

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

RICERCA GIOVANE IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Associazione tra vitamina d totale e libera e
concentrazioni sieriche della vitamina d-binding protein
in una coorte di bambini asmatici

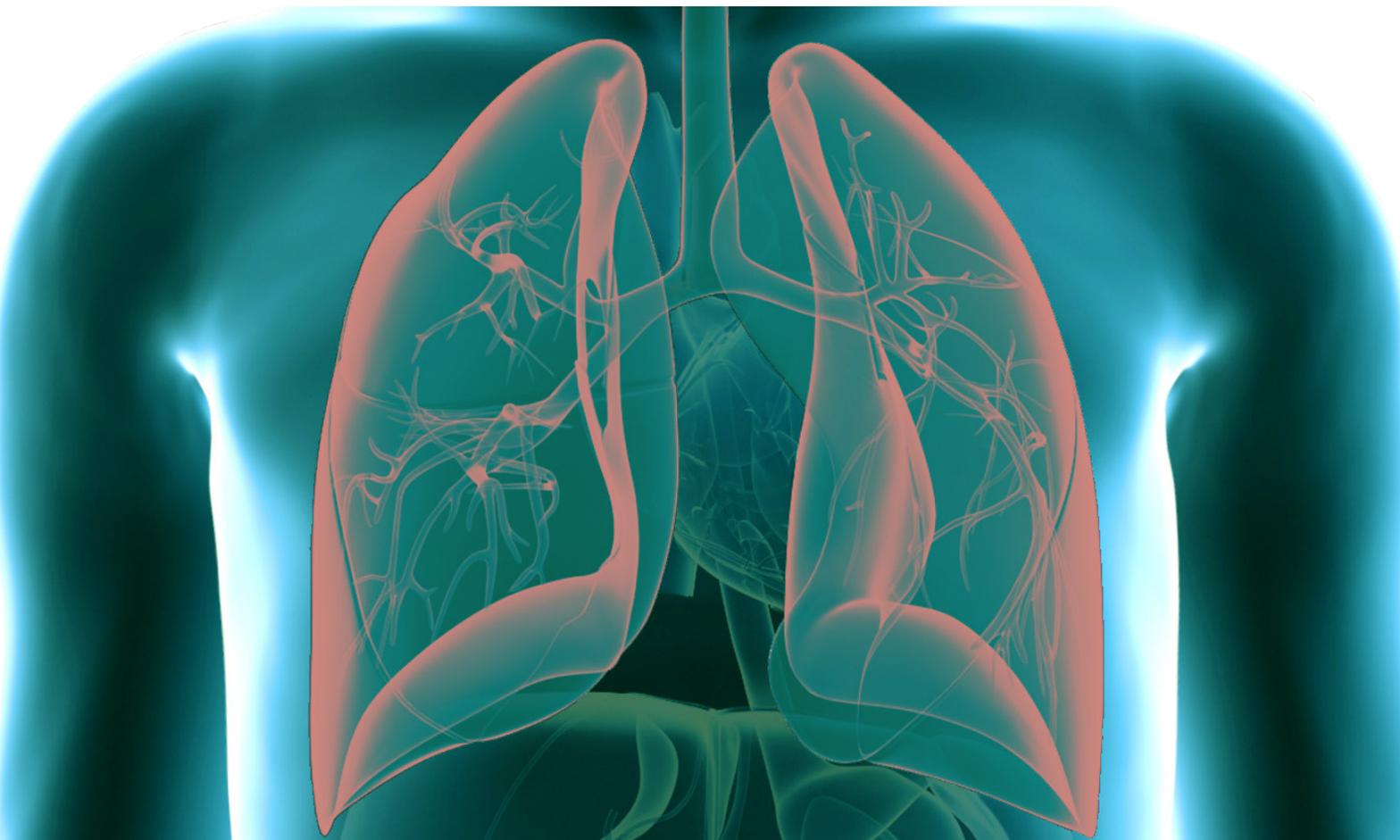
Ventilazione assistita nelle malattie neuromuscolari

Ruolo del test da sforzo cardiopolmonare (cpet) nel
follow-up della fibrosi cistica in età pediatrica

L'asma nell'adolescenza

Eziologia della tosse cronica: studio retrospettivo
su un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica

La bronchiolite



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

Associazione tra vitamina d totale e libera e concentrazioni sieriche della vitamina d-binding protein in una coorte di bambini asmatici

Association between total vitamin d, free vitamin d and serum vitamin d-binding protein levels in a cohort of asthmatic children

Annalisa Allegorico, Laura Ruggiero, Michele Miraglia Del Giudice, Carlo Capristo

Ventilazione assistita nelle malattie neuromuscolari

Mechanical ventilation in neuromuscular disorders

Serena Caggiano, Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Maria Beatrice Chiarini Testa, Serena Soldini, Renato Cutrera

Ruolo del test da sforzo cardiopolmonare (cpet) nel follow-up della fibrosi cistica in età pediatrica

Role of cardiopulmonary exercise testing (cpet) during the follow-up of children with cistic fibrosis

Chiara Chiabotto, Lorenzo Appendini, Gabriela Ferrera, Sara Dal Farra, Aleksandar Veljkovic, Manuela Goia, Elisabetta Bignamini

L'asma nell'adolescenza

Asthma during adolescence

Diletta De Benedictis, Sara Macone

Eziologia della tosse cronica: studio retrospettivo su un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica

Aetiology of chronic cough: a retrospective study on a large pediatric population

Violetta Mastrorilli, Anna Rita Cappiello, Paola Passoforte, Giorgia Borrelli, Giuseppina Mongelli, Arianna Goffredo, Fabio Cardinale

La bronchiolite

Bronchiolitis

Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Laura Petrarca, Fabio Midulla

Pneumologia Pediatria

Volume 16, n. 63 - settembre 2016

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi

Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di ___

Eziologia della tosse cronica: studio retrospettivo su un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica

Aetiology of chronic cough: a retrospective study on a large pediatric population

Violetta Mastrorilli¹, Anna Rita Cappiello², Paola Passoforte¹, Giorgia Borrelli¹,
Giuseppina Mongelli¹, Arianna Goffredo¹, Fabio Cardinale³

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari

² UOC di Pediatria, Ospedale "Veris Delli Ponti", Scorrano (LE)

³ UOC di Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria
"Consortiale Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Corrispondenza: Fabio Cardinale email: fabiocardinale@libero.it

Riassunto: La tosse cronica (TC) rappresenta una delle più frequenti cause di consulto pneumologico. Studi sull'eziologia della TC in età pediatrica hanno fornito risultati eterogenei in popolazioni differenti. Ad oggi non esistono dati italiani sulla eziologia della TC in età pediatrica. Scopo del nostro studio è stato valutare la distribuzione delle principali cause di TC in una popolazione di pazienti valutati presso un centro pneumologico pediatrico italiano di III livello, seguendo un protocollo diagnostico standardizzato. Sono stati studiati retrospettivamente 151 bambini di età media pari a 4.7 anni, affetti da TC, osservati tra giugno 2010 e luglio 2016.

La durata media dei sintomi nella popolazione osservata è stata di 17 settimane (*range*, 4-96 settimane). L'eziologia più frequente è stata rappresentata dalla TC post-infettiva (43.9%), di cui il 32% causata da *Mycoplasma*, seguita da bronchite batterica protratta (BBP) associata o meno a malacia delle vie aeree (12.8%), broncopolmonite a lenta risoluzione (10.8%), tosse psicogena (7.5%), malattia da reflusso gastroesofageo (4.1%), bronchiectasie (3.4%), tosse asma-equivalente (1.3%) e discinesia ciliare primitiva (1.3%). Solo nel 14.9% dei casi non è stata identificata alcuna eziologia (TC aspecifica idiopatica). Specifici elementi anamnestici sono risultati significativamente correlati con alcune cause di TC. Il nostro studio conferma che l'eziologia della TC in età pediatrica è molto variabile in rapporto al *setting* operativo e all'approccio diagnostico utilizzato.

In particolare, la TC post-infettiva rappresenta l'eziologia più frequente nella popolazione italiana. Un approccio diagnostico allargato e un'attenta raccolta anamnestica consentono di identificare la causa in oltre l'85% dei casi di TC nel bambino.

Parole chiave: bronchite batterica protratta, eziologia, tosse cronica, *Mycoplasma*, tosse psicogena.

Summary: Chronic cough is one of the most frequent reasons of pediatric pulmonologist consultation. Studies on the aetiology of chronic cough in children provided heterogeneous results in different populations. No data exist about the aetiology of chronic cough in Italian children.

Aim of this study was to evaluate the distribution of the main causes of chronic cough in a population of patients evaluated at a single Italian paediatric pulmonology referral center, according to a standardized diagnostic protocol. We retrospectively assessed 151 children with chronic cough (mean age, 4.7 years) observed between June 2010 and July 2016.

The mean duration of symptoms in the study population was 17 weeks (range, 4-96 weeks).

The most frequent aetiology was represented by post-infectious chronic cough (43.9 %; 32% of which due to *Mycoplasma*), followed by protracted bacterial bronchitis associated or not to airways malacia (12.8%), slow-resolving pneumonia (10.8%), psychogenic cough (7.5%), gastroesophageal reflux disease (4.1%), bronchiectasis (3.4%), cough-variant asthma (1.3%) and primary ciliary dyskinesia (1.3%). The aetiology of cough was not identified in only 14.9% of the cases (idiopathic non-specific chronic cough). Specific elements in the patient's history were significantly related to the aetiology of cough. Our study confirms that the aetiology of chronic cough in children varies widely, according to the population studied and the work-up adopted. In particular, post-infectious chronic cough represents the most frequent aetiology in the Italian population.

An expanded diagnostic approach and a careful medical history allow for a correct identification of the aetiology in over 85% of the cases of chronic cough in children.

Key words: protracted bacterial bronchitis, aetiology, chronic cough, *Mycoplasma*, psychogenic cough.

INTRODUZIONE

La tosse cronica (TC), intesa come tosse di durata superiore alle 4-8 settimane, si stima interessi circa il 7-10% della popolazione pediatrica (1), è responsabile del 7% delle visite pediatriche e, come sintomo isolato o prevalente, rappresenta una delle cause più importanti di consulto pneumologico ambulatoriale e di spesa sanitaria (2, 3).

Uno studio condotto da Marchant et al., svolto su 190 bambini, ha riportato che più dell'80% dei pazienti con TC aveva ricevuto almeno 5 consulti medici e che il 53% dei bambini aveva richiesto almeno 10 visite mediche nell'arco di un anno (4). È ben noto, d'altra parte, che la tosse ha un notevole impatto sul sonno, sul rendimento scolastico e sulla qualità di vita del bambino e della famiglia (5). Nel bambino, un ritardo diagnostico e terapeutico può determinare esiti importanti, come nel caso della bronchite batterica protratta (BBP) o della presenza di un corpo estraneo inalato (6). Uno studio australiano ha riportato che solo il 20% dei bambini con tosse cronica guarisce spontaneamente e che nel restante 80% è documentabile una causa ben definita suscettibile di trattamento. Alla luce di ciò, gli autori concludevano che il bambino affetto da TC deve essere opportunamente indagato allo scopo di accertare la presenza di patologie d'organo e/o sistemiche di base (7). Gli studi pubblicati sull'eziologia della TC hanno fornito risultati piuttosto eterogenei, in rapporto alla popolazione oggetto di studio, al *setting* operativo ed al *work-up* diagnostico adottato. Uno studio condotto da Marchant nel 2006 su una casistica di bambini con tosse prevalentemente di tipo produttivo ha riportato come causa più frequente di TC nel bambino la BBP (40% dei casi) (7), dato confermato dallo stesso gruppo di ricercatori nel 2012 (5). Altri 2 grossi *trials* hanno invece fornito risultati differenti, dimostrando rispettivamente come causa più frequente di TC la "cough variant asthma" nel 25% dei casi (8) ed il reflusso gastroesofageo (RGE) nel 28% dei casi (1).

Altri autori, nell'ambito di casistiche di bambini con sintomi respiratori cronici (la maggior parte dei quali affetti da TC o broncorrea) valutati con la broncoscopia e la pH-metria, hanno riportato un'alta incidenza di patologie malaciche delle vie aeree (9). In una percentuale variabile tra il 3 e il 25% nei diversi studi (1,8) non è stato possibile identificare alcuna eziologia. In una parte significativa di questi pazienti la sintomatologia andava incontro a risoluzione naturale, lasciando ipotizzare una TC post-infettiva. In molti casi, data la difficoltà di ottenere campioni biologici validi ai fini dell'analisi microbiologica, non si riesce ad identificare l'agente eziologico responsabile della tosse post-infettiva, anche se sono stati chiamati in causa numerosi virus respiratori (Virus Respiratorio Sinciziale, Adenovirus e virus influenzali e parainflenzali) e batteri (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella pertussis*).

È noto, comunque, come la coinfezione da parte di più microrganismi possa determinare un prolungamento della durata della tosse (10).

SCOPI DELLO STUDIO

Scopo principale del nostro studio è stato valutare la distribuzione delle principali cause di TC, con particolare riferimento alla TC post-infettiva e agli agenti eziologici coinvolti in quest'ultima, in una popolazione di pazienti afferenti ad un centro pneumologico pediatrico italiano di riferimento di III livello. Ulteriore scopo è stato quello di ricercare la presenza di elementi anamnestici correlati con una specifica eziologia.

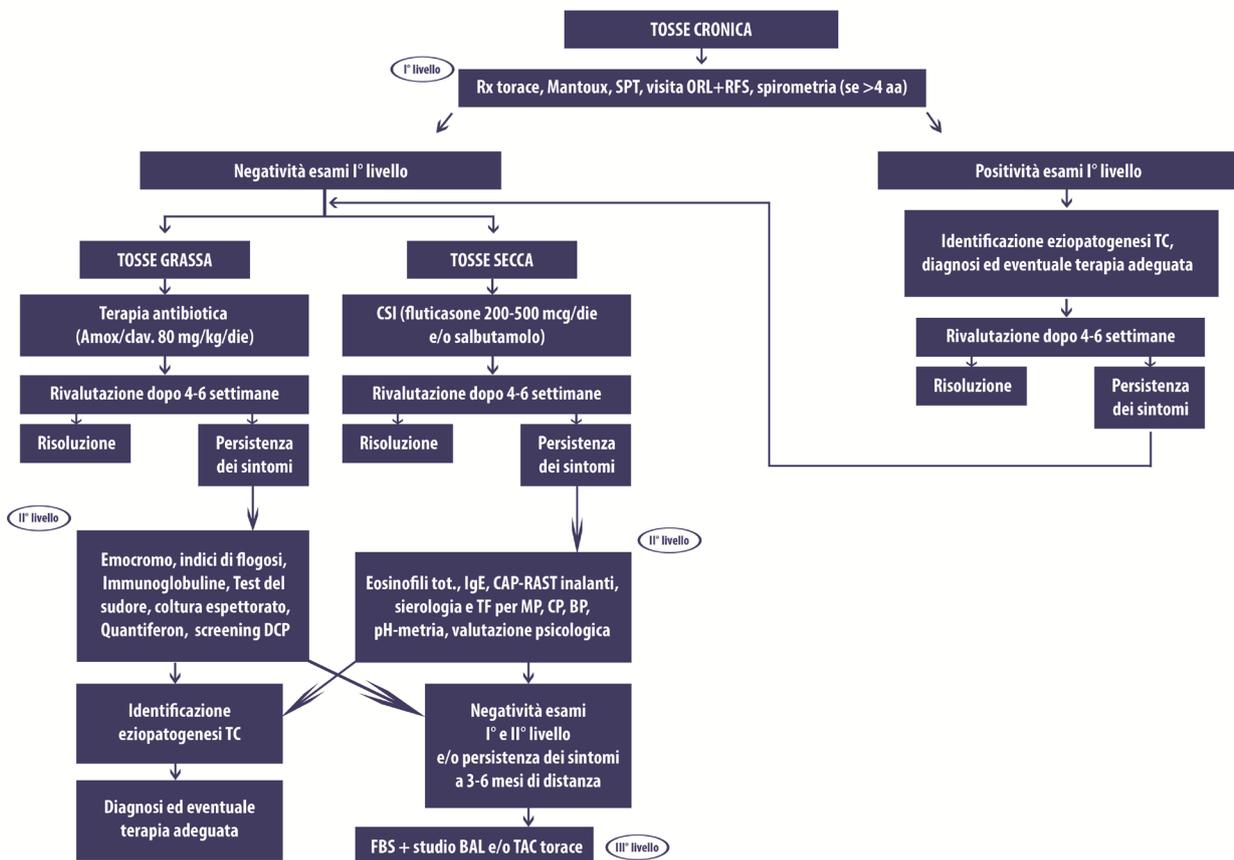
MATERIALI E METODI

Attraverso i record computerizzati ambulatoriali e le schede di dimissione ospedaliera di pazienti afferiti tra il 1 giugno 2010 e il 15 luglio 2016 alla Unità Operativa Complessa di Pediatria e Pneumologia dell'Ospedale clinico pediatrico Giovanni XXIII di Bari, sono stati identificati 151 bambini, di cui 82 maschi (54.7%), di età compresa tra i 2.1 e i 12.4 anni, affetti

da TC aspecifica di durata >4 settimane e che non presentavano specifici *pointers* per una patologia di base (11). Di questi, 132 (87%) erano stati osservati in regime di ricovero ordinario e/o day hospital, mentre i rimanenti 19 erano rappresentati da pazienti ambulatoriali afferiti prevalentemente per un sospetto diagnostico di allergia respiratoria o asma. Ogni paziente è stato sottoposto ad un'accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo mirati ad escludere la presenza di sintomi e segni indicativi di patologie d'organo e/o sistemiche sottostanti. Sono stati esclusi pazienti affetti da prematurità (età gestazionale <35 settimane), broncodisplasia, malformazioni polmonari e/o toraciche note, patologie neuromuscolari o sindromiche, cardiopatie congenite ed immunodeficienze. Ogni paziente è stato sottoposto ad un protocollo diagnostico standardizzato, che prevedeva le seguenti indagini di primo livello: radiografia del torace, intradermoreazione secondo Mantoux, test allergologici cutanei, visita otorinolaringoiatrica con rinofibroscopia (figura 1).

Fig. 1: flow-chart riassuntiva del protocollo diagnostico utilizzato.

Legenda SPT: Skin Prick Test, ORL: otorinolaringoiatrica, RFS: rinofibroscopia, AMOX/CLAV: amoxicillina/clavulanato, CSI: corticosteroide inalatorio, TC: tosse cronica, DCP: discinesia ciliare primitiva, TF: tampone faringeo, MP: Mycoplasma Pneumoniae, CP: Chlamydia Pneumoniae, BP: Bordetella Pertussis, FBS: fibrobroncoscopia, BAL: lavaggio bronco-alveolare



I bambini di età superiore a 4 anni, se collaboranti, venivano anche sottoposti a spirometria con test di reversibilità bronchiale farmacologico. In caso di negatività delle indagini di I livello, in accordo con le linee guida i pazienti venivano valutati a distanza di 4-6 settimane, durante le quali, in caso di tosse produttiva, erano sottoposti ad un ciclo di 10-14 giorni di terapia antibiotica (Amoxicillina-clavulanato alla dose di 80 mg/Kg/die) o, in caso di tosse stizzosa, ad un ciclo di terapia con un cortisonico inalatorio (Fluticasone propionato alla dose di 200-500 mcg/die in base all'età) e salbutamolo al bisogno (11). In caso di persistenza della tosse produttiva, durante la visita di *follow-up* venivano eseguite le seguenti indagini: prelievo ematico per emocromo, indici di flogosi e dosaggio delle immunoglobuline totali; test del

sudore; coltura dell'espettorato e/o aspirato faringeo; Quantiferon; eventuale screening per discinesia ciliare primaria (DCP) (ossido nitrico nasale, studio della clearance muco-ciliare e/o ultrastruttura ciliare).

In caso di tosse secca persistente, venivano invece eseguiti: prelievo ematico per eosinofili, IgE totali e CAP-RAST per inalanti; sierologia e ricerca su tampone nasofaringeo dei patogeni intracellulari (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* e *Bordetella pertussis*); pH-impedenzometria gastroesofagea; valutazione psicologica nel sospetto di tosse psicogena. In tutti i casi di negatività delle indagini di I e II livello e/o di durata dei sintomi superiore a 3-6 mesi, i pazienti, in rapporto alla storia clinica, venivano sottoposti a indagini di terzo livello, comprendenti fibrobroncoscopia (FBS) con studio del lavaggio broncoalveolare (BAL) e/o tomografia computerizzata del torace.

Queste due indagini venivano eseguite, indipendentemente dalla durata dei sintomi, anche in presenza di alterazioni radiologiche persistenti alla radiografia, storia di broncopolmonite ricorrente (≥ 3 episodi) o sospetto di inalazione di corpo estraneo.

In rapporto al sospetto clinico e ai risultati dei test di I e II livello, i pazienti venivano sottoposti, in base al giudizio del medico, a indagini complementari mirate, quali tomografia dei seni paranasali, ossido nitrico bronchiale, radiografia dell'esofago-stomaco o analisi genetica per fibrosi cistica.

Per la definizione eziologica della TC sono stati applicati i seguenti criteri diagnostici:

- BBP: tosse produttiva da almeno 4 settimane in assenza di specifici *pointers*, a risoluzione completa dopo terapia antibiotica singola o ripetuta con Amoxicillina-clavulanato e/o aspetti alla FBS di bronchite purulenta e/o neutrofilia all'esame citologico del BAL con positività della coltura $>10^4$ colonie batteriche (7-12);
- bronchiectasie: tosse cronica associata a ectasie bronchiali alla tomografia polmonare (13);
- tracheo-broncomalacia (TBM) primitiva o secondaria: malacia delle vie aeree diagnosticata con FBS e/o TC;
- sindrome da compressione vascolare: tosse associata ad anelli o sling vascolari alla tomografia del torace, con evidenza di compressione alla FBS;
- malattia da RGE (MRGE): positività della pH-impedenzometria associata a significativo miglioramento dei sintomi dopo terapia con antiacidi (14);
- sindrome delle vie aeree superiori: tosse associata a sintomi clinico-obiettivi e strumentali di rinite allergica, rinosinusite o adenoidite, responsivi a terapia con steroidi nasali, antistaminici e/o antibiotici;
- tosse psicogena: tosse secca esclusivamente diurna associata a normalità dell'esame clinico e degli esami di I livello (15);
- sindrome pertussoide/tosse post-infettiva: tosse di qualsiasi qualità con evidenza di infezione recente o in atto da *Bordetella pertussis* (BP), *Mycoplasma pneumoniae* (MP) o *Chlamydia pneumoniae* (CP), responsiva a terapia con claritromicina e/o a risoluzione spontanea;
- broncopolmonite a decorso protratto: tosse associata ad evidenza radiografica e/o tomografica di consolidazione polmonare, con risoluzione dopo terapia antibiotica, in assenza di altre eziologie concomitanti;
- tosse asma-equivalente: tosse secca accentuata da sforzo fisico o allergeni, con evidenza di broncostruzione reversibile e/o test di reversibilità positivo alla spirometria, responsiva a terapia con cortisonici inalatori e beta-2 stimolanti;
- discinesia ciliare primaria/sindrome di Kartagener: tosse associata a evidenza di significativa compromissione della *clearance* muco-ciliare, con ultrastruttura patologica e/o ossido nitrico nasale persistentemente ridotto e/o genetica positiva (16);
- tubercolosi polmonare: tosse associata a positività della Mantoux e/o del Quantiferon in presenza di alterazioni radiografiche o tomografiche compatibili e/o positività della ricerca per micobatteri su aspirato gastrico o espettorato;

- tosse aspecifica idiopatica: tosse di durata >3 mesi associata a negatività del *work-up* diagnostico.

Per ogni paziente identificato è stata compilata una check list volta ad identificare eventuali fattori clinico-anamnestici in grado di predire l'assegnazione di ciascun paziente ad ognuna delle diagnosi sopra riportate, come durata, timbro, periodicità e caratteristiche di esordio della tosse, storia di *wheezing* e/o atopia, espettorazione, risposta ai broncodilatatori, storia d'infezioni ricorrenti a carico delle alte o basse vie respiratorie, esposizione a fumo passivo e familiarità per allergia o malattie respiratorie croniche (tabella 1).

Tab. 1. check-list compilata per ciascun paziente allo scopo di identificare eventuali fattori clinico-anamnestici in grado di predire la diagnosi.

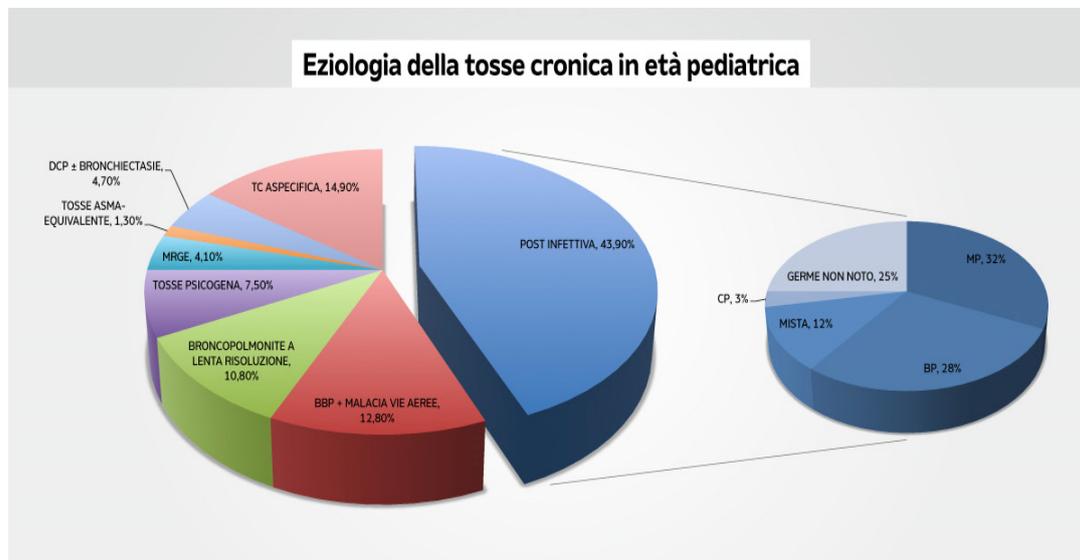
Domande	Si	No	Non determinato
C'è una storia di esposizione a fumo passivo (madre o padre o altro convivente fumatore)?			
Esiste familiarità di I grado per atopia (asma/rinite allergica/dermatite atopica)?			
Esiste familiarità di I grado per malattie polmonari croniche?			
C'è stato un esordio improvviso di tosse accessoriale notturna?			
Il paziente ha mai sofferto di asma o broncospasmo ricorrente diagnosticato dal medico?			
Il paziente riferisce sintomi di intolleranza allo sforzo o tosse dopo attività fisica o esposizione ad allergeni?			
Il paziente soffre o ha mai sofferto di dermatite atopica?			
Il paziente accusa pirosi retrosternale, senso di rigurgito o vomito postprandiale?			
La tosse è esordita con un episodio di soffocamento mentre il bambino giocava o stava mangiando?			
La tosse si accompagna ad espettorazione?			
Il paziente accusa sintomi di rinorrea o ostruzione nasale persistente?			
La tosse è prevalentemente stizzosa?			
La tosse è prevalentemente catarrale?			
La tosse si accompagna a rumore respiratorio udibile a distanza?			
Il paziente presenta rinorrea mucopurulenta sin dalle prime settimane di vita?			
Il paziente ha sofferto di distress respiratorio neonatale?			
La tosse è di timbro gutturale e ha comportato la sospensione della frequenza a scuola?			
La tosse è prevalentemente al mattino al risveglio e/o comporta la necessità di schiarirsi la voce?			
Il paziente ha accusato > 2 broncopolmoniti?			
Il paziente soffre di bronchiti catarrali frequenti?			
Il paziente soffre di OMA ricorrente?			
È stato fatto uso di terapie antibiotiche nelle ultime 3 settimane?			

Ai fini statistici, è stato adoperato il test del Chi-quadrato per il confronto tra frequenze ed un valore <0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

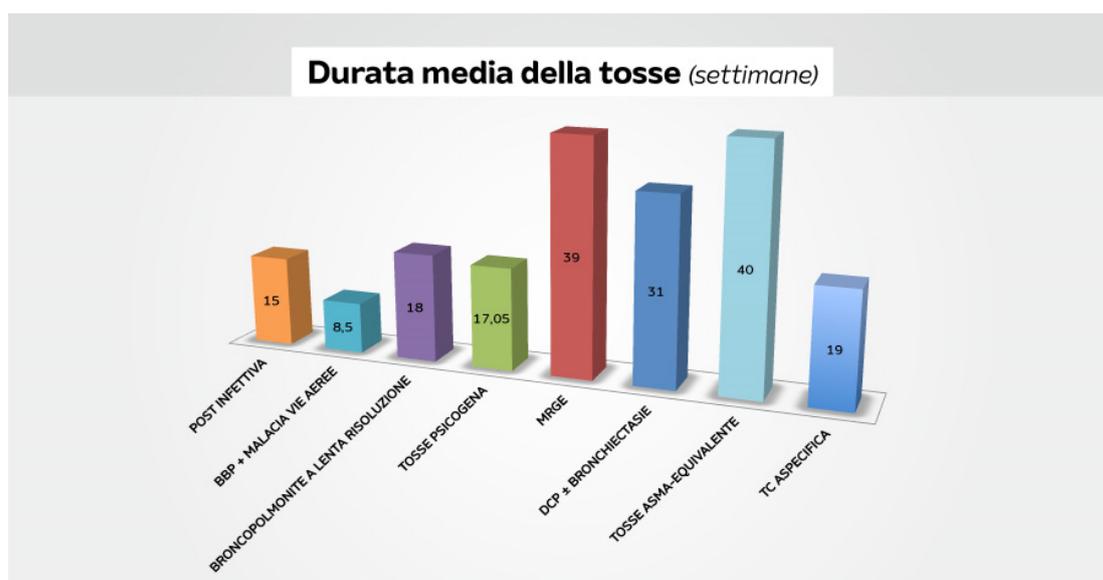
La causa della TC è stata identificata in 129 pazienti (85.1 % del campione esaminato). Le principali eziologie identificate sono riportate in figura 2.

Fig. 2. *Eziologia della tosse cronica in età pediatrica. Legenda: TC: tosse cronica, DCP: discinesia ciliare primitiva, MRGE: malattia da reflusso gastro-esofageo, BBP: bronchite batterica protratta, MP: Mycoplasma Pneumoniae, BP: Bordetella Pertussis, CP: Chlamydia Pneumoniae*



In particolare, quattro cause (la sindrome pertussioide/tosse post-infettiva, la BBP/TBM, la polmonite a lenta risoluzione e la tosse psicogena) sono state identificate in circa il 75% dei casi. La durata media della tosse nella popolazione studiata è risultata pari a 17.1 settimane. La durata dei sintomi è risultata comunque molto diversa in rapporto alla eziologia della TC, con un valore oscillante tra le 8 settimane per la BBP e 40 settimane per la tosse asma-equivalente (figura 3).

Fig. 3. *Durata media della tosse*



Anche l'età media di insorgenza è risultata significativamente differente nell'ambito delle diverse eziologie, con una media di 4 anni per la tosse post-infettiva e di 11 anni per la tosse asma-equivalente (figura 4).

Fig. 4. Età media di insorgenza della tosse cronica in età pediatrica



La sindrome pertussioide/tosse post-infettiva era l'eziologia più frequente (n= 66; 43.9%). In 21 pazienti su 66 (32%), l'agente eziologico era rappresentato dal MP, mentre in 19 pazienti (28%) dalla BP. Nel 12% dei casi di tosse post-infettiva è stata dimostrata una confezione da patogeni intracellulari, osservando nella maggior parte dei casi la presenza di MP. La BBP, associata o meno a TBM, è risultata essere la seconda causa in ordine di frequenza (n= 19; 12.8%). Nel 10.8% dei casi l'eziologia era rappresentata da una broncopolmonite a lenta risoluzione, mentre nel 7.5% dei bambini la tosse aveva una causa psicogena (tosse funzionale). In 8 pazienti (4.7%) è stata diagnosticata una malattia bronchiectasica polmonare non FC o una DCP associata o meno a *situs viscerum inversus* o destrocardia. Una minoranza esigua di pazienti ha presentato una TC da MRGE (n= 6; 4.1%) o una tosse asma equivalente (n= 3; 1.3%). In 22 bambini (14.9%) non è stato possibile identificare alcuna eziologia (TC aspecifica idiopatica). In nessun paziente sono state diagnosticate una sindrome delle vie aeree superiori, la presenza di corpi estranei o una tubercolosi polmonare. L'analisi statistica ha dimostrato che un esordio improvviso di tosse prevalentemente notturna era significativamente associato alla sindrome pertussioide/tosse post-infettiva ($\chi^2=4.0$, $p<0.05$), mentre la presenza all'anamnesi di espettorazione risultava significativamente associata ad una patologia bronchiectasica e/o a una DCP ($\chi^2=103.69$, $p<0.0001$). Viceversa, una tosse gutturale esclusivamente diurna con necessità di allontanamento dall'ambiente scolastico è risultata significativamente correlata con la tosse psicogena ($\chi^2=78.8$, $p<0.0001$).

DISCUSSIONE

Il nostro studio conferma che l'eziologia della TC in età pediatrica è variabile, in rapporto alla popolazione oggetto di studio, al *setting* clinico e al *work-up* diagnostico adottato. Un approccio allargato consente di identificare una causa in oltre l'85% dei casi. Le infezioni respiratorie e le loro sequele rappresentano, nella nostra esperienza, l'eziologia più frequente, spesso agevolmente identificabile attraverso un'attenta raccolta anamnestica. In particolare, il MP e la BP si sono dimostrati i principali agenti implicati nella nostra casistica. In molti paesi, Italia compresa, la pertosse continua ad essere l'infezione batterica meno controllata attraverso le campagne vaccinali, interessando bambini, adolescenti e lattanti di età

inferiore ai 6 mesi (17, 18). Il MP a sua volta rappresenta uno degli agenti eziologici più comuni nelle infezioni respiratorie delle alte e soprattutto delle basse vie aeree in età pediatrica.

La tosse persistente è una delle caratteristiche cliniche più rilevanti dell'infezione da MP che, per il suo ciclo vitale, è in grado di infettare in maniera cronica l'epitelio della mucosa bronchiale, determinando un danno continuo allo stesso e causando uno stato d'iperreattività bronchiale che può portare a una condizione di tosse persistente o cronica (19). Kim et al. hanno dimostrato che bambini con polmonite da MP presentano un'alta incidenza di bronchiectasie e sequele alla tomografia computerizzata del torace dopo 1-2 anni dall'episodio (20).

È interessante notare come un semplice dato anamnestico, rappresentato dall'esordio improvviso di una tosse notturna, costituisca nella nostra esperienza un elemento in grado di differenziare la tosse post-infettiva da altre categorie eziologiche.

Anche nella nostra esperienza, la BBP rappresenta una delle cause più frequenti di TC in età pediatrica, sebbene di gran lunga meno frequente rispetto a esperienze australiane, nelle quali la BBP rappresenta la causa più frequente di TC, ricoprendo da sola il 40% circa delle eziologie (5). Tale differenza è probabilmente da ascrivere al fatto che negli studi di Chang et al. venivano esaminati prevalentemente bambini con tosse produttiva, ma anche al maggior utilizzo di antibiotici beta-lattamici in Italia rispetto ad altre nazioni del mondo, il che potrebbe aver reso meno frequente l'instaurarsi di una flogosi subclinica suppurativa delle vie aeree di conduttanza, caratteristica della BBP (5, 7, 21). Stupisce la frequenza relativamente elevata di forme di TC legate a broncopolmoniti a lenta risoluzione. A questo proposito, va segnalato come ancora oggi non esista una definizione condivisa di polmonite a lenta risoluzione, sebbene in letteratura sia stata proposta di definirla come una polmonite con persistenza di sintomi e alterazioni radiografiche per più di 4 settimane (22).

È noto come il 10-30% dei pazienti possa avere evidenza di infiltrati persistenti alla radiografia del torace eseguita a distanza di 3-6 settimane dall'episodio (23).

Trattandosi di uno studio retrospettivo, in mancanza nella maggior parte dei casi di una radiografia del torace precedente, è impossibile stabilire se la presenza di un'opacità polmonare nei pazienti considerati fosse realmente espressione di una polmonite a decorso prolungato oppure soltanto di una polmonite in atto in un paziente con TC di altra natura. D'altra parte, la negatività delle altre indagini rende questa ipotesi poco probabile. Numerose sono comunque le cause di polmonite ricorrente o a lenta risoluzione, tra cui le anomalie anatomiche delle vie aeree, le immunodeficienze e lo stesso asma (24). È immaginabile come un ruolo venga svolto anche dal patogeno implicato e dalla terapia attuata. In particolare, è noto come i patogeni intracellulari e gli adenovirus siano frequentemente implicati in patologie infiammatorie a lenta risoluzione a carico delle basse vie aeree (24).

È interessante anche notare come il dato anamnestico di una tosse con espettorazione sia risultato significativamente correlato con la presenza di una patologia suppurativa cronica polmonare (bronchiectasie o DCP). Questo dato indica che l'espettorazione in età pediatrica, in particolare in pazienti con sintomi respiratori cronici, merita particolare attenzione e pone indicazione ad un attento monitoraggio del paziente e all'espletamento di indagini volte a escludere una malattia bronchiectasica primitiva o secondaria.

Merita menzione il dato che nessun paziente nella nostra casistica abbia ricevuto una diagnosi di sindrome delle vie aeree superiori, che in alcune casistiche rappresenta invece una delle eziologie più frequenti (dal 20 al 23%) (1, 8).

È possibile che ciò sia dipeso dal fatto che la larga maggioranza dei pazienti da noi studiati era rappresentata da soggetti osservati in regime di ricovero per sintomi di lunga durata e/o severi. Anche nella nostra esperienza esiste un 15% circa di bambini con TC non associata a specifici *pointers* che, al termine di un *work-up* diagnostico allargato, non presenta una eziologia evidente (TC aspecifica idiopatica). In considerazione anche della discreta probabilità di risoluzione spontanea della TC, riportata in alcuni lavori, è plausibile che anche nella TC idiopatica un ruolo importante venga svolto dalle infezioni (25).

In conclusione, la TC post-infettiva rappresenta la forma più frequente di TC in età pediatrica

nella popolazione italiana. Alcuni semplici indicatori anamnestici, integrati con pochi esami di laboratorio e strumentali, possono orientare nell'identificare alcune delle eziologie più frequenti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, et al. *Associated factors in children with chronic cough*. Chest 2009; 136: 811-815.
- (2) Kamey RK. *Chronic cough in children*. Pediatr Clin North Am 1991; 38: 593-605.
- (3) Chang Ab. *Cough, cough receptors, and asthma in children*. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 59-70.
- (4) Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, et al. *What is the burden of chronic cough for families?* Chest 2008; 134: 303-309.
- (5) 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: 943-950.
- (6) Kompare M, Weinberger M. *Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia*. J Pediatr 2012; 160: 88-92.
- (7) Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. Chest 2006; 129: 1132-1141.
- (8) Asilsoy S, Bayram E, Agin H, et al. *Evaluation of chronic cough in children*. Chest 2008; 134: 1122-1128.
- (9) De Baets F, De Schutter I, Aarts C, et al. *Malacia, inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms*. Eur Respir J 2012; 39: 392-395.
- (10) Wang K, Chalker V, Bermingham A, et al. *Mycoplasma pneumoniae and respiratory virus Infections in children with persistent cough in England*. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 1047-1051.
- (11) Chang AB, Glomb WB. *Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006; 129: 260-283.
- (12) Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 519-531.
- (13) Goyal V, Grimwood K, Marchant J, et al. *Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease*. Pediatric Pulmonol 2016; 51: 450-469.
- (14) Ghezzi M, Silvestri M, Guida E, et al. *Acid and weakly acid gastroesophageal refluxes and type of respiratory symptoms in children*. Respir Med 2011; 105: 972-978.
- (15) Niggemann B. *Functional symptoms confused with allergic disorders in children and adolescents*. Pediatr Allergy Immunol 2002; 13: 312-318.
- (16) Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. *Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children*. Eur Respir J 2009; 34: 1264-1276.
- (17) Wang K, Harnden A. *Pertussis-induced cough*. Pulm Pharmacol Ther 2011; 24: 304-307.
- (18) Kantar A. *Update on Pediatric Cough*. Lung 2016; 194: 9-14.
- (19) Principi N, Esposito S, Blasi F, et al. *Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumonia in children with community-acquired lower respiratory tract infections*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1281-1289.
- (20) Kim CK, Chung CY, Kim JS, et al. *Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after Mycoplasma pneumonia*. Pediatrics 2000; 105: 372-378.
- (21) Clavenna A, Bonati M. *Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients*. Arch Dis Child 2011; 96: 590-595.
- (22) Wald ER. *Recurrent and non-resolving pneumonia in children*. Semin Respir Infect 1993; 8: 46-58.

- (23) Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. *The Management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2011; 53: 617-630.
- (24) Vaughan D, Katkin JP. Chronic and recurrent pneumonias in children. Semin Respir Infect 2002; 17: 72-84.
- (25) Yilmaz O, Bakirtas A, Ertoy Karagol HI, et al. Children with chronic nonspecific isolated cough. Chest 2014; 145: 1279-1285.