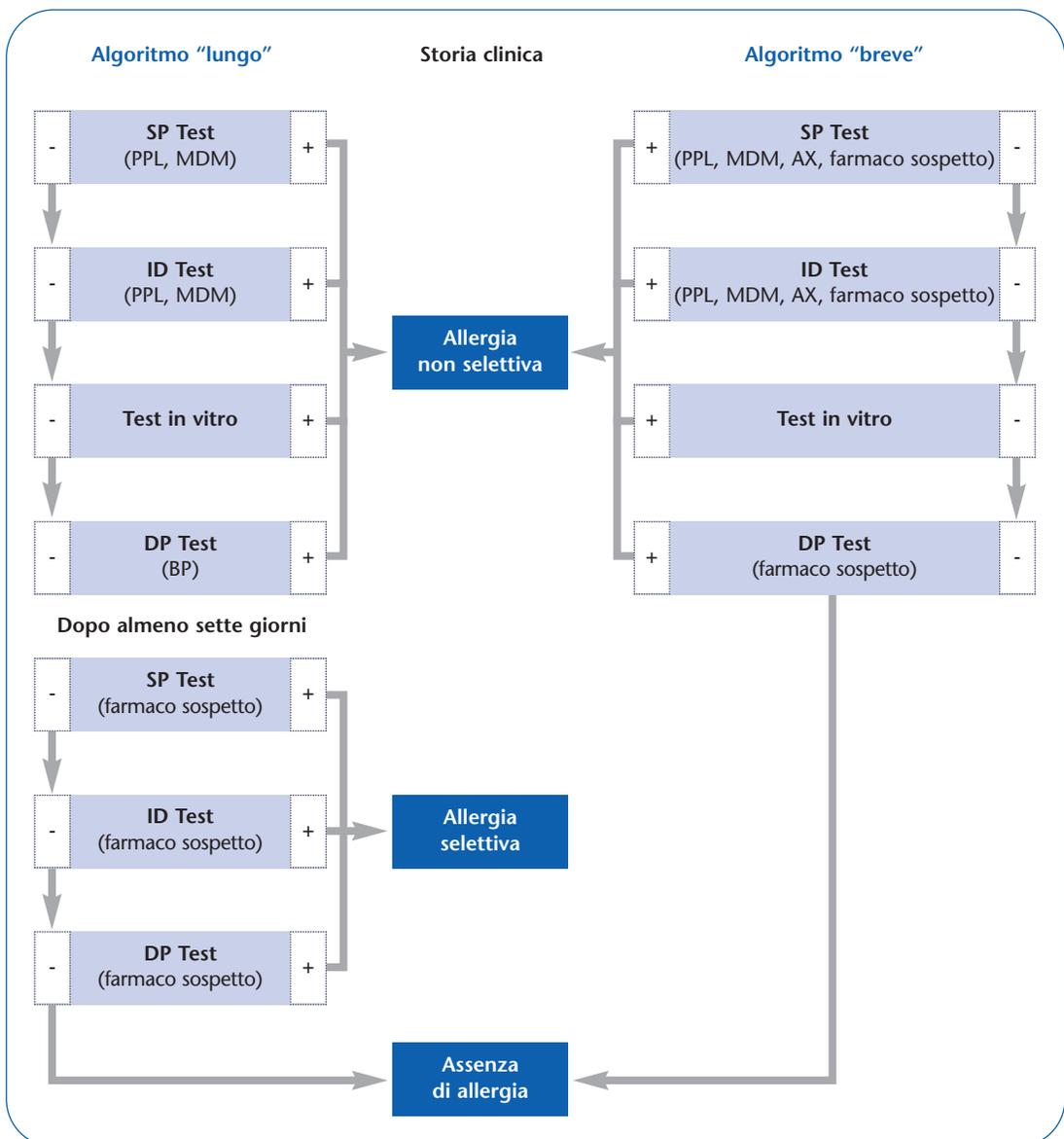


Figura 1 Algoritmi diagnostici per l'allergia a β -lattamici. **SP Test**, Skin Prick Test; **ID Test**, Intra-Dermal Test; **DP Test**, Drug Provocation Test; **PPL**, Penicilloil-Poli-Lisina (determinante antigenico maggiore); **MDM**, Minor Determinant Mixture (determinanti antigenici minori); **AX**, Amoxicillina; **BP**, Benzpenicillina. Modificata da [13].

per standardizzare la diagnosi di allergia a farmaci, allestendo un questionario ed elaborando raccomandazioni diagnostiche [12].

Test cutanei ed in vitro

Nel caso di reazioni immediate, i test cutanei (*prick test*, ed intradermoreazioni a lettura immediata) rappresentano un approccio diagnostico validato nel caso di sospetta allergia a BL, di cui sono riportati i protocolli diagnostici (Figura 1) [13]. Per la scarsa standardizzazione sia i test cutanei che i test *in vitro* non sono utili nella sospetta allergia ai macrolidi, la cui diagnosi si basa, oltre che sulla anamnesi, prevalentemente sul test di provocazione (TP).

I test cutanei a lettura immediata hanno una sensibilità di circa il 70% per le penicilline e dell'86% per le cefalosporine [14]. I test cutanei vanno realizzati dopo almeno 4-6 settimane dalla manifestazione allergica e in assenza di assunzione di farmaci che possano interferire con i risultati (per es.: antistaminici e β -bloccanti). Inizialmente viene eseguito il *prick test* con i determinanti antigenici maggiori e minori della penicillina (denominati "PPL" e "MDM") [15] insieme ad altre penicilline (penicillina G, amoxicillina, ed ampicillina) ed eventualmente anche ad una cefalosporina. In caso di negatività si procede con le intradermoreazioni, utilizzando gli stessi farmaci a tre concentrazioni diverse, progressivamente crescenti (0,25; 2,5 poi 25 mg/mL). Le concentrazioni per i test cutanei sono riportate in tabella (Tabella 2).

L'importanza diagnostica dei test cutanei per le reazioni ritardate (*patch test*, ed intradermoreazioni a lettura ritardata) è scarsa, in quanto gravata da scarsa sensibilità (4-9%) [16].

Nella diagnostica delle reazioni ritardate non esistono test *in vitro* validati: uno dei più promettenti è rappresentato dal test di trasformazione linfocitaria (sensibilità 74%, specificità 85%), al momento utilizzabile solo a fini di ricerca [17]. Risulta essere frequentemente positivo nel caso di esantema maculo-papulare, disordini bollosi, pustolosi esantematica acuta generalizzata e DRESS.

Test di provocazione

Il test di provocazione (*Challenge o Drug Provocation Tests*, DPT) rappresenta il *gold standard* diagnostico, sia per le reazioni immediate che per le ritardate, ad antibiotici. Deve essere eseguito a distanza (almeno un mese) dall'episodio acuto e con il farmaco sospetto, utilizzando la stessa via di

somministrazione, in centri specializzati associati ad un reparto di rianimazione [18] ed è sempre indicato nei pazienti con anamnesi suggestiva di allergia agli antibiotici e negatività dei test *in vivo* e *in vitro*.

Nelle reazioni immediate il farmaco va somministrato a dosi crescenti ad intervalli di trenta minuti; la tolleranza viene confermata in caso di assenza di reazioni cliniche al raggiungimento di una dose cumulativa del farmaco corrispondente alla dose terapeutica.

Nel caso di reazioni ritardate, il DPT, anche se rappresenta spesso l'unico test validato ed anche il solo test attuabile nella pratica clinica, ha l'importante limite della metodologia non standardizzata e, quindi, della mancanza di protocolli univoci. Questo fa sì che, nella pratica clinica, si seguano comportamenti differenti: mentre in alcuni Centri viene seguito lo stesso schema del DPT per le reazioni immediate (e si conclude quindi il test in una sola giornata), in altri si procede con aumenti più gradualmente, e si raggiunge la dose terapeutica frazionando il test in giornate diverse. Rimane aperta, inoltre, la questione dell'opportunità, una volta tollerata la dose terapeutica, di proseguire o meno il trattamento antibiotico a domicilio, somministrando il farmaco secondo un normale regime terapeutico, al fine di raggiungere nei vari giorni un dosaggio cumulativo ritenuto in molti casi essenziale perché si possa indurre una reazione allergica ritardata.

Occorre ricordare che a causa della frequente perdita della sensibilizzazione nel tempo, nel caso di reazioni immediate risalenti a più di sei mesi è

Tabella 2 Concentrazioni soglia per antibiotici per test cutanei (Skin prick test e test intradermico). PPL, Penicilloil-Poli-Lisina (determinante antigenico maggiore); MDM, Minor Determinant Mixture (determinanti antigenici minori). Modificata da [15].

Aptene	Dose*	Unità
Ampicillina	20-25	mg/ml
Amoxicillina	20-25	mg/ml
Amoxicillina + acido clavulanico	20-25	mg/dl
Benzatin-penicillina	10.000	UI/ml
Cefalosporine	2	mg/ml
PPL	5×10^{-5}	mmol/l
MDM	2×10^{-2}	mmol/l

* Nei soggetti con storia di anafilassi i test cutanei vanno iniziati con soluzioni più diluite.

consigliabile ripetere l'intera procedura diagnostica a distanza di una settimana. Nel caso di reazioni ritardate, sembra che la sensibilizzazione permanga nel tempo, anche se esiste la possibilità di una sua progressiva diminuzione. Nelle reazioni cutanee gravi (necrosi e dermatiti bollose), nelle anemie emolitiche o nelle nefriti, i test diagnostici non sono indicati [19].

Beta-lattamici e cross-reattività

In riferimento alle reazioni immediate, il rischio di cross-reattività clinica tra penicilline e cefalosporine rappresenta un problema tuttora controverso e in molti casi sopravvalutato. Studi non recenti [20-22] riportavano un'alta frequenza di cross-reazioni (10% dei casi) ma erano gravati da *bias* come la definizione di allergia (spesso basata solo sulla storia clinica) e dalla mancanza, a quel tempo, della conoscenza della struttura molecolare dei composti.

Una recente metanalisi evidenzia che, in presenza di allergia a penicilline o ad amoxicillina, l'aumentato rischio di cross-reazioni con le cefalosporine riguarda solo alcune molecole come la cefalotina, la cefaloridina e la cefalexina (tutte di prima generazione), ma non è dimostrato per altre come il cefprozil, il cefpodoxime, il ceftazidime e la cefuroxima [23]. Studi eseguiti utilizzando anticorpi monoclonali

hanno inoltre evidenziato che per le cefalosporine, i determinanti antigenici maggiori sono rappresentati dalle catene laterali, per cui per cefalosporine con catene laterali diverse da quelle delle penicilline o dell'amoxicillina un maggior rischio di reazioni crociate non è dimostrato [24]. Per lo stesso motivo, il rischio di cross-reattività tra cefalosporine con catene laterali diverse è molto basso.

A conferma di quanto detto, la cefuroxima (cefalosporina di seconda generazione) si è rivelata spesso sicura in pazienti con provata ipersensibilità ad altri BL in quanto le cross-reazioni riguardano solo il 6,3 % dei casi [25]. Uno schema di riferimento che riguarda la similitudine delle catene laterali è riportato in tabella (Tabella 3) [26].

I carbapenemi presentano importanti similitudini chimiche con le penicilline e il loro principale metabolita (il carbapenemoile) possiede un'attività aptenica analoga al benzilpenicilloile. Nonostante tali similitudini molecolari, che possono giustificare una cross-reattività teoricamente alta tra penicilline e carbapenemi, la prevalenza di cross-reazioni risulta bassa (0,9%) [27]. Per le differenze della struttura molecolare, la cross-reattività tra monobattami e penicilline è rara, se si eccettua quella tra ceftazidime ed aztreonam che possiedono un'identica catena laterale.

Tabella 3 Cross-reattività tra catene laterali di beta-lattamici. Modificata da [26].

Struttura chimica della catena laterale -7						
Catena laterale simile			Catena laterale diversa			
<ul style="list-style-type: none"> • Penicillina G • Cefaloridina • Cefalotina • Cefoxitin 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillina • Ampicillina • Cefaclor • Cefalexina • Cefradina • Cefprozil • Cefatrizina • Cefadroxil 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefotaxime • Ceftizoxime • Ceftriaxone • Cefpodoxime • Cefpirome • Cefepime • Cefetamet • Cefteram 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefuroxime • Cefoperazone • Cefdinir • Cefotetan • Cefonocid • Cefazolina • Cefsulodin 	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime • Cefixima • Ceftibuten • Cefotiam • Cefamandolo • Cefmetazolo • Cefapirina • Moxalactam 		
Struttura chimica della catena laterale -3						
<ul style="list-style-type: none"> • Cefadroxil • Cefalexina • Cefradina 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefmetazolo • Cefoperazone • Cefotetan • Cefamandolo 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefotaxime • Cefalotina • Cefapirina 	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftibuten • Ceftizoxime 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefuroxime • Cefoxitin 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefixima • Cefdinir 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefpodoxime • Cefprozil • Ceftibuten • Ceftriaxone • Cefepime • Cefpirome • Cefazolina • Cefaclor • Ceftazidime

È tuttavia buona norma in soggetti con allergia dimostrata ad un BL, una volta esclusa la reattività al nucleo centrale della molecola, eseguire i test cutanei per BL con differenti catene laterali. Non essendo la cuti-negatività sempre predittiva di tolleranza, è poi indispensabile completare la diagnostica con il DPT.

Nel caso delle reazioni ritardate, nella maggior parte dei casi (70%) le cross-reazioni sono dovute al riconoscimento del gruppo amino-benzoico delle catene laterali; di conseguenza la maggior parte delle cross-reazioni ritardate tra penicilline e cefalosporine (e quelle tra cefalosporine diverse) sono evitabili usando molecole con catene laterali diverse. In uno studio si evidenzia che il 97,2% dei soggetti con reazioni di ipersensibilità ritardata a aminopenicilline tollerano cefalosporine con catene laterali prive di gruppi amino-benzoici [28].

La desensibilizzazione

Tale procedura può essere indicata in pazienti allergici a un BL o a un macrolide non sostituibile, per l'efficacia clinica o per la presenza di effetti collaterali dei farmaci alternativi (per es. in donne in gravidanza affette da sifilide o in pazienti affetti da fibrosi cistica). A tale scopo si somministrano, ad esempio, dosi crescenti di un BL in un periodo di tempo relativamente breve (da ore a giorni) fino ad arrivare alla dose terapeutica (Tabella 4) [28].

Tabella 4 Esempio di protocollo di desensibilizzazione rapida per cefalosporine. Modificata da [28].

	Dose cumulativa 1 gr endovena	Dose cumulativa 2 gr endovena	
Dose n°	mg	mg	Tempo
1	0,1	0,1	15
2	0,2	0,4	15
3	1	1	15
4	2	4	15
5	10	10	15
6	20	40	15
7	70	140	15
8	200	400	15
9	700	1.400	15
Cumulativa	1.003,3	1.995,5	15

I protocolli orali e parenterali pubblicati sul tema sono numerosi, ma è essenziale, prima di effettuare tale procedura, valutare con attenzione i rischi e i benefici per il paziente [29].

Il mantenimento della tolleranza è comunque legato alla continua assunzione del farmaco e si perde con la sua sospensione. Per tale motivo in caso di nuova necessità dello stesso farmaco dovrà essere eseguita una nuova procedura di desensibilizzazione.

Bibliografia

1. Antunez C, Martin E, Cornejo-Garcia JA, et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3327-3333.
2. Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009; 122: 1-7.
3. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, et al. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 123-130.
4. Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, et al. Nature and extent of penicillin side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 159-188.
5. Rebelo-Gomes E, Fonseca J, Araujo L, et al. Drug allergy claims in children: from self reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 191-198.
6. Clavenna A, Berti A, Gualandi L, et al. Drug utilization profile in the Italian paediatric population. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 173-180.
7. Baldo BA, Pham NH, Zhao Z. Chemistry of drug allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 327-335.
8. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems and clavams. *Med Clin N Am* 2010; 94: 805-820.
9. Raison-Peyron N, Messaad D, Bousquet J, et al. Anaphylaxis to beef in penicillin-allergic patient. *Allergy* 2001; 56 (8): 796-797.
10. De Haan P, de Jonge AJ, Verbrugge T, et al. Three epitope-specific monoclonal antibodies against the hapten penicillin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 76: 42-46.
11. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 218-222.
12. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnostic of non-immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153-1160.
13. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-863.
14. Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, et al. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 185-190.
15. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update to evaluation of hypersensitivity reactions to beta lactams. *Allergy* 2009; 64: 183-193.
16. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 968-974.
17. Schnyder B, Pichler WJ. Skin and laboratory tests in amoxicillin- and penicillin-induced morbilliform skin eruption. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 590-595.
18. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1001-1006.
19. Mendelson LM. Adverse reactions to b-lactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18 (Suppl 4): 745-757.
20. Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1975; 1: 107-118.
21. Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis* 1978; 137: S74-S79.
22. Petz LD. Immunologic reactions of humans to cephalosporins. *Postgrad Med J* 1971; 47: S64-S69.
23. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 340-347.
24. Lagacè-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to beta lactam antimicrobials. *Exp Opin Drug Saf* 2012; 11: 381-399.
25. Caimmi S, Galera C, Bousquet-Rouanet L, et al. Safety of cefuroxime as an alternative in patients with a proven hypersensitivity to penicillins: a DAHD cohort survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153 (1): 53-60.
26. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin allergic patients. *Pediatrics* 2005; 115: 1048-1057.
27. Romano A, Viola M, Gueant Rodriguez RM, et al. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *New Engl J Med* 2006; 354: 2835-2837.
28. Trcka J, Seitz CS, Brocker EB, et al. Aminopenicillin induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 107-111.
29. Win PH, Brown H, Zankar A, et al. Rapid intravenous cephalosporin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 225-228.

Giorgio L. Piacentini

Clinica Pediatrica, Università di Verona

Nuove prospettive sulle proprietà farmacologiche dell'ambroxolo

New perspectives on pharmacological properties of ambroxol

Parole chiave: ambroxolo, infiammazione, mucoregolatore, stress ossidativo

Keywords: ambroxol, inflammation, mukokinetik, oxidative stress

Riassunto. L'ambroxolo è stato introdotto negli anni Sessanta come "mucolitico". Di fatto, la molecola agisce mediante effetti sul controllo delle quantità e delle caratteristiche delle secrezioni delle vie aeree e può essere più propriamente classificata come farmaco mucoregolatore. Oltre all'attività sulle secrezioni, tuttavia, negli ultimi anni sono emerse nuove proprietà farmacologiche per l'ambroxolo, quali anti-infiammatoria, antiossidante e anestetica. Queste evidenze aprono nuove prospettive relative alle proprietà farmacologiche dell'ambroxolo con potenziali nuovi orizzonti terapeutici, in gran parte insospettati per un "mucolitico".

Accettato per la pubblicazione il 23 maggio 2013.

Corrispondenza: Giorgio L. Piacentini, Clinica Pediatrica, Università di Verona, piazzale L.A. Scuro 10, 37126 Verona; e-mail giorgio.piacentini@univr.it

Introduzione

Fin dalla metà degli anni Sessanta, l'ambroxolo è stato impiegato nel trattamento di disturbi a carico delle vie aeree con l'indicazione principale di "mucolitico". Tuttavia, le proprietà di questa molecola non si limitano all'effetto mucolitico ma possono comprendere diverse funzioni correlate alle situazioni di flogosi ed infezione delle vie aeree che interessano un elevato numero di bambini, soprattutto coloro che frequentano ambienti in comunità ed in particolare durante le stagioni fredde.

Principali proprietà farmacologiche dell'ambroxolo

Note introduttive

L'ambroxolo rappresenta il metabolita attivo della bromexina, e può essere catalogato nella categoria dei farmaci mucoregolatori. Nonostante la proprietà principale dell'ambroxolo sia rappresentata dalla sua attività sulle secrezioni, sono state osservate

per questa molecola caratteristiche d'azione anti-infiammatoria, antiossidante e anestetica [1]. Inoltre, negli ultimi anni, sono stati descritti effetti antifettivi mediati dalla stimolazione di meccanismi di difesa su antivirali ed antibatterici [2].

Ambroxolo: un "mucolitico"...

L'ambroxolo, impropriamente definito "mucolitico", è in realtà piuttosto un farmaco mucoregolatore. Le caratteristiche del muco sono determinanti nel mantenimento dei meccanismi di difesa verso i patogeni e nella rimozione di particelle inalate a livello delle vie aeree [3]. In diverse situazioni cliniche, quali infezioni, asma o bronchite cronica, possono verificarsi eccessi di produzione di muco a livello delle vie aeree con alterazioni della composizione del muco stesso che possono influenzare negativamente i meccanismi fisiologici di rimozione delle secrezioni con conseguente ristagno delle stesse [3-4].

L'ambroxolo si è dimostrato in grado di intervenire a livello delle vie aeree mediante effetti sulla qualità e sulla rimozione delle secrezioni nonché sulla produzione di surfattante. Proprio per queste sue caratteristiche farmacologiche può pertanto essere classificato più propriamente come un farmaco mucoregolatore, mucoattivo/espettorante, anziché come "mucolitico". L'efficacia sulle caratteristiche reologiche delle secrezioni dipende dall'effetto dell'ambroxolo su diversi meccanismi di membrana attivi sullo scambio ionico ed in particolare sui cotrasportatori di membrana del cloro e del sistema $NA^+/K^+/2Cl^-$ [2].

Inoltre studi *in vitro* [5] e su pazienti con bronchite cronica [6] hanno dimostrato che il farmaco è in grado di stimolare il trasporto mucociliare, favorendo quindi l'espettorazione delle secrezioni.

...ma non solo

Azioni sul surfattante

Fin dagli studi iniziali è stato osservato che l'ambroxolo è in grado d'intervenire sulle caratteristiche qualitative e quantitative del surfattante mediante stimolazione delle cellule alveolari di tipo 2 e nelle cellule bronchiali di Clara. In particolare, l'ambroxolo è stato dimostrato essere in grado di intervenire sulla modulazione delle proteine surfattante-specifiche (SP), con un aumento della SP-C nei pneumociti di tipo 2 e di SP-B a livello delle cellule di Clara [7].

Nell'insieme, le caratteristiche del surfattante possono essere determinanti nel mantenimento di un'efficace azione mucocinetica ed il surfattante stesso presenta un significativo ruolo nella protezione superficiale a livello delle vie aeree nei confronti di batteri e virus [8]. Un corretto equilibrio nelle caratteristiche di idratazione e di densità del surfattante può essere critico per un'efficace azione di *clearance* mucociliare che, se non ottimale, può favorire il ristagno di secrezioni e una maggior suscettibilità alla colonizzazione batterica delle stesse [2].

Se l'attività mucocinetica del surfattante è di primaria importanza nel mantenimento delle condizioni ottimali delle secrezioni delle vie aeree, le sue caratteristiche possono essere ancora più importanti nelle prime fasi della vita extra-uterina ed in particolare nel neonato prematuro. A tale riguardo, la proteina SP-B risulta particolarmente interessante in relazione alle descritte proprietà antinfiammatorie [9] e di riduzione dei danni indotti dall'esposizione ad elevate concentrazioni di ossi-

geno [10]. I potenziali effetti dell'ambroxolo descritti sulla produzione dell'SP-B da parte delle cellule di Clara potrebbero rappresentare un razionale per l'impiego di questa sostanza nel prematuro.

A tale riguardo, diversi studi hanno valutato l'effetto dell'ambroxolo in donne con parto prematuro. In particolare, in uno studio che ha coinvolto donne con parto prematuro o con rottura precoce delle membrane tra la ventisettesima e la trentaquattresima settimana di gestazione, si è osservato che un grammo di ambroxolo per via venosa per tre giorni comportava una riduzione nel rischio di sviluppare sindrome da distress respiratorio [11]. Una recente metanalisi che ha ripreso i dati degli studi disponibili sull'effetto dell'ambroxolo nella prevenzione della sindrome da distress respiratorio nel neonato considerando dodici studi clinici che hanno coinvolto più di 1.300 neonati prematuri ha dimostrato un vantaggio dell'ambroxolo rispetto sia al placebo che ai corticosteroidi [12]. Gli Autori, nelle conclusioni della loro analisi, si spingono ad affermare che l'ambroxolo sarebbe da preferire ai corticosteroidi al fine di prevenire lo sviluppo di sindrome da distress respiratorio nel prematuro, anche se riconoscono la necessità di ulteriori studi che definiscano dosi e regime di somministrazione prenatale della molecola al fine di ottenere risultati migliori rispetto agli steroidi [12].

Alcuni studi hanno anche comparato l'efficacia della via di somministrazione di ambroxolo nel neonato pretermine, considerando la via venosa e quella aerosolica. Tra i primi, uno studio cinese pubblicato nel 2006 suggerisce che la somministrazione di ambroxolo per via aerosolica sia in grado di ridurre l'incidenza di sindrome da distress respiratorio in un gruppo di 125 neonati pretermine dimostrando il 5% di sviluppo di tale patologia nei trattati verso il 24,4% nei controlli [13].

Sebbene l'azione di protezione sullo sviluppo della sindrome da distress respiratorio nel neonato prematuro sia verosimilmente da attribuire agli effetti, non del tutto noti e definiti, dell'ambroxolo sul surfattante, l'evidenza che questa molecola presenta significative proprietà antiossidanti non può essere trascurata relativamente alle problematiche respiratorie del prematuro. È ben noto infatti che lo stress ossidativo che si verifica nel neonato prematuro a seguito della somministrazione di elevate concentrazioni di ossigeno con conseguente formazione di anione superossido e perossinitriti [14] e danno all'epitelio alveolare e all'equilibrio

del surfattante [15] può contribuire significativamente allo sviluppo di patologie respiratorie, inclusa la displasia broncopolmonare.

Proprietà antiossidanti

La formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*) è un evento che avviene normalmente a livello del metabolismo cellulare. Inoltre, situazioni di esposizione ad inquinamenti aerei, quali traffico veicolare, fumi industriali e fumo di sigaretta, incrementano il rischio di un'eccessiva concentrazione di specie reattive nell'organismo e i naturali meccanismi di "detossificazione" possono non essere più in grado di contrastare l'eccessivo accumulo di queste sostanze, soprattutto in apparati, come quello respiratorio, direttamente esposti alle concentrazioni ambientali.

Nel metabolismo cellulare, a partire all'anione O_2^- , si susseguono una serie di reazioni chimiche che, mediante interazioni con diverse molecole ampiamente disponibili nell'organismo, portano alla produzione di ROS, le cui funzioni possono essere positive o negative per l'organismo a seconda dei livelli di concentrazione delle sostanze stesse [16]. In linea generale, se livelli bassi o moderati producono effetti positivi e contribuiscono, tra l'altro, alla difesa verso i patogeni, concentrazioni eccessive portano ad effetti negativi (stress ossidativo) che possono contribuire alla patogenesi di diverse patologie e che sono alla base dei meccanismi di invecchiamento dell'organismo (Figura 1).

L'interazione di specie reattive dell'ossigeno con i lipidi di membrana cellulare induce reazioni che, se non adeguatamente controllate, possono portare a danno permanente e morte cellulare attraverso diversi meccanismi, tra i quali l'attivazione di chinasi intracellulari e di fattori di trascrizione come NF-KB [17].

A livello dell'apparato respiratorio un eccesso di ossidanti può essere correlato allo sviluppo di numerose patologie che possono interessare l'intero arco della vita, dal prematuro all'anziano. Di particolare interesse per il pediatra può essere l'ipotesi che i bambini con displasia broncopolmonare possano rappresentare i principali candidati allo sviluppo di bronchite cronica ostruttiva nelle fasi avanzate della vita [18], entrambe situazioni accomunate da un importante ruolo dello stress ossidativo nei meccanismi patogenetici.

L'organismo dispone di difese naturali verso l'eccesso di specie reattive, come la superossido-dismutasi, la catalasi, il glutatione e la glutatione-perossidasi,

e diverse sostanze di origine alimentare, come la vitamina C ed E, i carotenoidi, i flavonoidi, il resveratrolo, la curcumina longa, il licopene e diverse altre contenute soprattutto negli alimenti della dieta mediterranea, possiedono proprietà antiossidanti che possono contribuire a contrastare lo stress ossidativo.

L'ambroxolo ha dimostrato di essere in grado di intervenire sui meccanismi dello stress ossidativo a diversi livelli. Oltre ad avere un effetto diretto d'inibizione dei processi ossidativi molecolari e di decomposizione del perossido d'idrogeno [19], in modelli *in vitro* è stato dimostrato che il farmaco è in grado di inibire la produzione di O_2^- e di H_2O_2 da parte di cellule del sistema monolitico-macrofagico. In particolare, in leucociti polimorfo-nucleati sottoposti a diversi stimoli di attivazione cellulare è stato dimostrato un effetto antiossidante dell'ambroxolo a concentrazioni comprese nel range terapeutico ed è stato ipotizzato che tale effetto fosse sostenuto o da un'azione di "scavenger" diretto o mediante riduzione del metabolismo pro-ossidativo cellulare [20].

In un altro studio, che ha dimostrato una riduzione da parte dell'ambroxolo della produzione di anione superossido con un effetto dose-dipendente in un modello sperimentale con leucociti in sospensione, è stato ipotizzato che tale inibizione avvenga mediante meccanismi di controllo dell'attivazione cellulare con riduzione del Ca^{++} intracellulare [21].

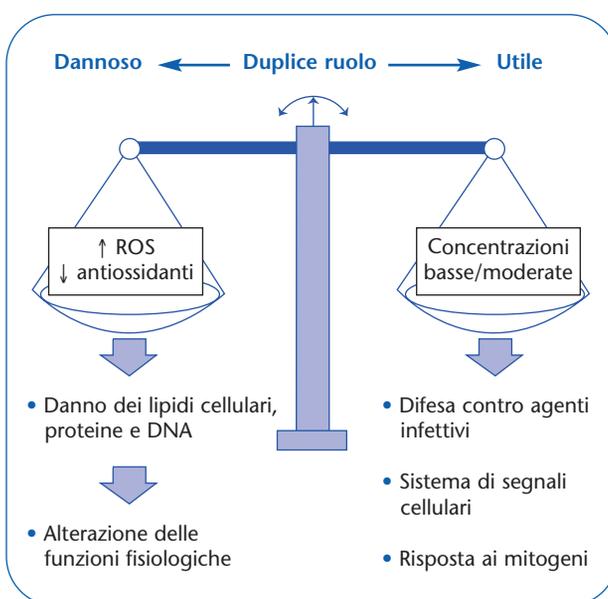


Figura 1 Rappresentazione schematica degli effetti derivanti dall'equilibrio delle specie reattive dell'ossigeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*) nell'organismo.

Tale meccanismo appare di primaria importanza non soltanto nello specifico dei fenomeni di attivazione pro-ossidativa ma, più in generale, nella risposta infiammatoria cellulare. L'azione dell'ambroxolo non si limita agli effetti sui ROS ma si è notata un'azione di protezione verso i danni tessutali indotti dallo stress ossidativo mediante un effetto di "scavenger" su ONOO⁻ (perossinitriti) e HOCl [22].

Al di fuori del relativamente semplice modello di stress ossidativo in singoli sistemi cellulari *in vitro*, diversi studi hanno considerato potenziali effetti del farmaco in sistemi più complessi *in vivo*. In modelli *in vivo* sull'animale di laboratorio sono stati riportati per l'ambroxolo effetti protettivi sul danno polmonare indotto dal calore e dal perossido di idrogeno [23] e di prevenzione sullo sviluppo di fibrosi polmonare sperimentalmente indotta [24].

L'insieme di queste osservazioni apre una razionale prospettiva per studi che valutino un possibile impiego dell'ambroxolo in numerose patologie respiratorie nella cui patogenesi sia implicato lo stress ossidativo.

Attività antinfiammatoria, antivirale e antibatterica

L'infiammazione leucocitaria trova nella produzione intracellulare di anione superossido, nei meccanismi di chemiotassi e nella produzione e rilascio di citochine pro-infiammatorie alcuni tra i più importanti momenti patogenetici. L'ambroxolo è stato dimostrato essere in grado di modulare la chemiotassi dei leucociti *in vitro* [25] e di inibire diverse sostanze pro-infiammatorie quali istamina, leucotrieni e diverse citochine, quali IL-1 e TNF- α [2, 26].

Queste evidenze suggeriscono per l'ambroxolo un teorico razionale d'intervento non solo sui meccanismi patogenetici d'infiammazioni locali, come ad esempio nel caso di faringiti virali [27], ma, potenzialmente, tramite un effetto sulla fosfodiesterasi di tipo 4 [28] anche nella patogenesi di patologie infiammatorie più complesse come l'asma allergica. La combinazione delle proprietà terapeutiche dell'ambroxolo fino ad ora descritte potrebbe significativamente contribuire nel controllo d'infezioni virali e batteriche.

Sono stati, infatti, riportati dati che evidenziano come questo farmaco sia in grado di ridurre la proliferazione del virus dell'influenza nel topo [29], ipotizzandone un ruolo nella prevenzione delle complicanze da influenza grave [30].

In un modello animale di topo infettato con una dose letale di influenza H3N2 è stato dimostrato che l'ambroxolo somministrato per via intra-peritoneale per un periodo di cinque-sette giorni interferiva sulla replicazione del virus mediante il rilascio di diversi fattori solubili [31]. Inoltre il farmaco sarebbe in grado di ridurre l'incidenza d'infezioni respiratorie delle prime vie aeree durante la stagione invernale nell'uomo [32].

Un'azione antibatterica potrebbe essere sostenuta dal ruolo di questa sostanza nel ridurre i meccanismi di adesione di diversi batteri all'epitelio delle vie aeree [33]. Tuttavia, più recentemente si sono resi disponibili dati sperimentali che dimostrano un effetto dell'ambroxolo sui biofilm batterici, in particolare di *Pseudomonas aeruginosa* [34-35] e funghi [36]. Le proprietà antibatteriche e anti-biofilm potrebbero rappresentare un razionale d'interpretazione di due studi condotti in età pediatrica in cui si dimostrano un miglioramento dei sintomi clinici in corso di otite media [37] e una riduzione della durata dell'antibiototerapia in adolescenti con sinusite [38].

Anestetica

Studi sul modello animale hanno dimostrato che l'ambroxolo ha significativi effetti sulla trasduzione del segnale a livello neuronale mediante azione sui canali del sodio e del calcio a livello dei nervi periferici, con riduzione del dolore infiammatorio e neuropatico [39].

Più specificamente, l'ambroxolo agirebbe soprattutto a livello dei canali elettrici del sodio NaV 1.8 ma anche dei *tetrodotossina-sensibile* (TTXs), espressi selettivamente sui neuroni sensoriali, con un meccanismo simile a quello degli anestetici locali [40].

Le proprietà anestetiche, verosimilmente in combinazione con quelle antinfiammatorie sopra riportate, possono spiegare le conclusioni d'efficacia e sicurezza presentate in una revisione delle evidenze fornite da cinque studi clinici su adulti con mal di gola di recente insorgenza [41].

Conclusioni

Nonostante l'ambroxolo sia stato introdotto circa cinquant'anni fa, studi recenti hanno aperto nuove prospettive relative alle proprietà farmacologiche della molecola con potenziali nuovi orizzonti terapeutici, in gran parte insospettati per un "mucolitico".

Bibliografia

1. Malerba M, Ragnoli B. *Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1119-1129.
2. Paleari D, Rossi GA, Nicolini G, et al. *Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood*. *Expert Opin Drug Discov* 2011; 6: 1203-1214.
3. Fahy JV, Dickey BF. *Airway mucus function and dysfunction*. *N Engl J Med* 2010; 363: 2233-2247.
4. Rogers DF. *Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases*. *Respir Care* 2007; 52: 1176-1193.
5. Seagrave JC, Albrecht HH, Hill DB, et al. *Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells*. *Respir Res* 2012; 13: 98.
6. Myerburg MM, Harvey PR, Heidrich EM, et al. *Acute regulation of the epithelial sodium channel in airway epithelia by proteases and trafficking*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 43: 712-719.
7. Seifart C, Clostermann U, Seifart U, et al. *Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 203: 27-35.
8. Rogers DF. *Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases*. *Respir Care* 2007; 52: 1176-1193.
9. Miles PR, Bowman L, Rao KM, et al. *Pulmonary surfactant inhibits LPS-induced nitric oxide production by alveolar macrophages*. *Am J Physiol* 1999; 276: L186-L196.
10. Tokieda K, Ikegami M, Wert SE, et al. *Surfactant protein B corrects oxygen-induced pulmonary dysfunction in heterozygous surfactant protein B-deficient mice*. *Pediatr Res* 1999; 46: 708-714.
11. Laoag-Fernandez JB, Fernandez AM, Maruo T. *Antenatal use of ambroxol for the prevention of infant respiratory distress syndrome*. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26 (4): 307-312.
12. Zhang ZQ, Wu QQ, Huang XM. *Prevention of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants by Antenatal Ambroxol: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Am J Perinatol* 2012 Dec 10. [Epub ahead of print].
13. Hu Q, Lian JM, Li JQ. *Efficacy of intravenous or atomizing ambroxol for prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants*. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2006; 8: 301-303.
14. Royall JA, Kooy NW, Beckman JS. *Nitric oxide-related oxidants in acute lung injury*. *New Horiz* 1995; 3: 113-122.
15. Haddad IY, Ischiropoulos H, Holm BA, et al. *Mechanisms of peroxynitrite-induced injury to pulmonary surfactants*. *Am J Physiol* 1993; 265: L555-L564.
16. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
17. Morgan MJ, Liu ZG. *Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signalling*. *Cell Res* 2011; 21: 103-115.
18. Bush A. *COPD: a pediatric disease*. *COPD* 2008; 5: 53-67.
19. Nowak D, Antczak A, Król M, et al. *Antioxidant properties of Ambroxol*. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 517-522.
20. Gillissen A, Bartling A, Schoen S, et al. *Antioxidant Function of Ambroxol in Mononuclear and Polymorphonuclear Cells in Vitro*. *Lung* 1997; 175: 235-242.
21. Park NH, Han ES, Lee CS. *The inhibitory effect of ambroxol on respiratory burst, degranulation and cytosolic Ca²⁺ change in degraded immunoglobulin G-activated neutrophils*. *Pharmacol Toxicol* 1999; 84: 81-87.
22. Lee CS, Jang YY, Song JS, et al. *Ambroxol inhibits peroxynitrite-induced damage of alpha 1-antiproteinase and free radical production in activated phagocytic cells*. *Pharmacol Toxicol* 2002; 91: 140-149.
23. Nowak D, Antczak A, Pietras T, et al. *Protective effect of ambroxol against heat- and hydrogen peroxide-induced damage to lung lipids in mice*. *Eur Respir J* 1994; 7: 1629-1634.
24. Zhi QM, Yang LT, Sun HC. *Protective effect of ambroxol against paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats*. *Intern Med* 2011; 50: 1879-1887.
25. Stockley RA, Shaw J, Burnett D. *Effect of ambroxol of neutrophil chemotaxis in vitro*. *Agents Actions* 1988; 24: 292-296.
26. Gibbs BF, Schmutzler W, Vollrath IB, et al. *Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells*. *Inflamm Res* 1999; 48: 86-93.
27. Beeh KM, Beier J, Esperester A, et al. *Antiinflammatory properties of ambroxol*. *Eur J Med Res* 2008; 13: 557-562.
28. Ferretti C, Coppi G, Blengio M, et al. *Inhibitory effect of theophylline, theophylline-7-acetic acid, ambroxol and ambroxol-theophylline-7-acetate on rat lung cAMP phosphodiesterase isoenzymes*. *Int J Tissue React* 1992; 14: 31-36.
29. Yang B, Yao DF, Ohuchi M, et al. *Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels*. *Eur Respir J* 2002; 19: 952-958.
30. Uchide N, Toyoda H. *Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications*. *Molecules* 2011; 16: 2032-2052.
31. Yang B, Yao DF, Ohuchi M, et al. *Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels*. *Eur Respir J* 2002; 19: 952-958.

- 32.** Nobata K, Fujimura M, Ishiura Y, et al. *Ambroxol for the prevention of acute upper respiratory disease.* Clin Exp Med 2006; 6: 79-83.
- 33.** Hafez MM, Aboulwafa MM, Yassien MA, et al. *Activity of some mucolytics against bacterial adherence to mammalian cells.* Appl Biochem Biotechnol 2009; 158: 97-112.
- 34.** Li F, Yu J, Yang H, et al. *Effects of ambroxol on alginate of mature Pseudomonas aeruginosa biofilms.* Curr Microbiol 2008; 57: 1-7.
- 35.** Li F, Wang W, Hu L, et al. *Effect of ambroxol on pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa with biofilm formation in an endotracheal intubation rat model.* Chemotherapy 2011; 57: 173-180.
- 36.** Pulcrano G, Panellis D, De Domenico G, et al. *Ambroxol influences voriconazole resistance of Candida parapsilosis biofilm.* FEMS Yeast Res 2012; 12: 430-438.
- 37.** Passali D, Zavattini G. *Multicenter study on the treatment of secretory otitis media with ambroxol. Importance of a surface-tension-lowering substance.* Respiration 1987; 51 (S1): 52-59.
- 38.** Golusinski W, Szmęja Z, Szyfter W. *The use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in nasal and paranasal sinusitis in children.* Otolaryngol Pol 1996; 50: 599-606.
- 39.** Weiser T. *Ambroxol: a CNS drug?* CNS Neurosci Ther 2008; 14: 17-24.
- 40.** Leffler A, Reckzeh J, Nau C. *Block of sensory neuronal Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol is associated with an interaction with local anesthetic binding sites.* Eur J Pharmacol 2010; 630: 19-28.
- 41.** de Mey C, Peil H, Kölsch S, et al. *Efficacy and safety of ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat. EBM-based clinical documentation.* Arzneimittelforschung 2008; 58: 557-568.

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

LUGLIO 2013

**“Quando due più due fa quattro.
La Pediatria semplificata”**

Siracusa, 5-6 luglio 2013
Segreteria organizzativa
iDea congress - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

Montenegro's Pediatric Meeting

Podgorica (Montenegro), 7-12 luglio 2013
Segreteria organizzativa
iDea congress - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

AGOSTO 2013

**“Immunitas Vis Naturae”
15th International Congress
of Immunology**

Milano, 22-27 agosto 2013
Segreteria organizzativa
Triumph C&C - Roma
Tel. 06.33530265-262
E-mail: ici2013@triumphgroup.it

SETTEMBRE 2013

“Dermosa 3 27 160 360”

Salerno, 6-7 settembre 2013
Segreteria organizzativa
iDea congress - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

European Respiratory Society

Barcellona (Spagna), 7-11 settembre
Segreteria organizzativa
Vibo Congresos - Spagna
Tel. +34.93.5101005
E-mail: ers2013hotel@vibocongresos.com

“Regaliamo il futuro”

**XXV Congresso Nazionale
Società di Pediatria Preventiva e Sociale**

Bari, 12-14 settembre 2013
Segreteria organizzativa
iDea congress - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

**XVII Congresso Nazionale SIMRI
Società Italiana per le Malattie
Respiratorie Infantili**

Bolzano, 19-21 settembre 2013
Segreteria organizzativa
Biomedica - Milano
Tel. 02.45498282
Fax 02.45498199
E-mail: congressosimri.biomedica.net

**VII Congresso Regionale Siciliano della
Società Italiana di Allergologia ed
Immunologia Pediatrica**

Customaci (TP), 26-28 settembre 2013
Segreteria organizzativa
ServizItalia - Palermo
Tel. 091.6250453
Fax 091.303150
E-mail: info@servizitalia.it

DICEMBRE 2013

V° Corso Residenziale

**“Il pediatra, l'infermiere e il bambino con
patologia grave: La terapia semintensiva”**

Roma, 4-6 dicembre 2013
Segreteria Organizzativa
Center - Comunicazione & congressi - Napoli
Informazioni: info@centercongressi.it

19-21 settembre 2013

XVII Congresso Nazionale

della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Bolzano - Bozen



PREMI RICERCA SIMRI per le migliori comunicazioni e poster di giovani ricercatori

Durante il Congresso Nazionale SIMRI 2013 è prevista la presentazione di comunicazioni orali e di poster. È prevista la premiazione di cinque *abstract* (su argomenti di Pneumologia Pediatrica) selezionati da un'apposita commissione scientifica con un premio di 1.500 euro ciascuno. I premi sono riservati ad autori con età inferiore a 35 anni che abbiano contribuito in maniera significativa alla ricerca e siano iscritti alla SIMRI.

La consegna dei premi avverrà durante la sessione inaugurale del congresso.

Gli *abstract* dovranno pervenire alla Segreteria Scientifica entro e non oltre il 25 agosto 2013 utilizzando esclusivamente il *form on line* disponibile al sito del congresso.

Il numero massimo di caratteri (spazi inclusi) per il testo è di 250 caratteri (esclusi titolo, autori e affiliazioni). Non è possibile inserire immagini, tabelle o figure.

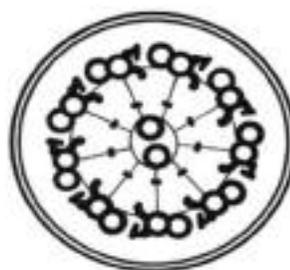
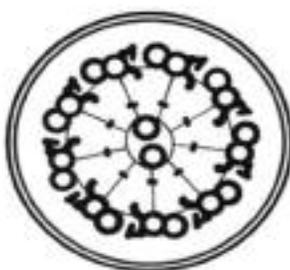
L'accettazione e la data di presentazione del poster e/o comunicazione orale saranno rese note agli autori via e-mail. L'area poster sarà allestita all'interno degli spazi congressuali ed i singoli poster (delle dimensioni di 70 cm di base per 100 cm di altezza) dovranno essere affissi sugli appositi pannelli presenti.



ERS EUROPEAN
RESPIRATORY
SOCIETY
every breath counts

21-23 November 2013 (Naples, Italy)

Primary ciliary dyskinesia: sharing knowledge and experience across Europe



EDUCATIONAL AIMS

This course aims to provide participants with practical guidance for suspecting, screening and diagnosing primary ciliary dyskinesia (PCD).

TOPICS

- Epidemiology and burden of PCD
- Screening tools and diagnostic procedures
- PCD genetics
- Major clinical presenting features
- Diagnostic challenges in PCD (genetics, upper and lower airways disease with particular attention to the differential diagnosis of non-CF bronchiectasis in adults and in children)
- PCD treatment, including chest physiotherapy
- Quality of life from physicians, patients and families perspectives
- PCD in adult life with particular attention to fertility issues
- Future of cilia research in Europe

TARGET AUDIENCE

- General paediatricians
- Paediatric and adult pulmonologists
- Ear, nose and throat specialists
- Paediatric and adult allergists
- Pathologists

VENUE

Federico II University Congress Centre
Via Partenope 36
80121 Naples, Italy

Per informazioni:

<http://www.ersnet.org/education/courses/item/4499-primary-ciliary-dyskinesia-sharing-knowledge-and-experience-across-europe.html>

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Le complicanze respiratorie di difficile gestione

Manifestazioni respiratorie
nelle patologie neuromuscolari

- 1 *Respiratory manifestations
in neuromuscular diseases*
R. Cutrera, et al.

La bronchiolite obliterante

- 2 *Bronchiolitis obliterans*
S. Cazzato, et al.

La gestione dell'aspergillosi polmonare

- 3 *The management pulmonary aspergillosis*
V. Raia, et al.

Le deformità toraciche

- 4 *Thoracic deformities*
V. Jasonni, et al.

La chirurgia toracoscopica video-assistita nella gestione
dell'empima pleurico

- 5 *Video-assisted thoracoscopic surgery in the management
of pleural empyema*
A. Porreca, A. Tramontano, et al.

Il trapianto di polmone

- 6 *Lung transplantation*
F. Parisi, et al.

E INOLTRE...

La discinesia ciliare primitiva:
esperienza di un percorso diagnostico in ambulatorio

- 7 *Primary ciliary dyskinesia:
experience in a diagnostic clinic*
R. Padoan, et al.