

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## LA TOSSE CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA

*Documento intersocietario (SLAIP- SIMRI-SIPO-SIPPS)*



# LA TOSSE CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA

## DOCUMENTO INTERSOCIETARIO (SIAIP- SIMRI-SIPO-SIPPS)

**Coordinatori:** Ahmad Kantar (Bergamo), Mauro Bergamini (Ferrara), Simona Arasi (Messina), Renato Cutrera<sup>1</sup> (Roma)

**Estensori:** Fabio Antonelli (Napoli), Angelo Barbato (Padova), Salvatore Barberi (Milano), Roberto Bernardini<sup>2</sup> (Empoli), Elisabetta Bignamini (Torino), Attilio Boner (Verona), Giorgio Bracaglia<sup>3</sup> (Tivoli), Fabio Cardinale (Bari), Salvatore Cazzato (Bologna), Maurizio Cheli (Bergamo), Elena Chiappini (Firenze), Daniele Ghiglioni (Milano), Gian Luigi de' Angelis (Parma), Fernando Maria de Benedictis (Ancona), Giuseppe Di Mauro<sup>4</sup> (Caserta), Marzia Duse (Roma), Fulvio Esposito (Napoli), Michele Ghezzi (Genova), Luciana Indinnimeo (Roma), Giorgio Longo (Trieste), Nicola Mansi (Napoli), Fabio Midulla (Roma), Domenico Minasi (Reggio Calabria), Vito Leonardo Miniello (Bari), Michele Miraglia del Giudice (Napoli), Luana Nosetti (Varese), Andrea Novelli (Firenze), Giovanni Battista Pajno (Messina), Francesco Paravati (Crotone), Alessandro Plebani (Brescia), Vincenzo Ragazzo (Empoli), Gianpaolo Ricci (Bologna), Giovanni Arturo Rossi (Genova), Oliviero Sacco (Genova), Alessandra Saggin (Milano), Deborah Snijders (Padova), Beatrice Tagliaferri (Milano), Giancarlo Tancredi (Roma), Luigi Terracciano (Milano), Nicola Ullmann (Roma), Maria Carmela Verga (Salerno), Attilio Varricchio (Napoli), Alberto Villani (Roma).

1) Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

2) Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

3) Società Italiana di Pediatria Ospedaliera (SIPO)

4) Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)

## PREMESSA

Il presente documento è una revisione sulla “tosse cronica” in età pediatrica, focalizzata su ed organizzata in base alle possibili cause della stessa.

La conoscenza della fisiopatologia delle diverse condizioni responsabili della tosse cronica è indispensabile ai fini di una diagnosi corretta e della prescrizione di un trattamento appropriato.

Sebbene, in genere, la principale preoccupazione dei genitori riguardi i potenziali effetti nocivi della tosse sul loro bambino (disturbi del sonno, danni permanenti al torace, soffocamento) (1), l'obiettivo principale del medico è, piuttosto, la comprensione della causa della tosse, con esclusione in prima istanza di patologie gravi. L'identificazione della causa scatenante è “*conditio sine qua non*” per intraprendere un trattamento adeguato (1). Il compito è arduo giacché la tosse può sottendere numerose condizioni patologiche o morbose, da quelle più banali fino a patologie gravi a carico delle vie aeree e non solo.

In breve, nel documento, dopo aver tratteggiato alcuni elementi salienti in merito ai meccanismi della tosse, peculiarità della stessa in età pediatrica, definizioni di tosse cronica, specifica e aspecifica, preliminarmente e propedeuticamente alla comprensione della trattazione successiva, si procede alla descrizione del metodo di indagine impiegato in letteratura. Si sviluppa quindi l'esito della revisione della letteratura scientifica, strutturandolo in base all'eziologia, tentando di fornire una visione critica dei dati e, ove possibile, spunti critici di riflessione.

## INTRODUZIONE

La tosse è un'alterazione del normale *pattern* respiratorio evocata da un riflesso (2).

Il riflesso della tosse è un complesso fenomeno neuromuscolare, perfettamente sincronizzato,

caratterizzato dall'attivazione coordinata, simultanea e sequenziale di diversi muscoli (diaphragma, muscoli della parete toracica, muscoli cervicali, muscoli addominali, adduttori della laringe), di strutture midollari ed aree corticali cerebrali (3-5).

La tosse è un atto protettivo e difensivo essenziale, la cui azione assicura la rimozione dalle vie aeree di muco, sostanze nocive, microorganismi e corpi estranei accidentalmente inalati (6). La compromissione o l'assenza del meccanismo della tosse sono condizioni entrambe potenzialmente dannose o addirittura fatali. D'altro canto, la presenza di tosse può rappresentare il primo segno in caso di malattie o infezioni delle alte o basse vie aeree o di patologie extra-polmonari e la sua persistenza costituire un utile indicatore sia per il medico che per il paziente.

La tosse consta di tre fasi: una iniziale inspirazione profonda, seguita da un breve e potente sforzo espiratorio a glottide chiusa e, infine, l'apertura della glottide con chiusura simultanea del rinofaringe e vigorosa espirazione attraverso la bocca. In questa definizione, tuttavia, rientrano numerose variabili. La tosse, infatti, è un atto motorio complesso e le sue diverse componenti (frequenza, intensità dello sforzo, equilibrio tra fase inspiratoria ed espiratoria) dipendono da numerosi processi regolatori spesso trascurati (7-9).

Il suono della tosse, dovuto alla vibrazione delle vie aeree superiori e delle strutture laringee, si realizza per il flusso aereo turbolento in espirazione ed è influenzato dalle strutture delle vie aeree, dalla presenza di secrezioni e dalle proprietà reologiche del muco (9).

Numerosi fattori influenzano la sensibilità del riflesso della tosse, tra questi l'età (10, 11). Durante l'infanzia si realizzano una serie di processi di maturazione anatomica e fisiologica a carico dell'apparato respiratorio e del sistema nervoso che influenzano in maniera significativa il riflesso della tosse: più debole nei neonati prematuri, pur sviluppandosi con la maturità, il riflesso della tosse è più pronunciato nel bambino rispetto all'adulto (10, 11).

Recentemente è stata descritta la cosiddetta "tosse da ipersensibilità del riflesso della tosse". Si caratterizza per la presenza di tosse insistente spesso innescata da minime esposizioni a stimoli termici, meccanici o chimici (12) e per un significativo incremento della risposta tussigena al test di provocazione con capsaicina (un potente attivatore di fibre amieliniche C) che suggerisce un'anomalia dei nervi sensoriali delle vie respiratorie (13). È interessante come in corso d'infezioni delle alte vie respiratorie, quando è osservazione comune che gli attacchi di tosse siano scatenati da stimoli ambientali anche lievi (ad esempio un cambiamento di temperatura o l'esposizione ad irritanti quali il fumo di sigaretta), la risposta al test di provocazione con capsaicina si caratterizzi per uno spostamento della curva dose-risposta, con una soglia tussigena più bassa (14,15). Il riflesso della tosse tende a normalizzarsi con la risoluzione dell'infezione. Questi dati potrebbero mettersi in relazione alla patogenesi della tosse post-infettiva, la principale causa di tosse cronica in età pediatrica.

Facendo ulteriore riferimento alle differenze tra adulti e bambini, esse sono significative anche dal punto di vista eziopatogenetico e gestionale (11).

Nel bambino la tosse dovrebbe essere trattata in base all'eziologia specifica. Nessun dato supporta l'uso in età pediatrica di farmaci sintomatici né l'approccio empirico. Quest'ultimo, invece, guida la terapia dell'adulto, basata sulle tre principali cause di tosse cronica nell'adulto (reflusso gastroesofageo, asma e sindrome delle vie aeree superiori) (16).

È importante, quindi, sottolineare che i bambini devono essere valutati attentamente utilizzando protocolli specifici per l'età pediatrica.

In base all'età variano gli stessi criteri per la definizione di tosse cronica, su cui si incentra la presente trattazione. Nell'adulto la tosse è universalmente definita **cronica** quando la sua durata si protrae per più di 8 settimane; in pediatria, invece, non c'è accordo unanime sui criteri di durata. Gli autori di Stati Uniti (17) ed Australia/Nuova Zelanda (18) considerano cronica la tosse quando la sua durata supera le 4 settimane mentre la *British Thoracic Society* (19) solo quando persiste per almeno 8 settimane e, d'altronde, anche in Europa non vi è unanime accordo. Tuttavia, numerose considerazioni supportano l'opportunità di considerare cronica solo la tosse che dura più di 4 settimane, per lo meno in età prescolare e quando la tosse è catarrale (20, 21).

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 (20, 22). Un recente studio dimostra che solo il 20% dei bambini con tosse cronica (>4 settimane) guarisce spontaneamente (23,24) e che nel restante 80% è documentabile una causa precisa e curabile. Alla luce di ciò gli autori concludono che in caso di tosse cronica va seriamente considerata l'opportunità di eseguire precocemente indagini diagnostiche approfondite.

Nonostante la definizione di tosse cronica sia ben definita e di comune impiego nella letteratura scientifica internazionale, suggeriamo di prediligere l'espressione "**tosse protratta**" a quella di tosse cronica, per lo meno nei colloqui con la famiglia. L'aggettivo "cronico" nella lingua italiana indica una condizione morbosa a lento decorso e, quindi, con scarsa tendenza a raggiungere l'esito, ossia la guarigione. Formulare e comunicare la diagnosi di "tosse cronica", pertanto, potrebbe dar luogo ad erronee interpretazioni da parte dei genitori, con un impatto pesante, quando, invece, è ben noto che nella maggiore parte dei casi si tratta di una patologia curabile e che non evolve verso la cronicizzazione. Comunque, in questo documento si continuerà ad usare il termine "tosse cronica" in quanto definizione unanimemente riconosciuta dalla letteratura internazionale.

È possibile distinguere nel bambino con tosse cronica una "tosse normale", una "tosse specifica" ed una "tosse aspecifica". Per quanto riguarda la **tosse "normale"** o "**prevedibile**" è stato dimostrato che in un bambino sano sono fisiologici 35-72 giorni/anno di tosse "normale" (25). Tuttavia, una corretta valutazione anamnestica di "tosse normale" non è sempre facile e richiede esperienza (26). Si parla di "**tosse specifica**" quando la tosse si associa a segni e sintomi caratteristici di una patologia respiratoria o sistemica.

Si parla invece di "**tosse aspecifica**" quando la tosse è isolata, unico sintomo evidente di una possibile patologia.

La nostra revisione focalizzerà l'attenzione sulle più comuni cause di tosse cronica in età pediatrica.

## **METODOLOGIE DELLA REVISIONE CRITICA DELLA LETTERATURA**

Per redigere il presente documento si è ritenuto opportuno effettuare una ricerca il più possibile esaustiva della migliore letteratura esistente nel campo della tosse cronica nell'infanzia e nell'adolescenza. Abbiamo esplorato:

- le due principali Banche Dati (BD) della letteratura biomedica, PubMed e Embase, per gli studi primari (studi osservazionali e sperimentali), per la letteratura secondaria (Revisioni sistematiche (RS) e linee guida basate sull'evidenza);
- il database di RS della *Cochrane Collaboration*;
- le principali Banche di Linee Guida presenti nel sito del Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze (27).

Dai registri di parole chiave contenuti in Embase (Emtree) e in PubMed (MeSH database) abbiamo scelto di utilizzare i seguenti termini per la ricerca: "*cough*", "*coughing*" e "*chronic*", affiancati di volta in volta, in stringhe di ricerca separate, ai termini chiave "*epidemiology*", "*prevalence*", "*incidence*", "*diagnosis*", "*therapy*" e "*prognosis*".

In PubMed abbiamo sfruttato sia la presenza della sequenza precostituita di parole "*chronic cough children*", sia lo strumento di indagine per specifiche aree cliniche denominato "Clinical Queries", tramite il quale è possibile esplorare in modo separato i campi dell'eziologia, della diagnosi, della prognosi e della terapia, oltre all'esistenza di eventuali "Clinical Prediction Guides". Non sono stati posti limiti temporali. Limiti fissi erano, invece, l'età (0-18 anni) e che gli studi fossero stati condotti su esseri umani.

Per gli studi di terapia abbiamo limitato la ricerca ai *trials* randomizzati controllati (RCT).

### **Linee Guida**

Le più rilevanti linee guida (LG) internazionali nel campo della tosse cronica dell'infanzia sono risultate quattro (17,19, 28,29). Si tratta di documenti importanti perché prodotti dai gruppi di ricerca di diversi continenti che negli ultimi due decenni si sono occupati molto approfondi-



ditamente di questo argomento. Nonostante ciò da un'analisi qualitativa, rivolta alle tre fondamentali caratteristiche (multidisciplinarietà, riproducibilità, *grading* delle evidenze) di cui una linea guida dovrebbe essere dotata, emergono giudizi non certo soddisfacenti: in tutte le quattro LG la multidisciplinarietà della ricerca delle evidenze è dubbia o assente; tutte sebbene si proclamino sistematiche risultano non riproducibili; manca, infine, una preciso *grading* delle raccomandazioni. Solo nelle LG della *British Thoracic Society* è presente, quantomeno, una chiara correlazione fra le singole raccomandazioni e le fonti di evidenza che le sostengono.

## DIAGNOSI DI TOSSE SPECIFICA E ALGORITMI DIAGNOSTICI

### *Diagnosi di tosse specifica*

Dalla ricerca bibliografica è emerso un solo lavoro di “diagnosi” propriamente detta in termini EBM. Si tratta di un lavoro australiano prospettico(30), condotto su una coorte di 100 bambini con età media di 2,8 anni che tossivano in modo significativo e persistente da più di 3 settimane. La qualità metodologica globale del *trial* è buona ma è importante considerare che la popolazione studiata aveva una sintomatologia di discreta severità, presentando una durata mediana della tosse di ben 6 mesi.

Gli autori individuavano la tosse catarrale come un buon indicatore di tosse da causa specifica (era questo lo scopo primario del lavoro). In realtà, con un rapporto di verosimiglianza (RV) appena superiore all'unità (1,29), questo parametro sembra dotato di performance diagnostica irrilevante, sia in popolazioni a rischio elevato di tosse specifica, come quella del lavoro australiano (30), sia in popolazioni a basso rischio, come quelle tipiche della pediatria territoriale.

La migliore predittività positiva risultava, come era forse intuitivo, riguardare l'emottisi e la dispnea cronica. Riguardo altri parametri clinici, il lavoro ha individuato altre indagini dotate di discreta predittività positiva per un'eziologia specifica come: l'esame obiettivo toracico (RV 2,4), le anomalie radiografiche “maggiori” (RV 2,92) e la spirometria, eseguita soltanto nei 32 bambini sopra i 6 anni di età (RV 2,33). Ed è proprio sulla base di questi ultimi risultati che il gruppo australiano ha in seguito raccomandato, nei suoi documenti di indirizzo, la radiografia del torace e la spirometria come le indagini di primo livello da eseguire nei bambini con tosse presente da più di 4 settimane.

### *Algoritmi diagnostico-eziologici*

I quattro studi più recenti, svolti in svariate realtà internazionali, hanno il pregio, rispetto a quelli sinora presi in rassegna, di essere *trial* prospettici condotti con l'intento “pragmatico” di applicare LG o algoritmi gestionali e diagnostici più o meno complicati, per il dettaglio dei quali rimandiamo ai lavori originali.

Il primo in ordine di tempo(23), pubblicato nel 2006, rappresenta la prosecuzione del sopracitato studio australiano (30): durante un periodo di 2 anni, 108 bambini con tosse cronica, di età media 2,8 anni, venivano sottoposti ad una sequenza standardizzata di indagini diagnostiche nella quale la radiografia del torace e la spirometria erano eseguite precocemente. Anche la broncoscopia e l'esame del liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL) entravano a far parte dell'iter diagnostico in tempi relativamente brevi.

Un secondo lavoro, turco, (31) svolto su 108 bambini (età media 8,4 anni), prevedeva l'applicazione delle raccomandazioni contenute nelle LG dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) (17). In questo studio venivano esclusi in partenza dall'algoritmo i bambini con sintomi che orientassero verso un tipo specifico di tosse.

In un terzo lavoro, prospettico, statunitense (32), della durata di 4 anni ma di numerosità piuttosto bassa, 40 bambini di età media 7,8 anni (con tosse da più di 8 settimane) seguivano un *work-up* piuttosto intenso e approfondito, tipico di un centro di terzo livello.

Infine, segnaliamo lo studio più recente in campo eziologico-diagnostico (24), condotto su una coorte decisamente più numerosa delle tre precedenti (346 bambini), proveniente da 6 centri australiani, cinque dei quali metropolitani ed uno solo rurale. I bambini, suddivisi in 4 fasce di età (0-2 anni, 2-6 anni, 6-12 anni e oltre 12 anni) nell'analisi dei risultati, erano gestiti secon-

do un algoritmo, simile a quello utilizzato dagli autori turchi, proveniente dalle LG dell'ACCP (17). La radiografia del torace e la spirometria venivano effettuate precocemente e la tosse cronica, in mancanza di specifici indicatori, sottoposta ad un trial diagnostico-terapeutico con corticosteroidi inalatori se non produttiva o con antibiotici se produttiva.

In tabella 1 riportiamo le prevalenze delle principali cause di tosse cronica riscontrate nei suddetti quattro *trials*.

**Tab. 1 Prevalenza (%) delle principali cause di tosse cronica**

**Bronchite batterica protratta (BBP), sindrome delle alte vie aeree (SAVA), reflusso gastroesofageo (RGE).**

| TRIALS                                    | BBP | Asma  | SAVA | RGE  | Bronchiectasie | Tracheo-Malacia | Tosse psicogena | Risoluzione spontanea | Altro |
|---|-----|-------|------|------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-------|
| Marchant, 2006 (28)<br>(età media 2,6 aa) | 40% | 4%    | 3%   | 3%   | 6%             |                 | 1%              | 22%                   | 21%   |
| Asilsoy, 2008 (29)<br>(età media 8,4 aa)  | 23% | 25%   | 20%  | 5%   | 3%             |                 | 4%              | 6%                    | 3%    |
| Khoshoo, 2009 (30)<br>(età media 7,8 aa)  |     | 13%   | 23%  | 28%  |                |                 | 10%             |                       | 25%   |
| Chang, 2012 (20)<br>(età media 4,5 aa)    | 41% | 15,8% | 1,4% | 2,3% | 9%             | 6,1%            | 4,3%            | 13,9%                 | 6,1%  |

Dalla loro seppur breve descrizione appare già evidente quanto siano eterogenei, soprattutto in merito alle definizioni di tosse cronica (4 o 8 settimane), alle età coinvolte, alla numerosità dei campioni, alla durata della tosse prima dell'arruolamento (16 settimane nello studio di Asilsoy (31) e in quello di Chang (24), 18 settimane in quello di Khoshoo (32), 6 mesi in quello di Marchant (30).

Inoltre, differenze emergono in merito alla qualità ed all'invasività delle procedure diagnostiche adottate, al *setting* nel quale gli studi si svolgevano, all'iniziale inclusione o esclusione dei bambini con segnali di allarme per tosse ad eziologia specifica (esclusi fin dall'inizio nel lavoro di Asilsoy).

## TOSSE ED INQUINAMENTO AMBIENTALE OUTDOOR E INDOOR

In letteratura medica numerose evidenze attestano che l'esposizione ad inquinanti ambientali, quali il fumo di sigaretta e gli inquinanti domestici (ad esempio biossido di azoto e particelle PM<sub>10</sub>), è associata ad un aumento della tosse. Nonostante ciò vi sono pochi lavori che dimostrano che l'allontanamento da questi fattori irritanti sia effettivamente utile (33).

Il fumo passivo (esposizione involontaria a fumo di sigaretta, *Environmental Tobacco Smoke* [ETS]) consiste nell'esposizione ambientale ad agenti tossici generati dalla combustione del tabacco. Il fumo passivo, al pari di quello attivo, è un complesso di oltre 4.000 sostanze chimiche sotto forma di particelle e di gas. Ricerche di chimica analitica hanno dimostrato che il fumo di tabacco attivo e passivo per il non fumatore contribuisce all'inquinamento degli ambienti chiusi apportando significative concentrazioni di nicotina, di irritanti, di tossici e di cancerogeni, tanto da risultare il principale inquinante, peraltro evitabile, degli ambienti chiusi.

Un recentissimo studio dimostra come l'esposizione a fumo passivo comprometta il riflesso della tosse, abbassandone la soglia in bambini sani (34).

Revisioni sistematiche e metanalisi di studi clinici ed epidemiologici evidenziano una stretta correlazione tra esposizione al fumo di tabacco, tosse e asma in età pediatrica (35,36).

Recentemente, inoltre, è stata introdotta la definizione di fumo di terza mano (residui tossici di fumo su vestiti e tessuti che vengono rilasciati nell'ambiente anche a sigarette spente). Lo studio di Jung et al. (37), che analizza una coorte di bambini sud-coreani, ha dimostrato come, sia il gruppo di bambini soggetti a fumo passivo di seconda mano (*Second-Hand Smoking* [SHS]) che quello di bambini soggetti a fumo passivo di terza mano (*Third-Hand Smoking* [THS]), siano affetti da tosse secca persistente in misura maggiore rispetto al gruppo controllo. Da segnalare come in adolescenti che sviluppano tosse cronica si debba sempre considerare la possibilità che siano fumatori attivi (38).

In un lavoro indiano del 2002, svolto su una popolazione di 2.275 bambini di 1-15 anni abitanti

in zone rurali, la tosse cronica-ricorrente è risultata essere presente nell'1,06% dei casi (39). In un lavoro cinese del 2010, su bambini che abitavano in 6 diverse aree urbane è stato rilevato un aumento di prevalenza della tosse cronica del 21-28% per ogni incremento inter-quartile della concentrazione di inquinanti atmosferici quali polveri totali sospese, NO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub> (40). Risultati molto recenti ma solo preliminari provengono da uno studio di prevalenza australiano (41), svolto su una coorte di bambini arruolati dopo un accesso in pronto soccorso presso un centro di terzo livello per malattia respiratoria acuta. Dopo 4 settimane dall'episodio il 20% dei bambini (1-14 anni di età) è risultato affetto da tosse cronica. Maggiore interesse per la realtà italiana ha invece lo studio SIDRIA-2 (42), svolto su 33.000 bambini e adolescenti di varie zone del Paese.

Questo studio ha dimostrato un incremento significativo della prevalenza della tosse e del catarro cronici: dal 2,2% in zone senza traffico al 3,2% in zone con traffico intenso; e inoltre, da zone con passaggio di camion quasi nullo (prevalenza 2,0%) a zone con passaggio frequente (2,9%) o continuo (3,9%). Non era significativo, invece, l'incremento di prevalenza della tosse cronica legato al solo traffico di automobili.

## LE CAUSE PIÙ FREQUENTI DI TOSSE CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA

### 1. La tosse post-infettiva

Sebbene la patogenesi della tosse post-infettiva sia ancora sconosciuta, le ipotesi più accreditate sostengono che la tosse sia legata ad una marcata compromissione dell'integrità epiteliale con diffusa infiammazione delle vie aeree superiori e/o inferiori (43) o sia conseguente a danni neurologici che coinvolgono il riflesso della tosse (44). Infatti, è stato dimostrato che la tosse può essere indotta da una maggiore risposta dei recettori della tosse (45), così come dall'alterazione della *clearance* muco-ciliare, dal lento ripristino dell'integrità epiteliale o dall'aumentata secrezione di muco (46). La tosse post-infettiva è tipicamente auto-limitantesi. Essa solitamente si risolve nel tempo (47) e si manifesta nella fase finale di risoluzione di un'infezione. In età pediatrica nella maggior parte dei casi 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, virus influenzali e parainfluenzali, Adenovirus) e batteri come *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella pertussis*. Per di più nei bambini è possibile la co-infezione da parte di più microrganismi e ciò può determinare un prolungamento del periodo di tosse parossistica (115). La tosse prolungata è un evento abbastanza comune dopo un'infezione da *Chlamydia pneumoniae* e da *Mycoplasma pneumoniae* ed alcuni autori riportano un'elevata incidenza di tosse protratta (21 giorni) in seguito a polmonite da *Chlamydia pneumoniae* (57%) e da *Mycoplasma pneumoniae* (28%) (43,48). Wang *et al.* hanno recentemente dimostrato che la durata della tosse nei bambini con sierologia positiva per *Mycoplasma pneumoniae* (mediana: 39 giorni, CI95%: 24-54) è significativamente più breve rispetto ai bambini con sierologia positiva per *Bordetella pertussis* (mediana: 118 giorni, CI95%: 82-154) (49).

*Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* svolgono un ruolo significativo nelle infezioni delle basse vie aeree del bambino acquisite in comunità, anche in età prescolare, in cui le manifestazioni cliniche possono essere differenti rispetto al bambino più grande (50,51). Almeno un terzo dei bambini inizialmente trattati per empiema continua a presentare tosse per 4 settimane, un quarto continua a tossire per 6 mesi e circa il 3% fino a 12 mesi. Ciò è da attribuire alla stimolazione dei recettori della tosse presenti anche a livello pleurico. Alcuni di questi pazienti con tosse prolungata dovuta alla malattia residua potrebbero beneficiare di un ciclo prolungato di antibiotici (1-4 settimane o più) dopo la dimissione (11, 52,53).

Occorre inoltre rammentare che, in alcuni casi, la tosse presenta caratteristiche particolari ed indicative di una specifica eziologia, come ad esempio la tosse parossistica associata ad urlo inspiratorio dell'infezione da *Bordetella pertussis*, cocco-bacillo Gram-negativo ad alta contagiosità ed affinità per la mucosa respiratoria umana, responsabile di numerosi casi di tosse cronica "specifica".

La pertosse nei bambini, soprattutto se non vaccinati, ha un decorso tipico. I sintomi possono essere severi al pari delle complicazioni (apnea, gravi polmoniti ed encefalopatia). La prognosi è particolarmente grave soprattutto al di sotto dei 6 mesi di età, quando il decorso dell'infezione può essere fatale (0,2% e 4% rispettivamente in paesi sviluppati ed in via di sviluppo) (54). La durata limitata dell'immunità (4-12 anni dopo vaccinazione, 7-20 anni in seguito ad infezione) rende il nucleo familiare la più frequente fonte di contagio di neonati o lattanti non ancora vaccinati (55,56) e suggerisce l'opportunità di vaccinare o rivaccinare per la pertosse tutti i membri della famiglia a contatto con il neonato (57).

Clinicamente la pertosse è definita come una tosse della durata di più di due settimane associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: attacchi di tosse convulsiva, urlo inspiratorio e vomito post-tussigeno senza altre cause apparenti (58). Il reperto toracico è spesso poco significativo per cui è proprio la tosse con le sue tipiche caratteristiche che deve indirizzare verso la diagnosi corretta. La durata della tosse pertussioide nei bambini (mediana 112 giorni, *range* 38-191 giorni) (59) è maggiore rispetto agli adulti (mediana 42 giorni, *range* 27-66 giorni) (60), nonché rispetto alla tosse post-infettiva da altri agenti batterici (*Mycoplasma p.*) o virali (61). I lattanti ed i bambini vaccinati possono presentare sintomi atipici: la fase catarrale può essere assente così come il tipico "urlo inspiratorio" (62,63). Sintomi precoci possono essere: difficoltà nell'alimentazione, tachipnea, cianosi ed agitazione dopo gli accessi di tosse (64-66). La diagnosi è prevalentemente basata sulla storia clinica. Gli accessi convulsivi di tosse rappresentano l'indicatore più sensibile, sia pure con bassa specificità, e devono indurre ad eseguire esami di laboratorio. Il potere diagnostico del sintomo aumenta quando gli accessi di tosse sono associati ad urlo inspiratorio o a vomito post-tussigeno (67). In questi casi la tosse pertussioide ha caratteristiche talmente tipiche che le indagini di laboratorio non sono necessarie per la diagnosi. Il trattamento antibiotico, se somministrato nei primi sette giorni dall'insorgenza dei sintomi, ne riduce la gravità e la durata. Qualora venga iniziato dopo la prima settimana, ha un ridotto impatto sulla durata dei sintomi ma induce una rapida eradicazione dell'infezione limitandone la trasmissione (68,69). La terapia con macrolidi (claritromicina, azitromicina, eritromicina) deve essere considerata di prima scelta mentre il cotrimossazolo può essere somministrato come seconda scelta qualora i macrolidi siano controindicati. La profilassi antibiotica dovrebbe essere presa in considerazione per i bambini più vulnerabili (lattanti non vaccinati o bambini con patologia cronica) in caso di contatto con soggetti infetti (69,70).

## 2. Bronchite batterica protratta

La BBP è stata recentemente identificata come una delle cause principali di tosse cronica nei bambini, caratterizzando maggiormente l'età prescolare (23,71).

La diagnosi è clinica (tabella 2) prevalentemente di esclusione e si basa sulla presenza di tosse catarrale persistente isolata che si risolve con terapia antibiotica adeguata e per la quale non s'identificano cause alternative (72-74).

La persistenza della sintomatologia intesa come assenza di periodi di completa remissione per almeno 4 settimane e la mancata risposta alla terapia topica steroidea e broncodilatatrice sono elementi fondamentali per la diagnosi differenziale con le altre cause di tosse cronica (17). La tosse da BBP, infatti, può essere anche notturna e presentarsi dopo sforzo simulando una crisi asmatica ma non migliora con la terapia broncodilatatrice (73).

La BBP non costituisce un'entità nosologica distinta quanto, piuttosto, una fase clinica che attraversano diverse malattie che hanno come denominatore comune la tosse cronica produttiva.



**Tab. 2 Profilo clinico della Bronchite batterica protratta**

| PROFILO CLINICO   |
|---|
| • Bambini di età <5 anni  |
| • Tosse catarrale   |
| • Segni e sintomi sistemici lievi o aspecifici<br>- Spesso attribuiti a disturbi del sonno e ad infezioni<br>- In genere migliorano prima della risoluzione della tosse sotto adeguato trattamento  |
| • Diagnosi erronea di asma (respiro sibilante)<br>- Mancata risposta alla terapia con broncodilatatori  |
| • Significativa morbilità e visite mediche multiple   |
| • Risoluzione dopo un prolungato ciclo di idonea terapia antibiotica<br>- Un trattamento antibiotico di 5-7 giorni è insufficiente, associandosi spesso a ricadute della tosse entro 2-3 giorni oppure a riduzione della tosse senza sua completa risoluzione |

Le specie microbiche ad oggi ritenute responsabili della BBP sono prevalentemente: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* acapsulato e *Moraxella catarrhalis* (20,75,76). Questi microorganismi patogeni sembrerebbero associarsi a formare un film polimicrobico, “biofilm”, in cui si replicano lentamente e sono protetti dalle difese dell’ospite e dalla terapia antibiotica. La sintomatologia risultante è quindi persistente, con riacutizzazioni che insorgono non appena uno dei delicati equilibri tra ospite e biofilm si altera (77). Questo può avvenire a causa di infezioni virali che alterano la clearance muco-ciliare; immaturità anatomica o immunologica; malacia di trachea o laringe, che favoriscono il passaggio dei germi dall’ipofaringe (78-85).

In merito all’influenza del vaccino antipneumococcico (7- o 13-valente) sulla colonizzazione da *Streptococcus Pneumoniae*, gli studi effettuati finora dimostrano come sia molto più difficile isolare questo germe sul BAL dei bambini immunizzati ma i dati non sono ancora sufficienti per identificare una vera relazione di causa-effetto (79).

La terapia della BBP si basa sull’uso prolungato di antibiotici.

I primi studi effettuati in proposito hanno adottato una durata di trattamento da due settimane a diversi mesi (31,72). Marchant *et al.* in un recente studio randomizzato controllato hanno osservato un netto miglioramento in un numero significativo di pazienti con BBP trattati per due settimane con amoxicillina/clavulanato in due somministrazioni giornaliere (22,5 mg/kg/dose) (86). I dati in proposito sono comunque ancora insufficienti e la scelta dell’antibiotico, considerando la durata del trattamento ed il conseguente rischio di resistenze, andrebbe sicuramente effettuata in base alle condizioni socio-economiche ed ambientali del paese a cui si fa riferimento per evitare l’uso inappropriato di antibiotici e l’inefficacia del trattamento.

L’importanza di individuare e standardizzare una terapia adeguata ed una strategia di prevenzione efficace deriva altresì dal rischio di incorrere nei possibili esiti a distanza cui la BBP se non trattata può portare (danni strutturali delle vie aeree ed in alcuni casi bronchiectasie, BPCO) (72,74,87-88).

D’altronde l’obiettivo è difficile da realizzare per l’elevato rischio di diagnosi errate (immunodeficienze, malacie, etc.) per cui la gestione della BBP dipende, soprattutto, dalla capacità diagnostica e dalle possibilità economico-strumentali del centro a cui si fa riferimento.

### 3. Bronchiectasie

Come è noto si definisce bronchiectasia una dilatazione permanente dei bronchi con distruzione della componente elastica e muscolare della parete. Il *gold standard* per la diagnosi risiede nella tomografia computerizzata (90).

La tosse cronica catarrale ne rappresenta il sintomo cardine ed indica la presenza di abbondante quantità di muco nelle vie respiratorie. La tosse è presente soprattutto al risveglio e durante lo sforzo fisico anche nei periodi di pieno benessere clinico.

Si accentua in corso di infezione respiratoria e tende a persistere tra gli episodi di flogosi (91,92). Dopo un adeguato trattamento antibiotico, spesso la tosse tende temporaneamente a risolversi. In una revisione retrospettiva comprendente 136 bambini non fibro-cistici con bronchiectasie (mediana 12,1 anni, 3,1-18,1 anni) i sintomi principali che hanno determinato l’invio al centro di riferimento di terzo livello sono state: le infezioni polmonari ricorrenti (77%), la tosse cro-

nica (35%), il respiro sibilante ricorrente (10%) ed il RGE (8%) (93). Il restante 16% dei casi comprendeva la rinite persistente sin dal periodo neonatale, l'otite media ricorrente, lo scarso accrescimento, la ridotta tolleranza all'esercizio fisico.

Nel 67% dei casi la causa è stata identificata in immunodeficienze, sindrome da inalazione o discinesia ciliare primitiva (DCP), ed ha consentito di iniziare un trattamento specifico nel 56% dei casi.

Il sospetto di bronchiectasie deve essere posto, dunque, in caso di tosse:

- a) cronica (>8 settimane) catarrale che persiste nella fase intercritica;
- b) infezioni polmonari ricorrenti;
- c) incompleta risoluzione dei sintomi anche dopo 4 settimane di terapia antibiotica;
- d) asma scarsamente controllata dal trattamento;
- e) persistenza di segni fisici o alterazioni radiologiche dopo un episodio acuto di infezione documentata delle basse vie aeree (tabella 3).

**Tab. 3 Profilo clinico delle Bronchiectasie**

| PROFILO CLINICO   |
|---|
| • Bambini con tosse cronica catarrale/produttiva, soprattutto tra infezioni virali intercorrenti e di durata $\geq 8$ settimane |
| • Bambini con tosse cronica catarrale/produttiva che non si risolve dopo 4 settimane di idonea terapia antibiotica orale        |
| • Asma non controllato dal trattamento  |
| • Incompleta risoluzione di una grave polmonite o polmoniti ricorrenti  |
| • Quadro simile alla pertosse ma che si protrae oltre 6 mesi  |
| • Segni fisici persistenti e senza causa riconosciuta, in particolare, rantoli persistenti all'auscultazione toracica           |
| • Sintomi respiratori in bambini con disturbi strutturali o funzionali dell'esofago e delle vie respiratorie superiori          |

L'emottisi è una evenienza possibile ma rara in età pediatrica. I segni obiettivi osservati in bambini con bronchiectasie possono essere scarsi o addirittura assenti, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia (90).

Un attento esame clinico comprende la valutazione dei percentili di crescita, delle caratteristiche predisponenti (ad esempio aspirazione nei bambini con grave paralisi cerebrale), della eventuale presenza di infezione suppurativa del naso, orecchio medio, seni paranasali e della destrocardia (come nella discinesia ciliare primitiva). La deformità della parete toracica, espressione di iperinsufflazione polmonare, e l'ippocratismo digitale, possono presentarsi nelle fasi più avanzate della malattia. All'auscultazione del torace si possono apprezzare rumori umidi, sibili espiratori localizzati (ad esempio un corpo estraneo) e crepitii generalizzati persistenti (90,94).

Le riacutizzazioni sono caratterizzate da un peggioramento della sintomatologia: incremento della frequenza della tosse, aumento del volume e/o modifiche della viscosità e/o dell'aspetto dell'espettorato, talora febbre, respiro sibilante, dispnea e raramente emottisi. Utile è la ricerca nell'espettorato di possibili germi patogeni delle vie aeree inferiori. Nei bambini che non sono in grado di espettorare - come, ad esempio, i bambini più piccoli - l'esame può essere eseguito impiegando, quale surrogato, l'aspirato faringeo. Inoltre, sul liquido di lavaggio bronco-alveolare, prelevato in corso di fibrobroncoscopia, è possibile non solo eseguire indagini microbiologiche ma anche lo studio della cellularità e dei mediatori. Gli agenti batterici più comunemente isolati sono *H. influenzae non tipizzabile*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Moraxella catarrhalis* (92). La colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* è associata alle forme più severe di bronchiectasie e ad una prognosi peggiore (95). Circa il 30-40% dei campioni di espettorato ed il 30% dei campioni di BAL non mostrano alcuna crescita di patogeni.

Gli obiettivi del trattamento delle bronchiectasie nella popolazione pediatrica sono: il controllo dei sintomi, la riduzione delle esacerbazioni, il miglioramento della qualità di vita, la prevenzione della progressione del danno polmonare ed un normale accrescimento (92,94). Il management delle bronchiectasie è basato sulla fisioterapia respiratoria, sulla terapia farmacologica e sulla gestione delle riacutizzazioni (92). In particolare, sono incoraggianti i dati relativi al trattamento protratto e profilattico con azitromicina che, in virtù di capacità antiin-

fiammatorie e immunomodulatorie, oltre che antibiotiche, si è dimostrato in grado di ridurre significativamente il tasso di esacerbazioni ed il declino della funzionalità polmonare (96) pur gravato da rischi di resistenza batterica all'azitromicina, cardiotoxicità e ototossicità. Sono comunque necessari ulteriori studi randomizzati e controllati, alcuni in corso (97, 98), per definire l'agente ottimale, la dose, la durata del trattamento, i pazienti che possono trarne beneficio e la sicurezza a lungo termine.

In questi pazienti si raccomanda un *follow-up* multidisciplinare che comprende la pulsossimetria, le prove di funzionalità respiratoria, la valutazione del numero e della gravità delle riacutizzazioni, dell'aderenza alla terapia, periodiche analisi microbiologiche delle secrezioni e la gestione di complicanze e comorbidità. I soggetti con bronchiectasie di solito presentano ostruzione delle vie aeree da lieve a moderata che, nel corso del tempo, tende progressivamente a peggiorare e che, associandosi ad un'alta incidenza di iperreattività bronchiale, contribuisce ad aggravare il quadro clinico. Il RGE può coesistere e deve essere adeguatamente controllato. Altre conseguenze a lungo termine o comorbidità associate comprendono: l'osteopenia, la scoliosi, le disfunzioni cardiache, la patologia suppurativa dell'orecchio ed i disturbi respiratori nel sonno. Questi ultimi contribuiscono ad alterare la qualità di vita e a peggiorare il deficit auxologico e possono interferire negativamente sullo sviluppo emozionale e cognitivo del bambino.

#### 4. *Tracheobroncomalacia*

Le armoniche del suono della tosse sono fisiologicamente prodotte dalla laringe. Si generano dall'apertura improvvisa delle corde vocali che consente l'emissione esplosiva dell'aria contenuta nelle basse vie aeree, compressa con la manovra di Valsalva dopo una profonda inspirazione. Essendo prodotto da un solo organo "musicale", la laringe, il suono è composto da armoniche simili tra loro per frequenza e viene, quindi, avvertito come un suono monotonale. Vi sono, invece, alcuni pazienti che, oltre ai normali colpi di tosse, riescono a produrre anche un altro tipo di suono a timbro molto rude, abbaiente (*barking cough*, in inglese), in cui l'udito riconosce anche la presenza di altre armoniche, differenti da quelle di origine laringea, in quanto generate a livello della parete delle basse vie. Questo tipo di tosse viene così riconosciuto dall'orecchio umano come bitonale. Generalmente è la parete tracheale che genera questo suono qualora siano presenti zone di malacia, ovvero tratti della parete in cui gli anelli cartilaginei non sono ben rappresentati (malacia primaria) oppure in cui gli anelli pur essendo presenti sono compressi dall'esterno, generalmente dai vasi che decorrono nel mediastino (malacia secondaria) (99). La compressione estrinseca, il più delle volte pulsante perché attuata da un vaso arterioso anomalo (generalmente arco aortico o tronchi sovra aortici), può essere tale da interferire con il normale sviluppo degli anelli cartilaginei. Il conflitto spaziale tra vaso arterioso e parete della via aerea, oltre a restringere direttamente il lume tracheale, può così causare nel tempo anche una vera malacia secondaria della parete, che sarà tanto più grave quanto più spiccata sarà la compressione.

La parete tracheale nella sua porzione malacica tende così a collassare, a maggior ragione se è compressa esternamente da un vaso, e a vibrare, generando armoniche sonore al passaggio esplosivo del flusso d'aria quando si apre la glottide (100).

La compressione della via aerea, con la conseguente malacia, può scatenare la tosse, che, qualora si associno stimoli anche banali, come un semplice raffreddore o bronchite, può accentuarsi divenendo continua. Infatti, la compressione/malacia agisce come stimolo irritativo che amplifica e tende a far persistere più a lungo lo stimolo tussigeno, rappresentato per lo più da un'infezione.

La clinica di questi pazienti è caratterizzata da periodi tussigeni molto più intensi e prolungati rispetto ai pazienti senza malacia tracheale (101,102).

Le pareti dei bronchi principali o lobari, anche se malaciche, non subiscono, invece, il passaggio di un flusso aereo sufficientemente esplosivo da generare suono e la loro malacia in questi casi non si manifesta con tosse bitonale ma, piuttosto, con ristagno di secrezioni. Ciò si spiega perché a livello della compressione sulla via aerea o del tratto malacico la tendenza al collasso delle pareti bronchiali tende ad ostacolare il drenaggio delle secrezioni con conseguente dimi-

nuzione dell'efficacia della *clearance* muco-ciliare. Clinicamente questo si traduce in infezioni respiratorie ricorrenti che spesso tendono a localizzarsi nella sede del polmone che afferrisce al tratto di bronco malacico (100,103). Altri segni clinici possono accompagnarsi alla tosse, in parte riconducibili alle suddette infezioni, in parte alle condizioni che sottendono la tracheo-broncomalacia stessa (tabella 4).

**Tab.4 Profilo clinico della Tracheobroncomalacia**

| PROFILO CLINICO   |
|---|
| • Tosse con caratteristiche patognomoniche, bitonale  |
| • Rischio 2 volte aumentato di patologie respiratorie   |
| • Quadro clinico grave all'esordio nel 66% dei casi   |
| • Rischio 7 volte aumentato di tosse disturbante pressoché continua durante le prime 2 settimane di malattia  |
| • Tendenza ad avere un più lento recupero dalla malattia  |
| • Altri segni clinici che possono accompagnarsi alla tosse: <ul style="list-style-type: none"> <li>- stridore;</li> <li>- distress respiratorio;</li> <li>- <i>wheezing</i>;</li> <li>- cianosi;</li> <li>- bradicardia;</li> <li>- tachiaritmia;</li> <li>- prolungamento dell'espriro;</li> <li>- apnea riflessa;</li> <li>- arresto cardio-respiratorio;</li> <li>- arresto della crescita.</li> </ul> |

Se si ha il sospetto clinico di una malacia/compressione tracheale ed il paziente è collaborante, ovvero generalmente in età scolare, l'esecuzione di una buona spirometria può aiutare nella diagnosi, in quanto la zona di compressione tracheale/malacia agisce limitando il flusso espiratorio massimo. Nella tracheomalacia primitiva la compressione dinamica nella fase espiratoria è variabile; è, invece, fissa nel caso di una compressione estrinseca serrata da vaso anomalo. Quest'ostacolo fisso dà segno di sé nella fase espiratoria della curva flusso/volume, sia diminuendo il picco espiratorio, sia generando un *plateau* del flusso espiratorio dopo il picco di flusso e la curva assume così una morfologia patognomonica, di per sé diagnostica (vedi di seguito, Spirometria).

La conferma della diagnosi si può poi ottenere con due metodiche distinte e complementari tra loro. Con l'esame endoscopico si prende visione diretta delle vie aeree centrali e si verifica la presenza della compressione estrinseca pulsante, il suo grado e l'eventuale malacia di parete. Il limite della tracheobroncoscopia è quello di non permettere naturalmente la visione oltre la parete delle vie aeree (103).

La seconda metodica è radiologica (vedi di seguito, *Imaging*): l'angio-TC del torace con mezzo di contrasto che evidenzia sia il lume delle vie aeree centrali sia l'arco aortico che i tronchi sovraortici e l'eventuale conflitto spaziale tra vie aeree e vasi arteriosi. I limiti dell'angio-TC sono rappresentati dalle radiazioni che vengono somministrate e dall'impossibilità di verificare la presenza o meno di vera malacia di parete a livello della compressione (104,105). Anche l'angio-RMN è molto utile perché permette una ricostruzione tridimensionale dei vasi e delle vie tracheobronchiali. Si è invece dimostrata meno utile l'endoscopia virtuale. Nei vari centri di pneumologia pediatrica, la possibilità e la facilità di esecuzione o meno di un'endoscopia delle vie aeree, fa sì che da centro a centro si possa privilegiare la prima o la seconda metodica nel processo diagnostico.

La terapia in primo luogo deve essere volta alla cura delle patologie che possono interagire con la malacia tracheale nello scatenare e nel perpetuare gli accessi tussigeni. Si dovranno quindi curare le infezioni delle alte e basse vie aeree, la concomitante presenza di uno stato d'iperattività bronchiale e gli eventuali eventi di RGE. Se la terapia medica non ottiene un effetto clinico soddisfacente e, soprattutto nei casi in cui la compressione sulla via aerea sia rilevante e/o comporti un restringimento del lume significativo (intorno al 50%), si deve pensare al trattamento chirurgico (106).



L'allontanamento del vaso arterioso pulsante dalla parete tracheale, favorirà inoltre nel tempo l'evoluzione migliorativa della malacia, che con la crescita del paziente tenderà a diventare clinicamente meno importante.

### 5. Inalazione di un corpo estraneo

L'inalazione di un corpo estraneo nelle vie aeree rappresenta uno degli incidenti domestici più frequenti in età pediatrica e normalmente colpisce bambini tra 0 e 4 anni di età, più frequentemente di sesso maschile. Questi dati vengono attribuiti al fatto che i bambini fino ai quattro anni hanno ancora una dentatura incompleta (mancanza dei molari) e che i maschi, normalmente, sono più attivi delle femmine. Inoltre, è frequente in questa fascia d'età una scarsa capacità di masticare bene il cibo a causa dell'immaturità della coordinazione della deglutizione, assieme alla tendenza ad essere facilmente distratti o ipercinetici durante il pasto. I corpi estranei più frequentemente inalati sono quelli vegetali, che oltretutto possono dar luogo a maggiori complicanze se non rapidamente individuati. Dalla revisione della letteratura scientifica emerge che nei paesi ad alto reddito, tra i corpi estranei di natura biologica, le noccioline sono la causa nel 40% dei casi ed i semi nel 20%. Tra i corpi estranei di natura inorganica, invece, la maggior parte dei casi è da attribuire ai magneti, seguiti da pezzi di giocattoli e batterie (107).

La diagnosi di corpo estraneo inalato può essere difficile anche nei pazienti che hanno una storia di soffocamento seguito da tosse. Nel caso in cui la storia clinica è negativa bisogna sempre sospettare l'inalazione di un corpo estraneo quando i sintomi compaiono improvvisamente in un bambino precedentemente sano.

La caratteristica clinica fondamentale per la diagnosi è la cosiddetta "sindrome da penetrazione", che corrisponde ai riflessi di difesa delle vie respiratorie (tosse espulsiva e spasmo laringeo) in risposta alla penetrazione di un corpo estraneo. Sebbene la sindrome da penetrazione sia costituita da segni di asfissia con cianosi associata a tosse, può essere clinicamente silente nel 12-25% dei casi.

I sintomi possono variare considerevolmente in relazione alla posizione del corpo estraneo nelle vie aeree.

Quando il corpo estraneo è intrappolato nella laringe o in trachea, la diagnosi viene immediatamente suggerita dalla presenza di *distress* respiratorio e di stridore.

Nella grande maggioranza dei casi, tuttavia, il corpo estraneo è di dimensioni tali da migrare nei bronchi ed i segni clinici possono essere meno evidenti e costanti.

Numerosi lavori hanno dimostrato che la tosse non è sempre presente e che, quindi, non ha un'alta sensibilità ed un alto valore predittivo negativo nella diagnosi. In uno studio multicentrico su 82 pazienti in cui è stata eseguita una broncoscopia nel sospetto di una inalazione di un corpo estraneo, è stato evidenziato che la tosse persistente come sintomo singolo era presente nel 75,7% dei soggetti ed aveva una sensibilità del 75,7%, con un VPN del 26% ed una specificità del 50% con un VPP dell'89,8% (107).

Quando si valuta la tosse nel sospetto dell'inalazione di un corpo estraneo è importante un'accurata anamnesi tesa a valutare come la tosse sia iniziata e quali siano le sue caratteristiche. Quando il bambino ha inalato un corpo estraneo, generalmente la tosse inizia improvvisamente senza alcun sintomo di accompagnamento e ha spesso un timbro che può essere caratteristico. Sicuramente la diagnosi di inalazione di corpo estraneo è facilitata quando oltre alla tosse sono presenti anche altri sintomi respiratori.

Infatti, la tosse, associata a segni di ridotta penetrazione d'aria e a sibili localizzati, ha una specificità del 91,7% ed un valore predittivo positivo dell'89,8% (108). Il ritardo nella diagnosi in genere può essere correlato ad un evento di aspirazione inosservata o alla mancanza di consapevolezza del medico e può avere conseguenze gravi come la tosse cronica, le polmoniti ricorrenti e, in alcuni casi, lo sviluppo di bronchiectasie (109).

Nel sospetto di inalazione di un corpo estraneo la fibrobroncoscopia è l'esame diagnostico di prima scelta, mentre la rimozione deve essere eseguita con il broncoscopio rigido o in qualche caso anche con il flessibile (110).

## 6. Malattia da reflusso gastroesofageo

Nell'adulto la malattia del reflusso gastroesofageo (MRGE) è stata indicata tra le tre principali cause di tosse cronica insieme all'asma e alla sindrome delle vie aeree superiori (111).

Nel bambino, invece, la relazione tra MRGE e tosse è un argomento molto controverso. Uno studio condotto su 1037 bambini, seguiti per asma fino ai 26 anni, ha dimostrato un'associazione tra sintomi da RGE e tosse notturna (OR: 4,3; CI 95%: 2,1-8,7) solo nei soggetti con esordio d'asma nell'adolescenza (112). In uno studio longitudinale su pazienti con tosse cronica, su 52 pazienti con tosse secca in 5 pazienti, circa il 10%, è stata diagnosticata la MRGE, seppur mediante scintigrafia gastroesofagea, che non è considerato l'esame "gold standard" (31).

La presentazione clinica della MRGE è variabile. È stata valutata la prevalenza dei sintomi, inclusi quelli respiratori, in funzione dell'età ma i dati in merito non sono univoci (113, 114).

In uno studio su 90 bambini ed adolescenti con MRGE, la tosse era, insieme a rigurgito/vomito e dolore addominale, tra i sintomi più frequentemente riportati, addirittura il più frequente nei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni (114). In uno studio retrospettivo condotto su 112 pazienti (età compresa tra 2,5 mesi e 13,8 anni) affetti da MRGE e sintomi respiratori (tosse persistente e/o notturna, *wheezing*/asma, infezioni ricorrenti delle vie respiratorie ed apnee) la tosse era il sintomo più frequente (circa 70-80% dei casi) indipendentemente dall'età, mentre l'età <2 anni ed i reflussi debolmente acidi erano rispettivamente identificati come fattori di rischio indipendenti per apnea ed infezioni respiratorie ricorrenti (113).

È stato ipotizzato che il RGE possa causare tosse cronica e viceversa che la tosse possa scatenare RGE, ma ad oggi gli studi non lo hanno dimostrato ed, anzi, il nesso di causalità rimane dubbio (115, 116).

Negli adolescenti così come negli adulti, la valutazione clinica, tramite raccolta anamnestica ed esame obiettivo, può essere sufficiente per diagnosticare la MRGE in presenza di sintomi tipici (117). Gli studi di motilità esofagea e la radiografia esofago-stomaco-duodeno non sono esami utili per la diagnosi di MRGE ma possono servire ad escludere altre patologie nella diagnosi differenziale (117,118). La pH-metria attraverso l'indice di reflusso (IR) è considerata il *gold standard* per la diagnosi di MRGE, tuttavia tale indice non correla in età pediatrica strettamente con la gravità dei sintomi e le complicazioni da MRGE (117). L'introduzione della pH-impedenziometria (pH-MII) ha permesso di identificare anche i reflussi debolmente acidi e non acidi e studiarne le possibili associazioni tra MRGE e sintomi respiratori. In particolare, uno studio ha mostrato come il 60% dei bambini di età inferiore a 2 anni sottoposti a pH-MII per tosse presentasse episodi di tosse associati a RGE debolmente acidi (119). Il limite della pH-MII è l'assenza al momento di parametri standardizzati per l'età pediatrica.

Vi sono poche evidenze a favore dell'uso di terapie per MRGE in soggetti con tosse cronica.

Una revisione della *Cochrane* ha concluso che gli inibitori di pompa protonica non andrebbero prescritti in soggetti in età pediatrica con tosse cronica (120).

La loro efficacia, anche negli adulti, è risultata inconsistente o comunque variabile (120). D'altronde occorre considerare che molti reflussi non sono acidi e, quindi, è da attendersi un mancato effetto di tali farmaci in queste circostanze.

Il reflusso laringofaringeo (LPR) continua ad essere un'entità nosologica con molti interrogativi irrisolti. Sebbene sia stato chiamato in causa in svariate malattie pediatriche (scarsa crescita, laringomalacia, tosse cronica, raucedine, aspirazione), gli studi sono insufficienti (121). Nonostante le similitudini con il RGE, l'LPR è più difficile da diagnosticare in modo accurato. Sono necessari alto sospetto clinico associato a consultazione otorinolaringoiatrica per una diagnosi precisa.

## 7. Asma bronchiale ed infiammazione eosinofilica

L'asma è un processo flogistico a carico delle vie aeree caratterizzato da ostruzione bronchiale reversibile ed è considerata una delle cause più frequenti di tosse secca (tabella 1). La tosse, uno dei principali sintomi nella fase di riacutizzazione della malattia è classicamente secca, spesso si accentua di notte o nelle prime ore del mattino e dopo sforzo fisico (122,123).

La diagnosi di asma è piuttosto semplice quando alla tosse si associano sibili espiratori e dispnea. Ben diversa è la situazione in presenza di tosse isolata. Quest'ultima di per sé non è

indicativa di asma (124), sebbene l'asma possa presentarsi con tosse isolata (il sibilo può non essere rilevato dai genitori o non essere evidente al momento della visita clinica) (124) ed in letteratura venga descritta - anche in età pediatrica- una condizione di tosse persistente in assenza di broncospasmo, definita "tosse variante dell'asma" (*cough variant asthma*, CVA). Quest'ultima si caratterizza sotto il profilo clinico per il riscontro di spirometria e radiografia del torace normali, iperreattività bronchiale al test alla metacolina, rapida risposta della tosse al trattamento con broncodilatatori, aumentati livelli di ossido nitrico esalato, presenza di eosinofili nell'espettorato (tabella 5) (125-128).

Il rapporto tra tosse e gravità dell'asma bronchiale è complesso e ancora non completamente definito (129). Ad ogni modo, è chiaro, oggi, che non esiste una relazione tra gravità della tosse e calibro dei bronchi (ostruzione bronchiale) (129,130) **né tra gravità della tosse e soglia di sensibilità dei recettori della tosse** (130,131).

La fisiopatologia della tosse nel bambino asmatico è correlata molto probabilmente alla disidratazione e/o alla flogosi della mucosa delle vie aeree (129).

**Tab 5. Tosse nell'asma e nell'infiammazione eosinoflica**

| Sintomi  | Asma                 | Tosse variante asma  | Bronchite Eosinofila |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| Iper-reattività (sensibilità) delle vie aeree                                | Si                   | Si<br>Meno sensibile | No                   |
| Sensibilità dei recettori della tosse (test di inalazione con Capsaicina c5) | Normale              | Normale/Incrementata | Incrementata         |
| Eosinofili nell'espettorato  | Normali/Incrementati | Normali/Incrementati | Incrementati         |
| Risposta a broncodilatatore  | Si                   | Si                   | No                   |
| Risposta ai corticosteroidi inalatori  | Si                   | Si                   | Si                   |
| Effetto broncoprotettivo dell' inspirazione profonda                         | No                   | No                   | Si                   |

Tabella modificata da Lougheed et al (128).

Il raggrinzimento cellulare indotto dalla disidratazione provoca una complessa risposta compensatoria al momento della riespansione, cosicché le cellule vengono stimulate a rilasciare vari mediatori chimici (129).

Secondo il modello proposto da Chang *et al.* in bambini asmatici un fattore scatenante può indurre flogosi delle vie aeree che, in presenza di iperreattività delle vie aeree, si esprime con sibilo e dispnea. Di questi bambini asmatici solo alcuni presentano anche tosse tra i sintomi, ossia quelli con aumentata sensibilità dei recettori della tosse durante le riacutizzazioni della patologia (131). In soggetti non asmatici, viceversa, l'ipersensibilità dei recettori della tosse potrebbe essere responsabile di tosse isolata. Alcuni di questi bambini presentano iperreattività durante gli episodi tussivi. Alcuni di loro potrebbero sviluppare asma classica o asma con tosse quale sintomo predominante (132, 133). È stato anche ipotizzato che bambini con tosse variante asma siano un sottogruppo di soggetti asmatici con una soglia di *wheezing* più alta (132, 133). La terapia della tosse nei bambini asmatici, secondo le linee guida, prevede l'educazione, il *self-management* e l'uso di beta<sub>2</sub>-agonisti e corticosteroidi per via inalatoria e, nei casi più gravi di asma allergico persistente verso almeno un aero-allergene perenne, anche l'uso di anticorpo monoclonale anti-IgE (134). Inoltre, è necessario un buon controllo ambientale (riduzione dell'esposizione ad allergeni incriminati, eliminazione di fumo di tabacco, e, quando possibile, degli altri inquinanti atmosferici) (134, 135). Nei bambini con "tosse variante dell'asma" il trattamento di prima scelta è rappresentato dai corticosteroidi inalatori (136,137).

Un corretto inquadramento diagnostico è importante. Classificando acriticamente come asmatica una tosse isolata, si incorre nel rischio di sovrastimare la diagnosi di asma (o tosse variante asma) e quindi di sovraprescrivere farmaci antiasmatici (138).

Può indirizzare verso un'ipotesi di asma o tosse variante asma l'esclusione di altre ipotesi diagnostiche, la risposta a farmaci broncodilatatori e la ricaduta alla sospensione del trattamento antiasmatico.

#### 8. Rinosinusite (sindrome delle vie aeree superiori)

La tosse è ritenuta uno dei sintomi più frequenti di rinosinusite acuta batterica (RSAB) nel bambino (139-141). Infatti, nel bambino, le più comuni manifestazioni di RSAB sono la tosse (80%), la rinorrea (76%) e la febbre (63%)(140). Le LG sulla sinusite dell'*American Academy of Pediatrics* indicano come criteri di sospetto per RSAB la presenza, nel contesto di un processo infiammatorio a carico delle alte vie aeree, di sintomi persistenti per più di 10 giorni quali tosse diurna, rinorrea o entrambe, ovvero la ricomparsa o il peggioramento di tali sintomi dopo un iniziale periodo di miglioramento (141). La rinosinusite cronica (RSC), definita dalla presenza di sintomi per un periodo di più di 12 settimane, va sospettata nei casi in cui le manifestazioni di sinusite (tabella 6) -inclusa la tosse- durino più di 4-8 settimane (142). Essa, inoltre, sembra essere più frequente nei soggetti atopici (143).

**Tab. 6 Profilo clinico della Rino-sinusite cronica**

| PROFILO CLINICO  |
|--|
| • Esordio della sintomatologia a seguito di un raffreddore di lunga durata   |
| • Tosse diurna, spesso catarrale, solitamente nelle ore notturne e al risveglio  |
| • Rinorrea muco-purulenta, mono- o bilaterale  |
| • Ostruzione nasale, solitamente monolaterale  |
| • Sensazione di catarro in gola, con necessità di schiarirsi la voce   |
| • Scolo mucoso in retrofaringe all'ispezione   |
| • Risoluzione della sintomatologia dopo un ciclo di terapia topica nasale e/o antibiotica della durata di 10-14 giorni |

La rinosinusite può produrre tosse o a causa della rinorrea posteriore di secrezioni di provenienza paranasale nelle vie aeree inferiori, con stimolazione di terminazioni nervose tussigene laringee o bronchiali, o a causa dell'irritazione dei recettori ipofaringei della tosse (144). Tuttavia, alcuni autori hanno ipotizzato che tanto la tosse quanto le secrezioni nasali siano espressione di un'unica patologia e che riconoscano un'eziologia comune piuttosto che avere un rapporto di causa-effetto (17,144). Studi con radionuclidi hanno, infatti, messo in discussione la possibilità che secrezioni provenienti dalle vie aeree superiori stimolino la tosse depositandosi nelle vie aeree inferiori (145) e, d'altra parte, è stato anche enfatizzato come la rinorrea posteriore possa avvenire in assenza di tosse (144). È stata altresì descritta una iperreattività delle vie aeree extra-toraciche in bambini con tosse cronica (146). Dal momento che sia l'iperreattività bronchiale extratoracica che l'iperreattività bronchiale sono fortemente associate con la presenza di faringite clinica, è stato ipotizzato che l'iperreattività bronchiale, nei pazienti con sinusite, potrebbe essere sostenuta dal riflesso faringo-bronchiale, innescato dall'infiammazione faringea (147).

Ad ogni modo il nesso di causalità tra sinusite e tosse cronica nel bambino resta ampiamente dibattuto. Alcune LG internazionali, pur sostenendo l'ipotesi che l'*Upper Airway Cough Syndrome* (termine che ha più recentemente sostituito quello di "sindrome da rinorrea posteriore" o "*post-nasal drip*", risultando comunque comprensivo di altre patologie infiammatorie delle vie aeree superiori) possa rappresentare una causa di tosse cronica, la ritengono un fattore correlato più facilmente dimostrabile nell'adulto che nel bambino (17,19). Altre LG omettono addirittura di riportare la rinosinusite tra le cause principali di tosse cronica in età pediatrica (29) oppure sconsigliano di sottoporre il bambino con tosse cronica ad indagini radiografiche per sinusite (73). Uno studio prospettico australiano ha, infatti, riportato l'*Upper Airway Cough Syndrome* come causa principale di tosse cronica in soli 3 pazienti (2,7%) su 108 bambini arruolati (23). Altri autori, applicando l'algoritmo diagnostico sulla tosse proposto dalle LG americane, hanno riportato l'*Upper Airway Cough Syndrome* come causa di tosse cronica nel 20,3% dei bambini studiati (31).



In conclusione, il rapporto tra patologia infiammatoria dei seni paranasali e tosse cronica resta ancora controverso per la mancanza in letteratura di dati sufficienti e concordi, per lo meno in età pediatrica.

### 9. La tosse psicogena

È una tosse cronica, tipicamente secca. Si caratterizza per il timbro metallico e per gli accessi, che si presentano solo quando il bambino è sveglio e che per lo più si evocano in presenza dei genitori, degli insegnanti o di operatori sanitari (148). Non ha eziologia organica ma si manifesta spesso dopo un banale episodio infettivo delle alte vie respiratorie. Può interferire considerevolmente sulla socializzazione e sull'attività scolastiche ed extra scolastiche con un forte impatto negativo sulla qualità di vita (149).

Si presenta prevalentemente in età scolare o pre-adolescenziale (6-14 anni), per lo più in occasione di situazioni stressanti (più frequentemente la paura della scuola e/o l'elevata conflittualità fra i genitori). Il bambino solitamente manifesta indifferenza per la tosse (*la belle indifférence*). Ha bisogno di attenzioni; ha paura della scuola e in genere degli insuccessi e ottiene dalla tosse un guadagno secondario (attenzione dei genitori o giustificazione per non frequentare la scuola). I genitori sono molto coinvolti e controllanti; spesso c'è elevata conflittualità in famiglia; nella storia familiare si possono ritrovare o un membro con tosse cronica o un fratello con fibrosi cistica; frequentemente il bambino con tosse psicogena è il "più piccolo" dei fratelli.

Le caratteristiche sono "inconfondibili" (149-151): è una tosse secca, stereotipata (sempre uguale a se stessa e nello stesso bambino; si può riconoscere addirittura prima di vedere il bambino, con un timbro abbaiante o metallico (*barking, honking*), di gola (come se il bambino "raschiasse la gola"), apparentemente afinalistica (non schiarisce la voce, non fa espettorare), che si accentua nei momenti di tensione e si riduce quando il bambino è distratto e, tipicamente, scompare con l'addormentamento.

L'esame obiettivo e un'anamnesi accurata sono in genere sufficienti a riconoscere la tosse psicogena; possono orientare la diagnosi le caratteristiche della tosse e dell'ambiente sociale nel quale vive il bambino (152).

Per la diagnosi differenziale è importante escludere la tosse cronica presente come uno dei sintomi associati ad altri disturbi comportamentali (sindrome di Tourette, tic, tic cronici motori o tic cronici vocali) (150-152). Le probabilità di guarigione di un bambino con tosse psicogena sono eccellenti: una rapida remissione del sintomo è già possibile con un intervento informativo/educativo (153,154) rivolto sia al paziente - perché acquisisca una capacità di controllo della tosse - sia ai genitori, affinché si rassicurino. Recenti studi sul ruolo del sistema nervoso centrale coinvolti nel facilitare o sopprimere il riflesso della tosse nell'uomo e sull'impatto dell'ansia sui processi neurali che regolano le afferenze sensitive dalle vie respiratorie (155) hanno fornito dati significativi sia per confermare le ipotesi patogenetiche (ruolo dell'ansia e delle pressioni sociali) sia per comprendere l'efficacia degli interventi psicologici. Anche l'auto-ipnosi si ritiene possa offrire un trattamento efficiente (156).

Una recente linea guida *CHEST* ed *Expert Panel Report* (157) suggerisce di sostituire la dizione "tosse psicogena" con quella di "*Somatic Cough Syndrome*".

Suggerisce, inoltre, che la presenza o l'assenza di tosse notturna o tosse abbaiante o 'clacson' non si debba utilizzare per diagnosticare o escludere la suddetta diagnosi.

Nei bambini, la diagnosi di 'Somatic Cough Syndrome' può essere effettuata solo dopo un'attenta valutazione che abbia escluso disordini, tic e le altre cause, anche infrequenti, di tosse.

### 10. Altre patologie polmonari potenzialmente gravi con tosse cronica

I bambini con tosse cronica devono essere attentamente valutati. Vanno ricercati, in particolare, "marker di tosse specifica" o "bandiere rosse", ossia sintomi e segni di una malattia respiratoria o sistemica sottostante. Tra queste condizioni, si annoverano: fibrosi cistica, deficit immunitari, disturbi primari ciliari, aspirazione polmonare ricorrente, tubercolosi, malformazione toracica congenita, malattia polmonare interstiziale, e neoplasie.

## ANAMNESI NEL BAMBINO CON TOSSE CRONICA

Nell'approccio clinico al bambino con tosse cronica è fondamentale una corretta anamnesi volta a precisare: le modalità di insorgenza, le caratteristiche della tosse, i segni ed i sintomi associati nonché gli effetti delle terapie eseguite.

Riguardo le caratteristiche della tosse, è importante capire cosa i bambini o i genitori intendano per tosse. Alcune tossi hanno caratteristiche tali da suggerire immediatamente una diagnosi; per questo motivo è importante ascoltare la tosse del bambino in quanto i genitori potrebbero riferire le caratteristiche in modo impreciso. Se la tosse non può essere ascoltata al momento della visita, bisogna chiedere eventualmente ai genitori di riportare il bambino durante un attacco o registrare la tosse. È importante anche determinare la qualità della tosse, catarrale o secca. La descrizione da parte dei genitori di tosse catarrale o secca e/o di tosse notturna ha una buona attendibilità, mentre respiro sibilante o stridore non sono di solito riportati in modo accurato (158).

La tosse protratta nel bambino causa disagio significativo e influenza la qualità di vita della famiglia. Per questo è importante discutere le preoccupazioni dei genitori con un approccio mirato ed efficace.

Numerosi aspetti dell'anamnesi personale e familiare e le condizioni socio-economiche del paziente, forniscono elementi chiave nella diagnosi (17,19, 29, 135,159-161) (tabella 7). In alcuni casi (come nella tosse post-infettiva) il trascorrere del tempo può chiarire meglio il contesto; perciò alcuni suggeriscono un periodo di attenta "osservazione", specialmente in una fase iniziale. In questo caso il medico deve fornire precise indicazioni di follow-up.

Uno dei problemi più rilevanti per medico e genitori è riuscire ad "etichettare" la tosse del bambino; ciò potrebbe determinare continui accertamenti non necessari che generano ulteriore preoccupazione familiare (159). Il concetto della sensibilità del riflesso della tosse, proposta recentemente per l'adulto, può fornire ai genitori un'ulteriore possibile spiegazione del problema.

Tutti i bambini con tosse cronica devono essere sottoposti ad un esame clinico accurato che non trascuri la valutazione di: peso, statura, stato nutrizionale, sviluppo puberale, eventuali segni di allergia, l'obiettività del torace e delle vie aeree superiori rino-faringo-auricolare. LG inglesi raccomandano l'esecuzione della radiografia del torace e della spirometria nei bambini collaboranti (19).

**Tab.7** Dati abamnestucu da indagare e loro correlazione eziologica

| ELEMENTI DA INDAGARE                       | CONDIZIONI DA VALUTARE   |
|--|--|
| <b>Età di esordio</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prime settimane di vita (origine congenita, S. da aspirazione, infezione da Chlamydia Trachomatis)</li> <li>• La tosse che inizia nei primi mesi di vita ha un'ampia diagnosi differenziale (la PBB è la condizione più comune in età prescolare)</li> <li>• Aspirazione di corpo estraneo è molto comune nei bambini di età &lt; 4 anni</li> </ul> |
| <b>Modalità di esordio della tosse</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esordio improvviso o storia di soffocamento (da corpo estraneo)</li> <li>• Dopo contatto con persone con tosse</li> </ul>   |
| <b>Tipo di tosse</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umida</li> <li>• Produttiva catarrale</li> <li>• Parossistica-spasmodica (pertussioide)</li> <li>• Secca</li> <li>• Abbaiente o barking (tracheomalacia, fistola tracheoesofagea o TOF cough)</li> <li>• Honking cough o tosse "da foca" (tosse psicogena)</li> <li>• Tosse "tipo staccato" (infezione da Chlamydia)</li> </ul>                     |
| <b>Variabilità giornaliera della tosse</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse mattutina (suggestiva di malattie polmonari suppurative)</li> <li>• Tosse notturna (suggestiva di RGE)</li> <li>• Tosse che scompare nel sonno (suggestiva di origine psicogena)</li> </ul>   |
| <b>Decorso della tosse</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse continua, non remittente</li> <li>• Tosse ricorrente</li> </ul>   |
| <b>Tosse e attività motoria</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peggioramento quando ci si pone supini</li> <li>• Miglioramento durante attività piacevoli e assente nel sonno</li> <li>• Comparsa in momenti di stress e in situazioni specifiche (ripetibili a richiesta)</li> </ul>  |
| <b>Fattori scatenanti la tosse</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingestione (aspirazione)</li> <li>• Esercizio fisico (asma)</li> <li>• Posizione del corpo (supino per RGE)</li> <li>• Stress</li> </ul>  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Sintomi associati alla tosse</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stridore (condizioni extra-toraciche)</li> <li>• Wheezing (asma)</li> <li>• Rinite (IVAS, allergia)</li> <li>• Vomito</li> <li>• Soffocamento</li> <li>• Dispnea</li> <li>• Emottisi (condizioni specifiche)</li> <li>• Febbre</li> <li>• Sudorazione notturna</li> <li>• Perdita di peso</li> <li>• Crescita scarsa</li> <li>• Tic</li> <li>• Dita a bacchetta di tamburo</li> <li>• Deformità della gabbia toracica</li> </ul> |
| <b>Patologie associate alla tosse</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmonite ricorrente</li> <li>• Rinite – Otite cronica</li> <li>• Apnee ostruttive notturne</li> <li>• Cardiopatie</li> <li>• Fistola tracheo-esofagea</li> <li>• Complicanze chirurgia esofagea</li> <li>• Immunodeficienze</li> <li>• Disturbi psicologici</li> <li>• Patologie neuromuscolari</li> <li>• Anomalie cranio-facciali</li> <li>• Tumori</li> <li>• Stress</li> </ul>  |
| <b>Tosse in membri familiari</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertosse</li> <li>• Fibrosi cistica</li> <li>• Bronchite cronica, COPD</li> <li>• Discinesia ciliare</li> <li>• TBC</li> </ul>   |
| <b>Tosse in contatti extrafamiliari</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esposizione ad altri bambini</li> <li>• Esposizione durante viaggi all'estero</li> </ul>   |
| <b>Tosse che risponde alla terapia</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse che risponde solo ad antibiotici può suggerire la presenza di bronchiectasie o malattie suppurative</li> <li>• Tosse che risponde alla terapia cortisonica inalatoria suggerisce infiammazione eosinofila</li> </ul>   |
| <b>Tosse in bambini immigrati o provenienti da paesi a rischio</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TBC</li> <li>• HIV</li> </ul>  |
| <b>Stato di immunizzazione dei bambini e dei familiari</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunizzazione per Pertosse</li> <li>• Immunizzazione per Pneumococco</li> </ul>   |
| <b>Fattori ambientali</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumo</li> <li>• Umidità</li> <li>• Allergeni</li> <li>• Particelle di combustione di biomassa</li> <li>• Animali</li> </ul>  |
| <b>Scuola e attività</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stress (tosse prima di parlare, al momento dello stress in presenza dell'insegnante)</li> <li>• Affaticamento a causa della mancanza di sonno</li> </ul>   |
| <b>Farmaci che modificano o peggiorano la tosse</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACE inibitori</li> <li>• Corticosteroidi inalatori</li> <li>• B2 stimolanti</li> <li>• Antibiotici</li> </ul>  |
| <b>Consapevolezza familiare della tosse</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La tosse è disturbante per i familiari mentre il bambino appare indifferente</li> <li>• Familiari ansiosi e stressanti</li> </ul>  |
| <b>ELEMENTI DA INDAGARE</b>  | <b>CONDIZIONI DA VALUTARE</b>   |
| <b>Età di esordio</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prime settimane di vita (origine congenita, S. da aspirazione, infezione da Chlamydia Trachomatis)</li> <li>• La tosse che inizia nei primi mesi di vita ha un'ampia diagnosi differenziale (la PBB è la condizione più comune in età prescolare)</li> <li>• Aspirazione di corpo estraneo è molto comune nei bambini di età &lt; 4 anni</li> </ul>  |
| <b>Modalità di esordio della tosse</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esordio improvviso o storia di soffocamento (da corpo estraneo)</li> <li>• Dopo contatto con persone con tosse</li> </ul>  |
| <b>Tipo di tosse</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umida</li> <li>• Produttiva catarrale</li> <li>• Parossistica-spasmodica (pertussoide)</li> <li>• Secca</li> <li>• Abbaiente o barking (tracheomalacia, fistola tracheoesofagea o TOF cough)</li> <li>• Honking cough o tosse "da foca" (tosse psicogena)</li> <li>• Tosse "tipo staccato" (infezione da Chlamydia)</li> </ul>   |
| <b>Variabilità giornaliera della tosse</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse mattutina (suggestiva di malattie polmonari suppurative)</li> <li>• Tosse notturna (suggestiva di RGE)</li> <li>• Tosse che scompare nel sonno (suggestiva di origine psicogena)</li> </ul>  |
| <b>Decorso della tosse</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse continua, non remittente</li> <li>• Tosse ricorrente</li> </ul>  |
| <b>Tosse e attività motoria</b>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peggioramento quando ci si pone supini</li> <li>• Miglioramento durante attività piacevoli e assente nel sonno</li> <li>• Comparsa in momenti di stress e in situazioni specifiche (ripetibili a richiesta)</li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
| <b>Fattori scatenanti la tosse</b>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingestione (aspirazione)</li> <li>• Esercizio fisico (asma)</li> <li>• Posizione del corpo (supino per RGE)</li> <li>• Stress</li> </ul>   |
| <b>Sintomi associati alla tosse</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stridore (condizioni extra-toraciche)</li> <li>• Wheezing (asma)</li> <li>• Rinite (IVAS, allergia)</li> <li>• Vomito</li> <li>• Soffocamento</li> <li>• Dispnea</li> <li>• Emottisi (condizioni specifiche)</li> <li>• Febbre</li> <li>• Sudorazione notturna</li> <li>• Perdita di peso</li> <li>• Crescita scarsa</li> <li>• Tic</li> <li>• Dita a bacchetta di tamburo</li> <li>• Deformità della gabbia toracica</li> </ul> |
| <b>Patologie associate alla tosse</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmonite ricorrente</li> <li>• Rinite – Otite cronica</li> <li>• Apnee ostruttive notturne</li> <li>• Cardiopatie</li> <li>• Fistola tracheo-esofagea</li> <li>• Complicanze chirurgia esofagea</li> <li>• Immunodeficienze</li> <li>• Disturbi psicologici</li> <li>• Patologie neuromuscolari</li> <li>• Anomalie cranio-facciali</li> <li>• Tumori</li> <li>• Stress</li> </ul>  |
| <b>Tosse in membri familiari</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertosse</li> <li>• Fibrosi cistica</li> <li>• Bronchite cronica, COPD</li> <li>• Discinesia ciliare</li> <li>• TBC</li> </ul>   |
| <b>Tosse in contatti extrafamiliari</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esposizione ad altri bambini</li> <li>• Esposizione durante viaggi all'estero</li> </ul>   |
| <b>Tosse che risponde alla terapia</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse che risponde solo ad antibiotici può suggerire la presenza di bronchiectasie o malattie suppurative</li> <li>• Tosse che risponde alla terapia cortisonica inalatoria suggerisce infiammazione eosinofila</li> </ul>   |
| <b>Tosse in bambini immigrati o provenienti da paesi a rischio</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TBC</li> <li>• HIV</li> </ul>  |
| <b>Stato di immunizzazione dei bambini e dei familiari</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunizzazione per Pertosse</li> <li>• Immunizzazione per Pneumococco</li> </ul>   |
| <b>Fattori ambientali</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumo</li> <li>• Umidità</li> <li>• Allergeni</li> <li>• Particelle di combustione di biomassa</li> <li>• Animali</li> </ul>  |
| <b>Scuola e attività</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stress (tosse prima di parlare, al momento dello stress in presenza dell'insegnante)</li> <li>• Affaticamento a causa della mancanza di sonno</li> </ul>   |
| <b>Farmaci che modificano o peggiorano la tosse</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACE inibitori</li> <li>• Corticosteroidi inalatori</li> <li>• B2 stimolanti</li> <li>• Antibiotici</li> </ul>  |
| <b>Consapevolezza familiare della tosse</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La tosse è disturbante per i familiari mentre il bambino appare indifferente</li> <li>• Familiari ansiosi e stressanti</li> </ul>  |

## SEGNALI DI ALLARME

Nei bambini con tosse cronica è importante un'attenta valutazione di segni e sintomi che possono indicare la presenza di patologie respiratorie strutturate o complesse.

In pazienti in età pediatrica affetti da patologie croniche complesse, la tosse cronica deve essere valutata in relazione anche alla patologia di base. Nella tabella 8 sono indicati segni e sintomi la cui presenza deve allertare il medico.



**Tab. 8** Segni e sintomi d'allarme

|  |
|--|
| <p><b>“RED FLAGS”:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• esordio in epoca neonatale;</li><li>• tosse produttiva cronica;</li><li>• tosse produttiva ricorrente;</li><li>• tosse che esordisce e perdura dopo un episodio di soffocamento;</li><li>• tosse durante o immediatamente dopo il pasto;</li><li>• tosse che migliora solo con terapia antibiotica;</li><li>• peggioramento della tosse;</li><li>• polmoniti ricorrenti;</li><li>• difficoltà nell'alimentazione (vomito, soffocamento);</li><li>• problemi di accrescimento;</li><li>• dispnea a riposo o da sforzo;</li><li>• dolore toracico;</li><li>• emottisi;</li><li>• ipossia, cianosi;</li><li>• deformità del torace;</li><li>• ippocratismo digitale;</li><li>• reperto radiologico anomalo;</li><li>• anomalie spirometriche (curva restrittiva, segni di compressione delle vie aeree).</li></ul> |
|--|

### <<QUALITÀ DI VITA NELLA TOSSE CRONICA

Una recente revisione sistematica (162) ha concluso che soltanto lo strumento *Pediatric Cough-Quality of Life* (PC-QoL) può essere considerato valido in età pediatrica per la valutazione della gravità e dell'impatto della tosse sulla salute del bambino, mentre non esistono per ora prove sufficienti sulla validità dei diari della tosse e delle scale visuali analogiche (VAS score). I lavori rilevanti ottenuti con la ricerca attraverso le *Clinical Queries* di PubMed erano stati quattro: due australiani sulla validazione del PC-QoL (163,164); uno dedicato alla validazione di un questionario sulla qualità della tosse (165) ed infine un lavoro di validazione per un questionario nella sindrome da ipersensibilità della tosse (166), non molto pertinente agli scopi della presente revisione.

### IMAGING DELL'APPARATO RESPIRATORIO PEDIATRICO NELLA TOSSE CRONICA

I compiti elettivi dell'*imaging* radiologico sono molteplici: primo tra tutti suggerire una diagnosi e stabilire se e quando procedere ad ulteriori accertamenti; in secondo luogo determinare la sede e l'estensione di una eventuale patologia, la sua storia naturale e monitorare i risultati della terapia.

Le tecniche di studio a disposizione del radiologo comprendono: la radiografia (RX) del torace, la tomografia computerizzata (TC), l'ecografia, la risonanza magnetica nucleare (RMN) e l'esame scintigrafico (di pertinenza della medicina nucleare) (167).

Nella tosse cronica la diagnostica per immagini può fornire un valido contributo al clinico nella diagnosi precoce delle patologie che possono determinarla, al fine di iniziare una opportuna terapia (111). Benché l'RX del torace non possa dimostrare le cause più comuni di tosse, quali flogosi ricorrenti delle vie aeree superiori, RGE o asma, essa può essere utilizzata per diagnosticare molteplici patologie polmonari.

#### *Radiografia standard del torace*

Il contrasto naturale tra aria ed albero respiratorio, oltre che la bassa dose di radiazioni, rende l'RX del torace l'indagine di prima scelta per la maggior parte dei piccoli pazienti. I neonati e i bambini più piccoli vengono esaminati in posizione supina mentre quelli già collaboranti in ortostatismo.

L'uso routinario della proiezione latero-laterale a completamento della proiezione postero-anteriore (oppure antero-posteriore quando non è possibile la postero-anteriore) non è necessaria nei pazienti pediatrici ma deve essere riservata a determinate condizioni cliniche.

In casi selezionati, quando si deve escludere la presenza di air-trapping o di parenchima iperinsufflato (ad esempio inalazione di corpo estraneo), si può optare per un radiogramma in espirazione (nel bambino collaborante).

### TC polmonare (TC spirale e HRCT)

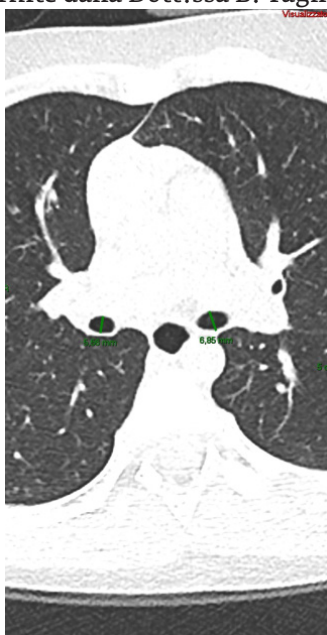
Quando la radiografia del torace non è risolutiva, la TC polmonare ad alta risoluzione si è dimostrata più sensibile, evidenziando quadri patologici anche in pazienti la cui radiografia era risultata normale. Essa presenta, inoltre, grande accuratezza nella caratterizzazione della eventuale patologia (168). La TC ad alta risoluzione (HRCT) prevede l'acquisizione di scansioni a strato sottile (1 mm) distanziate di 10-15 mm, valutate con algoritmo ad elevata risoluzione spaziale. L'incremento della specificità e della sensibilità dell'HRCT rispetto all'RX si accompagna ad un marcato aumento della dose di radiazioni erogata. Con la TC spirale convenzionale la dose incrementa ulteriormente anche se si adottano protocolli a basso dosaggio.

Storicamente la scelta tra HRCT e TC spirale era dettata dal sospetto clinico; con l'avvento di apparecchiature di nuova generazione si tende, invece, ad acquisire scansioni volumetriche, successivamente rielaborate in *post-processing* per lo studio del parenchima o del mediastino a seconda del quesito clinico.

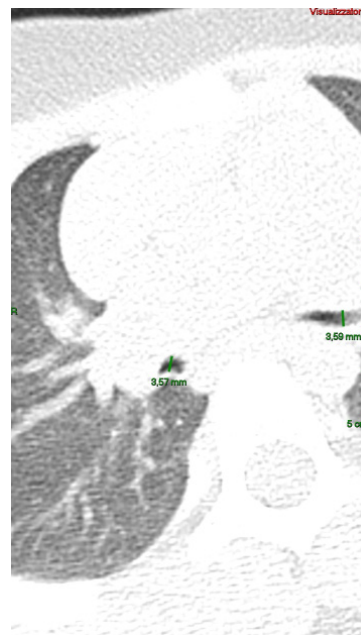
L'impiego della tomografia computerizzata in ambito pediatrico ha registrato una rapida e significativa crescita nelle ultime decadi. I continui sviluppi della TC, ed in particolare della tecnologia multidetettore (TCMD), hanno rivoluzionato l'*imaging* pediatrico grazie anche a tempi di acquisizione sempre più rapidi (0,5 secondi per una scansione completa di tutto il torace), alla elevata risoluzione spaziale (figura 1) ed all'ottima qualità delle ricostruzioni multiplanari bidimensionali (2D) e tridimensionali (3D) (figura 2) ed alla marcata riduzione della dose di radiazioni erogata.

#### Fig. 1 TC multidetettore in soggetto con tracheobroncomalacia

A. L'architettura tracheo-bronchiale mantiene la sua normale morfologia in inspirazione.  
B. In espirazione, invece, si osserva una riduzione significativa del lume dei grossi bronchi (immagini fornite dalla Dott.ssa B. Tagliaferri).



A

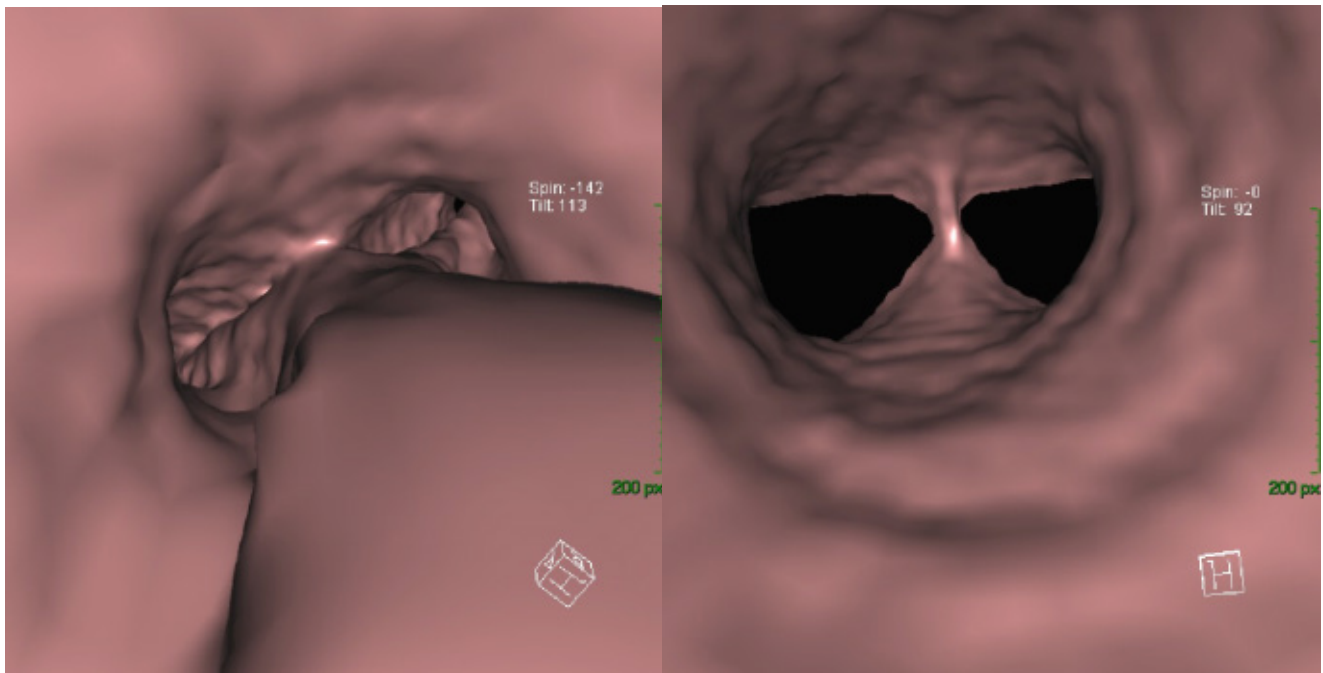


B

**Fig. 2** Broncoscopia virtuale in soggetto con tra- cheobroncomalacia. Le immagini ottenute quali elab- orazione tridimensionale di indagine TC mediante tecnologia multidetettore mostrano la superficie interna del tratto terminale di trachea, carena e ori- gine dei bronchi principali.

**A.** La morfologia ed il ca- libro dei bronchi sono normali in inspirazione

**B.** In espirazione, invece, si osserva una protusione in- traluminale della pars membranacea con riduzione significativa di calibro (immagini fornite dalla Dott. ssa B. Tagliaferri).



A

B

Posta la necessità di impiegare la TC, il primo obiettivo da raggiungere è ottenere un esame di qualità diagnostica sufficiente che possa rispondere a specifici quesiti clinici, utilizzando la più bassa dose possibile di radiazioni. Inoltre, la tecnica combinata, basata sullo studio inspiratorio ed espiratorio, e la tecnica dinamica hanno sensibilmente migliorato la capacità di valutare patologie dinamiche delle vie aeree come la tracheo-broncomalacia (figura 1B e 2B). Se un bambino non è in grado di trattenere il respiro, la scansione può essere acquisita a respiro tranquillo, eventualmente anche in decubito laterale, qualora sia necessario simulare un quadro espiratorio. L'indicazione clinica all'esecuzione della TC spazia dallo studio dell'anatomia, e di possibili varianti anatomiche, alla valutazione alveolo-interstiziale e mediastinica. Inoltre, si possono anche effettuare studi dinamici che valutano l'escursione inspirio-espirio, la dinamica tracheo-bronchiale ed il possibile air-trapping. Questa tecnica risulta agevolmente applicabile nei bambini di età superiore ai 4 anni. Per i bambini di età inferiore ai 4 anni può presentarsi, invece, l'esigenza di una breve sedazione ed il ricorso a mascherina di C-PAP.

#### *TC del massiccio facciale*

La TC del massiccio facciale può essere utilizzata per valutare le cavità paranasali. Essa implica una bassa dose, acquisizione con tecnica volumetrica e ricostruzioni multiplanari (assiale, coronale, sagittale) e ridimensiona la funzione della radiografia standard del massiccio facciale, poco esaustiva e ad alta dose.

#### *Risonanza magnetica nucleare*

Insieme alla TC, la RMN è in grado di combinare le informazioni anatomiche con i dati funzionali ma evita l'uso di radiazioni ionizzanti. In particolare, grazie a macchinari RMN 3 Tesla, a nuove sequenze sempre più veloci ed a bobine dedicate multicanale, è stato possibile ottenere un netto miglioramento nella qualità delle immagini della RMN riducendo i tempi di acquisizione e migliorandone le potenzialità diagnostiche. Tali progressi renderanno la RMN modalità di *imaging* non invasiva di scelta per la diagnosi, la pianificazione terapeutica ed il

*follow-up* in plurime condizioni patologiche dell'età pediatrica, congenite ed acquisite. La RMN convenzionale (con mezzo di contrasto) è metodica attualmente utilizzata benché i tempi di esecuzione degli esami siano molto lunghi, specie per un bambino, per lo studio della vascolarizzazione polmonare ed in particolar modo per la valutazione della perfusione polmonare, mentre permane inadeguata per la valutazione del parenchima.

## SPIROMETRIA

La spirometria (letteralmente “misura del respiro”) è il test più comunemente impiegato per valutare la funzionalità polmonare. Misura i volumi di aria in inspirazione ed espirazione in funzione del tempo. È, inoltre, ben validata nella diagnosi nonché nel monitoraggio longitudinale nel tempo di patologie a carico delle vie aeree superiori e inferiori.

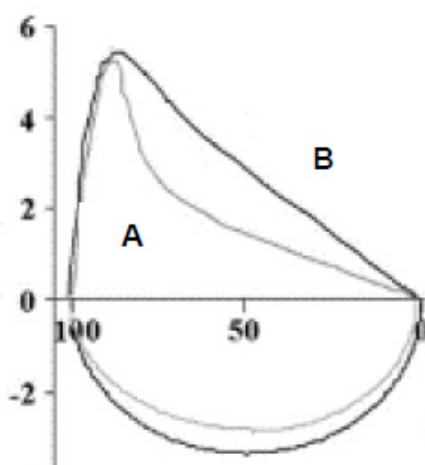
È un test di semplice esecuzione che però richiede al paziente respiri forzati in piena cooperazione con l'esaminatore e ciò ne inficia l'applicazione nei bambini al di sotto dei 4-5 anni di età. Uno sforzo insufficiente del paziente può condurre ad interpretazioni diagnostiche errate e, quindi, a trattamenti inadeguati. Pertanto, i risultati devono essere validati prima di procedere alla loro interpretazione (169).

Parametri quali la capacità vitale forzata (FVC), il volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV<sub>1</sub>) ed il rapporto FEV<sub>1</sub> / FVC, sono molto ben standardizzati e validati da studi in gruppi di individui sani. La variabilità relativamente ristretta di uno spirogramma correttamente effettuato consente di rilevare in modo affidabile anomalie nel flusso d'aria.

La forma della curva flusso-volume può distinguere tra funzionalità polmonare normale o alterata, e, in particolare, tra condizioni disventilatorie ostruttive, restrittive o miste. Inoltre, l'esame, qualora da solo non risulti dirimente ai fini della diagnosi di una patologia, rilevando la compromissione funzionale meccanica di diverse condizioni respiratorie, fornisce, comunque, informazioni utili a supporto di altri indagini di funzionalità respiratoria.

La spirometria è considerata l'esame standard per la valutazione obiettiva di asma (figura 3). L'esame è utile anche in altre malattie respiratorie responsabili di tosse cronica che si associano ad alterazioni dei parametri spirometrici.

**Fig. 3.** Curva flusso-volume in soggetto asmatico prima (A) e dopo (B) aver eseguito test di broncoreversibilità. La fase espiratoria della curva (parte superiore) presenta una concavità (“segno dell'indice”) a causa di un'ostruzione al flusso nella fase espiratoria che cessa in risposta al broncodilatatore, come si evince dalla forma lineare (B) della stessa, che si osserva anche nell'individuo normale.



Il riscontro di un *pattern* ostruttivo in uno spirogramma effettuato in condizioni basali dovrebbe essere seguito dal cosiddetto “test di bronco-reversibilità”: il FEV<sub>1</sub> (e/o il FEF<sub>25-75</sub>, ossia la media dei flussi espiratori tra il 25% ed il 75% della capacità vitale forzata) dovrebbe essere misurato prima e dopo circa 15-20 minuti dall'inalazione di un  $\beta_2$ -agonista a breve durata d'azione (400



mcg di salbutamolo erogati per via inalatoria tramite spray predosato con distanziatore). Un esame spirometrico normale non esclude la diagnosi di asma in un paziente con tosse cronica. Inoltre, molti pazienti con asma possono non mostrare una bronco-reversibilità all'esame spirometrico sufficiente per rientrare nella diagnosi di asma (incremento del  $FEV_1 > 12\%$  e/o  $> 200$  ml oppure incremento del  $FEF_{25-75} > 45\%$ ).

L'effetto di un'ostruzione al flusso a livello delle vie aeree centrali e superiori (trachea e strutture anatomiche ad essa prossimali) sulla curva flusso-volume varia a seconda che la sede dell'ostruzione sia endotoracica (e quindi soggetta alle variazioni di pressione intratoracica) o extratoracica e che l'ostruzione sia fissa o variabile.

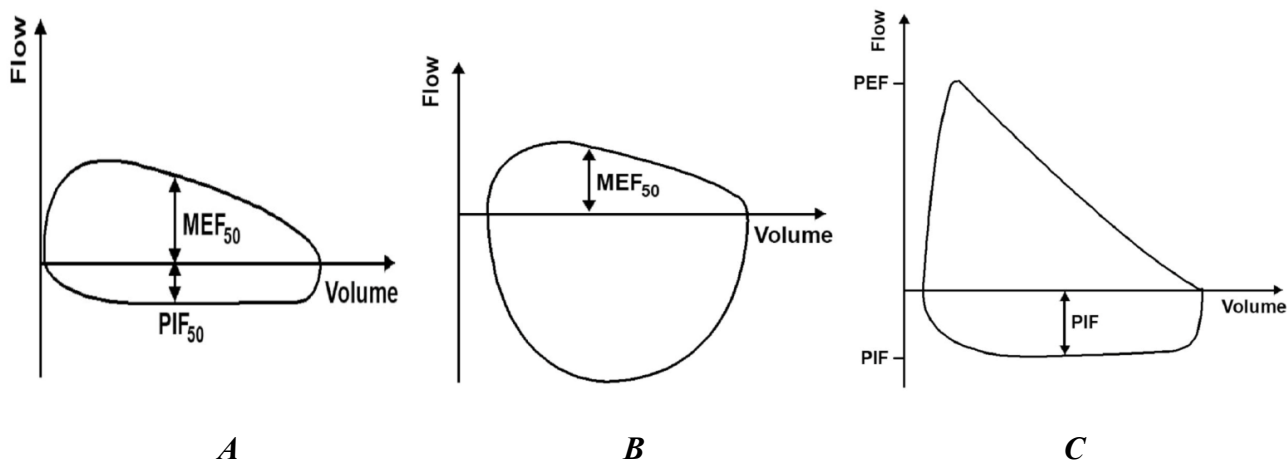
Questo crea 3 modelli base che, "allo stato puro", sono specifici per tipo e sede anatomica della patologia e facilmente comprensibili alla luce dei meccanismi di fisiologia respiratoria coinvolti.

Un'ostruzione fissa (ad esempio da stenosi o tumore tracheale), sia essa a livello intratoracico o delle vie aeree superiori, limiterà, comunque, il flusso d'aria in entrambe le direzioni (ossia in inspirazione ed espirazione); la curva flusso-volume, pertanto, sarà simile, indipendentemente dalla sede dell'ostruzione. Viceversa, segmenti flaccidi (ad esempio nella tracheomalacia), si amplieranno o restringeranno in risposta alle differenze di pressione relative tra lume delle vie aeree e tessuto circostante, generando un'ostruzione variabile a livello intratoracico o extratoracico, a seconda della sede coinvolta.

Non ci sono ad oggi definizioni standard o misurazioni di parametri della curva flusso-volume che consentano la diagnosi di ostruzione delle vie aeree centrali o superiori. Ci sono alcuni parametri, però, che possono predirla o suggerirla.

A tal proposito, Miller e Hyatt (170-172) hanno definito 3 modelli classici di curva flusso-volume nell'ostruzione delle vie aeree centrali e superiori. I suddetti modelli vengono descritti in base alle caratteristiche della curva flusso-volume e raffigurati in figura 4.

Fig. 4 Curva flusso-volume nei tre modelli di ostruzione delle vie aeree centrali descritti da Miller e Hyatt. A



- Modello di curva flusso-volume nell'ostruzione extra-toracica ostruzione variabile extra-toracica delle vie aeree (4A):** La curva flusso-volume mostra caratteristiche di ostruzione durante la fase inspiratoria della curva. La parte inspiratoria della curva è appiattita mentre la parte espiratoria rimane normale (triangolare) e vi è una sostanziale riduzione del PIF (picco di flusso inspiratorio). Ciò è dovuto al fatto che le vie respiratorie extra-toraciche tendono a collassare durante l'inspirazione giacché la pressione all'interno delle vie aeree è sempre negativa durante l'inspirazione. Nell'ostruzione extra-toracica, il lume è stretto durante l'inspirazione ed il restringimento è ulteriormente accentuato attorno al sito del restringimento, quindi, il flusso inspiratorio è ridotto in confronto al flusso espiratorio. Tale tipo di pattern flusso-volume si osserva nella paralisi delle corde vocali, nella compressione estrinseca etc.

- **Modello di curva flusso-volume nell'ostruzione variabile intratoracica delle vie aeree (4B):** L'ostruzione durante l'espiazione porta allo schiacciamento della parte espiratoria della curva, mentre la parte inspiratoria è normale.
- **Modello di curva flusso-volume nell'ostruzione fissa delle vie aeree superiori (4C):** la curva flusso-volume è appiattita sia durante la fase inspiratoria che espiratoria della curva. In questa condizione, che si verifica ad esempio nella stenosi tracheale, sia la parte inspiratoria che espiratoria della curva vengono troncati.

## TERAPIA EMPIRICA DELLA TOSSE CRONICA

L'esame della letteratura secondaria non facente capo alla *Cochrane Collaboration* ha rilevato una revisione priva dei criteri minimi di sistematicità che abbiamo deciso di non includere (161) ed una RS del 2013 (173) in cui gli studi sull'infanzia rappresentano una parte irrilevante e poco approfondita. Su *Cochrane Database of Systematic Reviews* è, invece, presente una "umbrella review" costituita da ben 15 RS in fase di continuo aggiornamento sul sito; essa rappresenta un *corpus* di evidenze importante, completo e metodologicamente ineccepibile anche se, al momento, privo di grande rilievo clinico a causa della generale scarsità di lavori ben disegnati sulla terapia empirica, farmacologica e non farmacologica, della tosse cronica dell'infanzia.

Una di queste è la RS sugli algoritmi gestionali di cui abbiamo già parlato (174). Cinque di queste RS (175-179) non hanno potuto includere alcun lavoro pertinente, né la nostra ricerca ha rilevato *trials* pertinenti più recenti (cromoni, anticolinergici, terapie per la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, modificazione dell'ambiente *Indoor*, uso di miele o caramelle).

Per quanto riguarda la terapia con  $\beta_2$ -stimolanti, nessuna efficacia è stata dimostrata dall'unico RCT incluso nella RS ad essi dedicata (180).

Stessa cosa vale per i due lavori contenuti nella RS sull'uso degli anti-leucotrieni (181).

Nella RS sull'uso delle metilxantine (182) sono riportati alcuni studi di coorte che ne avrebbero dimostrato un'efficacia di dubbia rilevanza clinica sui sintomi della tosse cronica, a fronte dei ben noti effetti indesiderati di tale categoria farmaceutica.

La RS sull'uso degli antibiotici nella tosse cronica post-bronchiolite (183) ha rilevato un solo RCT nel quale l'efficacia della claritromicina non è risultata significativa.

I 6 RCT inclusi nella RS sugli antistaminici hanno dato risultati contrastanti: in parte favorevoli ed in parte sfavorevoli (195). Per queste ultime RS *Cochrane*, dalla voce bibliografica 29 alla 33, la nostra ricerca non ha rilevato alcun trial successivo degno di nota.

Fra i vari lavori selezionati nelle due RS sull'uso dei corticosteroidi inalatori (185,186) solo uno (187), gravato da importanti difetti metodologici, ha dimostrato un'efficacia relativamente modesta del fluticasone dipropionato sulla tosse notturna; il farmaco veniva però somministrato a dosaggi molto elevati (2 mg/die per 3 giorni, poi 500  $\mu$ g/die per altri 11 giorni).

Per quanto riguarda la MRGE, nessuno dei trattamenti dietetici o farmacologici studiati nei 6 RCT della RS è risultato efficace (120). È (importante segnalare, però, che, nell'unico lavoro svolto con inibitori di pompa protonica (199), il *Number Needed to Harm*, ovvero il numero di pazienti da trattare per avere un evento avverso era 11, (ossia 11 erano i pazienti da trattare perché uno di essi andasse incontro ad un effetto indesiderato).

Un solo lavoro è stato pubblicato dopo la RS di Chang e colleghi sulla MRGE: si tratta di un RCT cinese su soli 19 bambini suddivisi in quattro gruppi di intervento, in cui l'associazione omeprazolo-betanecolo sembrerebbe ridurre la tosse diurna nei bambini con diagnosi di MRGE (189).

La RS sull'uso della terapia antibiotica (190) ha, invece, selezionato due soli trials randomizzati di qualità modesta, uno svolto con eritromicina e l'altro con amoxicillina sottodosata: secondo gli Autori, basandosi su questi due studi sarebbe necessario trattare con un antibiotico 3 bambini per ottenere in uno di essi un miglioramento significativo della tosse persistente. Conclusioni, queste, che risultano, peraltro, fortemente inficcate dalla debolezza metodologica dei lavori.

Uno studio particolarmente pertinente e rilevante è stato pubblicato dopo l'ultimo aggiornamento della RS (86). Si tratta di un RCT prodotto in Australia nel quale 50 bambini di età media 1,9 anni, affetti da tosse catarrale importante e che durava da circa 13 settimane, sono stati trattati con amoxicillina/clavulanato in due dosi da 22,5 mg per 2 settimane oppure hanno assunto placebo. In questa popolazione selezionata, trattata per altro con dosi ridotte di antibiotico, l'NNT per ottenere una riduzione di intensità della tosse del 75% è stato di soli 3 bambini (IC95% 1.8-13.9). La maggior tendenza alla diarrea nel gruppo trattato, pur evidente, non era statisticamente significativa.

## PROGNOSI

Il gruppo di bambini arruolati nel trial australiano appena analizzato faceva parte della popolazione arruolata in uno studio randomizzato controllato multicentrico (191, 192) condotto su 272 bambini (età media 4,5 anni) nel quale l'intervento era costituito dall'applicazione più o meno precoce di un algoritmo diagnostico-terapeutico: 2-3 settimane (*early-arm*) versus 5-7 settimane (*delayed-arm*) dalla richiesta di presa in carico (ossia lo standard di presa in carico nei vari centri coinvolti nello studio). Due erano gli *outcome* primari dello studio: la proporzione di bambini con "risoluzione della tosse" a 6 settimane dalla presa in carico; le eventuali differenze nel PC-QoL, sempre a 6 settimane. Al termine del lavoro l'analisi *Intention To Treat* (approccio all'analisi dei dati secondo cui vengono inclusi tutti i soggetti randomizzati) dimostrò una differenza statisticamente significativa per la risoluzione della tosse a 6 settimane (54,3% vs 29,5 %;  $p=0.01$ ; NNT=4) nei pazienti trattati precocemente. Gli autori hanno dichiarato anche che il miglioramento del PC-QoL, peraltro avvenuto in modo significativo in entrambi i gruppi, era stato maggiore nel gruppo trattato precocemente (non viene specificato il *p value*). Questo lavoro, nel quale la cecità era ovviamente inapplicabile, è dotato di buona qualità metodologica in quanto esente da altri importanti rischi di bias. La durata della tosse nei pazienti randomizzati era comunque piuttosto elevata (4 mesi) e di questo dato è opportuno tener conto, qualora si vogliano paragonare i pazienti del lavoro australiano con i bambini italiani, per i quali l'accesso alle cure tende ad essere, generalmente, più precoce. Lo studio di Chang et al, costituisce l'unico lavoro sull'utilizzo degli algoritmi successivo alla RS *Cochrane* del 2009 che non aveva individuato RCT pertinenti (174).

## CONCLUSIONI

La tosse nei bambini è molto comune e, nella maggior parte dei casi, è sintomo di un'infezione respiratoria. La tosse cronica può, però, essere rappresentativa di significative e importanti patologie e per questo tutti i bambini con tosse cronica dovrebbero essere sottoposti ad accertamenti per identificare caratteristiche preoccupanti e suggestive di patologie respiratorie e/o sistemiche sottostanti.

Le cause di tosse cronica nell'infanzia sono significativamente diverse da quelle in età adulta ed è perciò necessario un approccio diagnostico e terapeutico differente.

La conoscenza della patofisiologia delle diverse condizioni che causano una tosse cronica è di fondamentale importanza per porre una corretta diagnosi e prescrivere un trattamento adeguato ed efficace. La maggior parte delle malattie respiratorie possono presentarsi con tosse e la lista delle cause di tosse cronica è lunga.

Un'attenta anamnesi ed un accurato esame obiettivo forniscono le informazioni più importanti per individuare l'eziologia probabile della tosse e, se necessario, procedere ad ulteriori accertamenti. L'età di esordio, il momento di comparsa, la durata, il decorso ed i sintomi associati alla tosse sono elementi chiave per la diagnosi.

Oltre all'anamnesi e ad un approfondito esame obiettivo, la radiografia del torace e la spirometria sono generalmente indicati per escludere/individuare gran parte delle cause di tosse.

La natura della tosse va indagata. Alcuni tipi di tosse hanno una natura caratteristica. In ogni caso, una tosse catarrale o produttiva è sempre da considerare anormale.

Questo è un aspetto specifico per sospettare una condizione polmonare potenzialmente più

seria, come la BBP e le bronchiectasie.

Molti tipi di tosse post-infettiva sono associati a tosse prolungata che si risolve nel tempo. Alcuni pazienti hanno la tendenza a sviluppare ipersensibilità del riflesso della tosse in seguito ad ogni infezione virale e questa condizione può perdurare per settimane.

La prevalenza di ciascuna causa di tosse cronica dipende dalla popolazione presa in considerazione, dagli aspetti socio-economici e dall'epidemiologia delle infezioni.

Il trattamento del solo sintomo tosse con farmaci sedativi della tosse è solitamente non soddisfacente. Poiché la risoluzione naturale della tosse è frequente, ogni tentativo terapeutico per confermare ciò deve essere limitato nel tempo.

I benefici per i bambini, derivanti dalla formulazione di una diagnosi corretta e dalla prescrizione di un adeguato trattamento, si estendono ben al di là della semplice risoluzione della tosse.

#### RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia l'azienda Valeas S.p.A. (Milano) per il contributo all'organizzazione dell'incontro preliminare per stilare il documento.



## BIBLIOGRAFIA

- (1) Chang AB. *Causes, assessment and measurement of cough in children*. In: Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA, editors. *Cough: causes, mechanisms and therapy*. Oxford-UK: Blackwell Publishing Ltd 2003, 57-73.
- (2) Widdicombe JG. *Afferent receptors in the airways and cough*. *Respir Physiol* 1998; 114: 5-15.
- (3) Brooks SM. *Perspective on the human cough reflex*. *Cough* 2011; 7:10. doi: 10.1186/1745-9974-7-10.
- (4) Poliacek I, Stransky A, Szereda-Przestaszewska M, et al. *Cough and laryngeal muscle discharges in brainstem lesioned anesthetized cats*. *Physiol Res* 2005; 54: 645-654.
- (5) Morris KF, Baekey DM, Nuding SC, et al. *Neural network plasticity in respiratory control*. *J Appl Physiol* 2003; 94: 1242-1252.
- (6) Chung KF. *The clinical and pathophysiological challenge of cough*. In: Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA, editors. *Cough: causes, mechanisms and therapy*. Oxford-UK: Blackwell Publishing Ltd; 2003, 3-10.
- (7) Chung KF, Bolser D, Davenport P, et al. *Semantics and types of cough*. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 139-142.
- (8) Fontana GA. *Before we get started: what is a cough?* *Lung* 2008; 186: S3-6.
- (9) Morice AH. *Rebuttal: cough is an expiratory sound*. *Lung* 2008; 186: S7-9.
- (10) Widdicombe J, Singh V. *Physiological and pathophysiological down-regulation of cough*. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 150: 105-117.
- (11) Chang AB, Widdicombe JG. *Cough throughout life: children, adults and the senile*. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 371-382.
- (12) Morice AH. *Chronic cough hypersensitivity syndrome*. *Cough* 2013; 9:14. doi: 10.1186, 9-14.
- (13) Prudon B, Birring SS, Vara DD, Hall AP, et al *Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease*. *Chest* 2005; 127: 550-557.
- (14) Dicipinigitis PV, Bhat R, Rhoton WA, et al. *Effect of viral upper respiratory tract infection on the urge-to-cough sensation*. *Respir Med* 2011, 105: 615-618.
- (15) O'Connell F, Thomas VE, Studham JM, et al. *Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection*. *Resp Med* 1996; 90: 279-286.
- (16) Chang AB. *Cough: are children really different to adults?* *Cough* 2005; 1: 7, 1186/1745-9974, 1-7.
- (17) Chang AB, Glomb WB. *Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2006; 129: 260S-83S.
- (18) 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.
- (19) Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. *Thoracic Society Guidelines Recommendations for the assessment and management of cough in children*. *Thorax* 2008; 63 (Suppl. 3): 1-15.
- (20) Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis*. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 519-531.
- (21) Hay AD, Wilson AD. *The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review*. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 401-49.
- (22) Losek JD. *Diagnostic difficulties of foreign body aspiration in children*. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 348-350.
- (23) Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. *Chest* 2006;129:1132-41.
- (24) 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.
- (25) Shann F. *How often do children cough?* *Lancet* 1996; 384: 699-700.

- (26) Bush A. *Pediatric problems of cough*. Pulm Pharmacol Ther 2002; 1: 309-315.
- (27) <http://www.gimbe.org/ebp/getting.html>
- (28) Leconte S, Paulus D, Degryse J. *Prolonged cough in children: a summary of the Belgian primary care clinical guideline*. Prim Care Respir J 2008; 17: 206-211.
- (29) Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. *CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement*. Med J Aust 2010; 192: 265-271.
- (30) 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.
- (31) Asilsoy S, Bayram E, Agin H, et al. *Evaluation of chronic cough in children*. Chest 2008; 134: 1122-1128.
- (32) Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, et al. *Associated factors in children with chronic cough*. Chest 2009; 136: 811-815.
- (33) Brand PL, Duiverman EJ. *Coughing and wheezing children: improvement after parents stop smoking*. Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142: 825-827.
- (34) Wise PM, Mennella JA, Finkbeiner S. *Impaired cough sensitivity in children of smokers*. Nicotine Tob Res 2013; 15: 603-607.
- (35) Li JS, Peat JK, Xuan W, et al. *Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood*. Pediatr Pulmonol 1999; 27: 3-13
- (36) Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. *Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis*. Pediatrics 2012; 129: 735-744.
- (37) Jung JW, Ju YS, Kang HR. *Association between parental smoking behavior and children's respiratory morbidity: 5-year study in an urban city of South Korea*. Pediatric Pulmonol 2012; 47: 338-45.
- (38) Mak KK, Ho RC, Day JR. *The Associations of Asthma Symptoms With Active and Passive Smoking in Hong Kong Adolescents*. Respir Care 2012; 57: 1398-1404.
- (39) Singh D, Arora V, Sobti PC. *Chronic/recurrent cough in rural children in Ludhiana, Punjab*. Indian Pediatr. 2002; 39: 23-9.
- (40) Pan G, Zhang S, Feng Y, et al. *Air pollution and children's respiratory symptoms in six cities of Northern China*. Respir Med 2010; 104: 1903-11. doi: 10.1016/j.rmed.2010.07.018.
- (41) Drescher BJ, Chang AB, Phillips N, et al. *Chronic cough following acute respiratory illness in children*. Resp. 2013; 18 (Suppl 2): 76.
- (42) Galassi C, Forastiere F, Biggeri A, et al; Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. *SIDRIA second phase: objectives, study design and methods*. Epidemiol Prev 2005; 29: 9-13.
- (43) Braman SS. *Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006; 129: 138-146.
- (44) Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. *Chronic cough as a neuropathic disorder*. Lancet Respir Med. 2013; 1: 414-422.
- (45) O'Connell F, Thomas VE, Studham JM, et al. *Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection*. Respir Med 1996; 90: 279-286.
- (46) Nadel JA. *Mucous hypersecretion and relationship to cough*. Pulm Pharm Ther 2013; 19(13): 00060-6, S1094-S5539.
- (47) Hallander HO, Gnarpe J, Gnarpe H, et al. *Bordetella pertussis, Bordetellaparapertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and persistent cough in children*. Scand J Infect Dis 1999; 31: 281-286.
- (48) Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae (TWAR) infections in children*. Pediatrics Infect Dis J 1994; 13: 675-684.
- (49) Wang K, Chalker V, Bermingham A, et al. *Mycoplasma pneumoniae and respiratory virus infections in children with persistent cough in England. A retrospective analysis*. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 1047-1051.

- (50) Principi N, Esposito S, Blasi F, et al. *Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired lower respiratory tract infections*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1281-9.
- (51) Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, et al. *Epidemiology and clinical features of Mycoplasma pneumoniae infection in children*. Respir Med 2008; 102: 1762-1768.
- (52) Cohen E, Mahant S, Dell SD, et al. *The long-term outcomes of pediatric pleural empyema: a prospective study*. Arch Pediatr Adolesc Med 2012; 166: 999-1004.
- (53) Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. *Paediatric Pleural Diseases Subcommittee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of pleural infection in children*. Thorax 2005; 60: S1-S21.
- (54) *Pertussis vaccines: WHO position paper*. Wkly Epidemiol Rec 2010; 85: 385-400.
- (55) Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. *Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination*. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(Suppl.5): S 58-S66.
- (56) Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, et al. *Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts*. Pediatr Infect Dis J 2007; 26(3): 238-242.
- (57) Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI). *Proposta di calendario vaccinale per gli adulti e per gli anziani, maggio 2011*.
- (58) *WHO-recommended surveillance standard of pertussis* [www.who.int/immunization\\_monitoring/disease/pertussis](http://www.who.int/immunization_monitoring/disease/pertussis)
- (59) Harnden A, Grant C, Harrison T, et al. *Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective color study in primary care*. Br Med J 2006; 333: 174-177.
- (60) Strebel P, Nordin J, Edwards K, et al. *Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults*. Minnesota, J Infect Dis 2001; 183: 1353-1359.
- (61) Wang K, Chalker V, Bermingham A, et al. *Mycoplasma pneumonia and respiratory virus infections in children with persistent cough in England. A retrospective analysis*. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 1047-1051.
- (62) Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. *Severe and unrecognised: pertussis in UK infants*. Arch Dis Child 2003; 88: 802-806.
- (63) Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, et al. *Members of the Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada*. J Pediatr 2003; 143: 576-581.
- (64) Wang K, Harnden A. *Pertussis-induced cough. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 24: 304-307.
- (65) Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. *Severe and unrecognised: pertussis in UK infants*. Arch Dis Child 2003; 88: 802.
- (66) Yaari E, Yafe-Zimmerman Y, Schwartz SB, et al. *Clinical manifestations of Bordetella pertussis infection in immunized children and young adults*. Chest 1999; 115(5): 1254-1258.
- (67) Harnden A, Grant C, Harrison T, et al. *Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective color study in primary care*. Med J 2006; 333: 174-177.
- (68) Spector TB, Maziarz EK. *Pertussis*. Med Clin North Am. 2013; 97: 537-552.
- (69) Heininger U. *Pertussis: what the pediatric infectious disease specialist should know*. Pediatr Infect Dis J. 2012 Jan; 31: 78-79.
- (70) Altunaiji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, et al. *Antibiotics for whooping cough(pertussis)*. Cochrane Database Syst Rev; 2007.
- (71) 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.
- (72) Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis*. Thorax 2007; 62: 80-84.

- (73) Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, et al. *Cough in children: definitions and clinical evaluation*. Med J Aust 2006;184: 398-403.
- (74) Craven V, Everard ML. *Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease*. Arch Dis Child 2013; 98: 72-76.
- (75) Zgherea D, Pagala S, Mendiratta M, et al *Findings in children with chronic wet cough*. Pediatrics 2012;129: e364-e369.
- (76) Narang R, Bakewell K, Peach J, et al. *Bacterial distribution in the lungs of children with protracted bacterial bronchitis*. PloS One 2014; 9: e108523 eCollection 2014.
- (77) Priftis KN, Litt D, Manglani S, et al. *Bacterial bronchitis caused by Streptococcus pneumoniae and nontypable Haemophilus influenzae in children: the impact of vaccination*. Chest 2013; 143: 152-157.
- (78) Chang AB. *Pediatric cough: children are not miniature adults*. Lung. 2010 Jan; 188 (Suppl 1):S33-40 Epub 2009 Aug 13.
- (79) Gappa M, Stocks J, Frey U. *Assessing lung growth and function in infants and young children*. Eur Respir Monogr 2006; 37: 22-40.
- (80) Marcus CL, Smith RJ, Mankarious LA, et al. *Developmental aspects of the upper airway*. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 513-520.
- (81) Thibeault SL, Rees L, Pazmany L, et al. *At the crossroads: mucosal immunology of the larynx*. Nature Mucosal Immunol 2009; 2: 122-1288.
- (82) Masters IB, Zimmerman PV, Nirmala P, et al. *Quantified tracheobronchomalacia disorders and their clinical profiles in children*. Chest 2008; 133: 461-467.
- (83) Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, et al. *Early life: gut microbiota and immune development in infancy*. Benef Microbes 2010; 1: 367-382.
- (84) Peters BM, Jabra-Rizk MA, O'May GA, et al. *Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease*. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 193-213.
- (85) 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.
- (86) Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. *Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough*. Thorax 2012; 67: 689-693.
- (87) Sethi S, Murphy TF. *Infection in the pathogenesis and course of chronic pulmonary obstructive disease*. N Eng J Med 2008; 359: 2355-2365.
- (88) Paul SP, Sanapala S, Bhatt JM. *Recognition and management of children with protracted bacterial bronchitis*. Br J Hosp Med (Lond). 2015; 76: 398-404.
- (89) Chang AB, Byrnes CA, Everard ML. *Diagnosing and preventing chronic suppurative lung disease (CSLD) and bronchiectasis*. Pediatr Respir Rev 2011; 12: 97-103. doi: 10.1016/ 2010.10.008.
- (90) 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: 1-58.
- (91) Rosen MJ. *Chronic cough due to bronchiectasis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006; 129 : 122S-31S.
- (92) 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.
- (93) 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.
- (94) Eastham KM, Fall KJ, Mitchell L, et al. *The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood*. Thorax 2004; 59: 324-327.
- (95) Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, et al. *Lung function in bronchiectasis: the influence of Pseudomonas aeruginosa*. Eur Respir J 1996; 9: 1601-1604.



- (96) Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, et al. *Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial.* Lancet Respir Med. 2013; 1: 610-620.
- (97) Chang AB, Grimwood K, Robertson CF, et al. *Antibiotics for bronchiectasis exacerbations in children: rationale and study protocol for a randomised placebo-controlled trial.* Trials. 2012; 13: 156.
- (98) Valery PC, Morris PS, Grimwood K, et al. *Azithromycin for Indigenous children with bronchiectasis: study protocol for a multi-centre randomized controlled trial.* BMC Pediatr. 2012; 14: 122.
- (99) McLaren CA, Elliott MJ, Roebuck DJ. *Vascular compression of the airway in children.* Pediatric Respir Rev 2008; 9: 85-94.
- (100) Sacco O, Panigada S, Solari N, et al. *Vascular malformations.* ERS handbook: Paediatric Respiratory Medicine. Eds. Eber E, Midulla F. 2013; 452-460.
- (101) Gardella C, Giroi D, Rossi GA, et al. *Tracheal compression by aberrant innominate artery: clinical presentation in infants and children, indication for surgical correction by aortopexy, and short- and long-term outcome.* J Pediatr Surgery 2010; 45: 564-573.
- (102) Kantar A, Bernardini R, Paravati F, et al. *Chronic cough in preschool children.* Early Hum Dev 2013; 89:19-24.
- (103) Turner A, Gavel G, Coutts J. *Vascular rings-presentation, investigation and outcome.* Eur J Pediatr 2005; 164: 266-270.
- (104) Hellinger JC, Daubert M, Lee EY, et al. *Congenital Thoracic Vascular Anomalies: Evaluation with State-of-the Art MR Imaging and MDCT.* Radiol Clin N Am 2011; 49: 969-996.
- (105) Kellemborg CJ. *Aortic arch malformations.* Pediatr Radiol 2010; 40: 876-884.
- (106) Torre M, Carlucci M, Speggorin S, et al. *Aortopexy for the treatment of tracheomalacia in children: review of the literature.* Italian J Pediatr 2012; 38: 62. doi:10.1186/1824-7288-38-62.
- (107) Midulla F, Guidi R, Barbato A, et al. *Foreign body aspiration in children.* Pediatr Int 2005; 47: 663-668.
- (108) Martinot A, Closset M, Marquette CH, et al. *Indications for flexible versus rigid bronchoscopy in children with suspected foreign body aspiration.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1676-1679.
- (109) Boren EJ, Teuber SS, Gershwin ME. *A review of non-cystic fibrosis pediatric bronchiectasis.* Clin Rev Allergy Immunol. 2008; 34: 260-273.
- (110) 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.
- (111) Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. ERS Task Force. *The diagnosis and management of chronic cough.* Eur Respir J 2004; 24: 481-492.
- (112) Hancox RJ, Poulton R, Taylor DR, et al. *Associations between respiratory symptoms, lung function and gastro-oesophageal reflux symptoms in a population-based birth cohort.* Respir Res 2006; 7: 142. doi:10.1186/1465-9921-7-142.
- (113) 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. Epub 2011 doi: 10.1016 2011.01.016.
- (114) Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, et al. *Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients.* Dig Dis Sci 2006; 51: 858-563.
- (115) Blondeau K, Mertens V, Dupont L, et al. *The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings.* Pediatr Pulmonol 2011; 46: 286-294.
- (116) Chang AB, Connor FL, Petsky HL, et al. *An objective study of acid reflux and cough in children using an ambulatory pHmetry-cough logger.* Arch Dis Child 2011; 96: 468-472.
- (117) Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. *North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN)*

- and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498-547.
- (118) Simanovsky N, Buonomo C, Nurko S. *The infant with chronic vomiting: the value of the upper GI series*. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 549-550.
- (119) Ghezzi M, Guida E, Ullmann N, et al. *Weakly acidic gastroesophageal refluxes are frequently triggers in young children with chronic cough*. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 295-302.
- (120) Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. *Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
- (121) Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink M. *Laryngopharyngeal reflux disease in children*. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 865-878.
- (122) Rosier MJ, Bishop J, Nolan et al. *Measurement of functional severity of asthma in children*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1434-1441.
- (123) Robison RG, Kumar R. *Pediatric asthma: principles and treatment*. *Allergy Asthma Proc* 2012; 32-35.
- (124) McKenzie S. *Cough-but is it asthma?* *Arch Dis Child* 1994; 70: 1-2.
- (125) Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, et al. *Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma*. *Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 652-659.
- (126) Tomerak AA1, McGlashan JJ, Vyas HH, et al. *Inhaled corticosteroids for non-specific chronic cough in children*. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: 19.
- (127) Antoniu SA, Mihaescu T, Donner CF. *Pharmacotherapy of cough-variant asthma*. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Dec; 8(17): 3021-3028.
- (128) Loughheed MD, Turcotte SE, Fisher T. *Cough variant asthma: lessons learned from deep inspirations*. *Lung*; 190: 17-22.
- (129) Turcotte SE, Loughheed MD. *Cough in asthma*. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11: 231-237.
- (130) Newson T, McKenzie S. *Cough and asthma in children*. *Pediatr Ann.* 1996; 25: 156-158, 161.
- (131) Chang AB, Phelan PD, Robertson CF. *Cough receptor sensitivity in children with acute and non-acute asthma*. *Thorax* 1997; 52: 770-774.
- (132) Chang AB. *Cough, cough receptors, and asthma in children*. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28: 59-70.
- (133) Chang AB, Gibson PG. *Relationship between cough, cough receptor sensitivity and asthma in children*. *Pulmonol Pharmacol Ther.* 2002; 15: 287-291.
- (134) [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- (135) Shields MD, Doherty GM. *Chronic cough in children*. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14: 100-105.
- (136) Niimi A. *Cough and asthma*. *Curr Respir Med Rev* 2011; 7: 47-54.
- (137) Antoniu SA, Mihaescu T, Donner CF. *Pharmacotherapy of cough-variant asthma*. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8: 3021-3028.
- (138) de Benedictis FM, Selvaggio D, de Benedictis D. *Cough, wheezing and asthma in children: lesson from the past*. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 386-393.
- (139) DeMuri GP, Wald ER. *Acute bacterial sinusitis in children*. *N Engl J Med* 2012; 367: 1128-1134.
- (140) Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al; *Infectious Diseases Society of America*. *Clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults*. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 72-112.
- (141) Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. *American Academy of Pediatrics*. *Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years*. *Pediatrics* 2013; 132: 262-280.
- (142) Shields MD, Thavagnanam S. *The difficult coughing child: prolonged acute cough in children*. *Cough* 2013; 9(1): 11.
- (143) Poachanukoon O, Nanthapaisal S, Chaumrattanakul U. *Pediatric acute and chronic rhinosinusitis: comparison of clinical characteristics and outcome of treatment*. *Asian Pac J Allergol Immunol* 2012; 30: 146-151.

- (144) Kemp A. *Does post-nasal drip cause cough in childhood?* *Pediatr Respir Rev* 2006; 7: 31–35.
- (145) Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. *Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis.* *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 82–88.
- (146) Turktas I, Dalgic N, Bostanci I, et al. *Extrathoracic airway responsiveness in children with asthma-like symptoms, including chronic persistent cough.* *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:172-180.
- (147) Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, et al. *Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis.* *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 52–59.
- (148) Milner AD. *Psychogenic cough in childhood.* *BMJ* 1985; 290: 1847-1848.
- (149) Newcombe PA, Sheffield JK, Juniper EF, et al. *Development of a Parent-Proxy Quality-of-Life Chronic Cough-Specific Questionnaire: Clinical Impact vs Psychometric Evaluations.* *Chest* 2008; 133: 386-395.
- (150) Irwin RS, Glomb WB, Chang AB. *Habit Cough, Tic Cough, and Psychogenic Cough in Adult and Pediatric Populations ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *Chest* 2006; 129: 174–179.
- (151) Weinberger M. *The habit cough syndrome and its variations.* *Lung* 2012; 190: 45-53.
- (152) Chang AB. *American College of Chest Physicians cough guidelines for children: Can its use improve outcomes?* *Chest* 2008; 134: 1111-1112.
- (153) McGarvey L PA, Carton C, Gamble LA, et al. *Prevalence of psych morbidity among patients with chronic cough.* *Cough* 2006; 2-4.
- (154) Van den Bergh O, Van Diest I, Dupon L, et al. *On the psychology of cough.* *Lung* 2012; 190: 55-61.
- (155) Mazzone SB, Cole LJ, Ando A, et al. *Investigation of the neural control of cough and cough suppression in human using functional brain imaging.* *J Neurosci* 2011; 31: 2948-2958.
- (156) Anbar RD, Hall HR. *Childhood habit cough treated with self-hypnosis.* *J Pediatr.* 2004;144: 213-217.
- (157) Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, et al; *CHEST Expert Cough Panel. Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough in adults and children: CHEST Guideline and Expert Panel Report.* *Chest* 2015; 148: 24-31.
- (158) Chang AB, Gaffney JT, Eastburn MM, et al. *Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings.* *Respir Res* 2005; 6: 3. doi:1465-9921; 6-3.
- (159) Massie J. *Cough in Children: When does it matter.* *Pediatr Respir Rev* 2006; 7;9;12.
- (160) Pattermore PK. *Persistent cough in Children.* *N Z Fam Prac* 2007; 34: 432-436.
- (161) Gupta A, McKean M, Chang AB. *Management of chronic non-specific cough in childhood: an evidence-based review.* *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2007; 92: 33-39.
- (162) Schmit KM, Coeytaux RR, Goode AP, et al. *Evaluating cough assessment tools: a systematic review.* *Chest.* 2013; 144: 1819-1826.
- (163) Newcombe PA, Sheffield JK, Juniper EF, et al. *Validation of a parent-proxy quality of life questionnaire for paediatric chronic cough (PC-QOL).* *Thorax.* 2010; 65: 819-823.
- (164) Newcombe PA, Sheffield JK, Chang AB. *Parent cough-specific quality of life: development and validation of a short form.* *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1069-1074.
- (165) Hartnick CJ, Zurakowski D, Haver K. *Validation of a pediatric cough questionnaire.* *Ear Nose Throat J* 2009; 88: 1213-1217.
- (166) Morice AH, Faruqi S, Wright CE, et al. *Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity.* *Lung* 2011; 189: 73-79.
- (167) Brown S, Davies P. *Imaging in chronic cough in paediatrics.* *Scott Med J* 2011; 56: 236.
- (168) Douros K, Alexopoulou E, Nicopoulou A, et al. *Bronchoscopic and high-resolution CT scan findings in children with chronic wet cough.* *Chest* 2011; 140: 317-323.
- (169) Hayes D. Jr, Kraman SS. *The Physiologic Basis of Spirometry.* *Respir Care* 2009; 54(12): 1717–1726.
- (170) Miller RD, Hyatt RE. *Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops.* *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 475-481.

- (171) Miller RD, Hyatt RE. *Obstructing lesions of the larynx and trachea: clinical and physiologic characteristics*. Mayo Clin Proc 1969; 44(3): 145-161.
- (172) Lunn WW, Sheller JR. *Flow volume loops in the evaluation of upper airway obstruction*. Otolaryngol Clin North Am 1995; 28: 721-729.
- (173) Yancy WS, McCrory DC, Coeytaux RR, et al. *Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis*. Chest 2013; 144: 1827-1838.
- (174) Bailey EJ, Morris PS, Kruske SG, et al. *Clinical pathways for chronic cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Issue 2.
- (175) Chang AB, McKean MC, Morris PS. *Anticholinergics for prolonged non-specific cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4.
- (176) Chang AB, Marchant JM, McKean MC, et al. *Inhaled cromones for prolonged non-specific cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1.
- (177) Teoh L, Hurwitz M, Acworth JP, et al. *Treatment of obstructive sleep apnoea for chronic cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 4.
- (178) Donnelly D, Everard M, Chang AB. *Indoor air modification interventions for prolonged non-specific cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art N°.: CD005075.
- (179) Mulholland S, Chang AB. *Honey and lozenges for children with non-specific cough*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art N°: CD007523.
- (180) Tomerak AAT, Vyas HHV, Lakhanpaul M, et al. *Inhaled beta2-agonists for non-specific chronic cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art N°: CD005373.
- (181) Chang AB, Winter D, Acworth JP. *Leukotriene receptor antagonist for prolonged non-specific cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art N°.: CD005602.
- (182) Chang AB, Halstead RAP, Petsky HL. *Methylxanthines for prolonged non-specific cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art N°: CD005310.
- (183) McCallum GB, Morris PS, Chang AB. *Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art N°: CD009834.
- (184) Chang AB, Peake J, McElrea MS. *Anti-histamines for prolonged non-specific cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art N°: CD005604.
- (185) Tomerak AAT, McGlashan J, Lakhanpaul M, et al. *Inhaled corticosteroids for non-specific chronic cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art N°: CD004231.
- (186) Anderson-James S, Marchant JM, Acworth JP, et al. *Inhaled corticosteroids for subacute cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2. Art N°: CD008888.
- (187) Davies M, Fuller P, Picciotto A, et al. *Persistent nocturnal cough: randomized controlled trial of high dose inhaled corticosteroid*. Arch Dis Child 1999; 81: 38-44.
- (188) Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, et al. *Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease*. Journal of Pediatrics 2009; 154.
- (189) Adamko DJ, Majaesic CM, Skappak C, et al. *A pilot trial on the treatment of gastroesophageal reflux-related cough in infants*. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2012; 14: 321-327.
- (190) Marchant JM, Morris PS, Gaffney J, et al. *Antibiotics for prolonged moist cough in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art N°: CD004822.
- (191) Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, et al. *Can a management pathway for chronic cough in children improve clinical outcomes: protocol for a multicenter evaluation*. 2010;11:103 doi: 10.1186/1745-6215-11-103.
- (192) Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, et al. *A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter randomized controlled study*. Pediatrics. 2013; 131: 1576-1583.





