



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 7, n. 26

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

Dalle alte vie aeree al polmone profondo in chiave EBM

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Tosse, asma e reflusso gastroesofageo: <
un approccio EBM

In caso di croup è meglio lasciare <
l'umidificatore... nel cassetto

La bronchiolite acuta: una linea per riflettere, <
due per non sbagliare, e pur non basta

Le pneumopatie interstiziali <

Dalle Linee Guida al percorso diagnostico <
e terapeutico nel bambino piccolo con
ostruzione delle basse vie aeree

Valutazione della funzionalità polmonare <
e della capacità di esercizio nei
pazienti con talassemia major

Uno strano caso di asma <

INDICE

SUMMARY

Editoriale	3
View point	
Tosse, asma e reflusso gastroesofageo: un approccio EBM	4
Cough, asthma and gastro-oesophageal reflux: an EBM approach	
S. Tripodi, G. Pingitore	
In caso di croup è meglio lasciare l'umidificatore... nel cassetto	14
It is now time to advise infant caretakers with croup to put humidity on the shelf	
D. Radzik	
La bronchiolite acuta: una linea per riflettere, due per non sbagliare, e pur non basta	24
Comments on the guidelines for the treatment of acute bronchiolitis	
S. Miceli Sopo	
Le pneumopatie interstiziali	32
Interstitial lung disease	
D. Snijders, C. Stenghele, S. Conte, C. Panizzolo, A. Barbato	
Dalle Linee Guida al percorso diagnostico e terapeutico nel bambino piccolo con ostruzione delle basse vie aeree	38
From the guidelines to the diagnostic-therapeutic approach in the management of young children with lower airway obstruction	
S. Ballotti, M. de Luca, C. Trapani, E. Lombardi, C. Menicocci, G. Poggi, S. Fontanazza, S. Zuffo, F. Rusconi	
Valutazione della funzionalità polmonare e della capacità di esercizio nei pazienti con talassemia major	50
Assessment of lung function and exercise tolerance in patients with thalassemia major	
L. Pecorari, A. Gennari, L. Capra, A. Ferraro, A. Cogo, C. Borgna-Pignatti	
CASI CLINICI	
Uno strano caso di asma	58
A strange case of asthma	
L. Mele, M. T. Monte, E. Lombardi	
Congressi	64
Congresses	
Articoli del prossimo numero	67
Forthcoming articles	

Pneumologia Pediatria

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

Volume 7, n. 26 - Giugno 2007

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

Direttore scientifico
Baraldi Eugenio (Padova)

Codirettori scientifici
Rusconi Franca (Firenze)
Santamaria Francesca (Napoli)

Segreteria scientifica
Carraro Silvia (Padova)

Comitato editoriale
Barbato Angelo (Padova)
Cutrera Renato (Roma)
de Benedictis Fernando Maria (Ancona)
La Grutta Stefania (Palermo)
Lombardi Enrico (Firenze)
Peroni Diego (Verona)
Rossi Giovanni (Genova)
Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Allergologia
coord. Marseggia Gianluigi (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno
coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione
coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

*Gruppo Endoscopia bronchiale e
delle Urgenze respiratorie*
coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria
coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria
coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Il polmone suppurativo
coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile
Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2007 by Primula Multimedia

Editore
Primula Multimedia S.r.L.
Via G. Ravizza, 22/b
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto
Tel. 050 9656242; fax 050 3163810
e-mail: info@primulaedizioni.it
www.primulaedizioni.it

Redazione
Minuti Angela

Realizzazione Editoriale
Primula Multimedia S.r.L.

Stampa
Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE. CLENIL 0,8 mg/2 ml sospensione da nebulizzare. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** 100 ml di sospensione sterile contengono: principio attivo: beclometasone dipropionato 0,040 g. Per gli eccipienti, vedere 6.1. Non contiene conservanti. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Sospensione da nebulizzare. Per aerosol. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** Controllo dell'evoluzione della malattia asmatica e delle condizioni di broncostenosi. Riniti allergiche e vasomotorie, affezioni infiammatorie ed allergiche delle cavità nasali e del tratto rino-faringeo. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** **Adulti:** un flaconcino monodose per seduta 1-2 volte al giorno. **Bambini:** metà contenuto di un flaconcino monodose per seduta 1-2 volte al giorno. Il flaconcino reca una graduazione corrispondente a metà dose. Agitare energicamente prima dell'uso. Per l'utilizzo eseguire le seguenti operazioni: 1) Flettere il flaconcino monodose nelle due direzioni. 2) Staccare il flaconcino monodose dalla striscia prima sopra e poi al centro. 3) Agitare energicamente scuotendo e rovesciando il flaconcino per rendere omogenea la sospensione. Ripetere questa operazione, finché l'intero contenuto non sia completamente ridisperso e mescolato. 4) Aprire il flaconcino monodose ruotando l'aletta nel senso indicato dalla freccia. 5) Esercitando una moderata pressione sulle pareti del flaconcino monodose far uscire il medicamento nella quantità prescritta ed immergerlo nell'ampolla del nebulizzatore. 6) In caso di utilizzo di metà dose, il flaconcino può essere richiuso capovolgendo e premendo il tappo. Il flaconcino richiuso deve essere conservato a temperatura compresa fra 2 °C e 8 °C (in frigorifero) e la quantità rimasta deve essere utilizzata entro 12 ore dalla prima apertura. **4.3 Controindicazioni.** Infezioni virali e tubercolari attive o quiescenti locali. Soggetti con ipersensibilità individuale ai componenti. Generalmente controindicato in gravidanza e allattamento (v. par. 4.6). **4.4 Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso.** Le infezioni delle cavità nasali o dei seni paranasali devono essere trattate con terapia appropriata, ma non costituiscono controindicazioni specifiche all'uso del CLENIL. Benché CLENIL sia in grado di controllare nella maggior parte dei casi le riniti allergica stagionale, uno stimolo abnormemente elevato di allergeni può richiedere appropriata terapia supplementare. Il trasferimento di pazienti in trattamento continuativo con steroidi per via generale alla terapia con CLENIL richiede precauzioni se vi è motivo di supporre che la funzionalità surrenalica sia alterata. Comunque inizialmente CLENIL va somministrato continuando il trattamento sistemico; successivamente questo va progressivamente ridotto controllando il paziente ad intervalli regolari (in particolare vanno effettuati periodici esami della funzionalità cortico-surrenale) e modificando la posologia di CLENIL a seconda dei risultati ottenuti. Durante i periodi di stress o di grave attacco asmatico i pazienti, sottoposti a tale passaggio, dovranno avere un trattamento supplementare di steroidi sistemici. La terapia con CLENIL non ha finora dato luogo al riscontro di una riduzione dei livelli di cortisolo plasmatico. Tale riduzione è stata osservata solo in pazienti che ricevevano il doppio della dose massima consigliata di beclometasone dipropionato somministrato mediante aerosol pressurizzato. Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping. Tenere il medicinale fuori della portata e della vista dei bambini. **4.5 Interazioni medicamentose ed altre.** Non note. **4.6 Uso in gravidanza ed allattamento.** Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza. Nell'ulteriore periodo, durante l'allattamento e nella prima infanzia CLENIL deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.** Nessuno. **4.8 Effetti indesiderati.** A seguito della somministrazione di beclometasone dipropionato per via aerosolica, in alcuni pazienti può comparire candidosi della bocca o della gola. Pazienti con dati anamnestici o di laboratorio indicanti una precedente infezione possono sviluppare più facilmente tale complicazione. L'incidenza della candidosi sembra essere in relazione con la dose somministrata. L'affezione risponde generalmente ad appropriata terapia antifungina topica senza interruzione del trattamento con beclometasone dipropionato. L'insorgenza di tali infezioni fungine può essere minimizzata sciacquandosi regolarmente la bocca dopo ogni applicazione. In pazienti con vie aeree molto sensibili l'uso del prodotto potrebbe dar luogo a tosse e raucedine. **4.9 Sovradosaggio.** I pazienti vanno

tenuti sotto stretto controllo nel corso di trattamenti prolungati affinché, nell'improbabile evenienza che un uso eccessivo del preparato induca alterazioni della funzionalità surrenalica, il trattamento possa essere interrotto ed il paziente tempestivamente protetto dagli effetti della soppressione surrenalica mediante opportuna terapia sistemica. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.** **5.1 Proprietà farmacodinamiche.** CLENIL contiene come principio attivo il beclometasone 17,21-dipropionato, cortisonico dotato di spiccata attività antiinfiammatoria ed antiallergica topica sulla mucosa nasale e bronchiale. Il beclometasone dipropionato (BDP) è un corticosteroide di sintesi, di uso esclusivamente topico, con potente attività antiinfiammatoria, ridotta attività mineralcorticoide ed assenza di effetti sistemici. Nel test di vasocostrizione cutanea secondo Mc Kenzie il BDP è 5000 volte più attivo dell'idrocortisone, 625 volte più attivo del betametasone alcool, 5 volte più attivo del fluocinolone acetone e 1,39 volte più attivo del betametasone valerato. Possiede intensa e prolungata attività antiinfiammatoria nei confronti dell'edema da olio di croton, da carragenina, da formalina, da bianco d'uovo e da destrano e della reazione granulomatosa da corpo estraneo, con efficacia superiore a quella di altri corticosteroidi. Per via aerosolica CLENIL è indicato nella terapia dell'asma bronchiale, delle riniti allergiche e vasomotorie e delle manifestazioni infiammatorie delle affezioni rino-faringee. CLENIL è privo alle dosi consigliate di attività cortisonica generale: esso pertanto non dà luogo agli effetti sistemici ed alle controindicazioni ben note della corticoterapia. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Studi di cinetica con beclometasone dipropionato marcato hanno dimostrato che dopo inalazione di una dose elevata solo il 20-25% viene assorbito. Una parte della dose somministrata viene deglutita ed eliminata nelle feci. La frazione assorbita in circolo viene metabolizzata per via epatica a monopropionato e a beclometasone alcool e successivamente escreta in forma di metaboliti inattivi nella bile e nelle urine. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Tossicità acuta: DL₅₀ (topo per os) > 4000 mg/kg; DL₅₀ (ratto per os) > 4000 mg/kg; DL₅₀ (topo per i.m.) 400 mg/kg; DL₅₀ (ratto per i.m.) 420 mg/kg. Tossicità cronica: ratto per nebulizzazione (180 giorni), cane per nebulizzazione (90 giorni). La somministrazione non ha provocato alcuna alterazione del peso corporeo, della crasi ematica e del trofismo della mucosa delle vie respiratorie. Le funzioni epatiche e renali si sono mantenute nella normalità. Tossicità genetica: la somministrazione per nebulizzazione a ratte e coniglie gravide non ha provocato segni di tossicità né sulla madre, né sui feti, né aborti, né diminuzione del numero dei nati. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.** **6.1 Elenco degli eccipienti.** Sodio cloruro, polisorbato 20, sorbitan monolaurato, acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità.** Non note. **6.3 Durata di stabilità a confezionamento integro.** 2 anni. Tale periodo è da intendersi per il prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare il prodotto in posizione verticale, come riportato sulla confezione. I flaconcini monodose fuori dalla busta di protezione si conservano fino a 3 mesi. In caso di utilizzo di metà dose, il flaconcino richiuso va conservato a temperatura compresa fra 2 °C e 8 °C (in frigorifero) ed utilizzato entro 12 ore. **6.5 Natura del contenitore, confezione e relativo prezzo.** Confezione interna: flaconcini monodose in polietilene con graduazione di metà dose, richiudibili, in bustine termosaldate di PET/Al/PE. Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato. Astuccio di 20 flaconcini monodose da 2 ml. **6.6 Istruzioni per l'uso.** V. par. 4.2. **7. TITOLARE A.I.C.** CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo, 26/A - Parma. **8. NUMERO DI A.I.C.** 023103132. **9. DATA DI AUTORIZZAZIONE.** 09/03/1991. **10. ULTIMA REVISIONE TESTO.** Novembre 2006. **TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90.** Non pertinente. **REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO.** Specialità medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

View point

In questo numero di *Pneumologia Pediatrica* viene proposta una aggiornata e puntuale rilettura basata sulle evidenze di alcune patologie respiratorie che interessano l'età pediatrica.

L'obiettivo principale della medicina basata sulle evidenze è di identificare attraverso una valutazione critica le migliori evidenze disponibili in letteratura e utilizzarle come punto di riferimento per la cura dei pazienti. Questo permette al clinico di arrivare alla diagnosi mediante i test che si siano dimostrati utili, e di trattare i pazienti con le terapie che abbiano dato prova di essere efficaci.

L'articolo sul rapporto tra reflusso gastroesofageo e la tosse conduce un'analisi strutturata e dettagliata di uno studio randomizzato e controllato, recentemente pubblicato, sull'efficacia della terapia anti-reflusso nei bambini che hanno asma associata a malattia da reflusso gastroesofageo.

Nell'articolo sulla laringite viene discussa sulla base della più aggiornata letteratura l'utilità dell'umidificazione nella terapia del croup. Seguendo i principi della medicina basata sulle evidenze, l'autore ci mostra come un approccio corretto dal punto di vista scientifico possa portarci a riconsiderare la reale utilità di presidi terapeutici comunemente utilizzati nella pratica clinica quotidiana per molti anni.

Riguarda invece la bronchiolite un terzo articolo qui pubblicato che ci offre una lettura accurata delle uniche due Linee Guida relative a questa patologia pubblicate in letteratura, guidandoci punto per punto attraverso le raccomandazioni in esse riportate.

L'articolo sulle pneumopatie interstiziali ci accompagna in una revisione della classificazione di queste patologie e ci offre un aggiornamento sugli step diagnostici e sull'approccio terapeutico.

Infine un articolo che descrive con grande accuratezza passo per passo tutte le fasi attraverso cui gli autori hanno sviluppato un utile percorso diagnostico terapeutico per la gestione del bambino che si presenta con ostruzione acuta delle basse vie respiratorie.

Tutti questi articoli ci propongono degli spunti molto interessanti sia dal punto di vista medico che dal punto di vista metodologico e sono di stimolo a rivedere la nostra pratica clinica alla luce delle più forti evidenze scientifiche.

In questo numero della rivista riportiamo anche un contributo scientifico originale. Si tratta di uno studio nel quale è stata valutata la funzionalità polmonare in un gruppo di pazienti affetti da talassemia.

Infine viene riportato un caso clinico che ci aiuta a considerare tutte le possibili diagnosi differenziali dell'asma.

Sicuro del valore scientifico degli articoli che vi presentiamo, auguro a tutti buona lettura.

Eugenio Baraldi

e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Salvatore Tripodi, Giuseppe Pingitore*

U.O.S.D. di Allergologia Pediatrica, Ospedale "S. Pertini", Roma; * U.O.C. Pediatria, Ospedale "G. B. Grassi", Roma

Tosse, asma e reflusso gastroesofageo: un approccio EBM

Cough, asthma and gastro-oesophageal reflux: an EBM approach

Parole chiave: reflusso gastroesofageo, asma, farmaci antiasmatici, tosse, EBM

Key words: *gastro-oesophageal reflux, asthma, asthma medications, cough, EBM*

Riassunto. Il reflusso gastroesofageo (RGE) viene considerato da più parti come una delle cause più frequenti di tosse cronica o persistente e/o di asma bronchiale, sia nell'adulto che nel bambino. Le terapie anti-reflusso, quali gli inibitori di pompa protonica e gli ispessenti del latte, dovrebbero, di conseguenza, avere un'efficacia clinica nel ridurre il sintomo tosse e quelli asmatici associati a reflusso RGE, su tale quesito è stata fatta una ricerca ed analisi EBM della letteratura più recente. Limitatamente all'ambito pediatrico, i dati derivanti dagli studi randomizzati e controllati, che abbiano valutato l'efficacia delle terapie anti RGE nel controllo del sintomo tosse o dell'asma, non sono sufficienti per trarre indicazioni terapeutiche. Pertanto, fino a che non saranno disponibili evidenze più forti, è opportuno, in presenza di bambini con tosse o asma e malattia da RGE (MRGE), prendere in considerazione altre cause prima di impostare un trattamento a lungo termine per il RGE.

Accettato per la pubblicazione il 16 aprile 2007.

Corrispondenza: Dott. Salvatore Tripodi, Via Nomentana 352 - 00141 Roma; e-mail: salvatore.tripodi@fastwebnet.it

Introduzione

Nel 1992 David Sackett (1) formulò la definizione di *evidence-based medicine* (EBM) come l'integrazione delle migliori evidenze scientifiche, con l'esperienza clinica ed i valori del paziente. Tale definizione difficilmente non può essere condivisa da chiunque si occupi di medicina e di curare i propri pazienti. Eppure, ancora oggi a distanza di 15 anni, l'EBM viene vista come una pratica per iniziati, tendenzialmente ipercritici e diffidenti, che spesso minano delle certezze acquisite.

Personalmente pensiamo che tale atteggiamento, a volte, sia dovuto ad una mancata formazione specifica durante il corso di laurea, per cui si guarda con un certo sospetto a ciò che non si conosce, ed anche per la mancanza di tempo che è certamente indispensabile per approfondire un determinato argomento che poi comporta una scelta, diagnostica, terapeutica o preventiva che deve essere utile per il nostro specifico paziente. Sicuramente essa

non deve essere vista come un *totem* scientifico che non possa essere criticato: anzi, come sostiene l'epistemologo Karl Popper (2) le critiche ed i dubbi su una determinata teoria sono l'unico modo per far procedere la stessa teoria verso una nuova formulazione che abbia un contenuto di verità maggiore. La teoria dell'EBM si presta a critiche esterne ed interne (3), che non si possono approfondire in questa sede, ma è certamente, a tutt'oggi, l'unico sistema per valutare nella maniera più rigorosa possibile le varie pubblicazioni scientifiche su cui noi basiamo il nostro operato.

Ed è quello che abbiamo fatto nel presente articolo ricercando le evidenze metodologicamente più forti per tentare di rispondere al quesito su quale possa essere il rapporto tra RGE e, rispettivamente, tosse e asma nel bambino.

Per il primo quesito, l'evidenza più forte è una recentissima revisione sistematica (4) stampata sul

primo numero del 2007 della Cochrane Library. Mentre per il secondo quesito, la ricerca fatta sul Medline ha fatto individuare, anche con una certa sorpresa da parte nostra, un solo lavoro metodologicamente robusto (5), che abbiamo deciso di analizzare secondo la metodica EBM dell'analisi strutturata di una pubblicazione (6), che ci consente di valutare i singoli aspetti della stessa e che ci aiuta a rispondere a tre quesiti fondamentali: la ricerca in oggetto è valida? è importante? è applicabile ai miei pazienti?

Reflusso gastroesofageo e tosse cronica

La tosse è la causa più frequente di visite mediche presso gli ambulatori dei medici di famiglia (7).

Uno studio multicentrico *cross-sectional* condotto in 25 aree urbane del centro e del nord Europa su bambini di età compresa fra 7 e 11 anni ha rilevato la presenza del sintomo "tosse cronica" nel 9% di essi (8).

La tosse persistente compromette la qualità di vita del bambino e genera preoccupazione nei genitori. Si definisce *tosse cronica* una tosse quotidiana che duri più di 3 settimane e si parla di *tosse non specifica* nei casi di tosse non produttiva in assenza di patologie respiratorie identificabili o di altre cause note (9).

Uno dei fattori di tosse cronica spesso chiamato in causa è il RGE (10).

Il RGE, cioè il reflusso di contenuto gastrico in esofago, può essere acido e non acido. In molti casi è fisiologico, in rapporto con i pasti, legato all'età e al tipo di alimentazione, e tende a risolversi spontaneamente con la crescita. Altre volte è responsabile di sintomi, sia gastrointestinali (pirosi, alitosi, dolore addominale) che extraesofagei (tosse, raucedine, mal d'orecchio, etc.): in tali casi si parla di malattia da reflusso gastroesofageo (11).

La pH-metria 24 ore è il metodo più sensibile per rilevare la presenza di un RGE acido ed è il test standard raccomandato per la sua valutazione (12). Nei bambini l'esame viene considerato positivo quando il "reflux index" (cioè la percentuale di tempo con pH <4) è >10% per bambini di età fino ad 1 anno e >4% per bambini di oltre 12 mesi, secondo quanto suggerito dalle Linee Guida dei gruppi di gastroenterologia pediatrica europei (13) e americani (14).

Studi di coorte su soggetti adulti segnalano la MRGE dovuta a reflusso acido quale responsabile

del 21-40% dei casi di tosse cronica non specifica, spesso in assenza di sintomi gastrointestinali (7), e varie Linee Guida sulla gestione della tosse cronica suggeriscono di ricorrere ad un trattamento empirico anti-RGE, da prolungare per 3-6 mesi (11, 14). Limitatamente all'età pediatrica ci sono pochi studi e con casistiche molto limitate: in uno studio prospettico condotto su 83 bambini di età media 4,7 anni, la diagnosi di MRGE venne posta nel 3% dei casi (15). In precedenza Holinger, su una popolazione ancora più limitata, 72 bambini (range età 1 mese-16 anni), segnalava il RGE come causa di tosse cronica nel 9% di quelli di età compresa fra 18 mesi e 6 anni (16).

Alcuni studi di laboratorio hanno mostrato l'esistenza di un rapporto temporale tra l'aumento dell'acidità in esofago e la comparsa della tosse (17), mentre altri mettono in dubbio il rapporto di causalità, nonostante i due sintomi possano essere associati (18).

Gli attuali trattamenti per MRGE includono interventi conservativi (dieta, terapia posturale), farmacologici (antiacidi quali anti-H₂ e inibitori di pompa protonica; agenti procinetici quali domperidone e metoclopramide) e chirurgici (fundoplicatio). Tali trattamenti, sicuramente efficaci per il reflusso, potrebbero non avere effetto benefico sulla tosse associata al RGE (19).

La prima segnalazione di un possibile ruolo patogeno dei reflussi non acidi risale al 1996 (20) quando viene introdotta l'Impedenziometria Intraluminale Multicanale. Mediante tale nuova metodica di indagine - associata alla pH-metria - Skopnik e collaboratori documentano, in 17 lat-tanti affetti da MRGE, l'esistenza di un gran numero di episodi di reflusso altrimenti non evidenzia-bili. Non esistono, ad oggi, studi che abbiano messo in correlazione i reflussi non acidi con il sintomo tosse cronica.

La valutazione dell'efficacia delle varie terapie anti-MRGE, sia nei bambini che negli adulti, sulla tosse cronica non specifica, è stata oggetto di una recente revisione sistematica (ultimo *update* aprile 2006) pubblicata sulla Cochrane Library (4).

Criteri di selezione degli studi

- Sono stati selezionati gli studi randomizzati e controllati (RCT) che valutavano qualsiasi tipo di trattamento anti-MRGE in soggetti con tosse persistente (da almeno 3 settimane), non specifica (secca, non produttiva, senza altri sintomi

respiratori associati o segni di malattie sistemiche). Sono stati inclusi 3 studi pediatrici e 10 sugli adulti.

- I trattamenti anti-reflusso adottati furono: misure conservative anti-reflusso, farmaci anti-H2, inibitori di pompa protonica (IPP), terapia chirurgica.

- Quale misura di esito primario è stata valutata la percentuale di partecipanti che non sono guariti o migliorati in maniera sostanziale grazie al trattamento (fallimento della cura).

- Gli studi inclusi (*Tabella 1*) sono stati valutati indipendentemente da due revisori anche per quanto concerne la metodologia e la realizzazione: la qualità di ciascun lavoro è stata stimata sulla base di due differenti scale di valutazione, una utilizzata per le revisioni della Cochrane (21) e l'altra descritto da Jadad (22), entrambe atte a misurare l'adeguatezza del metodo della randomizzazione, le modalità di occultamento delle liste di assegnazione (il cui score secondo la Cochrane, riportato nella *tabella 1*, è graduato in A: adeguato= alta qualità; B= non chiaro; C= non descritto o inadeguato), il grado di cecità dei partecipanti e dei valutatori, la percentuale di pazienti inclusi nell'analisi finale (*drop-outs*), l'analisi *Intention to Treat*, la completezza del *reporting*. Il metodo di Jadad ha un *range* che va da 0 a 5 e gli studi con un punteggio <3 sono di non buona qualità.

Risultati e commenti

Non vi sono studi pediatrici che abbiano utilizzato gli IPP o la chirurgia nel trattamento del RGE associato a tosse. I dati e le caratteristiche degli studi pediatrici (lattanti e bambini) sono insufficienti per essere elaborati statisticamente in una meta-analisi. La qualità metodologica è scarsa per tutti e tre i lavori pediatrici (23-25), ed anche il più recente di Vanderhoof (23) ha dei gravi problemi metodologici, secondo i più rigorosi criteri della Cochrane (21), in particolare la non descrizione dell'occultamento del metodo di assegnazione al gruppo attivo o placebo e la mancata analisi *Intention to Treat*, comportano un elevato rischio di *bias*. Entrambi gli studi sui lattanti (23, 25) trovano un miglioramento dei sintomi da MRGE ma riguardo all'effetto sul sintomo tosse i dati sono inconsistenti; anzi, lo studio più piccolo (25), rileva un aumento significativo della tosse con l'uso del latte ispessito con crema di riso, interpretato come dovuto ad un meccanismo riflesso per rimuovere particelle di cereali aderenti in prossimità della laringe. Lo studio multicentrico (23), con casistica più

numerosa, supportato, peraltro, dalla ditta produttrice del latte anti-rigurgito, evidenzia una diminuzione della percentuale di pasti associati a sintomi di tosse/soffocamento nei lattanti che assumono la formula ispessita, ma gli autori non sono in grado di fornire informazioni sul solo sintomo tosse in quanto i dati non sono estrapolabili.

Gli autori concludono, ed anche noi concordiamo, che per quanto riguarda i bambini, c'è carenza assoluta di dati sull'utilità degli IPP per il trattamento della tosse associata a MRGE; riguardo all'utilità dell'ispessimento del latte per i casi di tosse associata a MRGE nei lattanti i dati sono insufficienti a fornire specifiche raccomandazioni. Pertanto, fino a che non saranno disponibili evidenze più forti, è opportuno, in presenza di bambini con tosse e MRGE, prendere in considerazione altre cause prima di impostare un trattamento a lungo termine per la MRGE.

Reflusso gastroesofageo e asma

Analisi strutturata dell'articolo:

Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease

K Størdal, GB Johannesdottir, BS Bentsen, PK Knudsen, KCL Carlsen, O Closs, M Handeland, H K Holm and L Sandvik

Central Hospital, 1602 Frederikstad, Norway;
Arch Dis Child 2005; 90: 956-960. Link al full-txt:
<http://adc.bmjjournals.com/cgi/content/full/90/9/956>

Introduzione

L'associazione tra asma e reflusso gastroesofageo è ampiamente dibattuto e molti studi epidemiologici hanno documentato tale associazione non solo in adulti ma anche nei bambini (26). Anche il meccanismo patogenetico è controverso: il reflusso acido nella parte inferiore dell'esofago potrebbe indurre broncospasmo attraverso un riflesso vagale (27), oppure lo sarebbe la microaspirazione di materiale refluito, come documentato da studi scintigrafici (28) e tramite l'analisi del liquido di lavaggio broncoalveolare (29).

Anche per quanto riguarda la terapia ci sono pochi dati e contrastanti: uno studio con ranitidina, in doppio cieco cross-over, in bambini e adolescenti asmatici (età media di 14 anni) ha documentato un

Tabella 1 Le caratteristiche degli studi pediatrici inclusi nella revisione.

Metodi	Partecipanti	Interventi	Outcomes	Note	Occultamento liste assegnazione (range A-C); Jadad score (range 0-5)
--------	--------------	------------	----------	------	--

Studio Orenstein 1992 (25)

Randomizzato, singolo cieco, cross-over. Confronto tra l'effetto dell'alimento ispessito e non ispessito sulla tosse associata al pasto, correlata a diagnosi di MRGE effettuata con pH-metria, pasto di bario o biopsia esofagea. Cieco il valutatore ma non il genitore/infermiera che alimenta il bambino. Randomizzazione adeguata (lotteria) ma metodo di assegnazione delle liste non descritto Drop-outs non menzionati. Non è chiaro se è stata fatta l'analisi "intention to treat"	25 lattanti randomizzati tra i pazienti ambulatoriali di un centro di gastroenterologia di III livello (Childrens Hospital Pittsburg), giunti per sospetta MRGE. Età media: 7.5 settimane, sesso non specificato Oltre alla tosse presentano: irritabilità (72%), rigurgiti (60%), apnea (28%), storia di polmonite (4%). Criteri di inclusione: non definiti Criteri di esclusione: infezioni respiratorie acute, uso di procinetici o antiacidi	Latte ispessito con farina di riso oppure non ispessito	Frequenza della tosse durante e dopo il pasto	I risultati evidenziano una frequenza della tosse più elevata con l'alimento ispessito (3.9) rispetto al non ispessito (2.2) (p= 0.006)	C; 1
--	---	---	---	---	------

Studio Dordal 1994 (24)

Studio controllato a gruppi paralleli. Confronto fra cisapride, domperidone e nessun trattamento (controllo). All'arruolamento esame clinico, test cutanei, spirometria,	65 bambini, ambulatoriali, per lo più con tosse notturna (con o senza asma) e sintomi da MRGE, 15/55 hanno tosse senza sintomi di asma. Età media dei gruppi: cisapride: 6.7 anni	Cisapride (0.2 mg/kg 20' prima di ogni pasto) e domperidone (0.2 mg/kg 15' prima di ogni pasto) oppure nessun trattamento (controlli) per 12 settimane.	Sintomi di tosse Gastro-imaging	Non vengono forniti dati riguardo ai bambini senza asma Non è stata evidenziata nessuna differenza significativa tra i due gruppi	C; 1
--	---	---	---------------------------------	---	------

Tabella 1 Segue da pag. 7.

rx torace, imaging gastroesofageo (grado 1-4, b. eleggibile se grado ≥ 2) al basale Drop-outs: 10 (15.4%) Randomizzazione: non menzionata Cecità e assegnazione: non descritte	(15M:6F) domperidone: 7.05 anni (10M:13F) controlli: 6.4 anni (5M:6F) Criteri di esclusione: non descritti	Tutti: no cibi 2 ore prima di andare a letto, pochi cibi acidi, pasti piccoli e frequenti, rialzo della testa del letto di 10 cm, postura laterale			
---	---	--	--	--	--

Vanderhoof 2003 (23)

Multicentrico, randomizzato, doppio cieco, a gruppi paralleli. Confronto tra formula pre-ispepita (Enfamil AR) e Enfamil non ispepito in lattanti affetti da rigurgiti. Lattanti selezionati sulla base di un diario tenuto dai genitori e, dopo visita medica, avviati ad un trattamento farmacologico con ranitidina dopo 7-8 gg, e cisapride dopo 14-15 gg; follow-up fino a 35/36 giorni Randomizzazione ben descritta; metodo di assegnazione non descritto. Effettuato monitoraggio della compliance. Drop-outs= 12 (10.9%) No analisi "intention to treat"	110 lattanti randomizzati da 6 centri pediatrici del Nord America. Età media: gruppo intervento 61 giorni, gruppo controllo 58 giorni. Criteri di inclusione: 5 o più rigurgiti al giorno per 2 giorni, età compresa fra 14 e 120 giorni, età gestazionale >37 sett., peso alla nascita $\geq 2,5$ kg, età materna ≥ 18 anni Criteri di esclusione: anomalie congenite, febbre, malattie acute, allergia alimentare, MRGE complicata, già uso di formule ispespite o di procinetici.	Formula pre-ispepita del commercio (Enfamil AR) o placebo per 35/36 giorni, uguale accesso ai trattamenti farmacologici	Frequenza e volume dei rigurgiti, sulla base di un diario compilato giornalmente la prima settimana e ogni 2 giorni le settimane successive Percentuale di pasti seguiti da soffocamento/ tosse Disturbi del sonno Eventi avversi Misure effettuate alla 1° settimana e alla fine del periodo di trattamento	Gli autori non sono in grado di fornire informazioni sul sintomo tosse isolato, quale misura di esito	C; 5
--	---	---	--	---	------

modesto, seppur significativo, miglioramento dei sintomi notturni (30); un secondo lavoro avrebbe dimostrato l'efficacia di un potente inibitore della pompa protonica (lansoprazolo) nel ridurre il consumo dei farmaci anti-asmatici in soggetti in età pediatrica affetti da asma+RGE, però è uno studio abbastanza debole, dal punto di vista EBM, perché è uno studio di coorte non randomizzato ed in aperto (31).

Cosa aggiunge questo lavoro alle attuali conoscenze:
- è il primo lavoro, *metodologicamente robusto*, randomizzato e controllato in doppio cieco contro placebo, che valuta l'efficacia della *terapia con un potente inibitore della pompa protonica (omeprazolo)* in soggetti in età pediatrica affetti da asma+RGE.

- lo studio *non dimostra l'efficacia della terapia antiacida nel migliorare i sintomi asmatici* in soggetti in età pediatrica affetti da asma+RGE.

I risultati dello studio sono validi?

• *Criteri primari*

Domanda n. 1 L'assegnazione dei pazienti nei gruppi di trattamento è stata effettuata in modo randomizzato?

SI: è uno studio randomizzato in doppio cieco contro placebo. Il nascondimento dell'assegnazione al braccio attivo o placebo è stata garantita dall'uso di contenitori numerati sequenzialmente forniti direttamente dal produttore.

- *Popolazione studiata*: 38 bambini, età media 10,8 anni, *range* 7,2-16,8 anni, di cui 29 maschi, affetti da asma bronchiale diagnosticata dal medico con almeno 2 episodi che hanno richiesto un trattamento farmacologico negli ultimi 6 mesi. Sono stati selezionati nel periodo giugno 2001 -dicembre 2003 tra i pazienti seguiti ambulatorialmente per asma. Sono stati sottoposti ad un questionario con sette domande per individuare eventuali sintomi di RGE e a coloro che presentavano almeno un sintomo veniva proposta la pH-metria delle 24 h.

- *Esposizione: la presenza di reflusso gastroesofageo*. La diagnosi era effettuata con la pH-metria delle 24 ore (durata del monitoraggio 20-24 ore) usando una sonda posizionata all'altezza della terza vertebra al di sopra del diaframma, con conferma radiologica.

- *Coorte esposta: bambini asmatici con RGE*. Venivano considerati eleggibili coloro che alla pH-metria delle 24 h avevano un *reflux index* (RI),

percentuale del tempo totale con un $\text{pH} < 4,00$, di almeno 5 o più. Inoltre la diagnosi di asma doveva essere stata fatta dal medico e nei sei mesi precedenti dovevano avere avuto almeno due episodi che avevano richiesto una terapia. Pazienti già diagnosticati o trattati per RGE sono stati esclusi. Sulla base dei criteri GINA la maggior parte dei pazienti era affetta da asma persistente lieve o moderata, nessuno aveva asma severa. Bambini con IgE totali al di sopra del cut-off specifico per l'età, o con IgE specifiche o *skin prick test* (per i principali inalanti ed alimenti) positivi venivano classificati come atopici. Dei 165 bambini iniziali con asma e sintomi di RGE che hanno consentito di sottoporsi alla pH-metria, 45 (28%) avevano un $\text{RI} \geq 5,0$. Tre non erano eleggibili per la randomizzazione per la scarsità dei sintomi asmatici, due furono perduti prima della randomizzazione e due avevano una pH-metria incompleta.

• *La terapia anti-RGE*

- I pazienti sono stati randomizzati a ricevere o 20 mg di omeprazolo al giorno per 12 settimane o il placebo (gruppo di controllo).

- *Gli esiti primari*: la severità dell'asma è stata valutata tramite due questionari somministrati dopo un periodo di *run-in* di due settimane ed alla fine dello studio.

Il primo questionario era basato su di uno score sintomatologico nel mese precedente (frequenza dei sintomi diurni, notturni, al risveglio o dopo sforzo) con una scala per ogni *item* da 0 a 3 (quindi con un *range* totale di 0-12).

Il secondo era il questionario validato *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) (32).

- *Gli esiti secondari*:

- Funzionalità respiratoria a 0, 6 e 12 settimane (FEV_1 e FEF_{25-75})

- Uso di β_2 -agonisti, come farmaci d'emergenza, nelle 2 settimane precedenti le settimane 0, 6 e 12.

- L'eventuale modifica delle terapie antiasmatiche in corso.

- Dosaggio sierico della proteina cationica degli eosinofili (ECP) a 0 e 12 settimane.

- Una seconda pH-metria alla fine dello studio, per confermare l'efficacia della soppressione acida.

- *Potenza dello studio*: lo studio è molto forte dal punto di vista metodologico anche perché è stata calcolata a priori la dimensione del

campione per individuare la minima differenza clinicamente significativa stabilita come *un cambiamento di almeno una deviazione standard o nello score dei sintomi asmatici o nel PAQLQ*.

Domanda n. 2 Ogni paziente che ha preso parte alla sperimentazione è stato incluso nella valutazione finale?

Il follow-up è stato completo?

Sl. C'è stato solo 1 drop-out per ogni braccio (5% totale), per sospetti effetti avversi (cefalea, peggioramento dei sintomi asmatici). Lo studio è stato fatto in unico centro, i pazienti erano pochi e la durata è stata breve, tutto ciò rende credibile il dato del follow-up.

Tutti i pazienti sono stati analizzati nei rispettivi gruppi di randomizzazione?

NO, quasi. In questo lavoro si può dedurre dalle tabelle dove gli autori riportano i risultati che:

- il drop-out è stato minimo
- gli autori hanno analizzato tutti i pazienti nei loro gruppi di assegnazione del trattamento, hanno cioè applicato l'analisi *Intention to Treat*.

Non sono riportati dati sull'aderenza alla terapia, ma dall'analisi della seconda pH-metria (nei casi in cui i pazienti hanno accettato di ripeterla) si documenta l'efficacia soppressiva sull'acidità gastrica della terapia nel gruppo omeprazolo rispetto al placebo. Infatti nel gruppo attivo in 7/8 pazienti che hanno ripetuto l'esame il RI era $<5,0$, con una sua riduzione media di 4,9 (95% IC: 2,7-7,1, $p=0,001$), mentre nel gruppo placebo la seconda pH-metria è risultata anormale in 5/7.

• *Criteri secondari*

Domanda n. 1 I pazienti, i medici e il personale addetto alla sperimentazione, erano ciechi rispetto al trattamento assegnato?

Viene riferito che sia i pazienti, che i genitori ed il personale coinvolto nello studio erano ciechi in merito al trattamento per tutta la durata dello studio. Tuttavia non viene riportata alcuna valutazione sulla riuscita della cecità né sull'indistinguibilità dell'attivo dal placebo (cosa probabile dato che entrambi erano forniti dalla ditta produttrice), anche se i risultati negativi dello studio confermerebbero entrambe.

Domanda n. 2 I gruppi erano simili all'inizio della sperimentazione?

Dall'esame della classica tabella di confronto (in questo caso numerata con il 2 invece dell'abituale 1) risulta che la randomizzazione è stata efficace e non c'è alcuna differenza significativa tra il gruppo omeprazolo e placebo per le caratteristiche studiate: età, sesso, *reflux index*, atopia, score sintomatico per l'asma, punteggio del PAQLQ, severità secondo i criteri GINA, terapia antiasmatica. I dettagli sulla gravità dell'asma e la sua terapia, sono riportati nella *tabella 2*.

Dai dati su riportati risulta quindi che la maggior parte dei pazienti era affetto da asma persistente lieve o moderata (15/19 nel gruppo attivo e 16/19 in quello placebo) e nessuno presentava asma severa.

Domanda n. 3 Ad eccezione dell'intervento sperimentale, i gruppi sono stati trattati in modo uguale?

Gli autori non riferiscono di altre terapie, per cui si deve dedurre che i due gruppi sono stati trattati nello stesso modo, ciò è credibile anche per la brevità dello studio e perché è stato fatto anche un controllo intermedio a 6 settimane dall'inizio dello stesso.

Quali sono i risultati dello studio?

Nella *tabella 3* sono riportati i risultati della ricerca, espressi come variazione della media dal valore

Tabella 2 Gravità dell'asma e sua terapia. DS, deviazione standard; CSI, corticosteroidi inalatori; LABA, long-acting β_2 -agonists.

	Omeprazolo (n= 19)	Placebo (n= 19)
Severità asma GINA (step 1/2/3/4)	4/8/7/0	3/6/10/0
Uso β_2 -broncodilatatori (dosi ultime 2 settimane): media (DS)	11.00 (17.23)	8.28 (8.52)
Pazienti in terapia con CSI giornalieri (n)	17	17
Pazienti in terapia con LABA giornalieri (n)	10	12
FEV ₁ %: media (DS)	88.6 (9.5)	86.9 (7.8)

Tabella 3 Risultati.

	Omeprazolo (n= 18)	Placebo (n= 18)	p
Score per l'asma	-1,28 (-2,65 a 0,1)	-1,28 (-3,27 a 0,72)	1,00
PAQLQ	-0,62 (-0,29 a -0,95)	-0,50 (-0,29 a -0,70)	0,51
FEV ₁ % (media, mediana)	-1,38 (0,33)	-2,01 (-0,50)	0,77
FEV ₂₅₋₇₅ (media, mediana)	-0,07 (-0,05)	0,04 (0,05)	0,12
β ₂ -broncodilatatori al bisogno (media, mediana)	-1,9 (0,0)	-1,9 (0,5)	0,89
ECP basale	25,9 (14,3 a 37,5)	20,2 (12,7 a 27,7)	
Variazione ECP	1,27(-5,5 a 8,1)	1,39 (-4,3 a 7,1)	0,98

basale (tempo 0) alla fine del trattamento (12^a settimana) con gli IC al 95%, che ci danno l'esatta stima del risultato, sia per quanto attiene gli esiti primari che quelli secondari.

Come emerge dai dati non è stata documentata alcuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'efficacia della terapia con IPP sui sintomi asmatici.

Gli autori hanno fatto anche un'analisi di alcuni sottogruppi, che tuttavia, c'è da dire, ha il *bias* della mancata randomizzazione a priori degli stessi, ed hanno documentato un trend, che però non ha raggiunto la significatività statistica, di una efficacia maggiore della terapia nei bambini o con un RI >10 o in quelli con un'asma più grave, mentre non c'era alcuna influenza dovuta all'atopia.

I risultati mi saranno di aiuto nella cura dei miei pazienti?

Domanda n. 1 I risultati possono essere applicati ai miei pazienti?

SI. I bambini erano affetti da asma persistente di grado lieve-moderato ben controllati dalla terapia inalatoria con CSI e, se necessario con l'aggiunta di agenti beta₂-agonisti ad azione prolungata (LABA), come è abituale vedere in un centro di riferimento per asma, anche se la percentuale di tali bambini seguiti dal Pediatra di libera scelta è certamente inferiore a quella di un centro specialistico. Quello che forse non corrisponde alla nostra realtà è l'incidenza del 28% di RGE con un RI >5, come riportato nella casistica dello studio. Personalmente crediamo sia più bassa o forse non si indaga a sufficienza sui sintomi da reflusso.

L'omeprazolo è consentito dai 2 anni in su in età pediatrica, a differenza di altri IPP come il lansoprazolo per esempio.

Domanda n. 2 Sono state considerate tutte le possibili conseguenze cliniche di rilievo?

SI. In particolare sono stati valutati sia gli score sintomatologici dell'asma ed il consumo di farmaci d'emergenza sia la qualità di vita del paziente asmatico. Meno utili la valutazione della funzionalità respiratoria e l'ECP, che hanno rilevanza più dal punto di vista della fisiopatologia.

Domanda n. 3 Qual è il bilancio rischio-beneficio e costo-beneficio del trattamento sperimentale?

Negativo. Purtroppo lo studio, che è il primo RCT metodologicamente adeguato pubblicato, ha dei risultati completamente negativi sull'influenza della terapia antireflusso di 12 settimane con omeprazolo, in bambini di età compresa tra i 7 e 16 anni affetti da asma persistente di grado lieve-moderato.

Commento finale

Come detto si tratta di uno studio forte perché è molto ben condotto dal punto di vista metodologico, che contraddice i risultati di un solo altro studio condotto in pediatria, ma, come già detto, assolutamente meno valido (31).

Gli autori hanno calcolato la potenza dello studio per essere sicuri che una mancata significatività statistica dei risultati non fosse dovuta ad una scarsa numerosità campionaria.

Gli stessi autori sottolineano, nella discussione, alcuni possibili limiti del loro studio, che condividiamo in pieno:

- meno della metà dei pazienti ha accettato di essere sottoposto alla seconda pH-metria, quindi potrebbe essersi verificato che alcuni pazienti siano stati inadeguatamente trattati. Ma sottolinea pure che il dosaggio di omeprazolo usato (0,25-1 mg/kg) è quello considerato sufficiente per la maggior parte dei bambini con RGE;
- è possibile che ci volesse un trattamento di maggior durata per vedere alcuni effetti sull'asma, ma almeno un trend di una possibile efficacia avrebbe dovuto essere evidente se il RGE ha un'influenza causale sull'asma;
- l'analisi dei sottogruppi dei casi con più severo reflusso o con asma più grave, pur dimostrando un certo trend di maggior efficacia, sono viziati dal *bias* della mancata randomizzazione a priori e dalla scarsa numerosità campionaria. Sono delle

- ipotesi interessanti da verificare con studi ad hoc;
- la differenza tra reflusso acido e non acido potrebbe essere importante per quanto riguarda i sintomi respiratori. Pertanto i dati negativi di questo lavoro sulla soppressione acida non vanno generalizzati ad altri tipi d'intervento (per es. trattamento chirurgico);
- nello studio non è stata eseguita l'endoscopia e quindi manca il dato macroscopico e istologico dello stato della mucosa esofagea. Infatti è stato ipotizzato che solo i pazienti con RGE, che determini esofagite che esponga le afferenze del nervo vagale all'acido, sono quelli che presentano asma;
- l'estrapolazione di tali risultati in bambini più piccoli non è possibile anche per la difficoltà di porre in tutti i casi con certezza, senza l'ausilio di test di funzionalità respiratoria, la diagnosi di asma.

Bibliografia

1. [No authors listed] *Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.* Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1992; 268 (17): 2420-2425.
2. Popper KR. *La scienza: congetture e confutazioni.* In: Antiseri D (ed). "Congetture e confutazioni". Traduzione italiana. Bologna: Il Mulino 1972; 68-69.
3. Timio M, Antiseri D. *Evidence-based medicine: reality and illusions. Extension of epistemological reflexions.* Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 411-414.
4. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. *Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults.* Cochrane Database of Systematic Review, specific cough in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD004823. DOI: 10.1002/14651858.
5. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, et al. *Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease.* Arch Dis Child 2005; 90 (9): 956-960.
6. <http://cwww.cebm.net/> visitato 27-02-07
7. Morice AH. *Epidemiology of cough.* Pulm Pharmacol Ther 2002; 15: 253-259.
8. Leonardi GS, Houthuijs D, Nikiforov B, et al. *Respiratory symptoms, bronchitis and asthma in children of central and eastern Europe.* Eur Respir J 2002; 20: 890-898.
9. Chang AB, Asher MI. *A review of cough in children.* J Asthma 2001; 38: 299-309.
10. Pratter MR. *Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.* Chest 2006; 129 (1 Suppl): 59S-62S.
11. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians.* Chest 1998; 114: 133-181S.
12. *American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on the use of esophageal pH recording.* Gastroenterology 1996; 110: 1981-1996.

- 13.** Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. Working Group of the European Society of Paediatric Gastro-enterology and Nutrition (ESPGAN). *Eur J Ped* 1993; 152: 704-711.
- 14.** Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (Suppl 2): S1-S31.
- 15.** Bernztein R, Grenoville M. Chronic cough in pediatrics. *Medicina (B Aires)* 1995; 55 (4): 324-328.
- 16.** Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children: an update. *Laryngoscope* 1991; 101 (6 Pt 1): 596-605.
- 17.** Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481-492.
- 18.** Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1994; 149 (1): 160-167.
- 19.** Laukka MA, Camero AJ, Schei AJ. Gastroesophageal reflux and chronic cough: which comes first? *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 100-104.
- 20.** Skopnik H, Silny J, Heiber O. Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 591-598.
- 21.** Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: 4.2.4. Monography on the Internet*. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2005:265 (Available at: <http://www.cochrane.org/resources/>)
- 22.** Jadad AR. *Randomised controlled trials: a User's Guide*. BMJ Books. ISBN 0 7279 1208 9
- 23.** Vanderhoof JA, Moran JR, Harris CL, et al. Efficacy of a pre-thickened infant formula: a multi-center, doubleblind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux. *Clinical Pediatrics* 2003; 42 (6): 483-495.
- 24.** Dordal MT, Baltazar MA, Roca I, et al. Nocturnal spasmodic cough in the infant. Evolution after antireflux treatment. *Allerg Immunol* 1994; 26 (2): 53-58.
- 25.** Orenstein SR, Shalaby TM, Putnam PE. Thickened feedings as a cause of increased coughing when used as therapy for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1992; 121 (6): 913-915.
- 26.** Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 42-45.
- 27.** Schan CA, Harding SM, Haile JM, et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest* 1994; 106: 731-737.
- 28.** Ruth M, Carlsson S, Mansson I, et al. Scintigraphic detection of gastropulmonary aspiration in patients with respiratory disorders. *Clin Physiol* 1993; 13: 19-33.
- 29.** Krishnan U, Mitchell JD, Messina I, et al. Assay of tracheal pepsin as a marker of reflux aspiration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 303-308.
- 30.** Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J* 1992; 5: 201-206.
- 31.** Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr, et al. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123: 1008-1013.
- 32.** Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, et al. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996; 5: 35-46.

Daniele Radzik

UO di Pediatria, Ospedale di Castelfranco Veneto (TV)

In caso di croup è meglio lasciare l'umidificatore... nel cassetto

It is now time to advise infant caretakers with croup to put humidity on the shelf

Parole chiave: laringite acuta, croup, umidificazione, studi clinici randomizzati, revisione sistematica

Key words: croup, humidification, randomised controlled trials, systematic review

Riassunto. Background. Il croup rappresenta la causa più frequente di ostruzione delle alte vie respiratorie del bambino, nella maggior parte dei casi i suoi sintomi sono lievi e si auto-limitano, anche se a volte può comparire un distress respiratorio tale da richiedere l'accesso in Pronto Soccorso ed il ricovero in ospedale. Per ridurre l'intensità e la durata della malattia si possono somministrare efficacemente desametasone per os o i.m., budesonide e/o adrenalina per nebulizzazione. Un intervento che viene spesso consigliato a casa in questi casi ai genitori è anche l'umidificazione dell'ambiente, ma il suo reale beneficio clinico non è stato ben stabilito. **Obiettivi.** Analizzare la miglior evidenza disponibile riguardo l'efficacia dell'intervento di umidificazione dell'ossigeno o dell'aria ambiente nei confronti del placebo o di nessun trattamento in bambini affetti da croup. **Metodi.** Sono stati ricercati gli Studi Clinici Randomizzati (pubblicati dal 1966 al 2006) presenti nei principali database (il Registro Cochrane degli studi controllati, Medline, Embase) e tra le voci bibliografiche degli studi inclusi. L'esito primario considerato è stato la variazione dello score del croup. **Risultati.** 4 trial soddisfacevano i criteri di inclusione previsti (273 pazienti di età 3 mesi-10 anni, giunti al Pronto Soccorso con sintomi di laringite acuta di grado moderato). 3 studi su 4 non hanno documentato alcun miglioramento a favore del gruppo che assumeva l'umidificazione, relativamente all'evento primario e a quelli secondari (la saturazione di ossigeno, la frequenza cardiaca e respiratoria, la percentuale dei ricoveri). Solo 1 studio, pubblicato in forma di abstract, ha dimostrato nel gruppo attivo una riduzione statisticamente significativa, ma di incerta rilevanza clinica, dello score dei sintomi. I dati complessivamente non supportano l'uso dell'umidificazione in bambini affetti da laringite acuta.

Accettato per la pubblicazione il 17 aprile 2007.

Corrispondenza: Dott. Daniele Radzik, UO di Pediatria, Ospedale di Castelfranco Veneto, Via Ospedale 18, 31033 Castelfranco Veneto (TV); e-mail: dradzik@alice.it

Introduzione

I consigli dell'American Academy of Pediatrics rivolti ai genitori su come trattare il croup a domicilio: letto navigando sul web il 25 novembre 2006 (1)... "Se il vostro bambino si sveglia nel cuore della notte con la tosse abbaiente, portatelo subito in bagno. Chiudete la porta e aprite il rubinetto della doccia ruotandolo verso il massimo del calore. Sedetevi insieme al piccolo nella stanza, che si riempie di vapore; in 15'-20', l'aria calda e umida dell'ambiente dovrebbe calmare il suo respiro (anche se continuerà a presentare un po' di tosse). Per il resto della notte e per le 2-3 successive, mettete in funzione un vaporizzatore d'acqua

fredda o un umidificatore. Qualche volta infatti, l'attacco di "difficoltà respiratoria" si ripresenterà nei giorni seguenti. In questo caso, ripetete il trattamento di umidificazione in bagno. Inalare umidità è efficace nella maggior parte dei casi. Se invece non vedete miglioramento, portate vostro figlio fuori, all'aperto, per qualche minuto: far respirare l'aria fresca della notte aumenta la pervietà delle vie aeree ed il suo respiro si "calmerà" rapidamente. Se notate invece un peggioramento, non esitate a chiamare il Servizio Medico di Emergenza"... Il croup è la forma più frequente di ostruzione delle vie aeree superiori nei bambini ed ha la sua

massima incidenza fra 1 e 2 anni di età (2-4); è caratterizzato dalla rapida comparsa, specie alla fine dell'autunno e in inverno, durante la notte, di tosse abbaiaante, accompagnata a disfonia, stridore inspiratorio e "distress respiratorio". Vengono descritti in letteratura due diversi sottotipi di questa malattia (5): la laringite ipoglottica, preceduta da modesti segni di flogosi virale, con febbre e sintomi più persistenti e il *croup* spasmodico, senza antecedenti di infezione e senza febbre, forse dovuto all'irritazione provocata dall'eccessiva "secchezza" dell'aria inalata (6), transitorio, ma con tendenza alla ricorrenza; non esistono però valide evidenze scientifiche a sostegno di una simile differenziazione, né essa sembra svolgere un ruolo nel processo decisionale diagnostico-terapeutico (7). L'insorgere della laringite acuta è spesso associato all'infezione da virus parainfluenzale 1 o 3 (8): l'invasione virale determinerebbe una rapida infiammazione della mucosa laringea, iperemia, edema e necrosi locale dell'epitelio delle vie respiratorie, con restringimento della regione sottoglottica. A seguito dell'ostruzione, il respiro del bambino diventa più veloce e profondo; poi, se la malattia progredisce gli sforzi "inspiratori" aumentano e diventano controproducenti, il flusso aereo si fa turbolento, compare stridore e la parete toracica, che è elastica, tende a presentare retrazioni intercostali, con movimenti respiratori asincroni ed inefficaci; infine con il tempo, può comparire affaticamento, ipossia ed ipercapnia. La diagnosi di *croup* è facile, ma a volte può essere necessario differenziarla dall'epiglottite, diventata più rara dopo l'introduzione della vaccinazione contro l'*Haemophilus influenzae*, dalla tracheite batterica, ora 3 volte causa più frequente di insufficienza respiratoria acuta rispetto al *croup* virale e all'epiglottite considerate insieme (9), dall'ascesso retrofaringeo e dalla presenza di un corpo estraneo. La maggior parte dei sintomi di *croup* sono lievi e tendono a risolversi spontaneamente a domicilio entro 48 ore (10); i bambini affetti vengono ricoverati in ospedale in meno del 5% dei casi (11) ed intubati nell'1-3% (12); la mortalità è bassa: in uno studio di coorte durato 10 anni, è stato segnalato il decesso in meno dello 0,5% dei pazienti intubati per laringite acuta (13).

Per ridurre la durata e la gravità degli episodi di *croup* il clinico ha a sua disposizione terapie efficaci come singole dosi orali o intramuscolo di desametasone, l'adrenalina e la budesonide per nebulizzazione (14).

Un trattamento spesso consigliato in queste situazioni ai genitori a domicilio ed ancora somministrato negli ospedali è l'umidificazione dell'aria dell'ambiente: in caso di tosse abbaiaante, a casa, si suggerisce di portare il bambino in bagno, facendogli respirare il vapore che si diffonde nella stanza, dopo aver aperto il rubinetto dell'acqua calda della doccia; nei reparti pediatrici, fino ad alcuni decenni fa, era consuetudine "inserire" il bambino con sintomi di laringite acuta in speciali "croupette" o tende sature di "umidità", che hanno lasciato il posto oggi giorno a più moderni apparecchi portatili, che trasportano l'umidità al paziente attraverso tubi corrugati (15).

Si è ipotizzato che l'umidificazione potrebbe determinare benefici clinici, diminuendo l'infiammazione della mucosa laringea e la viscosità delle secrezioni (16), con conseguente rapida clearance delle stesse; il caldo e il conforto provati poi dal paziente inalando il vapore migliorerebbero ulteriormente il suo stato respiratorio (17): mancano però valide prove scientifiche a sostegno di queste tesi ed anzi, è stato dimostrato (18) che, per una deposizione ottimale a livello laringeo, le goccioline di umidità devono avere un diametro di 5-10 μm , mentre i normali apparecchi professionali e la terapia "casalinga" in bagno producono particelle d'acqua di diametro $>10 \mu\text{m}$, che non riescono probabilmente neppure a superare il cavo orale ed il filtro nasale. L'umidificazione dell'ambiente è quindi un'opzione terapeutica controversa, capace di ottenere risultati positivi secondo alcuni, secondo altri responsabile solo di prolungare i tempi di degenza e di aumentare l'ansietà dei pazienti (19). Ma quali sono le migliori evidenze scientifiche disponibili? Potrebbe essere un intervento utile? Per valutarlo, ho ricercato in letteratura, tutti gli Studi Clinici Randomizzati (SCR) che abbiano paragonato l'efficacia clinica di un trattamento di umidificazione (dell'aria o dell'ossigeno) con una terapia alternativa o con nessuna terapia, in bambini affetti da laringite acuta. Questo tipo di trial rappresenta lo strumento migliore per rispondere alle domande che ci siamo poste.

Metodi

Per identificare gli studi rilevanti sono stati esaminati il Registro Cochrane degli Studi Controllati (disponibile nella Cochrane Library), MEDLINE (con Ovid e PubMed) dal 1966 al dicembre 2006

ed Embase dal 1980 al dicembre 2006. Come strategia di ricerca sono stati utilizzati i termini *mist OR humidity OR humidif* AND croup OR laryngotracheitis OR laryngotracheobronchitis*. Limiti: Studi Clinici Randomizzati (termini usati *randomized controlled trial, controlled clinical trial, clinical trial, random allocation e random**); ALL CHILDS: 0-18 years; nessuna restrizione di lingua. Sono state inoltre analizzate una ad una le voci bibliografiche degli studi trovati, alla ricerca di possibili trial aggiuntivi e controllati i database dei principali Registri (www.decnet.org, www.controlled-trials.com, <http://clinical-trials.gov>) per verificare l'esistenza di studi in corso o non pubblicati.

È stata eseguita una valutazione della qualità metodologica delle evidenze trovate, in base ai criteri

suggeriti dal Working Group di Evidence Based Medicine (Box 1), una stima dell'entità e della precisione degli esiti raggiunti ed è stata considerata infine l'applicabilità di questi risultati nella pratica clinica quotidiana.

Risultati

In questa Revisione Sistemática sono stati identificati 4 SCR (26-29), le cui principali caratteristiche vengono riportate nelle *tabelle 1* e *2*: in totale sono stati arruolati 273 bambini di età 3 mesi - 10 anni, giunti in Pronto Soccorso con sintomi di *croup*, definito di grado moderato in base allo score dei sintomi e dei segni. Due studi prevedevano l'utilizzo nel gruppo attivo, di ossigeno

BOX 1 I risultati di questi studi sono validi? (20).

L'assegnazione dei pazienti nei rispettivi gruppi di trattamento è stata effettuata in modo randomizzato?

Si tratta di un metodo analogo a quello del lancio della moneta in grado di creare, se ben eseguito, due gruppi di pazienti, di solito uno che assume il farmaco attivo, l'altro il placebo, identici per caratteristiche conosciute (età, sesso) e non conosciute, diversi solo per i principi somministrati. Si tratta del disegno migliore per verificare l'efficacia di un intervento, perché con questa tecnica si è certi che le eventuali differenze registrate sono unicamente legate al tipo di terapia offerta e che i possibili "bias" (errori, distorsioni) vengano ridotti al minimo (21). Il processo di randomizzazione deve essere effettuato in modo adeguato (ad esempio utilizzando una tavola di numeri random generata da un computer) e la lista di assegnazione rimanere celata agli investigatori (il cosiddetto "allocation concealment"), depositata preferibilmente presso un ente centralizzato. La mancata osservazione di questa precauzione può portare ad una sovrastima dei risultati finali anche del 40% (22).

I pazienti, i medici e il personale addetto alla sperimentazione, erano ciechi rispetto al trattamento assegnato?

Essere a conoscenza del tipo di trattamento somministrato può influenzare sensibilmente la valutazione degli esiti da parte degli

investigatori e il modo in cui vengono riportati i sintomi da parte dei partecipanti: in questi casi è possibile un eccesso di stima dei risultati favorevoli al gruppo attivo, rispetto a quello placebo del 17% (23).

Ogni paziente che ha preso parte alla sperimentazione è stato incluso nella valutazione finale? Il follow-up è stato completo?

Idealmente nessun paziente dovrebbe terminare anticipatamente lo studio, perché tale evenienza può influenzarne le conclusioni. Se, per esempio, i pazienti che hanno ricevuto il trattamento sperimentale si sono ritirati a causa degli effetti avversi provocati dallo stesso, la loro assenza dall'analisi porta ad una sovrastima dell'efficacia dell'intervento. Generalmente si considerano validi i risultati di uno studio, se le perdite al follow-up rimangono $\leq 20\%$. Questa soglia è puramente convenzionale, ma gode di un ampio consenso, perché gli esiti degli studi con una perdita superiore a questa percentuale difficilmente reggono alla prova dello "scenario peggiore", in cui si immagina che i pazienti persi abbiano avuto un destino opposto a quello dei risultati dei soggetti realmente osservati (24).

Tutti i pazienti sono stati analizzati nei rispettivi gruppi di randomizzazione?

Gli investigatori devono analizzare i dati di tutti i partecipanti che sono stati originariamente arruolati

nei rispettivi gruppi di trattamento, indipendentemente dall'aver o meno portato a termine lo studio o assunto la terapia (principio Intention To Treat). Escludere i pazienti che non hanno aderito al trattamento significa non tener conto dei soggetti "non compliant" che possono avere caratteristiche prognostiche differenti da quelli compliant e valutare solo coloro che possono essere destinati a un esito migliore, distruggendo in tal modo quel bilanciamento che era stato garantito con la randomizzazione (25).

I gruppi erano simili all'inizio della sperimentazione?

Lo scopo della randomizzazione è quello di creare gruppi di pazienti in cui non siano presenti delle variabili confondenti all'inizio dello studio: nella tabella 1 dell'articolo originale, che descrive le caratteristiche basali dei partecipanti, tutti i fattori conosciuti che possono influenzare la prognosi devono essere equamente distribuiti nel gruppo di trattamento e in quello di controllo.

Ad eccezione dell'intervento sperimentale, i gruppi sono stati trattati in modo uguale?

L'utilizzo di co-interventi in un gruppo e non in un altro è causa di "bias".

Tabella 1 Qualità metodologica degli studi inclusi. **Rand**, randomizzazione; **Masc**, mascheramento; **Occult**, occultamento lista; **Rit / abb**, ritiri e abbandoni; **Int to Treat**, intention to treat.

Studio	Rand (a)	Masc (b)	Occult (c)	Placebo	Rit / abb (d)	Int to Treat
Scolnik et al. 2006	2	1	A	si	nessuno	si
Neto et al. 2002	2	1	A	no	?	no
Jamshidi et al 2001	1	0	B	no	nessuno	?
Bourchier et al 1984	1	2	C	no	nessuno	si

(a) 2= randomizzato, metodo appropriato; 1= randomizzato, metodo non descritto nei particolari; 0= non randomizzato;

(b) 2= doppio cieco; 1= singolo cieco; 0= non mascherato

(c) A= occultamento della lista di randomizzazione adeguato, B= incerto, C= non adeguato

(d) 1 descritte e commentate le motivazioni dell'abbandono per gruppo, 0= non descritte e non commentate per gruppo

umidificato (26, 27), 2 di aria umidificata (28, 29), somministrati attraverso diversi dispositivi (una mascherina adesa al viso [26], un tubo corrugato di plastica posto vicino al paziente [27] o una tenda speciale per *croup* [29]). L'intervento sperimentale è stato confrontato con un altro offerto al gruppo di controllo, che in 3 studi non era rappresentato da alcuna terapia (27-29) e in uno dal placebo (26); quest'ultimo trial è stato l'unico ad aver utilizzato uno speciale apparecchio in grado di produrre particelle di vapore di dimensioni ideali per raggiungere la laringe. Negli studi esaminati l'umidificazione è stata applicata ai pazienti per un tempo variabile da 20' a 12 ore. L'esito primario considerato dagli investigatori è stato la variazione dello score del *croup* al termine del periodo di osservazione, valutato con il metodo di Westley (26, 27, 29) o con quello di Taussig (28) (Box 2). In 3 studi su 4 (26, 27, 29) non è stata trovata nessuna differenza statisticamente significativa fra il gruppo attivo e quello di controllo relativamente all'evento principale; solo Jamshidi et al. (28) hanno riscontrato un miglioramento significativo dello score a favore dell'intervento di umidificazione.

Nessun beneficio è stato trovato neppure per gli esiti ritenuti secondari dagli autori, come la frequenza e la durata dei ricoveri in ospedale, le modifiche della frequenza respiratoria, della frequenza cardiaca e della saturazione di ossigeno. Non sono state segnalate reazioni avverse.

Le evidenze più "deboli": gli studi di Neto et al. (27), Jamshidi et al. (28) e Bourchier et al. (29)

Nessuno di questi tre studi ha utilizzato apparecchi erogatori di particelle di umidità di dimensioni adatte per raggiungere la laringe, né è stata effettuata una misurazione della percentuale di vapore effettivamente somministrata al paziente. La qualità metodologica poi degli studi di Jamshidi et al. (28) e di Bourchier et al. (29) è dubbia: infatti il primo (28) è stato pubblicato solo in forma di *abstract* e non fornisce alcun dettaglio su come sia stato condotto; non siamo perciò in grado di valutare se il miglioramento significativo dello score del *croup* di Taussig riscontrato dagli autori nel gruppo attivo nei confronti del gruppo di controllo, sia veramente tale o se "bias" (errori, distorsioni), legati al dubbio mascheramento, abbiano potuto sovrastimarne i risultati. Anche il trial di Bourchier et al. (29) presenta numerosi limiti:

1. è stato pubblicato più di 20 anni fa, molto prima dell'uscita delle Linee Guida CONSORT (32), che hanno indicato regole precise su come debba essere correttamente riportato ed organizzato uno SCR;

2. ha arruolato un numero esiguo di partecipanti, per cui non ha un "potere" sufficiente per rilevare eventuali differenze significative fra i due gruppi;

3. non ha previsto un gruppo placebo, in mancanza del quale gli effetti dell'intervento tendono ad essere sovrastimati;

Tabella 2 Principali caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Partecipanti	Intervento	Durata	Esiti	Risultati
Scolnik et al. 2006 USA (26)	140 bambini di età 3 mesi-10 anni (media 25 mesi, maschi 69%), giunti al Pronto Soccorso con un croup che durava ≤ 1 settimana, di intensità moderata (score di Westley ≥ 2 su 17, score basale medio 3).	I gruppo (n= 46): umidità al 100%, somministrata attraverso uno speciale apparecchio che controllava le dimensioni delle gocce (5-10 μm di diametro); Il gruppo (n= 46): umidità relativa controllata al 40% (placebo ottimale); III gruppo (n= 48): aria umidificata dell'ambiente (placebo). I primi due gruppi ricevevano ossigeno al 40% con nebulizzatore e maschera facciale, con un flusso totale del gas di 20 l/min a 21°. Il III gruppo riceveva ossigeno umidificato al 40% a 10 l/min tramite un tubo flessibile posto a 20 cm dal viso.	30'	Evento primario: variazioni dello score di Westley dopo 30' e 60' rispetto ai valori iniziali. Eventi secondari: modifiche della frequenza respiratoria, della frequenza cardiaca, della saturazione di ossigeno a 30' e 60'. % bambini con risposta eccellente al trattamento, % con score del croup di 0 alla fine dello studio, % che ha bisogno di ulteriori cure, % ospedalizzata, % che ha ricevuto farmaci dopo la fine dello studio.	Nessuna differenza significativa tra i 3 gruppi. Nessuna differenza significativa tra i 3 gruppi.
Neto et al. 2002 Canada (27)	71 bambini di età 12-36 mesi (media 20 mesi, maschi 66%), giunti al Pronto Soccorso con sintomi di croup moderato score ≥ 2 su 17 sec. Westley, score basale mediano 4). Tutti i pazienti ricevevano anche una dose orale di desametasone 0,6 mg/kg.	I gruppo (n= 35): ossigeno umidificato somministrato a 15 L/min attraverso un tubo corrugato di plastica tenuto dai genitori a 15 cm dal viso del proprio figlio; Il gruppo (n= 36): nessuna terapia.	120'	Evento primario: variazioni dello score di Westley misurato a 30', 60', 90', 120' rispetto ai valori iniziali. Eventi secondari: modifiche della frequenza respiratoria, della frequenza cardiaca, della saturazione di ossigeno, durata di permanenza in PS e frequenza del ricovero.	Nessuna differenza significativa fra i 2 gruppi a 120' (p= 0,39). Nessuna differenza statisticamente significativa fra i 2 gruppi.
Jamshidi et al.* 2001 USA (28)	46 bambini di età 3 mesi-6 anni, con sintomi di croup lieve-moderato (score di Taussig di 1-8).	I gruppo (n= 22): aria umidificata; Il gruppo (n= 24): nessuna terapia.	20'	Evento primario: variazioni dello score di Taussig	Gli score basali all'inizio non erano significativamente differenti (3,5+/-1,8 vs 3,5+/-1,9, p= 0,87); dopo il trattamento migliorarono significativamente nel gruppo attivo (2,2+/-1,6, p <0,05), ma non in quello di controllo (3,5+/-1,9, p= 1)
Bourchier et al. 1984 Nuova Zelanda (29)	16 bambini di età 5 mesi-5 anni (media 1,9 anni) ricoverati in ospedale con sintomi di croup.	I gruppo: aria umidificata ad alta concentrazione (87-95%) somministrata in una "tenda per croup"; Il gruppo: nessuna terapia.	12 ore	Evento primario: variazioni dello score di Westley	Nessun beneficio terapeutico nel gruppo di trattamento (nessuna differenza significativa usando il test U di Mann-Whitney a 0, 6 e 12 ore). Lo score medio basale nel gruppo di trattamento vs gruppo di controllo= 3,0 (DS 0,87) vs 3,75 (DS 0,83). A 12 ore rispettivamente 2,0 (DS 1,32) vs 2,63 (DS 1,49)

* abstract

BOX 2 Score utilizzati in questi studi.

Lo score di Westley (30)

Punteggio totale variabile da 0 a 17. Lo score viene calcolato tenendo in considerazione 5 elementi:

- *Stridore* (0= nessuno, 1= soltanto se agitato, 2= a riposo)
- *Retrazioni* (0= nessuna, 1= lievi, 2= moderate, 3= gravi)
- *Cianosi* (0= nessuna, 4= cianosi se agitato, 5= cianosi a riposo)
- *Livello di coscienza* (0= normale, 5= disorientato)
- *Ingresso dell'aria* (0= normale, 1= diminuito, 2= notevolmente diminuito)

Score 0-1: Croup lieve
 Score 2-6: Croup moderato
 Score 7-11: Croup grave
 Score >11: Pericolo di insufficienza respiratoria ingravescente

Lo score di Taussig (31)

Punteggio totale variabile da 0 a 14. Lo score viene calcolato tenendo in considerazione 5 elementi:

- *Colorito* (0= normale, 1= scuro, mazzato, 2= cianotico in aria ambiente, 3= cianotico con ossigeno al 30-40%).
- *Ingresso dell'aria* (0= normale, 1= lievemente diminuita, 2= moderatamente diminuita, 3= gravemente diminuita).
- *Retrazioni* (0= nessuna, 1= lievi, 2= moderate, 3= gravi).
- *Livello di coscienza* (0= normale, 1= irrequietezza, 2= letargia, depressione).
- *Stridore* (0= nessuno, 1= lieve, 2= moderato, 3= grave, o nessun stridore, ma presenza di altri segni di ostruzione grave).

4. non c'è alcuna evidenza che sia stato condotto in "cieco".

Lo studio di Neto et al. (27) ha arruolato un campione più numeroso di pazienti, ma presenta simili carenze metodologiche: manca di un gruppo placebo, non è stato effettuato alcun controllo sulla concentrazione di ossigeno, sulla percentuale di umidità e sul diametro delle particelle erogate; inoltre è stato somministrato in tutti i pazienti un co-intervento con desametasone *per os*, che può aver ulteriormente "confuso" gli esiti finali. Sono stati poi esclusi, a causa dell'indisponibilità degli investigatori, ben il 47% dei pazienti che pur avevano i requisiti di partenza per entrare nello studio e che potevano avere delle caratteristiche sistematicamente diverse (*bias* di selezione); inoltre i risultati sono stati riportati in modo poco chiaro: nella tabella 3 dell'articolo originale è stato descritto solo il valore di significatività *p* delle differenze degli score fra i due gruppi riscontrate al termine del *follow-up*, non accompagnate dai loro Intervalli di Confidenza al 95%. Questo accorgimento avrebbe consentito di valutare l'effettivo grado di precisione delle stime raggiunte. Infine molti pazienti non sembrano aver contribuito alle determinazioni degli esiti finali a 120'.

L'evidenza più "robusta": lo studio di Scolnik et al. (26)

Due sono i punti di forza che rendono questo trial "pietra miliare" nel campo del trattamento della laringite acuta:

1. il disegno rigoroso con cui è stato condotto: la randomizzazione è stata infatti effettuata in modo

corretto e la lista di assegnazione inserita in una busta opaca, tenuta chiusa a chiave in uno degli uffici del Pronto Soccorso; lo studio è stato eseguito in cieco, seppur in singolo (le infermiere che valutavano gli eventi, gli investigatori e coloro che analizzavano i dati erano all'oscuro del tipo di trattamento assegnato); tutti i pazienti hanno completato lo studio e l'analisi dei dati è stata effettuata secondo il principio *Intention To Treat*;

2. l'aver tenuto conto del diametro delle particelle con cui è stato somministrato l'aerosol umidificato: uno speciale apparecchio produceva infatti umidità al 100%, che si mescolava all'ossigeno, con goccioline di vapore che si mantenevano costantemente nel range tra 5 e 10 μm per permettere la loro deposizione a livello della laringe. Il gruppo attivo è stato poi confrontato con un gruppo che assumeva placebo in maniera ottimale (umidificazione costante al 40%) e con un gruppo che riceveva solo aria umidificata dall'ambiente.

Esiti ottenuti da Scolnick et al.

Primario

Non sono state trovate differenze statisticamente significative nello score del *croup* di Westley fra il valore basale (score medio di partenza = 3) e quello registrato dopo 30' e 60' in nessuno dei 3 gruppi, né tali cambiamenti sono risultati statisticamente o clinicamente diversi fra di loro (Tabella 3).

Secondari

Non sono state trovate differenze significative fra i 3 gruppi per quanto riguarda le modifiche della frequenza respiratoria, della frequenza cardiaca,

Tabella 3 Modifiche dello score del croup di Westley nei 3 gruppi esaminati da Scolnik et al (umidificazione al 100% vs umidificazione al 40% vs umidificazione in aria ambiente in bambini con croup moderato).

Periodo di follow-up	Confronto	Differenza media predetta (IC 95%)
30 minuti	umidificazione al 100% vs aria ambiente umidificata	0,19 (da -0,87 a 0,49)
	umidificazione 40% vs 100%	0,16 (da -0,86 a 0,53)
	aria ambiente umidificata vs umidificazione 40%	0,03 (da -0,72 a 0,66)
60 minuti	umidificazione al 100% vs aria ambiente umidificata	0,14 (da -0,54 a 0,83)
	umidificazione 40% vs 100%	0,09 (da -0,61 a 0,79)
	aria ambiente umidificata vs umidificazione 40%	0,05 (da -0,63 a 0,74)

IC= Intervalli di Confidenza al 95%. Tutte le differenze medie predette non sono significative.

Tabella 4 Principali esiti secondari ottenuti da Scolnik et al.

	Confronto, RR (IC 95%)		
	aria ambiente umidificata vs umidità al 40%	umidità al 40% vs umidità al 100%	umidità al 100% vs aria ambiente umidificata
Ospedalizzazione	0,47 (da 0,05 a 5,10)	XXX	XXX
Risposta eccellente	1,12 (da 0,58 a 2,16)	0,67 (da 0,36 a 1,22)	1,34 (da 0,76 a 2,37)
Score di Westley 0 alla fine dello studio	1,44 (da 0,56 a 3,71)	0,75 (da 0,28 a 1,99)	0,93 (da 0,39 a 2,20)
Desametasone dopo lo studio	1,06 (da 0,90 a 1,23)	1,08 (da 0,92 a 1,28)	0,92 (da 0,72 a 1,09)
Adrenalina dopo lo studio	0,96 (da 0,25 a 3,60)	1,00 (da 0,27 a 3,80)	1,04 (da 0,28 a 3,92)
Necessità di successive cure mediche	0,54 (da 0,26 a 1,10)	1,78 (da 0,88 a 3,60)	1,04 (da 0,46 a 2,40)

RR= Rischio Relativo con IC 95% (Intervalli di Confidenza al 95%) ricavati dai dati dell'articolo e calcolati con il programma Confidence Interval Analysis 2.1.2. Tutti gli Intervalli di Confidenza comprendono il valore 1 e non risultano quindi significativi.

XXX Non può essere calcolato

della saturazione di ossigeno a 30' e 60'. La percentuale dei pazienti che hanno risposto in modo eccellente al trattamento, le percentuali dei pazienti che hanno ottenuto uno score del croup di 0 alla fine dello studio e dei pazienti che hanno avuto bisogno di ulteriori cure, o che sono stati ospedalizzati o che hanno ricevuto farmaci dopo la fine dello studio non sono risultate diverse fra i 3 gruppi (Tabella 4). Nessun bambino infine durante questo

studio ha avuto bisogno di corticosteroidi, adrenalina o di qualsiasi altro intervento aggiuntivo. Non sono state documentate reazioni avverse.

Conclusioni

Gli studi inclusi in questa Revisione Sistemática non hanno dimostrato benefici clinici evidenti utilizzando un trattamento di umidificazione dell'ossigeno o

dell'aria in corso di *croup*, neppure quando questo è stato somministrato attraverso speciali apparecchi, che erogano particelle di vapore di diametro ottimale per raggiungere la laringe (26). Le conclusioni raggiunte dallo studio di Scolnik et al., che è di qualità metodologica migliore (26), sono particolarmente "robuste", perché gli intervalli di confidenza al 95% delle differenze degli score dei tre gruppi risultano stretti ed il loro limite superiore non si avvicina alla minima differenza considerata dagli autori clinicamente importante di 1. È possibile allora applicare i risultati di questi trial alla nostra pratica clinica di ogni giorno? Sì, nel caso di bambini che si presentano al Pronto Soccorso con sintomi di *croup* moderato; non possiamo invece trarre delle conclusioni definitive, nei riguardi dei

casi di *croup* più grave e nelle forme più lievi trattate a domicilio, perché gli studi esaminati non hanno arruolato pazienti con simili caratteristiche. Nel considerare il rapporto rischi/benefici di questo trattamento bisogna infine tener conto che sono state segnalate in letteratura reazioni dannose con l'uso degli umidificatori, come ustioni (33), broncospasmo in bambini soggetti a *wheezing* (34), alterazioni muco-ciliari (35), iponatriemia nei neonati (36) e contaminazioni batteriche e fungine degli apparecchi (37).

Vista la disponibilità di terapie farmacologiche alternative efficaci (14) è ormai giunto il momento di consigliare ai genitori di un bambino con sintomi di *croup* di lasciare definitivamente l'umidificatore... nel cassetto.

BOX 3 Glossario dei termini utilizzati.

Bias: deviazione sistematica dei risultati dal vero valore della popolazione, causata dal modo in cui lo studio è stato condotto.

Evento: l'evenienza di un risultato che è stato ricercato (morte, riacutizzazione, riduzione di uno score clinico, ecc). Viene definito primario l'evento principale che gli investigatori hanno ritenuto fosse il più importante per quel determinato studio.

Intervalli di Confidenza (IC): gli IC quantificano l'incertezza della misurazione. Di solito riportati come IC al 95%, rappresentano il range entro il quale possiamo essere sicuri al 95% che si trovi il vero valore della popolazione, per quel determinato esito. Se l'IC al 95% del Rischio Relativo comprende 1, significa che non c'è evidenza di

un effetto. Il vantaggio pratico dell'IC (rispetto al valore della *p*) è che esso dimostra il range dei possibili effetti.

NNT= Number Needed To Treat: esprime la misura dell'efficacia di una terapia; in uno studio che confronta un nuovo intervento con un altro standard rappresenta il numero stimato di pazienti che deve essere trattato per un determinato periodo di tempo con il primo (anziché con il secondo) per ottenere un esito positivo aggiuntivo o evitare un esito negativo aggiuntivo.

Potere di uno studio: è l'abilità di un trial di distinguere una differenza clinicamente importante fra due trattamenti, se effettivamente ne esiste una. Molti studi arruolano troppi pochi pazienti per poter individuare un beneficio misurabile.

Revisione Sistemática: una revisione della letteratura nella quale vengono utilizzati metodi espliciti e riproducibili per ricercare, valutare e sintetizzare quegli studi (di solito clinici randomizzati) che permettono di rispondere ad un quesito scientifico che ci si è posti.

RR= Rischio Relativo: è il numero di volte che un evento è più probabile ($RR > 1$) o meno probabile ($RR < 1$) in un gruppo rispetto ad un altro.

Statisticamente significativo: equivale ad affermare che è improbabile che i risultati ottenuti da uno studio siano legati al caso. Espresso al 5% sta a significare che la differenza osservata o una differenza maggiore potrebbero capitare soltanto in 1 su 20 casi simili.

Bibliografia

1. What is croup? American Academy of Pediatrics. www.aap.org.
2. DeSoto H. *Epiglottitis and croup in airway obstruction in children*. *Anesthesiol Clin North Am* 1998; 16: 853-868.
3. Denny FW, Murphy TF, Clyde WA Jr. *Croup: an 11-year study in a pediatric practice*. *Pediatrics* 1983; 71: 871-876.
4. Segal AO, Crighton EJ, Moineddin R, et al. *Croup hospitalizations in Ontario: a 14-year time-series analysis*. *Pediatrics* 2005; 116: 51-55.
5. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. W.B Saunders Company, 2004.
6. Panizon F. *Il croup*. *Medico e Bambino* 2001; 20 (1): 46-48.
7. "Croup" Working Committee. *Guidelines for the diagnosis and management of croup*. Alberta Medical Association Clinical Practice Guidelines, luglio 2003. www.albertadoctors.org.
8. Marx A, Torok TJ, Holman RC. *Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis); biennial increases associated with human parainfluenza virus I epidemics*. *J Infect Dis* 1997; 176: 1423-1427.
9. Hopkins A, Lahiri T, Salerno R, Heath B. *Changing epidemiology of life-threatening upper airway infections: the reemerge of bacterial tracheitis*. *Pediatrics* 2006; 118: 1418-1421.
10. Johnson DW, Williamson J. *Croup: duration of symptoms and impact on family functioning*. *Pediatr Reser* 2001; 49: 83A.
11. To T, Dick P, Young W. *Hospitalization rates of children with croup in Ontario*. *J Paediatr Child Health* 1996; 1: 103-108.
12. Safer S, Dagan R, Tal A. *The need for intubation in serious upper respiratory tract infection in pediatric patients (a retrospective study)*. *Infection* 1991; 19: 131-134.
13. McEniery J, Gillis J, Kilham H. *Review of intubation in severe laryngotracheobronchitis*. *Pediatrics* 1991; 87: 847-853.
14. Croup. *Clinical Evidence*. <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/>. Download effettuato il 24 novembre 2006.
15. Marchessault V. *Historical review of croup*. *Can J Inf Dis* 2001; 12: 6.
16. Dulfano MJ, Adler K, Wooten K. *Physical properties of sputum, IV: effects of 100 per cent humidity and water mist*. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 130-132.
17. Henty R. *Moist air in the treatment of laryngotracheitis*. *Arch Dis Child* 1983; 58: 577.
18. O'Callaghan C, Barry PW. *The science of nebulised drug delivery*. *Thorax* 1997; 52 (suppl 2): S31-S44.
19. Lavine E, Scolnik D. *Lack of efficacy of humidification in the treatment of croup: why do physicians persist in using an unproven modality?* *CJEM* 2001; 3: 45-47.
20. Guyatt G, Rennis D (eds). *User's Guide to the medical literature. A manual for evidence-based medical practice*. The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA and Archives Journal, American Medical Association, 2002.
21. Roberts C, Torgerson D. *Randomisation methods in controlled trials*. *BMJ* 1998; 317: 1301-1310.
22. Altman DG, Schultz KF. *Concealing treatment allocation in randomised trial*. *BMJ* 2001; 323: 446-447.
23. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ. *Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effect in controlled trials*. *JAMA* 1995; 273: 408-412.
24. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. *Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM*. Ed Churchill Livingstone 2000.
25. Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hébert P. *Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis*. *BMJ* 2002; 325: 652-654.
26. Scolnik DS, Coates AL, Stephens D, et al. *Controlled delivery of high vs slow humidity vs mist therapy for croup in emergency departments. A randomized controlled trial*. *JAMA* 2006; 295: 1274-1280.

- 27.** Neto GM, Kentab O, Klassen TP, Osmond MH. A randomized controlled trial of mist in the acute treatment of moderate croup. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 873-879.
- 28.** Jamshidi PB, Kemp JS, Peter JR. The effect of humidified air in mild to moderate croup. Evaluation using croup scores and respiratory inductance plethysmography [abstract]. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 417.
- 29.** Bouchier D, Dawson KP, Fergusson DM. Humidification in viral croup: a controlled trial. *Aus Paediatr J* 1984; 20: 289-291.
- 30.** Westley CR, Cotton EK, Btooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup. *Am J Dis Child* 1978; 132: 484-487.
- 31.** Taussig LM, Castro O, Beaudry PH. Treatment of laryngotracheobronchitis (croup). Use of intermittent positive-pressure breathing and racemic epinephrine. *Am J Dis Child* 1975; 129: 790-793.
- 32.** Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-1194.
- 33.** Greally P, Cheng K, Tanner MS, Field DJ. Children with croup presenting with scalds. *BMJ* 1990; 301: 113.
- 34.** Rodriguez GE, Branch LB, Cotton EK. The use of humidity in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 133-140.
- 35.** Johnson DW, Schuh S, Koren G, Jaffe DM. Outpatient treatment of croup with nebulised dexamethasone. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 349-355.
- 36.** Tamer MA, Modell JH, Rieffel CN. Hyponatremia secondary to ultrasonic aerosol therapy in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; 77: 1051-1054.
- 37.** Solomon WR. Fungus aerosols arising from cold-mist vaporizers. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 222-228.

Stefano Miceli Sopo

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

La bronchiolite acuta: una linea per riflettere, due per non sbagliare, e pur non basta

Comments on the guidelines for the treatment of acute bronchiolitis

Parole chiave: bronchiolite acuta, lattante, Linee Guida

Key words: acute bronchiolitis, infant, guidelines

Riassunto. Nel 2006 sono state pubblicate due ottime Linee Guida riguardanti la gestione del bambino con bronchiolite acuta. Nel testo vengono esaminate le principali raccomandazioni da esse desumibili, se ne commenta la forza e l'applicabilità nella pratica quotidiana.

Accettato per la pubblicazione il 23 aprile 2007.

Corrispondenza: Dott. Stefano Miceli Sopo, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo Gemelli 8, 00168 Roma; e-mail: stefano.micelisopo@poste.it

Il rischio è di apparire saccente

Voglio dire, ma avete fatto caso alla metodologia di produzione della Linea Guida (LG) sulla Bronchiolite Acuta dell'American Academy of Pediatrics (AAP) (1)? L'AGREE Instrument (2), un serio strumento per l'analisi metodologica di una qualsivoglia LG, nella sua versione "rapida" chiede che siano soddisfatte almeno tre condizioni:

1. che sia stata garantita un'ampia multidisciplinarietà nel pannello degli estensori
2. che la strategia di ricerca delle evidenze sia espletata ed appaia soddisfacente
3. che le evidenze e le raccomandazioni che ne conseguono siano presentate secondo il loro grado di forza.

Le LG dell'AAP le soddisfa tutte. E io cosa dovrei fare?... dirvi forse: "Mah ... io non sono d'accordo su questo, quest'altra raccomandazione mi pare infondata, etc."? Peccherei di presunzione, e non direi il vero.

La metodologia della LG dell'AAP sulla Bronchiolite Acuta

Il pannello degli estensori comprende un pediatra proveniente dall'area delle cure primarie con competenze broncopneumologiche cliniche che ha fatto da coordinatore (non male come scelta, eh?), specialisti nel campo della pneumologia, dell'infettivologia, della medicina d'emergenza, della informatica, della epidemiologia.

Per non sapere né leggere né scrivere, il suddetto Comitato ha appaltato la ricerca sistematica delle evidenze presenti in letteratura all'Agency for Healthcare Research and Quality e al RTI International-University of North Carolina Evidence-Based Practice Center, che per queste cose sono davvero bravi. La revisione sistematica (RS) è stata oggetto di pregevole pubblicazione a parte (3), non si butta mai niente, e tanto per darvi una pallida idea di quanto tempo ci voglia per stilare una LG fatta bene, sappiate che la RS

in questione ha setacciato la letteratura fino al Novembre 2002, una ricerca aggiuntiva è arrivata fino a Luglio 2004 e la LG dell'AAP è stata pubblicata nell'ottobre 2006 (e non credo che *Pediatrics* faccia attendere molto un manoscritto inviato da un Comitato dell'AAP). Per i più pignoli, è disponibile un report sui dettagli di quanto esperito in forma di "evidence tables" (4).

I risultati della suddetta revisione sono stati utilizzati per formulare raccomandazioni per la pratica clinica, queste sono state graduate secondo la loro forza e tenendo conto, molto saggiamente, non solamente della bontà metodologica degli studi e della dimostrazione di efficacia ma anche di un ragionevole bilancio tra quest'ultima e i rischi possibili conseguenti dall'adozione del provvedimento in oggetto. Non solo, è stato anche considerato che per alcuni provvedimenti formalmente privi di adeguato sostegno sarebbe stato pochissimo etico allestire uno studio clinico ad hoc. Per questi provvedimenti, per i quali la prevalenza del beneficio sul rischio è innegabile da chiunque sia definibile sano di mente, è stato comunque assegnato un grado forte della raccomandazione (Tabella 1).

La ciliegina sulla torta

Dopo averle stilate, sapete cosa hanno fatto delle loro LG questi americani? Hanno preso il draft (si dice così) e l'hanno mandato ad altre Società Scientifiche idealmente interessate, come l'American

Thoracic Society, l'European Respiratory Society, l'American College of Chest Physician, e a svariate altre organizzazioni nonché singoli individui che i membri del Comitato giudicavano esperti in materia. Hanno chiesto il loro parere, lo hanno acquisito e valutato, lo hanno incorporato se adeguato.

Insomma, sono LG fatte bene e condivise, bisogna solamente prenderle e metterle in pratica, difficile avere a che ridirvi.

Intanto, cosa suggeriscono

Tanto per iniziare, cosa considerare bersaglio della LG. E qui, bisogna ammetterlo, potrebbe cascare l'asino. Cosa si debba prendere per bronchiolite pare non sia facilmente definibile, quanto meno non è facile trovare una definizione unanimamente accettata, giuro che lo sento dire sempre dal mio amico Renato Cutrera. Va da sé che questo può influire sulle raccomandazioni, ci mancherebbe. Se chiamo affetto da bronchiolite acuta il bambino di 18 mesi al suo quarto episodio di "bronicospasmo" (nella sua accezione più larga) avrò maggiori probabilità di successo usando il beta₂-agonista. Sotto questo aspetto la LG AAP 2006 è di gran lunga più larghe vedute di quella del Children Hospital Medical Center (CHMC) di Cincinnati (5), una storica istituzione quanto a produzione di LG pediatriche molto EBM. Gli AAPpini si estendono fino ai due anni di età e non fanno caso al numero degli episodi di "bronicospasmo",

Tabella 1 Il sistema di graduazione delle evidenze adottato dall' AAP per la stesura della LG sulla Bronchiolite Acuta.

Qualità dell'evidenza	Preponderanza del beneficio o del danno	Equilibrio tra beneficio e danno
A. TCR ben disegnati o studi diagnostici su popolazioni rilevanti	forte raccomandazione	opzionale
B. TCR o studi diagnostici con minori limitazioni; evidenza consistente in modo schiacciante da studi osservazionali	raccomandazione	
C. Studi osservazionali (casi controllo e disegno di coorte)		
D. Opinione di esperti, report di casi, ragionando dai primi principi	opzionale	nessuna raccomandazione
X. Situazioni eccezionali per le quali non possono essere eseguiti studi adeguati e per le quali c'è una chiara prevalenza del beneficio sul danno	forte raccomandazione	
	raccomandazione	

I puristi abbracceranno senza ombra di dubbio la LG di Cincinnati, anzi diranno che un anno è pure troppo, sopra i sei mesi non si può essere proprio sicuri che si tratti di bronchiolite acuta e non di una asma al suo nascere. A maggior ragione il dubbio potrebbe/dovrebbe insorgere a fronte di una ripetitività degli episodi.

Per quanto riguarda la diagnosi, AAP e CHMC asseriscono che essa deve essere pressoché unicamente clinica. Esami ematochimici, radiografie del torace, tamponi colturali aggiungono poco o nulla e sono da riservare a particolari situazioni (di dubbio e/o gravità), di infrequente insorgenza. Giusto la positività dell'esame del secreto nasale per Virus Respiratorio Sinciziale può aiutare a collocare in uno stesso ambiente (in caso di ospedalizzazione) i bambini positivi. E può rinforzare la propensione a non somministrare un antibiotico. Si ricovera il bambino con un *distress* respiratorio importante (come potrebbe essere, per esempio, quello con un punteggio RDAI ≥ 6 , vedi sotto), quello con una frequenza respiratoria decisamente al di sopra della norma (ad esempio, maggiore di 70 atti/m' nel lattante), quello che non riesce ad ingerire una sufficiente quantità di liquidi, quello con una saturazione di ossigeno consistentemente inferiore a 90% - 91%. Si ricovera anche il

bambino il cui ambiente familiare non pare garantire una buona gestione domiciliare della malattia. L'inverso, naturalmente, vale per stabilire quando un bambino, già ospedalizzato, può essere dimesso. Ed è singolare come, secondo gli estensori della LG del CHMC, tra i dieci criteri da rispettare per dimettere ragionevolmente un bambino ricoverato per bronchiolite acuta, tre riguardino più strettamente il suo stato di salute (due l'entità del *distress* respiratorio, il terzo la capacità di assumere liquidi per via orale) e gli altri sette siano relativi a fattori socio-ambientali.

Diciamolo, il resto sono pinzillacchere, noi questo vogliamo sapere. A dirla tutta, non è che ci siano grosse novità, e quello che ci dicono queste due, pur pregevolissime, LG lo troviamo tranquillamente, magari con qualche dettaglio in meno, sui libri di testo di pediatria, quelli a cui possiamo facilmente avere accesso.

Tutt'e due le LG, AAP e CHMC, suggeriscono che la valutazione clinica debba basarsi su un sistema a punteggio. Il più noto ed ampiamente adoperato negli studi clinici sulla bronchiolite acuta è il Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI), che trovate descritto nella *tabella 2*, ma possono esservene anche altri, per esempio quello suggerito dalle LG CHMC, che trovate descritto nella *Tabella 3*. Il sistema a punteggio va adoperato anche per decidere della necessità di ospedalizzazione e della possibilità di dimissione, ma sopra ogni cosa va adoperato, e viene decisamente sottolineato da entrambe le LG, per valutare dell'efficacia di una qualsivoglia terapia, foss'anche la delicata suzione delle prime vie aeree.

	0	1	2	3	4	Punteggi massimi
Wheezing						
Espirazione	nessuna	fine	1/2	3/4	tutta	4
Inspirazione	nessuna	parte	tutta	-	-	2
Sede	nessuna	segmentale	diffusa	-	-	2
Retrazioni						
Sopraclavicolari	nessuna	lieve	moderata	marcata	-	3
Intercostali	nessuna	lieve	moderata	marcata	-	3
Subcostali	nessuna	lieve	moderata	marcata	-	3
Totale	-	-	-	-	-	17

* All' interno di ciascuna delle due variabili (wheezing, retrazioni) i punteggi parziali devono essere sommati per dare un punteggio totale. Il massimo punteggio raggiungibile è 8 per lo wheezing e 9 per le retrazioni.

Di certo il punteggio va misurato prima ed entro 30 minuti dalla somministrazione della terapia aerosolica con un broncodilatatore, questo può essere costituito da adrenalina o salbutamolo. Nessuno dei due fa sfracelli, nessuno dei due garantisce un beneficio permanente, nessuno dei due pare modificare esiti forti, come la possibilità di essere ospedalizzati o la durata dell'eventuale ricovero, e questo rimane vero anche negli studi da poco pubblicati (6). Talvolta e in taluno danno un sollievo, riducono la fatica di respirare, quasi sempre, negli studi che li hanno confrontati, più l'adrenalina che il salbutamolo. E allora, all'unisono, le due LG consigliano di effettuare un tentativo, misurando accuratamente il beneficio ottenuto.

E, ragazzi miei, questa è una cosa che raramente si fa, è faticosa, impegna tempo, e, nonsiamai, non si rilevasse alcun beneficio che faremmo? Non diamo nulla? Sulla base di queste due LG ho di recente stilato un protocollino ad uso interno, ho chiesto suggerimenti

agli amici dell'Associazione Pediatri Pneumologi Allergologi Laziali (ApPAL) (www.apalweb.it), e tra i vari (che vedremo tra poco) uno è stato quello di assumere come beneficio clinicamente rilevante una riduzione del punteggio di almeno 4 punti rispetto al precedente. Stando agli articoli disponibili, pur tenendo conto che si tratta di medie e che il singolo soggetto potrebbe avere delle performance migliori, il miglioramento del punteggio a seguito della somministrazione aerosolica di un broncodilatatore oscilla tra niente e 3, che è grasso che cola. Richiedere un miglioramento di 4 punti è indiscutibilmente un bel traguardo (e vi assicuro che è sostenuto da voci bibliografiche), ma condanna i pediatri e i bambini a non andare quasi mai oltre il primo tentativo. Forse. Perché è del tutto recente la testimonianza di un altro pediatra, di famiglia, che racconta di "non aver creduto al proprio fonendo" quando ha riascoltato il torace di un piccolino dopo la somministrazione di adrenalina per via aerosolica.

Tabella 3 Sistema a punteggio suggerito dalla LG CHMC 2006.

		Score al pretrattamento		Score 15-30 minuti dopo il trattamento	
Intervallo respiratorio					
0) Normale					
1) Sopra la soglia della tachipnea (lattante più grande di 50)					
Muscoli accessori					
0) Normale					
1) Retrazioni/Sottosternali/Sottocostali/Intercostali					
2) Collo o muscoli addominali					
Scambio d'aria					
0) Normale					
1) Riduzione localizzata					
2) Riduzione in più aree					
Affanno					
0) Nessuno/Alla fine dell'espiazione					
1) Espiazione intera					
2) Inspirazione e espiazione intere					
Rapporto I:E					
0) Inferiore o uguale a 1:2					
1) Più grande di 1:3					
Totale					
Iniziali	Tempo				
		☐ Albuterolo ☐ Epinefrina racemica			
☐ Miglioramento con la terapia. Ulteriori trattamenti sono indicati. Commenti:					

Insomma, così è o meglio sarebbe che fosse

Misurare il beneficio si deve, perché non è affatto scontato che lo si ottenga. Poi, che la riduzione debba essere di 4, o più, o meno, non è stabilito. E infatti, nessuna delle due LG indica una soglia, non è indicabile con molte probabilità di essere nel giusto. Ma abituiamoci a valutarlo il miglioramento, sarebbe già un grande successo, e che ci appaia degno di nota. Se miglioramento vi è stato, ammoniscono le LG, non è che allora possiamo somministrare il broncodilatatore ad intervalli regolari. E no, dobbiamo comunque controllare che il bambino ne abbia bisogno in un particolare momento, l'andamento della bronchiolite acuta è capriccioso. E suggeriamo le prime vie aeree dapprima, può anche darsi che la respirazione migliori già solo così.

A me pare che questa sia una cosa su cui soffermarsi. Un mio caro amico e collega, che gode della mia più alta stima, ha alzato un sopracciglio (uno solo, e lo sa fare benissimo con mia grande invidia) e ha obiettato che stime ripetute, magari persino applicando un punteggio standardizzato, gli parevano difficili da ottenere, tenendo conto della routine di reparto. Figuriamoci a casa! Allora, come faremo? Un compromesso potrebbe essere il seguente: facciamolo una volta, in Pronto Soccorso-reparto-ambulatorio, se il bambino mostra di beneficiarne in modo clinicamente rilevante, proseguiremo con le somministrazioni da praticare in caso di riaggravamento del *distress* respiratorio.

Voi lo sentite come un problema questo? Se sì, che soluzioni avete?

Adrenalina o salbutamolo?

Su questo dilemma, le LG AAP si esprimono chiaramente, quelle del CHMC meno, pur lasciando intendere la loro preferenza. Sia gli AAPpini che i CHMCini scrivono che l'adrenalina è meglio, e ciò può essere condiviso anche alla luce di più nuovi risultati (7). I primi però molto chiaramente suggeriscono di adoperare il salbutamolo a domicilio, a causa della mancanza di informazioni sufficienti sulla sicurezza dell'adrenalina.

È contestabile? Forse. Di certo la pensano diversamente alcuni cari amici, pediatri di famiglia a Genova e membri attivissimi di un'illustre mailing list (quella dell'APEL, Associazione PEdiatri Liguri). Loro adoperano l'adrenalina per via aerosolica, con beneficio e senza effetti avversi. Stanno facendo un

buon lavoro, stanno raccogliendo i loro dati, ne verrà fuori sicuramente uno studio che, quando verrà pubblicato e potrà essere valutato, potrà chiarire ancor meglio la problematica della sicurezza dell'adrenalina per via aerosolica. Fino ad allora, è doveroso tener conto anche di questa raccomandazione proveniente da un'autorevolissima associazione di pediatri. Raccomandazione che, invero, non trova riscontro nelle LG CHMC. Spazio per altri farmaci (qualunque possa venirvi in mente) non ve ne è, neanche per ...

... il Cortisone

Alzi la mano chi non ha mai suggerito l'uso del cortisone per via orale o per via inalatoria per un bambino con bronchiolite acuta. Mi pare di vedere un deserto.

E invece AAP e CHMC, di nuovo all'unisono, bocciano l'uso del cortisone per il trattamento del bambino con bronchiolite acuta, di qualunque cortisone, per qualunque via di somministrazione, discorso chiuso.

Chiuso?

Vi svelo che mi è stata chiesta una lettura in chiave EBM delle LG sulla bronchiolite acuta, questo avrei dovuto fare, con tutto ciò che si può intendere per lettura in chiave EBM. Ora, l'EBM deve tener conto, oltre che delle migliori evidenze scientifiche disponibili, anche delle esigenze del singolo paziente e dell'esperienza personale. Una RS non è espressione completa del *modus EBM*, lei tiene conto solamente delle evidenze scientifiche. Una LG potrebbe, dovrebbe essere una espressione completa, non per nulla è più difficile da realizzare, se la si vuol realizzare bene. Un esempio chiaro di come le LG possano/debbero trascendere le sole evidenze scientifiche per arrivare all'EBM è dato, nel nostro caso, dal suggerimento, univoco per AAP e CHMC (e questa univocità rinforza indubbiamente il messaggio), circa il tentativo, misurato, con un broncodilatatore. Perché veramente questa scelta potrebbe essere opinata per molti motivi, primo fra tutti il tipo di bambini arruolati negli studi, certamente non omogeneo, e quindi con difficoltà notevoli per l'aggregazione dei dati anche solo a grandi linee. Distinguo se ne possono fare molti. Come la mettiamo ad esempio con il molto buono studio di Clara e i suoi amici (8)? Loro hanno arruolato bambini con bronchiolite acuta definiti come chiedono le LG CHMC, di età

inferiore ai 12 mesi e al loro primo episodio di "broncospasmo". L'adrenalina per via aerosolica non ha determinato nessun miglioramento significativo rispetto all'aerosol con soluzione fisiologica per nessuno degli esiti presi in considerazione, persino quelli a breve termine come lo sforzo respiratorio. E, come effetto avverso, ha determinato un significativo aumento della frequenza cardiaca. Lo studio di Clara è stato pubblicato nel 2003, a disposizione quindi sia degli AAPini che dei CHMCini, e nonostante ciò, il suggerimento di fare una prova è stato dato. Questo suggerimento, che condivido, tiene conto, oltre che delle evidenze, che naturalmente non sono del tutto negative altrimenti il suggerimento non potrebbe sussistere, delle altre due componenti dell'EBM, sopra citate. Tiene conto che non sempre si emette la diagnosi di bronchiolite acuta nelle condizioni di Clara e dei suoi amici. Tiene conto, almeno credo e non me ne vergognerei, di un compromesso, accettabile se si mira a traghettare gradualmente verso una maggiore consapevolezza. Un compromesso che nasce dall'intollerabile sensazione di impotenza del pediatra e dei genitori qualora si dicesse che proprio niente funziona sul serio, e quindi terapia di supporto e la finiamo lì.

È su questa scia...

...che mi permetto di debolmente questionare riguardo all'uso del cortisone, e solamente su un dettagliuzzo. Cominciamo con il dare un'occhiata alla RS di Valeria (3), quella su cui si è basata l'AAP per la sua LG, in particolare alla sua tabella 5, riprodotta con una modifica nella *tabella 4* di questo articolo. Fatto? Fatto fatto? Ora, cercate i due studi che hanno valutato l'efficacia del cortisone per via orale nel ridurre la percentuale di ospedalizzazione, siete aiutati un po' dal fatto che sono stati colorati diversamente dagli altri, non dovrebbe risultarvi difficile. Uno, quello di Berger del 1998 (9), è stato classificato da Valeria come "good"; l'altro, quello di Schuh del 2002 (10), come "excellent". Cosa è meglio secondo voi, "good" o "excellent"? Comunque, questi sono, l'un contro l'altro armati, Berger non ha trovato differenze per questo che è considerato un esito importante, e Schuh ha trovato una riduzione del 23% che equivale ad un NNT (acronimo divenuto tanto celebre quanto temuto) pari a 4 quasi. L'esito in questione è stato valutato in bambini che accedevano ad un Dipartimento di Emergenza, bambini quindi con una malattia né

lieve (ché sarebbero rimasti a casa loro) né grave (ché sarebbero stati ospedalizzati senza indugio, era pure una caratteristica di esclusione dallo studio). Bambini col dubbio, una particolare categoria di bambini con bronchiolite, non sono tutti i bambini con bronchiolite. Per questi bambini abbiamo due evidenze contrastanti, e c'è pure una spiegazione per il contrasto. Susanna Schuh ha adoperato dosi di cortisone, nello specifico il desametasone, da cavallo: 1 mg/kg per la prima dose e 0,6 mg/kg per i 5 giorni successivi. È stato adombrato un rischio di effetti avversi, ho chiesto ad un endocrinologo, mi ha rassicurato, Susanna di effetti avversi non ne riporta. È stato adombrato, anche in un editoriale allegato (11), che l'effetto del desametasone sulla percentuale di ospedalizzazione potrebbe essere da addebitare all'abbassamento della febbre (la metà circa dei bambini arruolati da Susanna aveva una temperatura corporea superiore a 38 °C).

Ma insomma, un ragionevole dubbio (per dirla con Gianrico), ce lo possiamo permettere? E che altro c'è alla base del suggerimento di un tentativo con adrenalina o salbutamolo? Che altro, se non un ragionevole dubbio? Io una possibilità al desametasone a dosi generosissime la darei, lo somministrerei al bambino con bronchiolite di gravità tale da essere portato in Pronto Soccorso e per il quale penserei ad una possibile ospedalizzazione, osserverei il bambino per 4 ore (tanto fa Susanna) e poi deciderei. Se migliora in maniera rilevante, lo continuerei per altri 5 giorni, come Susanna.

Solo uno

Ha appoggiato questa mia convinzione, anzi per la verità ha scritto che già agiva in tal senso, quando l'ho esposta agli amici dell'ApPAL. Tutti gli altri no, ciò dovrebbe farvi riflettere. Un amico dell'ApEL ha avuto una buona idea, quella di chiedere a Susanna se fanno ancora come hanno scritto nel 2002 e, in caso affermativo, hanno avuto problemi, ché la paura degli effetti collaterali con questi dosaggi è il sentimento prevalente. Magari lo faremo.

Le ovvietà

Ossigeno, riscaldato e umidificato, e idratazione per via venosa in caso di bisogno sono due terapie di supporto su cui mi pare ci sia poco da discutere. L'unica cosa da sottolineare è la diffida dal regolare la somministrazione di ossigeno sulla base

Tabella 4 Studi clinici sull'efficacia del cortisone somministrato per via orale nel trattamento della bronchiolite acuta. Mod da (3).

Referenza	Qualità	Intervento	N° pazienti	Esiti principali	Differenze rilevanti
Berger et al. 1998	Buona	Prednisolone vs. placebo	38	Ospedalizzazione Variazione nel punteggio clinico	25% nel gruppo prednisone vs. 11% nel gruppo placebo; nessun valore P dato Nessuna
Goebel et al. 2000	Buona	Prednisolone + albuterolo vs. placebo + albuterolo	48 (32 con dati completi)	Punteggio clinico al giorno 0, 2, 3, 6	Entrambi i gruppi migliorano al giorno 2 in confronto al giorno 0
Klassen et al. 1997	Eccellente	Desametasone vs. placebo	67	Durata di ospedalizzazione, nuovo ricovero, e necessità di trattamento ambulatoriale Variazione del punteggio clinico basale, a 12, 24, 36, 48 e 60 ore	Nessuna Nessuna
Schuh et al. 2002	Eccellente	Desametasone vs. placebo	67	Percentuale di ospedalizzazione Variazione del punteggio clinico al giorno 7 rispetto a quello basale	Più bassa nel gruppo desametasone (19% vs. 44%) Nessuna
Van Woensel et al. 1997	Discreto	Prednisolone vs. placebo	27 completarono lo studio della durata di 5 anni	Percentuale di bambini con wheezing transitorio, persistente o recente all'età di 5 anni	Nessuna
Van Woensel et al. 2000	Buono	Prednisolone vs. placebo	53	Durata della ospedalizzazione in pazienti ventilati e in pazienti non ventilati Variazione del punteggio clinico nei pazienti non ventilati	Nessuna Miglioramento nel gruppo prednisolone

di una continua misurazione saturimetrica: ciò porta ad aumento della degenza senza benefici rilevanti. Meglio, dopo una certa stabilizzazione delle condizioni, effettuare la misurazione solo a seguito di una valutazione clinica (con punteggio) che indichi un peggioramento. La somministrazione di ossigeno andrà sospesa quando la saturazio-

ne di ossigeno rimarrà consistentemente uguale o superiore a 94%.

Il futuro

Di soluzione ipertonica ed heliox, le due LG non parlano. È ancora un po' presto, condivido.

Una linea per riflettere, due per non sbagliare - E pur non basta

Se due buone LG dicono la stessa cosa e noi agiamo in maniera difforme da esse, embè, non è mica facile sostenere che siamo noi nel giusto, per quanto diverse possano essere le condizioni socio-ambientali in cui operiamo. Alla fin fine, le raccomandazioni delle due LG, le più recenti e valide ad oggi disponibili, non si discostano poi tanto l'una dall'altra. E ciò già giustifica il titolo di questo scritto che, ve lo dico subito, vorrebbe esortare a riflettere sul nostro operato, se una buona LG raccomanda cose diverse da quello che abitualmente facciamo, a deciderci a seguire le raccomandazioni suddette (e quindi verosimilmente a

non sbagliare, almeno stando alle migliori evidenze disponibili), se le LG sono due e concordano. Nonostante ciò, amici miei, ancora durante questa stagione bronchiolitica si vede bellamente prescrivere l'aerosol con steroide e salbutamolo rigorosamente ad intervalli regolari, il cortisone per via orale a dosaggio esiziale, par anco il mucolitico, non si sa mai. Di valutazioni con punteggi neanche l'ombra.

Come mi permisi di scrivere tempo fa sulla *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* (RIAP), questo comportamento non riflette ignoranza o mancata consapevolezza, riflette orgoglio e pregiudizio e, se proprio volete, andate a rileggersi l'editoriale (12), se no fa niente.

Nota dell'Autore

"Tra il tempo della stesura di questo articolo (gennaio 2007) e la sua pubblicazione è passato un po' di tempo, per legittime esigenze editoriali. Fatto sta che sono state pubblicate altre Linee Guida sull'argomento, segnatamente quelle dell'eccellente gruppo SIGN, gratuitamente prelevabili all'indirizzo <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>. Queste LG sono sulla stessa linea delle due qui commentate per quanto riguarda tutti gli aspetti gestionali della bronchiolite acuta con l'eccezione della terapia farmacologica: infatti, le LG SIGN 2006 non raccomandano nessun trattamento farmacologico, neanche sotto forma di tentativo guidato dalla misurazione della variazione di un punteggio clinico."

Bibliografia

1. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Diagnosis and management of bronchiolitis*. Pediatrics 2006; 118: 1774-1793.
2. The AGREE Collaboration. *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument*. 2001. www.agreecollaboration.org
3. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. *Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. A systematic review*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 127-137.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. *Management of bronchiolitis in infants and children*. Evidence Report/Technology Assessment No. 69. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication No. 03-E014
5. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. *Evidence based clinical practice guidelines for medical management of bronchiolitis in infants less than 1 year of age presenting with a first time episode*. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2006 May.
6. Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, et al. *Randomized, placebo-controlled trial of albuterol and epinephrine at equipotent beta-2 agonist doses in acute bronchiolitis*. Pediatr Pulmonol 2005; 40: 292-299.
7. Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, et al. *Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial*. BMC Pediatr 2005; 5: 7.
8. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. *A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis*. N Engl J Med 2003; 349: 27-35.
9. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, et al. *Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up*. Pediatr Pulmonol 1998; 26: 162-166.
10. Schuh S, Coates AL, Binnie R, et al. *Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis*. J Pediatr 2002; 140: 27-32.
11. McBride JT. *Dexamethasone and bronchiolitis: a new look at an old therapy?* J Pediatr 2002; 140: 8-9.
12. Miceli Sopo S. *Orgoglio e pregiudizio*. Rivista di Immunologia ed Allergologia Pediatrica 2006; 1: 3-5.

Le pneumopatie interstiziali

Interstitial lung disease

Parole chiave: pneumopatia interstiziale cronica

Key words: *chronic interstitial lung disease*

Riassunto. Nel bambino le pneumopatie interstiziali croniche del polmone sono rare, ma sono clinicamente rilevanti perché hanno un alto tasso di morbidità e mortalità. Numerosi sono gli agenti eziologici che potrebbero avere un ruolo in questa malattia e sono state descritte diverse forme eziopatogenetiche, sebbene tutte condividano una caratteristica evoluzione verso la fibrosi polmonare. A volte l'eziologia rimane sconosciuta, nel qual caso possiamo parlare di pneumopatia interstiziale idiopatica (IIP). La diagnosi si basa su metodi non invasivi (anamnesi, test di funzionalità respiratoria, Rx del torace e HRCT scan) e tecniche invasive (lavaggio broncoalveolare, biopsia transbronchiale, biopsia toracoscopica videoassistita e biopsia a cielo aperto). Il gold-standard per la diagnosi rimane comunque la biopsia polmonare, grazie alla quale si riescono a classificare le forme idiopatiche. Il più comune approccio terapeutico alla ILD è la somministrazione di corticosteroidi per via orale e di idrossiciclosina solfato per il suo effetto antinfiammatorio e anti-fibrotico. Spesso la prognosi è infausta.

Accettato per la pubblicazione il 20 aprile 2007.

Corrispondenza: Prof. Angelo Barbato, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Le pneumopatie interstiziali del polmone nel bambino si possono distinguere in acute e croniche. Il tema di questo articolo sono le pneumopatie interstiziali croniche nel bambino non immunodepresso. Si considerano croniche le pneumopatie interstiziali che durano più di 4-8 settimane (1). Le pneumopatie interstiziali croniche (ILD cronico) comprendono un eterogeneo gruppo di malattie polmonari caratterizzate alla radiografia del torace standard da infiltrati diffusi e alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) da addensamenti sparsi e/o aree a vetro smerigliato e/o aree a favo d'ape (Figura 1), mentre le prove di funzionalità respiratoria sono compatibili con un quadro polmonare di tipo restrittivo e lo studio della diffusione con CO dimostra col passare del tempo un anormale scambio gassoso. Anche la capacità allo sforzo del bambino tende progressivamente a ridursi. Dal punto di vista istologico sono caratterizzate da un'alterazione della parete alveolare, alterazioni delle unità alveolo-capillari e un frequente coinvolgimento degli spazi alveolari e delle vie aeree distali (2, 3).

La malattia è stata descritta più spesso nell'adulto ed è rara nel bambino dove le conoscenze sono ancora frammentarie e la prevalenza e l'incidenza ancora non precisate (1).



Figura 1 Sezione di TAC che mostra immagini a vetro smerigliato.

Varie sono state le classificazioni proposte a tutt'oggi, alcune basate sull'eziologia, altre sul quadro istologico, soprattutto quando l'eziologia rimane sconosciuta (pneumopatia interstiziale idiopatica: IIP) (2, 4, 5). Circa il 20% dei casi di ILD nei bambini sono causati da agenti infettivi; l'eziologia in questi casi include la bronchiolite da Adenovirus, la BOOP, la interstiziopatia da virus influenzale, da *Mycoplasma pneumoniae* o da *Chlamydia pneumoniae*. In altri casi le inalazioni ricorrenti, secondarie a reflusso gastroesofageo e/o a difetto di deglutizione, possono causare ILD (6).

Altre possibili cause o associazioni includono esposizioni a fattori ambientali (polveri organiche od inorganiche, gas, fumi, vapori), farmaci tossici, malattie del tessuto connettivo, malattie granulomatoze (sarcoidosi, polmonite da ipersensibilità, istiocitosi a cellule di Langerhans), malattie ereditarie (ILD familiare, neurofibromatosi, sclerosi tuberosa, alcune malattie da accumulo) e altre partico-

lari condizioni morbose come la sindrome alveolare emorragica, la proteinosi alveolare e la malattia polmonare eosinofila (Figura 2).

Se non si scopre la causa o non sono individuate condizioni associate o specifiche (diagnosi clinica di esclusione) si parla di pneumopatia interstiziale idiopatica (IIP). Il vecchio termine di fibrosi polmonare idiopatica (IPF) che fino a poco tempo fa comprendeva i quadri istopatologici di "usual interstitial pneumonia" (UIP), "desquamative interstitial pneumonia" (DIP) e "non-specific interstitial pneumonia" (NSIP) viene oggi utilizzato per indicare esclusivamente i casi di "UIP" (7, 8). Recentemente è stata pubblicata una nuova classificazione delle pneumopatie interstiziali idiopatiche frutto di una Task Force congiunta della European Respiratory Society e della American Thoracic Society (3). Nel bambino, in cui la prognosi sembra migliore, è più facile rinvenire casi di DIP, NSIP e IIP mentre la UIP sembra essere descritta prevalentemente nell'adulto.

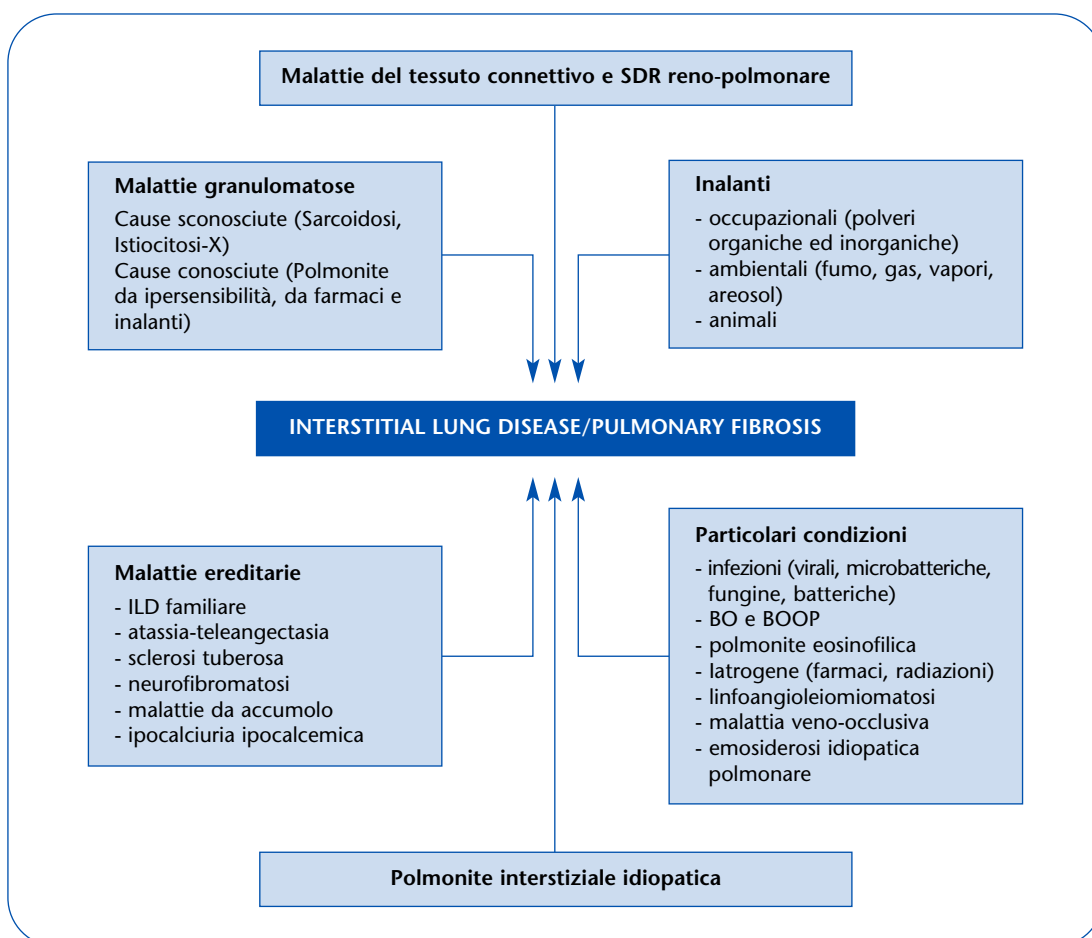


Figura 2 Eziologia dell'ILD cronica.

Nella patogenesi delle interstiziopatie si ritiene che ci sia una predisposizione genetica per cui i soggetti nascono con polmoni "sani" sui quali possono agire i vari stimoli fibrogenici. Se l'insulto sul polmone è persistente si sviluppano i segni clinici della malattia. La risposta immunologica può essere di tipo Th1 e Th2; ma mentre quella di tipo Th1, cellulo-mediata, porta alla guarigione del tessuto polmonare, quella di tipo Th2, anticorpo mediata, sembra predisporre all'attivazione di fibroblasti, alla disposizione di matrice collagene e alla fibrosi (Figura 3). Nel primo caso vi è una maggiore produzione di IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-18, nel secondo caso vi è un'aumentata produzione di TGF- β , IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Mentre il TGF- β è un potente stimolatore dell'attività fibroblastica, l'IFN- γ ha un effetto inibitore sulla sintesi del collagene dei fibroblasti, sull'attivazione del fenotipo Th2 e sull'espressione di miofibroblasti. Dalla sregolazione in senso fibrotico della risposta immunologica alle noxae patogene si origina la fibrosi polmonare. Solo recentemente è stato rilevato un possibile ruolo del "Surfactant Protein C" (SP-C) nella patogenesi della fibrosi polmonare a insorgenza precoce (Figura 4) (9). Infatti si è visto che lattanti con pneumopatia interstiziale avevano alterazione del gene ABCA3, gene che codifica per la SP-C, per cui si è data importanza a tale possibile fattore

eziopatogenetico in queste forme di pneumopatie interstiziali a insorgenza precoce (10).

La clinica è caratterizzata dai seguenti sintomi (Tabella 1): tosse (75% dei pazienti, di solito non produttiva e non disturbante il sonno), tachipnea-dispnea inizialmente da sforzo poi anche a riposo (80% dei pazienti, di solito il primo e il più comune sintomo respiratorio), frequenti infezioni respiratorie, respiro sibilante e raramente emottisi; i segni clinici sono rantoli crepitanti alle basi, retrazioni intercostali, rallentamento della crescita statuto-ponderale, *clubbing*, respiro sibilante, cianosi e raramente rinforzo del II tono sul focolaio della polmonare (3, 11). Durante l'esame obiettivo è essenziale osservare la presenza di segni e sintomi non respiratori associati come malattie delle articolazioni, *rash* cutaneo, febbri ricorrenti tipiche delle malattie del collagene (3).

Le indagini proposte per la diagnosi di ILD comprendono tecniche non invasive (anamnesi ed esame obiettivi accurati, Rx del torace, HRCT scan, prove di funzionalità respiratoria) ed invasive (broncolavaggio alveolare, biopsia chirurgica o transbronchiale o toracoscopica) (Figura 5). Il "gold standard" rimane la biopsia chirurgica, che può essere a cielo aperto o attraverso la VAT (toracosopia videoassistita), che consente di prelevare campioni multipli e di dimensioni sufficienti

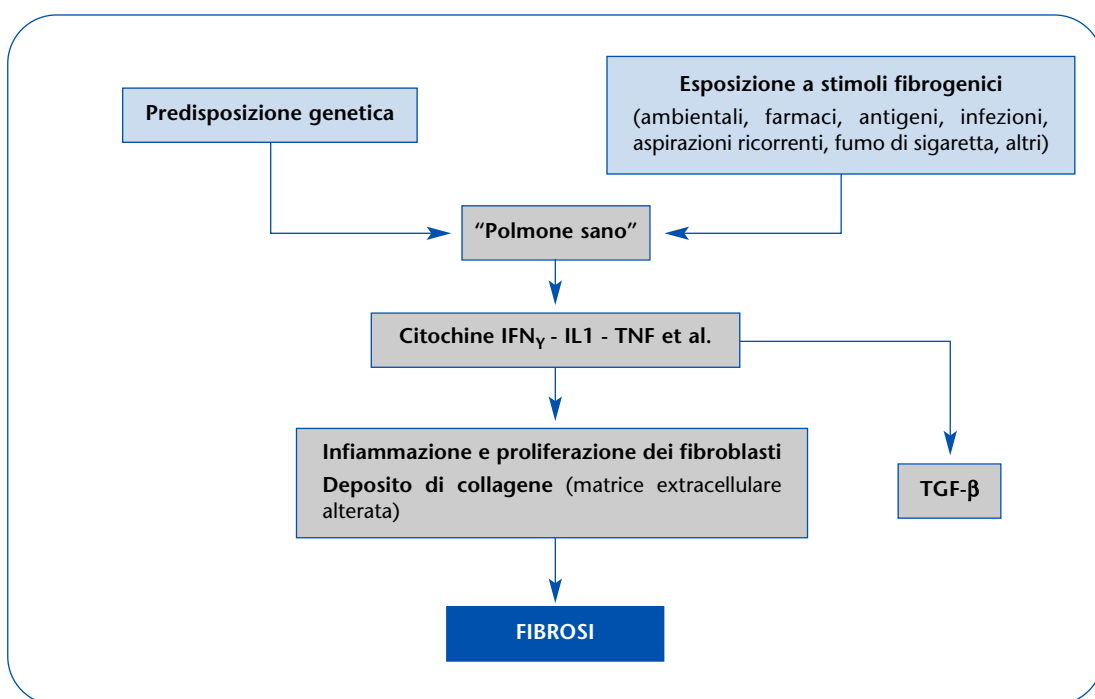


Figura 3 Patogenesi della ILD cronica.

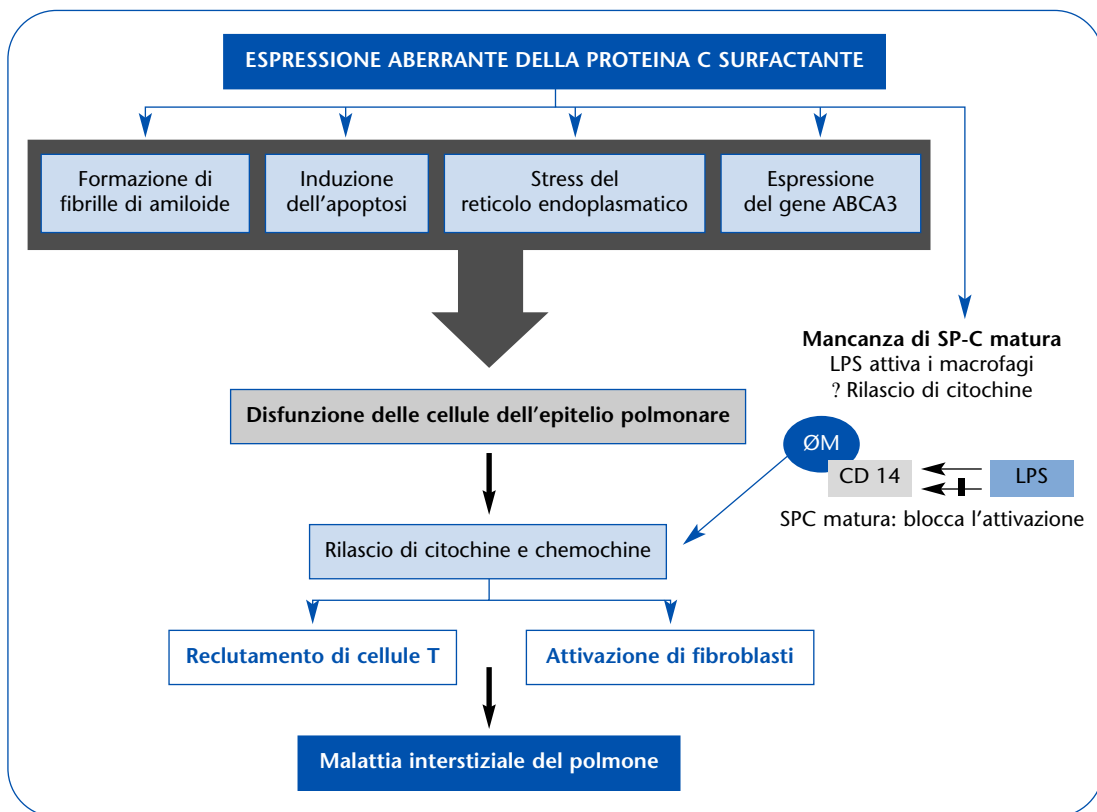


Figura 4 Ruolo della SP-C nella patogenesi delle malattie interstiziali del polmone nel lattante. Modificata da (9).

ad una buona lettura al microscopio (3, 4, 12, 13). Nel bambino molto spesso non è possibile ottenere un esame istologico adeguato prima di tutto per la difficoltà di fare un adeguato prelievo biotico, in secondo luogo per la incerta conoscenza da parte di alcuni anatomo-patologi dei criteri istologici di classificazione delle ILD, in terzo luogo perché nel bambino il quadro istologico potrebbe essere più sfumato e quindi meno inquadrabile nelle classificazioni dell'adulto (12).

Lo scopo del trattamento dell'ILD è di bloccare e controllare l'infiammazione che gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo della fibrosi. Prima di iniziare qualsiasi trattamento farmacologico è importante stabilire una diagnosi eziologica ed istologica perché la semplice eliminazione dell'agente eziologico oppure il trattamento della patologia di base o associata possono portare ad un miglioramento clinico.

La terapia fino ad ora più utilizzata sia negli adulti che in età pediatrica per il trattamento dell'ILD è il cortisone da solo o in associazione ad altri farmaci quali immunosoppressori (azatioprina o ciclofosfamide o methotrexate) o antinfiammatori come la

clorochina (14, 15) o GM-CSF (3). Inoltre, i pazienti con proteinosi alveolare polmonare sono stati trattati anche con ripetuti BAL terapeutici (3).

Nuove prospettive di trattamento della fibrosi polmonare idiopatica nell'adulto resistente al trattamento con corticosteroidi derivano oggi dall'interferone gamma (16).

Quando, nonostante la terapia, la malattia ha una progressiva evoluzione, esiste la possibilità del trapianto polmonare.

Tabella 1 Segni e sintomi della ILD cronica.

Sintomi		Segni	
Tosse	77%	Rantoli	60%
Tachipnea	75%	Tachipnea	54%
Dispnea	71%	Retrazione	46%
Cianosi	67%	Peso <5%ile	36%
Intolleranza all'esercizio	65%	Clubbing	29%
Infezioni respiratorie frequenti	44%	Wheezing	19%
Retrazione	42%	Cianosi	19%
Wheezing	40%	Altezza <5%ile	16%
Emottisi	8%	Riduzione II tono sulla polmonare	13%

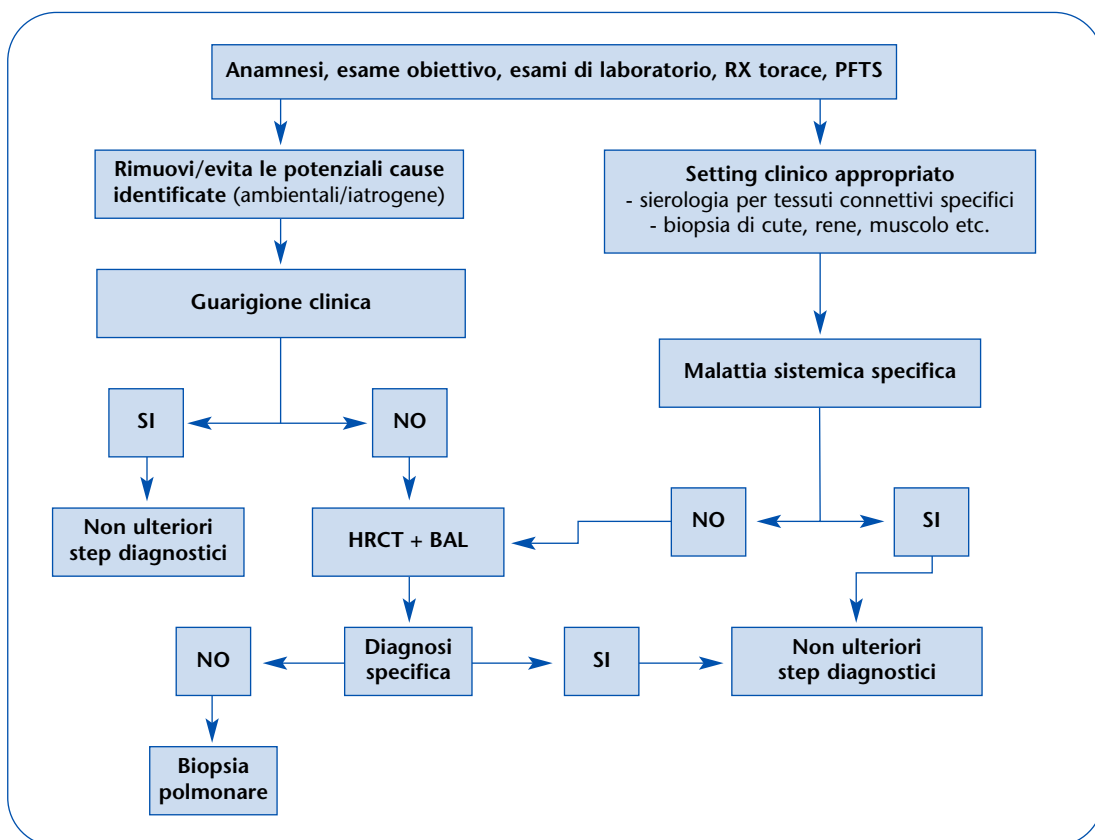


Figura 5 Algoritmo diagnostico della ILD cronica.

Bibliografia

1. Fan LL, Langston C. *Chronic interstitial lung disease in children*. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184-196.
2. Bokulic RE, Hilman BC. *Interstitial lung disease in children*. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 543-567.
3. Clement A and Committee Members. *Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children*. *Eur Respir J* 2004; 24: 686-697.
4. Raghu G. *Interstitial lung disease: a diagnostic approach*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 909-914.
5. Costabel U. *Idiopathic interstitial lung disease in childhood*. *Ital J Pediatr* 2002; 28: 9-11.
6. Chernick V. *Interstitial lung disease in children: an overview*. *Pediatr Pulmonol* 1999; (S)18: 30.
7. Katzenstein AA, Myers J. *Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
8. American Thoracic Society. *Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
9. Hartl D, Griesse M. *Interstitial lung disease in children - genetic background and associated phenotypes*. *Respiratory Research* 2005; 6: 32.
10. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al. *ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1026-1031.
11. Barbato A, Panizzolo C. *Chronic interstitial lung disease in children*. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 172-178.
12. Barbato A, Panizzolo C, Cracco A, et al. *Interstitial lung disease in children: a multicentre survey on diagnostic approach*. *Eur Respir J* 2000; 16: 509-513.
13. Fan LL, Kozinetz CA, Deterting RR, Burgman SM. *Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease*. *Pediatrics* 1998; 101: 82-85.
14. Fan LL. *Evaluation and therapy of chronic interstitial pneumonitis in children*. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 248-254.
15. Osika E, Muller MH, Boccon-Gibod L, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis in infants*. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 49-54.
16. King TE. *New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis*. New York: ATS-CEMS 2000; pp. 1-57.

Serena Ballotti, Marco de Luca, Chiara Trapani, Elio Lombardi, Caterina Menicocci, Giovanni Poggi, Silvia Fontanazza, Sergio Zuffo, Franca Rusconi

Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Firenze

Dalle Linee Guida al percorso diagnostico e terapeutico nel bambino piccolo con ostruzione delle basse vie aeree

From the guidelines to the diagnostic-therapeutic approach in the management of young children with lower airway obstruction

Parole chiave: percorso diagnostico-terapeutico, bronchiolite, wheezing, broncodilatatori, steroidi

Key words: *clinical pathway, bronchiolitis, wheezing, bronchodilators, steroids*

Riassunto. I percorsi diagnostico-terapeutici rappresentano strumenti per la gestione clinica del paziente con uno specifico problema, sulla base delle più recenti e valide conoscenze tecnico-scientifiche. In essi viene data una definizione dettagliata della sequenza di comportamenti da adottare in ogni fase della gestione del paziente (terapie, esami, etc.) allo scopo di massimizzare l'efficacia e l'efficienza delle azioni. Nel percorso diagnostico-terapeutico da noi elaborato, dato il carattere estremamente pratico che tale strumento deve presentare, abbiamo deciso di prendere in esame una condizione clinica facilmente oggettivabile: l'ostruzione acuta delle basse vie respiratorie nei bambini di età inferiore ai 24 mesi. I bambini inclusi potranno presentare, quindi, patologie diverse: dalla bronchiolite propriamente detta all'episodio di wheezing, potenziale esordio di asma bronchiale. Ciò per la difficoltà di dirimere le diverse patologie al momento dell'arrivo del bambino in ospedale e per le analogie nell'iter diagnostico e nell'approccio terapeutico delle due condizioni. Nell'articolo vengono descritte le diverse fasi della realizzazione del percorso e le parti di cui esso si compone. Sono, inoltre, revisionate le evidenze cliniche in base alle quali sono state elaborate le varie raccomandazioni.

Accettato per la pubblicazione il 20 aprile 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Serena Ballotti, Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, Ospedale "A. Meyer", Via L. Giordano 13, 50132 Firenze; e-mail: s.ballotti@meyer.it

Introduzione

I percorsi diagnostico-terapeutici (PDT) descrivono iter assistenziali multidisciplinari da applicare in presenza di situazioni cliniche tipiche (1). La metodologia per la realizzazione dei PDT è stata sviluppata all'inizio degli anni '90 nel Regno Unito e negli Stati Uniti ed il loro impiego si è rapidamente diffuso in tutto in mondo occidentale (2).

La finalità dei PDT è quella di supportare la gestione clinica del paziente sulla base delle più recenti e valide conoscenze tecnico-scientifiche, sistematicamente raccolte, e delle risorse professionali e

tecnologiche disponibili, favorendo la continuità e la coordinazione tra discipline e settori diversi nella somministrazione delle cure (1, 3).

Nei PDT viene data una definizione dettagliata della sequenza di comportamenti da adottare in ogni fase della gestione di un determinato paziente con uno specifico problema clinico (terapie, esami, etc.) allo scopo di massimizzare l'efficacia e l'efficienza delle azioni. Nei PDT è, inoltre, presente l'indicazione dei miglioramenti attesi e degli outcome previsti (3, 4).

I PDT costituiscono, pertanto, strumenti utili per un impiego più razionale delle risorse umane, tecnologiche ed economiche e per il controllo della qualità e dell'appropriatezza di un insieme di attività cliniche. Essi favoriscono, inoltre, processi di revisione sistematica quali l'*audit* clinico e rappresentano, al contempo, mezzi di implementazione delle Linee Guida (5, 6).

Nel seguito dell'articolo riporteremo la nostra esperienza di costruzione di un percorso diagnostico-terapeutico.

Le fasi di un percorso sull'approccio diagnostico e terapeutico nel bambino di età <24 mesi con ostruzione acuta delle basse vie respiratorie

In generale, l'individuazione della priorità dell'argomento su cui si costruisce il percorso si basa su diversi punti, molti dei quali erano soddisfatti dalla nostra scelta: frequenza della patologia, sua rilevanza clinica, criticità all'interno dell'istituzione/ospedale, richiesta da parte di particolari gruppi (nel nostro caso i medici del Dipartimento di Accettazione ed Emergenza [DEA]) (1-6).

Il primo step del percorso è stata la definizione esatta della condizione clinica: ossia quale patologia considerare nel percorso.

La patologia che abbiamo scelto è stata l'ostruzione acuta delle basse vie respiratorie nel bambino piccolo che comprende anche la bronchiolite. La bronchiolite è una delle principali cause di ospedalizzazione nei bambini di età inferiore ai 24 mesi. Si stima che annualmente circa l'1% di bambini di età inferiore ai 24 mesi venga ricoverato per bronchiolite (7). Nonostante si tratti di una patologia che comporta un'importante morbidità e frequente ospedalizzazione, la gestione della bronchiolite continua a presentare diversi aspetti problematici, a partire dalla definizione che è diversa nei vari paesi. Non dobbiamo dimenticare, infatti, che mentre in Europa ed Australia viene definita come bronchiolite una malattia caratterizzata da infezione acuta delle alte vie respiratorie associata a tachipnea, dispnea e crepitii diffusi all'auscultazione del torace in presenza o meno di *wheezing* (8), negli USA si tende a definire come bronchiolite ogni primo episodio di *wheezing* associato ad un'infezione virale delle vie respiratorie (9).

Per superare le difficoltà di inquadramento della bronchiolite, ma anche perché il "percorso" a

differenza di un "protocollo di studio" deve avere un carattere eminentemente pratico, abbiamo, pragmaticamente, deciso di prendere in esame una condizione clinica più facilmente oggettivabile: l'ostruzione acuta delle basse vie respiratorie nei bambini di età inferiore ai 24 mesi. I bambini inclusi nel PDT potranno presentare, pertanto, patologie che riconoscono una diversa fisiopatologia: dalla bronchiolite propriamente detta all'episodio di *wheezing*, potenziale esordio di asma bronchiale. Ciò nella duplice convinzione che non sia sempre possibile dirimere le diverse condizioni al momento dell'arrivo del bambino in ospedale e che, comunque, queste condizioni possano prevedere un iter diagnostico ed un approccio terapeutico simili, almeno in prima istanza, anche se differenze possono successivamente emergere per quanto riguarda la risposta alla terapia.

Processo di sviluppo del Percorso Diagnostico-Terapeutico

La costruzione del PDT ha previsto la creazione di un gruppo di lavoro che comprendesse le varie professionalità coinvolte nell'iter diagnostico e terapeutico, con specifica inclusione di operatori a vari livelli di responsabilità. Sono state identificate delle Linee Guida *evidence-based* a cui fare riferimento. In particolare, dato l'oggetto del nostro PDT, sono state utilizzate le Linee Guida sulla bronchiolite del *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* (10, 11) e le Linee Guida per l'asma elaborate nel *Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication* (12). Al momento della realizzazione del PDT non erano ancora state pubblicate le Linee Guida sulla bronchiolite dell'*American Academy of Pediatrics* (13), i cui contenuti sono, tuttavia, largamente sovrapponibili a quelli della Linea Guida di Cincinnati. Per i punti non analizzati dalle Linee Guida si è proceduto all'elaborazione di raccomandazioni sulla base di una revisione sistematica della letteratura con indicazione della forza della raccomandazione. In assenza di indicazioni in letteratura, la raccomandazione è stata decisa sulla base del *consensus* tra gli esperti che componevano il gruppo di lavoro (1-6).

La stesura del PDT ha previsto la produzione di un insieme di documenti: un documento generale, dove sono elencati i vari comportamenti da porre

in atto nelle diverse fasi della diagnosi e terapia e le relative motivazioni, una scheda di rilevazione e delle schede tecniche per gli operatori e per i genitori.

Nel documento generale sono indicati, accanto alle varie attività da intraprendere in rapporto ai diversi problemi, anche le risorse necessarie, i luoghi dove le attività si devono svolgere e gli operatori chiamati a realizzarle. Inoltre, è presente l'indicazione della fonte di informazione sulla cui base è stata elaborata la raccomandazione ed il corrispondente livello di evidenza. La costruzione del PDT ha privilegiato un approccio per problemi anziché una definizione cronologica degli interventi, che è apparsa ridondante ed eccessivamente complessa. Diversamente, l'approccio per problemi garantisce una maggiore maneggevolezza del percorso ed una più rapida applicazione degli interventi da attuare, favorendo un elevato grado di automatismo ed una maggiore uniformità nei comportamenti degli operatori.

I vari step seguiti per la definizione del percorso e i documenti prodotti sono sintetizzati in *tabella 1* e 2.

Definizione, criteri di inclusione e di esclusione

Nella parte introduttiva del PDT sono presenti la definizione della condizione patologica analizzata, i criteri di inclusione e di esclusione. Vengono, inoltre, schematizzati i livelli di evidenza delle diverse indicazioni presenti all'interno del percorso.

L'ostruzione acuta delle basse vie respiratorie è una diagnosi essenzialmente clinica.

Sono stati inclusi nel percorso bambini di età <24 mesi, che presentavano:

- rinorrea intercorrente e/o nelle 48 ore precedenti (in considerazione che anche le forme broncostruttive si associano nel bambino piccolo ad un'infezione virale) (14);
- wheezing e/o rantoli crepitanti diffusi (in quanto segni clinici associati a broncostruzione e/o ostruzione bronchiolare);
- tachipnea e/o rientramenti (quali indici di gravità clinica tale da richiedere una permanenza in ospedale di almeno due ore);
- score clinico ≥ 2 (tale da far prevedere una permanenza in ospedale di almeno due ore, con conseguente inclusione nel percorso).

Le forme lievissime di broncostruzione (score clinico <2) non sono state incluse nel percorso in quanto prevedono un tempo di osservazione in ambito ospedaliero estremamente ridotto e non necessitano di buona parte degli interventi previsti per i casi più importanti.

Come criteri di esclusione sono state considerate tutte le patologie croniche gravi suscettibili di sviluppare complicanze con maggiore probabilità in seguito ad un episodio di ostruzione acuta delle basse vie respiratorie. Tali patologie comportano, quindi, per loro natura, accertamenti e misure terapeutiche aggiuntive rispetto a quanto normalmente indicato nei soggetti sani (ad es.

Tabella 1 Processo di sviluppo di un Percorso Diagnostico-Terapeutico.

Identificazione di un problema clinico rilevante: ostruzione acuta delle basse vie respiratorie nei bambini di età <24 mesi

Individuazione dei componenti del Gruppo di Lavoro: il gruppo di lavoro multidisciplinare è risultato composto da un epidemiologo, un broncopneumologo, due medici del Dipartimento di Accettazione ed Emergenza, un medico del Dipartimento Internistico, un medico dell'Unità di Terapia Intensiva, un fisioterapista respiratorio, due infermieri.

Identificazione di linee guida evidence-based: Le linee Guida impiegate sono quella sulla bronchiolite del *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* e le Linee Guida per l'asma elaborate nel *Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication*. Al momento della realizzazione del percorso non erano state pubblicate le Linee Guida sulla bronchiolite dell'*American Academy of Pediatrics*. Per i punti non analizzati dalle linee-guida si è proceduto all'elaborazione di raccomandazioni sulla base della revisione sistematica della letteratura con indicazione della forza della raccomandazione.

Revisione della pratica attuale: in assenza di indicazioni in letteratura, la raccomandazione è stata decisa sulla base del *consensus* tra gli esperti che componevano il gruppo di lavoro.

Disegno propriamente detto del percorso diagnostico-terapeutico: definizione dei criteri di inclusione ed esclusione, definizione delle attività e della loro collocazione temporale e spaziale, definizione dell'*outcome*, formazione degli operatori all'utilizzo del PDT, valutazione degli scostamenti positivi e negativi rispetto a quanto atteso ed eventuale implementazione del PDT.

Tabella 2 Parti di cui si compone il Percorso Diagnostico-Terapeutico.

Documento generale
Definizione della patologia: malattia infiammatoria acuta delle basse vie respiratorie con ostruzione bronchiolare e/o bronchiale Criteri inclusione: età <24 mesi, tachipnea e/o rientramenti, rinorrea intercorrente e/o nelle 48 ore precedenti, wheezing e/o rantoli crepitanti diffusi, score ≥ 2 Criteri di esclusione: bambini con patologia cronica grave associata che può comportare un quadro con complicanze: es displasia broncopolmonare, immunodeficienze, malattia neuro-muscolare, malattia metabolica, cardiopatia congenita cianogena e/o con ipertensione polmonare, malattie croniche gravi con possibile interessamento respiratorio Legenda e livelli di evidenza: fonti bibliografiche e sigle per indicare la forza della raccomandazione
Fasi del percorso
Accoglienza: fase iniziale del percorso ospedaliero del bambino che non è ancora ufficialmente entrato nel PDT. Rilevazione di parametri importanti per il successivo score clinico. Disostruzione nasale. Prima valutazione: verifica dei criteri di inclusione ed esclusione ed ingresso del bambino nel PDT. Attribuzione dello score. Anamnesi e verifica dei fattori di rischio maggiori per asma Procedure diagnostiche: da questo punto in poi il percorso è affrontato con approccio per problemi e non più in senso cronologico. Sono presenti le indicazioni per esami ematici e radiografia del torace Terapie di supporto: indicazioni all'introduzione e sospensione dell'ossigenoterapia e della terapia reidratante. Indicazioni all'effettuazione del monitoraggio dell'ossigeno Terapia medica: indicazioni all'uso di broncodilatatori, steroidi, adrenalina ed antibiotici. Flow-chart di terapia medica Ricovero: indicazioni al ricovero Ricovero in Terapia Intensiva: indicazioni al ricovero in Terapia Intensiva Dimissione: indicazioni alla dimissione
Schede tecniche
Scheda su modalità di somministrazione di ossigenoterapia, scheda su terapia aerosolica con distanziatore, scheda su terapia aerosolica con Jet-nebulizer, scheda su lavaggi nasali, scheda su lavaggio delle mani
Scheda di rilevazione
Una scheda sul modello del documento generale per medici ed una scheda riassuntiva per infermieri, dove viene valutata anche l'attendibilità dei genitori.

immunodeficienze, malattie neuro-muscolari, malattie metaboliche, etc.) (15). La prematurità non è stata considerata un criterio di esclusione (tranne le forme associate a displasia broncopolmonare o ad altre patologie) in quanto, pur essendo fattore di rischio per lo sviluppo di una forma clinicamente grave, di per sé non implica la necessità di controlli e terapie aggiuntive (16).

Accoglienza

Il primo step del percorso del paziente con broncoostruzione acuta all'interno dell'ospedale è rappresentato dal *triage*. In questa fase, il bambino non è ancora entrato ufficialmente nel percorso, non essendo stata valutata la presenza dei criteri di inclusione ed esclusione. Tuttavia, il *triage* prevede

una serie di attività importanti quali l'attribuzione al paziente di un codice di gravità in base al quale si definisce il grado di urgenza della visita medica e la rilevazione di una serie di parametri (frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, saturazione di O₂ [SpO₂], temperatura corporea), importanti per la successiva attribuzione dello score clinico. In base ai parametri rilevati possono essere, inoltre, disposti immediatamente alcuni provvedimenti terapeutici, quali l'introduzione di ossigenoterapia, secondo gli stessi criteri previsti successivamente dal PDT.

Una manovra significativa da intraprendere durante il *triage* in un bambino con broncoostruzione acuta è rappresentata dalla *disostruzione nasale* con soluzione fisiologica. Sia le Linee Guida che un'ampia parte della letteratura concordano, infatti, sulla sua utilità: un miglioramento nella funzionalità

respiratoria dopo disostruzione nasale è stato rilevato nel 60% dei casi, riducendo la necessità di terapie con broncodilatatori ed ossigeno (17, 18). La disostruzione nasale favorisce anche l'alimentazione, con conseguente riduzione della necessità di terapia reidratante. Si tratta, inoltre, di un'operazione non particolarmente invasiva, sicura ed economica (17, 18). Si consiglia di eseguire la disostruzione nasale al *triage* prima della rilevazione dei parametri respiratori, al momento dell'attribuzione dello *score* clinico (se sono trascorsi più di 60-90 minuti dalla disostruzione effettuata al *triage*), prima dell'alimentazione e prima della somministrazione della terapia inalatoria.

È stata realizzata una *scheda tecnica* in cui si spiega l'importanza della disostruzione nasale e si illustra la modalità con cui eseguire tale procedura. Tale scheda tecnica è rivolta agli operatori ma copia di essa viene rilasciata anche ai genitori alla dimissione.

Prima valutazione

La fase di prima valutazione è quella che segna il definitivo ingresso del bambino nel PDT in seguito alla verifica da parte del medico dei criteri di inclusione ed esclusione. Durante tale fase viene eseguito l'esame fisico generale, una valutazione dello stato di idratazione e si attribuisce lo *score* clinico.

Score clinico

Lo *score* clinico valuta il grado di compromissione respiratorio del soggetto affetto e guida la scelta della terapia farmacologica più opportuna. Lo *score* clinico più frequentemente impiegato negli studi sulla bronchiolite (il *Respiratory Distress Assessment Instrument- RDAI*), pur risultando sufficientemente riproducibile, non è stato validato per quanto riguarda il valore predittivo clinico in corso di malattia (19). Nessuno *score* impiegato negli studi sulla bronchiolite è stato testato per validità, accuratezza e valore predittivo clinico. Nel nostro PDT abbiamo usato lo *score* impiegato dal Cincinnati Children's Hospital Medical Center, il quale è stato sviluppato a partire da un modello elaborato per la gestione di pazienti con asma (20, 21). Tale schema è apparso applicabile anche alla valutazione della broncostruzione acuta nel bambino piccolo, date le analogie con l'episodio asmatico. L'attribuzione dello *score* avviene in base all'analisi di una serie di parametri che includono: la frequenza respiratoria, l'uso dei muscoli accessori,

lo scambio di aria la presenza di *wheezing* ed il rapporto inspirazione/espiazione (vedi anche figura 3 dell'articolo di Miceli Sopo in questo numero). Per il punteggio da attribuire alla frequenza respiratoria, dal momento che essa varia considerevolmente in rapporto all'età anche in soggetti sani, abbiamo utilizzato i valori di riferimento della frequenza respiratoria per età, in veglia tranquilla e nel sonno anziché impiegare un valore fisso per tutte le età, come proposto dallo schema originario (22).

In base allo *score* clinico si distinguono due diverse condizioni: una broncostruzione lieve ed una broncostruzione moderata-grave. L'appartenenza ad uno dei due gruppi influenza la scelta della terapia farmacologica da introdurre. Il punteggio dello *score* varia da un valore minimo di 2 (le broncostruzioni con punteggio inferiore non entrano nel percorso) ad un massimo di 9. Il *cut-off* per distinguere la gravità della broncostruzione in relazione alla scelta della terapia farmacologica iniziale è stato stabilito su base empirica in un valore di 4. Successivamente all'ingresso del paziente nel percorso e all'istituzione della terapia iniziale, lo *score* serve a definire il miglioramento o meno del quadro clinico e quindi a misurare indirettamente l'efficacia del trattamento farmacologico, condizionando le eventuali modifiche della terapia. Il miglioramento necessario a definire la terapia farmacologica efficace è stato stabilito, di nuovo empiricamente, in una riduzione dello *score* di almeno 2 punti. Una riduzione inferiore, infatti, potrebbe più facilmente essere casuale, legata alla variabilità naturale della condizione patologica oppure conseguente alla disostruzione nasale o, infine, alla variabilità interpersonale (non è detto che in un percorso ospedaliero il bambino venga sempre rivalutato dallo stesso operatore), ma comunque potenzialmente indipendente dalla terapia. Diversamente, il mancato miglioramento dello *score* può portare alla sospensione della terapia, in assenza di altri fattori di rischio. È importante sottolineare che lo *score* condiziona solo la scelta della terapia farmacologica e non l'introduzione di terapie diverse (ossigenoterapia, terapia reidratante, etc.). Le variabili considerate per lo *score* e l'utilizzo dello stesso sono riassunte in tabella 3.

Procedure diagnostiche

Gli esami ematici non sono indicati di routine, in quanto la presenza di infezioni batteriche importanti in corso di broncostruzione acuta rappresenta

Tabella 3 Score clinico.

Parametri considerati: frequenza respiratoria, impiego dei muscoli accessori, ingresso d'aria, fischi, rapporto tempo di inspirazione/espiazione. Per ogni parametro attribuito un punteggio che va da 0 a 2. Per il rapporto tempo di inspirazione/espiazione il punteggio va da 0 a 1.

Frequenza respiratoria: valutata in base ai valori di riferimento della frequenza respiratoria per età in veglia tranquilla e sonno. Frequenza respiratoria misurata per 1 minuto e non estrapolata in base ad intervalli inferiori.

Punteggio minimo-massimo: punteggio minimo 2 (i casi con punteggio <2 non entrano nel percorso in quanto non prevedono un'osservazione prolungata), punteggio massimo 9.

Cut-off: 4. Punteggi ≤ 4 eseguono terapia iniziale solo con broncodilatatori. Punteggi >4 eseguono terapia iniziale con broncodilatatori e steroidi.

Miglioramento minimo previsto per valutare la terapia efficace: 2 punti

un'evenienza molto rara (23). Un eccessivo ricorso agli esami ematici può anzi risultare in un aumento del numero di accertamenti, terapie e ricoveri non necessari (24, 25). Indicazioni all'esecuzione di esami ematici sono rappresentate nel percorso dalla presenza di disidratazione e/o grave difficoltà ad alimentarsi, di febbre $>38,5$ da 48 ore, di sospetta sepsi o di opacità lobare o segmentale (non atelettasia).

Non vi sono evidenze in letteratura che sostengano l'esecuzione di routine della radiografia del torace in corso di broncostruzione acuta. Infatti, sebbene spesso bambini con bronchiolite o *wheezing* presentino alterazioni di vario tipo all'esame radiografico (in particolare aree multiple di addensamento/disventilazione), non vi sono evidenze che tali alterazioni correlino con la gravità della patologia e quindi debbano portare a modificare l'iter diagnostico e terapeutico, soprattutto nelle forme non particolarmente gravi (26). D'altra parte il riscontro di alterazioni radiologiche, anche di dubbia entità, porta, invece, frequentemente, di fatto, alla prescrizione di terapie antibiotiche e a ricoveri spesso ingiustificati (27, 28). Nel percorso si consiglia l'esecuzione di radiografia del torace nel sospetto di co-morbidità o diversa diagnosi oppure in presenza di uno score ≥ 4 dopo almeno 24 ore dall'ingresso.

Ossigenoterapia

In letteratura non sono presenti delle revisioni sistematiche o studi randomizzati controllati sull'impiego dell'ossigeno nella broncostruzione acuta o nella bronchiolite. I valori *cut-off* di SpO_2 per l'inizio dell'ossigenoterapia estrapolati da studi caso-controllo risultano, inoltre, ampiamente variabili.

Come si evince dalla curva di dissociazione dell'emoglobina, una SpO_2 superiore al 90% è in grado di garantire un'adeguata ossigenazione del sangue arterioso. Quando la SpO_2 è $>90\%$, infatti, aumenti significativi della PaO_2 producono modesti incrementi di SpO_2 (29). Di conseguenza, la supplementazione di ossigeno in questi pazienti è associata ad un beneficio minimo. Una supplementazione di ossigeno quando non necessario (o quando il vantaggio che ne deriva è minimo) spesso comporta un prolungamento dei tempi di ospedalizzazione. Diversamente, per una SpO_2 $<91\%$ piccole riduzioni di PaO_2 sono associate a importanti decrementi nella SpO_2 (30, 31). Nel nostro PDT abbiamo deciso di introdurre l'ossigenoterapia per valori di SpO_2 stabilmente $<91\%$. In caso di SpO_2 compresa tra 91% e 93%, l'ossigenoterapia viene introdotta in presenza di uno score >4 e di difficoltà all'alimentazione orale. L'ossigenoterapia viene sospesa se la SpO_2 rilevata in due misurazioni successive è $\geq 94\%$, oppure se la SpO_2 è compresa tra 91% e 93% ma lo score è ≤ 4 ed il bambino si alimenta in modo adeguato (32).

Circa le modalità di somministrazione dell'ossigeno è stata realizzata un'apposita scheda tecnica destinata agli operatori in cui sono sintetizzate le caratteristiche dei diversi dispositivi che possono essere impiegati, le rispettive modalità di utilizzo ed i vantaggi e svantaggi di ognuno.

Monitoraggio SpO_2

Come riportato nell'articolo di Stefano Miceli Sopo per la bronchiolite, le evidenze riportate in letteratura hanno notevolmente ridimensionato negli ultimi anni il valore della pulsossimetria come

parametro predittivo di *outcome* clinici o della durata della degenza. L'uso eccessivo della metodica (ad esempio registrazione continua dei valori anche in casi non particolarmente gravi o in via di guarigione) è stato, anzi, correlato ad un aumento dei ricoveri non necessari, al prolungamento dei tempi di degenza e dell'ossigenoterapia (31-34). Nel percorso la pulsossimetria, preceduta dalla disostruzione nasale, è quindi indicata all'ingresso, in fase di *triage*, e al momento della prima visita medica. Non influenza lo *score* clinico e la terapia farmacologica ma solo l'introduzione della supplementazione di ossigeno e dovrebbe essere, di routine, eseguita durante il ricovero ospedaliero, a spot ogni 4 ore. È importante controllare l'accuratezza della misurazione eseguita, verificandone principalmente la compatibilità con le condizioni cliniche del bambino. Anche per quanto riguarda la pulsossimetria, il PDT è correlato di una scheda tecnica destinata agli operatori in cui sono riportate le modalità operative per una corretta misurazione della SpO₂ e le principali situazioni che possono interferire con una lettura corretta.

Terapia reidratante

Se il bambino tollera l'alimentazione orale, questa deve essere mantenuta ed incoraggiata. La somministrazione di liquidi *ev* è indicata in presenza di segni di disidratazione, di un'alimentazione orale inadeguata, di un grave *distress* respiratorio. La febbre e la tachipnea aumentano il fabbisogno di liquidi, mentre la tachipnea ed il *distress* respiratorio limitano la capacità di assunzione orale (32). In letteratura sono riportate diverse modalità con cui può essere effettuata la terapia reidratante nei bambini con broncoostruzione, tuttavia, nessuna è supportata da revisioni sistematiche o da rilevanti *trial* clinici randomizzati controllati. La raccomandazione, quindi, è quella di valutare la quantità di liquidi da infondere in base al fabbisogno giornaliero del bambino, influenzato anche dalla condizione clinica, dal grado di *distress* respiratorio e dall'eventuale presenza di febbre. Si deve comunque evitare il rischio di iperidratazione con possibile insorgenza di un quadro di congestione polmonare. È importante ricordare, infatti, che la broncoostruzione severa rappresenta una condizione di rischio per lo sviluppo di sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico. In tale condizione, una incauta

somministrazione di liquidi aggrava il quadro di ipervolemia e favorisce l'instaurarsi di una congestione polmonare (35, 36).

Terapia farmacologica

Beta₂-agonisti

L'impiego dei beta₂-agonisti nella terapia della bronchiolite acuta è stato oggetto di numerose meta-analisi e revisioni sistematiche (37-41). I diversi lavori concludono per un'efficacia modesta, associata a costi elevati e ad un aumentato rischio di effetti collaterali che, globalmente considerati, non indicano l'uso dei beta₂-agonisti nei bambini con bronchiolite (37). In realtà gli studi valutati nelle diverse meta-analisi presentano un'ampia eterogeneità di interventi e popolazioni selezionate; ciò rende le evidenze sull'efficacia dei broncodilatatori nella terapia della bronchiolite lontane dall'essere definitive.

L'efficacia dei beta₂-agonisti nel trattamento della bronchiolite vera, tipica dei bambini <6 mesi e correlata ad una prevalente componente edematosa e secretiva, è probabilmente modesta ed il loro impiego inutile. Tuttavia, nel nostro PDT viene presa in esame l'ostruzione acuta delle basse vie respiratorie e sono inclusi nel percorso bambini di età <24 mesi con rinorrea, tachipnea e *wheezing*. Tale sintomatologia nei bambini più grandi può essere l'espressione di una bronchite asmatiforme, nella quale il broncospasmo ha un ruolo importante nel determinare la sintomatologia. Appare, quindi, giustificato e pragmatico tentare un trattamento iniziale con i beta₂-agonisti sul modello offerto dalla terapia per l'asma acuto (12). La terapia con i broncodilatatori viene mantenuta solo se si associa ad un miglioramento di almeno 2 punti dello *score* clinico.

Steroidi

Come riportato anche nell'articolo di Miceli Sopo, le meta-analisi non hanno evidenziato un'efficacia significativa per gli steroidi nel trattamento della bronchiolite (42-44). Anche in questo caso i *trial* presi in esame nelle diverse meta-analisi risultano eterogenei per caratteristiche della popolazione, tipo di interventi e *outcome*. Tuttavia, due *trial* clinici randomizzati e controllati hanno evidenziato benefici significativi in termini di durata della degenza e miglioramento dello *score* clinico in seguito alla somministrazione

precoce di steroidi ad alte dosi (45, 46). Tali risultati non sono però stati confermati in altri studi. L'impiego di steroidi precocemente nelle forme di broncoostruzione moderata-grave potrebbe avere un razionale: nella bronchiolite vera gli steroidi possono essere attivi limitando la componente flogistica dovuta all'infezione virale, mentre nel *wheezing* riducono l'infiammazione e la conseguente iperreattività delle vie aeree. Poiché appare difficile distinguere sulla base del quadro clinico in questa fascia di età il bambino con bronchite asmatiforme da quello con bronchiolite vera su base virale, nel percorso la terapia con steroidi è stata indicata per le forme di broncoostruzione con score >4 in accordo a quanto previsto dalle Linee Guida sull'asma per le forme moderate-gravi (12).

Adrenalina

Per molto tempo si è pensato che la terapia con adrenalina potesse apportare benefici alla bronchiolite grazie all'effetto alfa-adrenergico di vasoconstrizione ed antiedemigeno, oltre all'effetto beta-adrenergico di broncodilatazione. Un *trial* terapeutico con adrenalina è, inoltre, previsto dalle Linee Guida di Cincinnati (10, 11). Tuttavia, una meta-analisi pubblicata successivamente non ha confermato un effetto dell'adrenalina sulla dinamica respiratoria e sul fabbisogno di ossigeno (47, 48). Anche in questo caso gli studi esaminati risultano eterogenei, ma soprattutto prendono in esame popolazioni di ampie fasce di età (bambini <24 mesi) ed *outcome* a lungo termine come la durata della degenza. Alcuni studi precedenti (di dimensioni ridotte) che analizzavano i bambini <6 mesi e gli effetti a breve termine hanno dimostrato una maggiore efficacia del trattamento (49, 50). Prendendo in esame l'ostruzione acuta delle basse vie respiratorie, dove accanto alla bronchiolite vera possiamo trovare l'esordio di asma, la terapia con adrenalina non appare indicata almeno come prima opzione terapeutica. Nel percorso abbiamo previsto il possibile utilizzo dell'adrenalina solo in casi gravi e non responsivi, ossia se in seguito ad un *trial* con salbutamolo ed una dose di steroidi il bambino presenta affaticamento muscolare e desaturazione in corso di terapia con ossigeno.

Antibiotici

I bambini con broncoostruzione acuta sono spesso trattati impropriamente con antibiotici, soprattutto se presentano febbre, a causa della possibilità di

un'infezione batterica associata. In realtà, numerosi studi, sia retrospettivi che prospettici, hanno evidenziato una bassa prevalenza di infezioni batteriche in corso di broncoostruzione acuta (51, 52). Di conseguenza, nel percorso l'introduzione di una terapia antibiotica è prevista in presenza di sepsi, febbre $>38,5^{\circ}\text{C}$ e leucociti >15000 cell/mm³ oppure in caso di opacità lobare o segmentale evidenziata alla radiografia. Circa il 25% dei bambini ricoverati con bronchiolite presentano alla radiografia atelettasie o infiltrati riconducibili a fenomeni disventilatori che non rappresentano indicazione all'uso di antibiotici.

Modalità di esecuzione della terapia aerosolica

La revisione sistematica di Castro-Rodriguez et al. ha documentato una riduzione nei tempi di ospedalizzazione ed un maggiore miglioramento dello score clinico in bambini di età <5 anni con *wheezing* in seguito alla somministrazione di terapia aerosolica con distanziatore rispetto al nebulizzatore (53). In realtà, *bias* di selezione e l'eterogenea qualità degli studi presi in esame potrebbero avere influito sull'estrema positività dei risultati esposti. Tuttavia, anche una precedente revisione sistematica di Cates et al., che confrontava l'impiego del distanziatore e del nebulizzatore in adulti e bambini >2 anni in corso di asma acuto, evidenziava nella popolazione pediatrica una maggiore efficacia del distanziatore, anche se con risultati meno eclatanti rispetto al lavoro di Castro-Rodriguez (54). Altri *trial* randomizzati controllati non inclusi nella revisione sistematica hanno confermato per il distanziatore una efficacia sovrapponibile al nebulizzatore come dispositivo di somministrazione della terapia aerosolica in corso di *wheezing*, anche in bambini di età <2 anni (55, 56). Nel nostro PDT l'impiego del distanziatore come dispositivo per la somministrazione di terapia aerosolica è indicato come alternativa al nebulizzatore che è, invece, da preferire in caso di bambini di età <2 mesi.

Schede tecniche sono state realizzate per entrambi i dispositivi, in modo da illustrarne le modalità di funzionamento e manutenzione. Copie delle schede tecniche vengono consegnate anche ai genitori, alla dimissione, in caso di proseguimento della terapia aerosolica a domicilio.

Indicazioni al ricovero

In letteratura non sono reperibili criteri certi per l'ospedalizzazione, tuttavia l'indicazione al ricovero è riservata alle forme più gravi di bronchiolite/broncoostruzione acuta (ad es. distress severo), per cui è necessaria una terapia di supporto (ad es. disidratazione) e a quelle situazioni in cui è forte il rischio di evoluzione sfavorevole (ad es. giovane età) (10, 11, 57).

Indicazioni al ricovero in terapia intensiva

In presenza di segni o sintomi che indichino la progressione verso un *distress* respiratorio severo appare indicato il ricovero nell'Unità di terapia intensiva per un'assistenza respiratoria più adeguata. I criteri previsti nel nostro PDT per il ricovero in terapia intensiva sono un grave *distress* respiratorio in terapia con ossigeno e la presenza di apnee ricorrenti (58).

Indicazioni alla dimissione

Il decorso della broncoostruzione acuta è generalmente breve e, tranne i casi di forme complicate, la dimissione può avvenire in tempi rapidi. Le condizioni necessarie previste dal nostro PDT per la dimissione sono un miglioramento consistente del quadro clinico (ad es. buone condizioni generali), una saturazione nella norma, ma anche (59, 60):

- l'affidabilità dei genitori (per la somministrazione di eventuali terapie e l'esecuzione della disostruzione nasale) e
- la possibilità di ricontattare il curante per l'episodio in corso (59, 60)

Il *training* dei genitori circa la somministrazione della terapia e l'esecuzione di manovre quali la disostruzione nasale rappresenta un punto importante del nostro PDT. Tale operazione è affidata essenzialmente agli infermieri, coadiuvati dalle schede tecniche illustrative sulla somministrazione della terapia aerosolica (tramite compressore pneumatico o distanziatore) e sulla disostruzione nasale.

Schede di rilevazione

Sono state anche realizzate delle schede di rilevazione che ripropongono la struttura basilare del PDT e che rappresentano degli strumenti di verifica dell'applicazione del percorso stesso. All'interno della scheda di rilevazione, infatti, deve essere indicato se la procedura è stata realizzata o meno, deve essere riportata la firma dell'operatore con data ed ora di esecuzione, devono essere segnalati eventuali scostamenti dal percorso con adeguata motivazione. La scheda di rilevazione dovrebbe, idealmente, rappresentare lo strumento con cui gli operatori debbono giornalmente confrontarsi e la sua funzione dovrebbe essere favorire l'automatismo e l'uniformità delle procedure. Inoltre, riportando l'indicazione degli eventuali scostamenti operati riguardo alle diverse procedure, la scheda di rilevazione costituisce anche una fonte continua di informazioni, estremamente utili anche nella prospettiva di future implementazioni del PDT.

Conclusioni

L'estensione del PDT per la broncoostruzione nel bambino di età <24 mesi ha costituito un momento importante di formazione degli operatori, in primo luogo del gruppo multidisciplinare che ha redatto il percorso e in seguito degli operatori che ci si sono cimentati durante la stagione invernale 2006-2007. Il personale infermieristico ha seguito un training specifico, mediante riunioni in piccoli gruppi, effettuate con il fisioterapista respiratorio che ha curato la preparazione delle schede tecniche. Se e quanto il percorso sia in grado di modificare il comportamento degli operatori andrà verificato formalmente mediante due rilevazioni, una basale, pre-introduzione del percorso ed una successiva all'implementazione del percorso, in cui vengano misurati indicatori di processo e di esito (ad es. numero e tipologia di test di laboratorio e radiologici, quantificazione della terapia farmacologica e di supporto, proporzione dei ricoveri al DEA/Pronto Soccorso ed in reparto rispetto al numero di pazienti che entrano nel percorso, durata dei ricoveri).

Bibliografia

1. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. *Integrated care pathways*. BMJ 1998; 316: 133-137.
2. Vanhaecht D, Bollmann M, Bower K, et al. *Prevalence and use of clinical pathways in 23 countries - an international survey by the European Pathway Association*. J Integr Care Pathways 2006; 10: 28-34.
3. Middleton S, Roberts A. *Integrated care pathways: a practical approach to implementation*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000.
4. Sloan MD, Guinane CS. *Analyzing clinical care pathways*. McGraw-Hill Professional 1999.
5. Schriefer J et al. *Clinical pathways and guidelines for care management*. Outcomes Manag Nurs Pract 2001; 5: 95-98.
6. Wigfield A, Boon E. *Critical care pathway development: the way forward*. Br J Nurs 1996; 5: 732-735.
7. Kini NM, Robbins JM, Kirschbaum MS, et al. *Inpatient care for uncomplicated bronchiolitis: comparison with Milliman and Robertson guidelines*. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 1323-1331.
8. Court SM. *The definition of acute respiratory illnesses in children*. Postgrad Med J 1973; 49: 771-776.
9. Henderson FW, Clyde WA, Collier AM, et al. *The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice*. J Pediatr 1979; 95: 183-190.
10. Perlstein PH, Kotagal UR, Schoettker PJ, et al. *Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis*. Pediatrics 1999; 104: 1334-1341.
11. Perlstein PH, Kotagal UR, Schoettker PJ, et al. *Sustaining the implementation of an evidence-based guideline for bronchiolitis*. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 1001-1007.
12. GINA Science Committee. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006*. NIH Publication. www.ginasthma.org
13. American Academy of Pediatrics. *Clinical Practice Guideline. Diagnosis and management of bronchiolitis*. Pediatrics 2006; 4: 1774-1793.
14. Meissner HC. *Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease*. Pediatrics 2001; 108: 1000-1003.
15. Welliver CR. *Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection*. J Pediatr 2003; 143: 112-117.
16. Greenough A, Broughton S. *Chronic manifestations of respiratory syncytial virus infection in premature infants*. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 184-187.
17. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, et al. *Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms*. Chest 2002; 122: 2015-2020.
18. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, et al. *Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis*. Chest 2003; 123: 481-487.
19. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, et al. *Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial*. J Pediatr 1997; 130: 191-196.
20. Conway E, Schoettker PJ, Rich K, et al. *Empowering respiratory therapists to take a more active role in delivering quality care for infants with bronchiolitis*. Respir Care 2004; 49: 589-599.
21. Lierl MB, Pettinichi S, Sebastian KD, et al. *Trial of a therapist-directed protocol for weaning bronchodilator therapy in children with status asthmaticus*. Respir Care 1999; 44: 497-505.
22. Rusconi F, Castagneto M, Gagliardi L, et al. *Reference values for respiratory rate in the first 3 years of life*. Pediatrics 1994; 94: 350-355.
23. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al. *Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections*. Pediatrics 2004; 113: 1728-1734.
24. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. *Diagnosis and testing in bronchiolitis*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 119-126.
25. Liebelt E, Qi K, Harvey K. *Diagnostic testing for serious bacterial infections in infants aged 90 days or younger with bronchiolitis*. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153: 525-530.

26. Friss B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. *Chest-X ray appearance in pneumonia and bronchiolitis*. Acta Paediatr Scand 1990; 79: 219-225.
27. Roback MG, Dreitlein DA. *Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy*. Pediatr Emerg Care 1998; 14: 181-184.
28. Gershel JC, Goldman HS, Stein RE, et al. *The usefulness of chest radiographs in first asthma attacks*. New Engl J Med 1983; 11: 336-339.
29. Hunt CE, Corwin MJ, Lister G, et al. *Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age*. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. J Pediatr 1999; 135: 580-586.
30. Young S, O'Keeffe PT, Arnott J, Landau LI. *Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis*. Arch Dis Child 1995; 72: 16-24.
31. Mallory DM, Shay DK, Garrett J, Bordley C. *Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit*. Pediatrics 2003; 111: 45-51.
32. Cheney J, Barber S, Altamirano L, et al. *A clinical pathway for bronchiolitis is effective in reducing readmission rates*. J Pediatrics 2005; 147: 622-626.
33. Schroeder AR, Marmor A, Newman TB. *Pulse oximetry in bronchiolitis patients*. Pediatrics 2003; 112: 1463.
34. Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB. *Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay bronchiolitis hospitalizations*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 527-530.
35. Panitch HB. *Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction*. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 83-88.
36. Garzon L, Wiles L. *Management of respiratory syncytial virus with lower respiratory tract infection in infants and children*. AACN Clin Issues 2002; 13: 421-430.
37. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. *Bronchodilators for bronchiolitis*. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001266.
38. Flores G, Horwitz RI. *Efficacy of beta₂-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis*. Pediatrics 1997; 100: 233-239.
39. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. *Bronchodilators for bronchiolitis*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; 2: CD001266.
40. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. *Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 127-137.
41. Lozano JM. *Bronchiolitis*. Clin Evid 2004; 12: 370-384.
42. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. *Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children*. Cochrane Database Syst Rev 2004; (3): CD004878.
43. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, et al. *Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis*. Pediatrics 2000; 105: 44.
44. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. *Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 127-137.
45. Schuh S, Coates AL, Binnie R, et al. *Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis*. J Pediatr 2002; 140: 27-32.
46. Csonka P, Kaila M, Laippala P, et al. *Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial*. J Pediatr 2003; 143: 725-730.
47. Hartling L, Wiebe N, Russell K, et al. *Epinephrine for bronchiolitis*. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1): CD003123.
48. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. *A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis*. N Engl J Med 2003; 349 (1): 27-35.

49. Sanchez I, De Koster J, Powell RD, et al. *Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis.* J Pediatr 1993; 122: 145-151.
50. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, et al. *Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis.* Pediatr Pulmonol 2001; 31: 284-288.
51. Greenes DS, Harper MB. *Low risk of bacteremia in febrile children with recognizable viral syndromes.* Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 258-261.
52. Purcell K, Fergie J. *Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections.* Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 322-324.
53. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. *Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis.* J Pediatr 2004; 145: 172-177.
54. Cates CJ, Rowe BH, Bara A. *Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD000052. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev 2003; (3): CD000052.
55. Amirav I, Oron A, Tal G, et al. *Aerosol delivery in respiratory syncytial virus bronchiolitis: hood or face mask?* J Pediatr 2005; 147: 627-631.
56. Delgado A, Chou KJ, Johnson Silver E, Crain EF. *Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department.* Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 76-80.
57. Fitzgerald DA, Kilham HA. *Bronchiolitis: assessment and evidence-based management.* MJA 2004; 180: 399-404.
58. National Institutes of Health Consensus Development Panel of Infantile Apnea and Home Monitoring. *Pediatrics* 1987; 79: 292-299.
59. National Guidelines Clearinghouse. *For evidence infants 1 year of age or less presenting at CHMCC with a first time episode.* Revision Publication date November 28, 2001
60. Kini NM, Robbins JM, Kirschbaum MS, et al. *Inpatient care for uncomplicated bronchiolitis.* Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 1323-1327.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Dott.ssa Luciana Parola, U.O. di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Magenta, per la collaborazione nella stesura del percorso.

Lisa Pecorari ¹, Alessandra Gennari ², Lucetta Capra ³, Andrea Ferraro ², Annalisa Cogo ², Caterina Borgna-Pignatti ¹

¹ Clinica Pediatrica, Università di Ferrara; ² Centro di Ricerca Asma e BPCO, Università di Ferrara;

³ Unità Operativa di Adolescentologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Anna" di Ferrara

Valutazione della funzionalità polmonare e della capacità di esercizio nei pazienti con talassemia major

Assessment of lung function and exercise tolerance in patients with thalassemia major

Parole chiave: talassemia major; ferritinemia, test di funzionalità polmonare, 6MWT

Key words: *thalassemia major, serum ferritin, pulmonary function test, 6MWT*

Riassunto. L'incremento della vita media dei pazienti con talassemia major (TM) ha condotto a nuove complicanze nell'età adulta. L'alterazione della funzionalità polmonare è una di queste. Nel nostro studio abbiamo valutato la funzionalità polmonare (spirometria completa e capacità di diffusione alveolo-capillare) e la capacità di esercizio mediante il test del cammino in 6 minuti (6MWT) in 23 pazienti adulti con TM (14 maschi e 9 femmine, età media $34 \pm 7,6$). Tutti i pazienti sono regolarmente trasfusi e chelati.

Risultati: In nove pazienti abbiamo riscontrato un pattern restrittivo. Venti pazienti hanno presentato una riduzione della TLCO (fattore di trasferimento polmonare del monossido di carbonio), che non si è modificata dopo la correzione dei livelli di Hb. Durante il 6MWT la distanza media percorsa è stata di $539 \pm 46,13$ metri. La SpO₂ media è stata di $97,45 \pm 1,2\%$ e la frequenza cardiaca media a riposo e durante il test del cammino sono risultate rispettivamente di 92 ± 12 e 121 ± 11 bpm. Con l'esame spirometrico abbiamo riscontrato una correlazione negativa tra ferritinemia e capacità polmonare totale (TLC). Durante il 6MWT la frazione di eiezione (FE) è risultata inversamente proporzionale sia alla frequenza cardiaca che alla ferritina sierica. Infine i metri percorsi sono risultati direttamente proporzionali al coefficiente di trasferimento del monossido di carbonio (KCO).

Conclusioni: Questo studio indica che l'accumulo di ferro nei pazienti con TM potrebbe essere alla base degli anomali reperti polmonari. L'aumento della frequenza cardiaca a riposo e durante il 6MWT potrebbe essere correlata all'inattività fisica. Sarebbe perciò utile sottoporre i pazienti ad un programma di riallenamento ed effettuare un follow-up nel tempo per valutare eventuali miglioramenti.

Accettato per la pubblicazione il 23 aprile 2007.

Corrispondenza: Prof.ssa Caterina Borgna-Pignatti, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Ferrara, Via Savonarola 9, 44100 Ferrara; e-mail: c.borgna@unife.it

Introduzione

La talassemia è oggi una malattia cronica compatibile con una lunga sopravvivenza. I pazienti che una volta morivano nei primi anni di vita per anemia, infezioni o sovraccarico di ferro, oggi raggiungono la terza e la quarta decade e il problema di garantire loro una buona qualità di vita è diventato centrale. Nonostante che, per il prolungamento della sopravvivenza e la riduzione delle nuove nascite, i pazienti talassemici siano perlopiù adulti, essi vengono

tuttora prevalentemente trattati in centri pediatrici. Le problematiche riguardanti la funzionalità respiratoria, finora poco studiate vanno acquisendo maggior importanza e numerose ricerche sono state condotte nel tentativo di chiarirne la fisiopatologia. I due quadri clinici più frequentemente riscontrati nei pazienti con talassemia major sono il pattern restrittivo e la riduzione della capacità di diffusione alveolo-capillare.

L'accumulo di ferro nel polmone, derivante dalle ripetute trasfusioni, potrebbe giocare un ruolo centrale nel promuovere il danno tissutale anche se una relazione causa-effetto non è mai stata confermata.

Scopo del nostro studio è stata la valutazione della funzionalità polmonare dei pazienti affetti da talassemia major e la correlazione di eventuali reperti patologici con i livelli di ferro, di Hb e con la terapia chelante in corso.

Pazienti e Metodi

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono seguiti presso il Day Hospital della Clinica Pediatrica dell'Università di Ferrara e sono stati reclutati nel periodo compreso tra luglio 2005 e marzo 2006. Sono stati inclusi nello studio pazienti di entrambi i sessi con diagnosi di talassemia major. Tutti erano regolarmente trasfusi e chelati. Tutti avevano una frazione di eiezione cardiaca normale. Tre pazienti della popolazione studiata fumavano. Quattro pazienti svolgevano regolarmente attività fisica. Due pazienti avevano un asma allergico adeguatamente controllato dal punto di vista clinico (*Tabella 1*).

I pazienti sono stati sottoposti ai seguenti accertamenti:

- prove di funzionalità respiratoria con volumi e flussi polmonari registrati con la spirometria;
- volume residuo e capacità polmonare totale misurati con la tecnica del respiro dell'elio a circuito chiuso;
- capacità di diffusione del monossido di carbonio (CO) misurato col metodo del singolo respiro;
- test del cammino (6MWT);
- le prove di funzionalità respiratoria sono state eseguite mediante spirometro a campana

(Biomedin, Padova Italy). Il test del cammino è stato eseguito con saturimetro (NONIN) lungo un corridoio di 30 metri con un cono spartitraffico posto all'inizio e alla fine del percorso. L'obiettivo del 6MWT è stato quello di fare camminare (non correre) il paziente, per percorrere la massima distanza possibile in 6 minuti. Durante il test il paziente è stato assistito da un tecnico che valutava la frequenza cardiaca, la saturazione dell'ossigeno e i metri percorsi.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il programma di Excel (Microsoft Office).

Risultati

I pazienti reclutati nello studio sono stati 23. Ad una paziente di 15 anni, non abbiamo potuto effettuare la diffusione del monossido di carbonio (TLCO e KCO) perché la strumentazione era programmata solo per soggetti di età superiore a 18 anni.

In nove pazienti abbiamo riscontrato un pattern restrittivo (TLC <80%); lieve in otto (TLC tra 70-79%) e moderato in uno (TLC tra 60-69%). Solo un paziente era ostruito (FEV₁/VC <70%). Venti pazienti hanno presentato una riduzione della TLCO (<70%) che non si è modificata dopo la correzione dei livelli di emoglobina (una concentrazione di Hb di 12 g/dL richiede un 8% di aggiustamento rispetto al valore misurato; un'emoglobina di 10 g/dL richiede un aggiustamento del 18%, e una di 7 g/dL del 45%) (*Tabella 2 e 3*).

La distanza media percorsa durante il test del cammino è stata di 539 ± 46,13 metri, nessun paziente si è fermato durante il percorso. Nel soggetto sano, la distanza media percorsa durante il 6MWT varia da 400 a 700 metri, le principali variabili predittive sono il sesso, l'età e l'altezza (17,

Tabella 1 Valori riscontrati nella popolazione studiata.

Sesso	Età media	Hb pre-trasfusionale media	Terapia chelante	Ferritinemia media	FE (%) cardiaca media
14 M 9 F	34±7,6	9±0,4 g/dl	12 pz trattati con DEFEROXAMINA	882±538,27 ng/dl	67,43
			6 pz trattati con DEFERIPRONE (L1)		
			5 pz trattati con entrambi i farmaci		

Tabella 2 Valori medi riscontrati nei test di funzionalità respiratoria. I dati sono riportati come media $\pm$ SD ed espressi come percentuale dei valori di riferimento (Polgar e Promadhat). VC, capacità vitale; IVC, capacità vitale inspiratoria; FVC, capacità vitale forzata; FEV₁, volume espiratorio forzato nel 1 secondo; FEV₁/VC, indice di Tiffenau; RV, volume residuo; FRC, capacità funzionale residua; TLC, capacità polmonare totale; MEF₂₅, flusso misurato nella parte finale della FVC; TLCO, fattore di trasferimento polmonare del monossido di carbonio; KCO, coefficiente di trasferimento del monossido di carbonio.

VC	85 $\pm$ 10,08
IVC	84 $\pm$ 10,35
FVC	82 $\pm$ 12,15
FEV ₁	80 $\pm$ 13,62
FEV ₁ /VC	95 $\pm$ 11,14
RV	78 $\pm$ 22
FRC	64 $\pm$ 15,86
TLC	83 $\pm$ 8,61
MEF ₂₅	60 $\pm$ 19,16
TLCO	54 $\pm$ 10,68
KCO	58 $\pm$ 12,52

Tabella 3 Frequenza delle alterazioni polmonari nei pazienti con talassemia major (n= 23).

Pattern restrittivo (TLC <80%)	9 pazienti
Pattern ostruttivo (FEV ₁ /VC <70%)	1 paziente
Capacità di diffusione alveolo-capillare (TLCO <70%)	20 pazienti

Tabella 4 Risultati test del cammino (6MWT).

Distanza media percorsa durante il test	539 $\pm$ 46,13 metri
FC cardiaca media a riposo	92 $\pm$ 12 bpm
FC media durante il test	121 $\pm$ 11 bpm
SpO ₂ durante il test	97,45 $\pm$ 1,2 %
Arresti durante il test	nessuno

18). Tuttavia, i pochi studi pubblicati hanno usato tutti metodi differenti, e la distanza percorsa varia di un 30% (19).

La frequenza cardiaca media a riposo e durante il test del cammino sono risultate rispettivamente di 92 $\pm$ 12 e 121 $\pm$ 11 bpm. La SpO₂ media è stata di 97,45 $\pm$ 1,2% (Tabella 4).

Nel nostro studio abbiamo rilevato, per quanto riguarda l'esame spirometrico, un rapporto inversamente proporzionale tra i valori della TLC e la ferritina sierica (p= 0,05 r= -0,38) (Figura 1) ed una correlazione negativa tra CV e ferritina sierica (p= 0,02 r= -0,47).

Dal test del cammino è risultato che la frazione di eiezione dei pazienti è inversamente proporzionale sia alla frequenza cardiaca riscontrata durante il test (p= 0,02 r= -0,48) (Figura 2) sia alla ferritina sierica (p= 0,01 r= -0,53). Infine i metri percorsi durante il test sono risultati direttamente proporzionali alla KCO (p= 0,02 r= +0,50) (Figura 3). Dal punto di vista terapeutico, i pazienti trattati con deferossamina hanno riportato valori di TLC mediamente inferiori rispetto ai pazienti trattati con deferiprone (LI) o con entrambi i farmaci (Figura 4). Non abbiamo trovato correlazione con età, sesso, fumo e asma.

Discussione

Il nostro studio ha dimostrato che il pattern restrittivo e la riduzione della capacità di diffusione alveolo-capillare sono i quadri predominanti nel paziente con talassemia major. La ferritina sierica è un marker usato per monitorare l'efficacia della terapia chelante, ma non riflette sempre in modo accurato il carico totale di ferro. La TLC e la CV sono risultate negativamente correlate ai livelli di ferritina sierica, confermando il lavoro di altri autori che hanno documentato una correlazione negativa significativa tra ferritina sierica e parametri restrittivi, come la TLCO e la TLC (1) o l'età (2). Altri studi hanno messo in evidenza che il fattore di trasferimento del monossido di carbonio era correlato negativamente con i livelli di ferritina sierica (3) mentre quest'ultima non era correlata con nessun altro parametro spirometrico. Studi autoptici che risalgono a due decenni fa hanno dimostrato (4) in alcuni pazienti talassemici la presenza di emosiderosi polmonare, accumulo di ferro nel connettivo tissutale, nei setti alveolari e nei vasi sanguigni, e fibrosi interstiziale: tutte

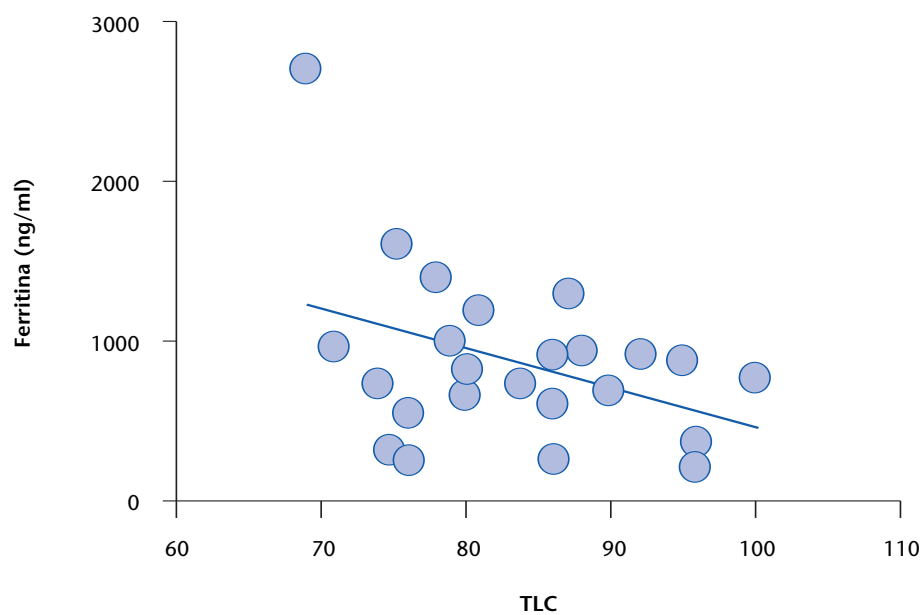


Figura 1 Rapporto TLC-Ferritinemia.

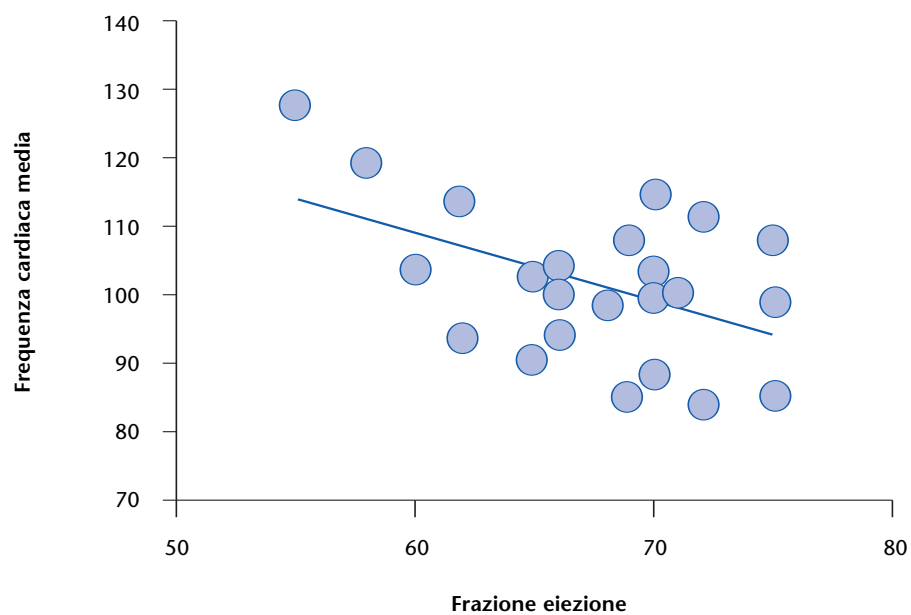


Figura 2 Rapporto FE-FC.

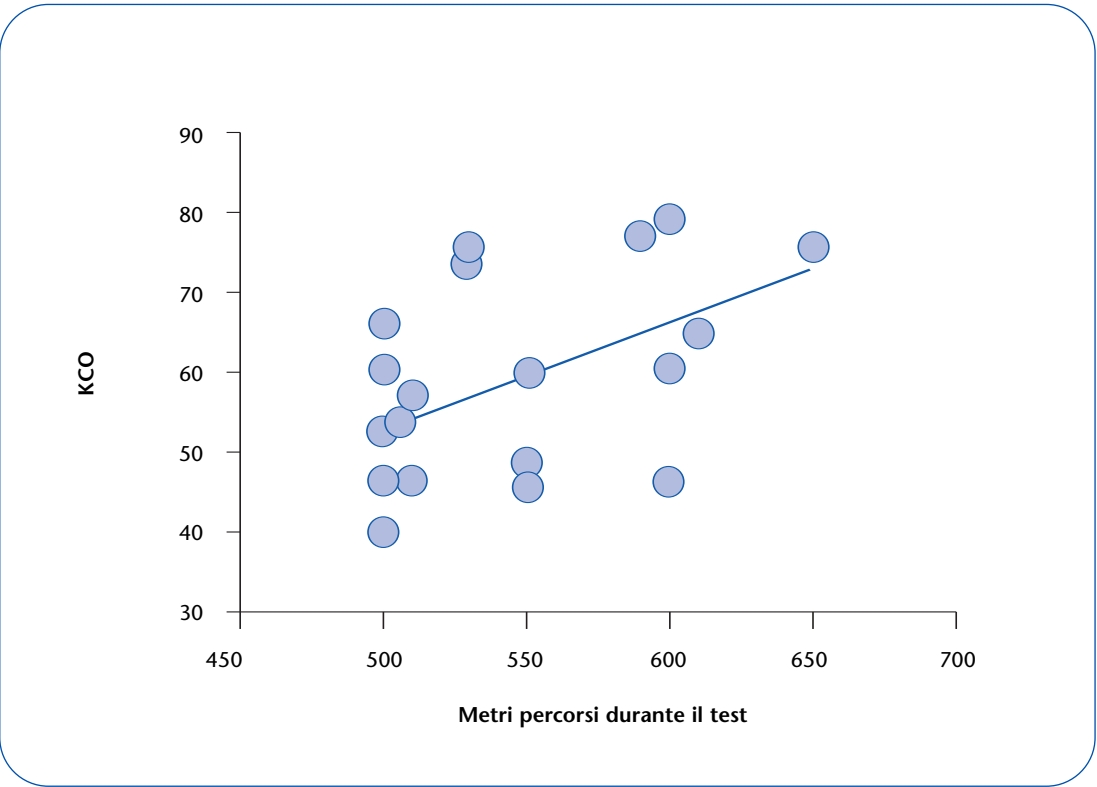


Figura 3 Rapporto Metri percorsi-KCO.

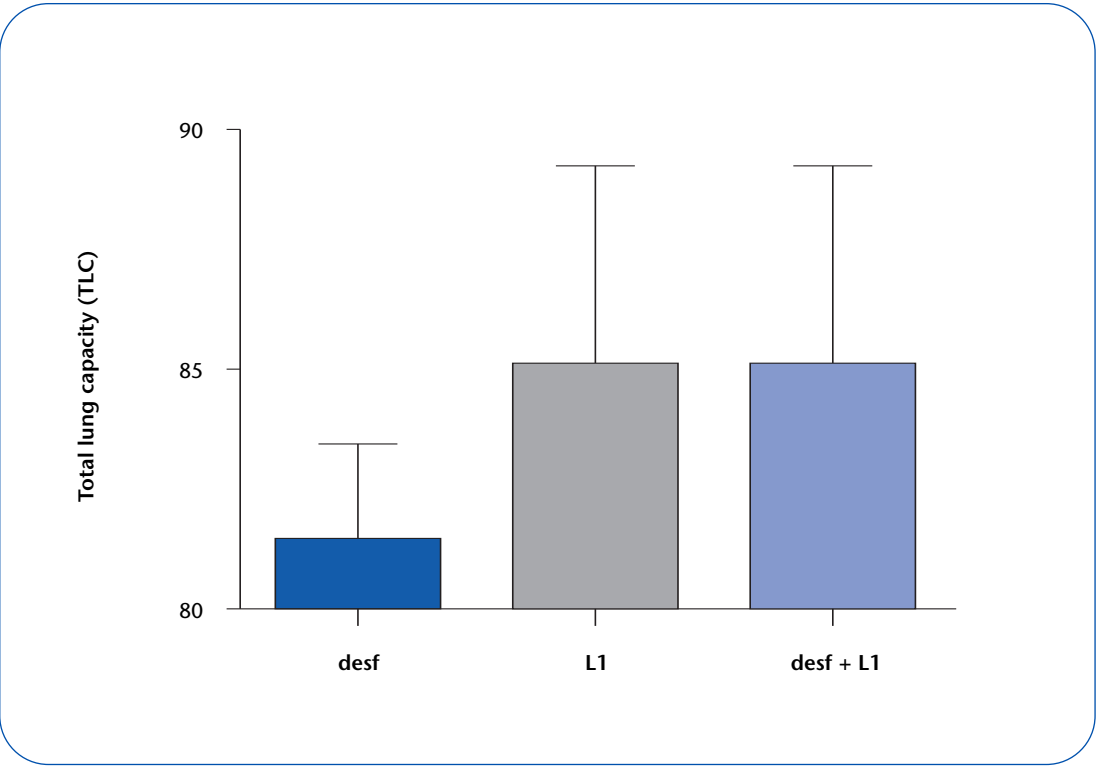


Figura 4 Rapporto terapia chelante-TLC. Desf, deferoxamina; L1, deferiprone.

alterazioni che potrebbero predisporre allo sviluppo di una patologia restrittiva. Questo indica che è probabilmente l'accumulo di ferro a livello polmonare ad essere responsabile di danno tissutale e di riduzione della funzionalità respiratoria.

Il ferro è in grado di indurre un danno ossidativo anche attraverso la produzione di radicali liberi dell'ossigeno sia agendo come cofattore per la superossido dismutasi, un enzima necessario per la formazione del perossido d'idrogeno (H_2O_2), sia promuovendo la formazione di radicali idrossili ($OH^\cdot$) dall' H_2O_2 . Pertanto Luyt (5) misurò i radicali liberi prodotti dalle cellule polimorfonucleate per identificare una potenziale relazione con il tessuto polmonare danneggiato, ma non riscontrò nessuna relazione tra radicali liberi rilasciati e danno polmonare.

La presenza di macrofagi carichi di ferro nel lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL) della maggior parte dei pazienti esaminati correla con l'ipotesi che il danno polmonare sia da attribuire a tossicità da ferro. Una conferma potrebbe essere ottenuta anche mediante la biopsia polmonare, di difficile esecuzione per motivi etici.

Un'alveolite linfocitica riscontrata in 6 pazienti su 9 (66% dei casi), da attribuire probabilmente ad una reazione allergica (alveolite allergica) o d'ipersensibilità al ferro, è stata dimostrata da Filosa et al. (2). La presenza di un pattern restrittivo potrebbe essere parzialmente spiegata dall'insufficiente sviluppo anatomico e funzionale dei polmoni durante la prima infanzia (5). Secondo questa ipotesi la lesione polmonare restrittiva deriverebbe non tanto dalla fibrosi quanto da un alterato processo di crescita limitante lo sviluppo del compartimento alveolare e il volume degli spazi aerei periferici. Alcuni autori hanno osservato (6, 7) che nei pazienti con talassemia major la gravità del quadro clinico restrittivo peggiorava con l'età.

Piatti et al. (8) hanno effettuato uno studio longitudinale della funzionalità polmonare in pazienti asintomatici, non fumatori, con talassemia major ed intermedia e hanno valutato i cambiamenti del quadro polmonare nel tempo (prima valutazione nel 1996 e successivamente nel 2003). Nel 1996 il 55,5% dei pazienti con talassemia major e il 45,4% di quelli con talassemia intermedia avevano un pattern restrittivo, ma al secondo controllo solo il 38,8% e il 27,2% rispettivamente, esibiva una TLC ridotta rispetto al valore predetto. In questa ricerca non veniva perciò riscontrato un peggioramento significativo nel tempo del quadro restrittivo.

È stato postulato inoltre che l'epatosplenomegalia potrebbe causare l'innalzamento del diaframma e ridurre così i volumi polmonari (9). Una correlazione negativa tra gravità della patologia restrittiva e grado di epatosplenomegalia è stato dimostrato in alcuni studi (10) ma non in altri (11).

Anche un meccanismo immunologico potrebbe contribuire allo sviluppo di queste anomalie. Santamaria et al. (12) dimostrarono che in pazienti con un'iperreattività bronchiale pre-esistente, un eccessivo dosaggio di deferoxamina, poteva determinare una broncocostrizione dopo 24 ore.

Il ruolo dei chelanti a livello polmonare non è ancora completamente chiarito. In particolare la deferoxamina può indurre una sindrome, probabilmente determinata da una reazione da ipersensibilità immediata (IgE-mediata), caratterizzata da tosse, tachipnea, broncospasmo, ipossiemia e sindrome disventilatoria di tipo misto. La sintomatologia inizia precocemente in corso di infusione del farmaco a dosi elevate (13).

Nel nostro studio i pazienti trattati con deferoxamina hanno riportato valori di TLC mediamente inferiori rispetto ai pazienti trattati con deferiprone o con entrambi i farmaci, anche se il valore non era statisticamente significativo.

L'aumento della frequenza cardiaca riscontrata nei nostri pazienti sia a riposo sia durante il test del cammino è dovuto alla caratteristica ipercinesia del circolo del paziente talassemico (14). Un ruolo può essere inoltre giocato dalle alterazioni cardiache, quali la dilatazione e l'ispessimento delle pareti ventricolari, dovuto ai depositi di ferro concentrati soprattutto nei ventricoli, nell'epicardio e nei muscoli papillari. Ciò porta ad una progressiva riduzione della capacità di contrarsi da parte della cellula muscolare cardiaca e ad un incremento della velocità e irregolarità dei battiti cardiaci. L'aumento della frequenza cardiaca durante il 6MWT potrebbe essere correlato alla inattività fisica che potrebbe aver inciso sul risultato del test, dato che quasi tutti i pazienti fanno vita sedentaria.

Sarà perciò utile in futuro sottoporre i pazienti ad un test da sforzo cardiopolmonare per evidenziare i livelli di decondizionamento fisico dei pazienti e per impostare un adeguato programma di riallenamento (15, 16).

Tale test infatti valuta la risposta integrata cardiaca, respiratoria, muscolare e metabolica nei confronti di un protocollo di esercizio incrementale su

cicloergometro. In tali pazienti, il test da sforzo potrebbe risultare utile per la stratificazione prognostica e nel *follow-up* per valutare la risposta alla terapia farmacologica e al training fisico.

Conclusione

In conclusione, il danno polmonare restrittivo con riduzione della diffusione alveolo-capillare è il deficit riscontrato più frequentemente nei nostri

pazienti. La causa di questa disfunzione è probabilmente multifattoriale. La correlazione che abbiamo dimostrato tra ferritinemia e TLC e VC indica che il ferro gioca un ruolo importante nell'eziopatogenesi di queste anomalie. È possibile che un uso precoce ed aggressivo della terapia chelante possa prevenire la patologia polmonare. Tuttavia il ruolo dei diversi chelanti nell'indurre o prevenire il danno polmonare deve ancora essere chiarito.

Bibliografia

1. Kanj N, Shamseddin A, Gharzeddine W, et al. *Relation of ferritin levels to pulmonary function in patients with Thalassemia Major and the acute effects of transfusion.* Eur J Hematol 2000; 64: 396-400.
2. Filosa A, Esposito V, Meoli I, et al. *Evidence of a restrictive spirometric pattern in older thalassemic patients.* Respiration 2001; 68: 273-278.
3. Carnelli V, D'Angelo E, Pecchiari M, Ligorio M. *Pulmonary dysfunction in transfusion-dependent patients with thalassemia major.* Am J Resp Crit Care Med 2003; 168: 180-184.
4. Landing BH, Nadorra R, Hyman CB, Ortega JA. *Pulmonary lesions of thalassemia major.* Perspect Ped Pathol 1987; 11: 82-96.
5. Luyt DK, Richards GA, Roode H, et al. *Thalassemia: lung function with reference to iron studies and reactive status.* Pediatr Hematol Oncol 1993; 10: 13-23.
6. Factor JM, Pottipati SR, Rappaport I, et al. *Pulmonary function abnormalities in thalassemia and the role of iron overload.* Am J Resp Crit Care Med 1994; 149: 1570-1574.
7. Grant GP, Mansell AL, Graziano JH, Mellins RB. *The effect of transfusion on lung capacity, diffusing capacity and arterial oxygen saturation in patients with thalassemia major.* Pediatr Resp 1986; 20: 20-23.
8. Piatti G, Allegra L, Fasano V, et al. *Lung function in beta-thalassemia patients: a longitudinal study.* Acta Haematologica 2006; 116: 25-29.
9. Cooper DM, Mansell AL, Weiner MA, et al. *Low lung capacity and hypoxemia in children with thalassemia major.* Am Rev Respir Dis 1980; 121: 639-646.
10. Arora m, Chandra J, Suri JC, et al. *Pulmonary function tests in beta thalassemia.* India J Ped 2001; 68: 239-242.
11. Fung KP, Chow OK, So SY, Yuen PM. *Pulmonary function in thalassemia major.* J Ped 1987; 11: 534-535.
12. Santamaria F, Villa MP, Werner B, et al. *The effect of transfusion on pulmonary function in patients with thalassemia major.* Pediatr Pulmonol 1994; 18: 139-143.
13. Freedman MH, Grisaru D, Olivieri N, et al. *Pulmonary syndrome in patients with thalassemia major receiving intravenous deferoxamine infusion.* Am J Dis Child 1990; 144: 565-569.
14. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, et al. *Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data.* Heart 2003; 89 (7): 762-766.
15. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. *Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease.* Cochrane Database Syst Rev 2006; 18: CD003793.
16. British Thoracic Society. *Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation.* Thorax 2001; 56: 827-834.
17. Enright PL, Sherrill DL. *Reference equations for the sixminute walk in healthy adults.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1384-1387.
18. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Lery RD. *Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years.* J Cardiopulm Rehabil 1995; 15: 394-405.
19. Enright PL. *The six-minute walk test.* Respir Care 2003; 48: 783-785.

Laura Mele, Maria Teresa Monte, Enrico Lombardi

Servizio di Broncopneumologia, Centro di Allergologia e Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Azienda Ospedaliero-Universitaria, Firenze

Uno strano caso di asma

A strange case of asthma

Parole chiave: stridore, dispnea inspiratoria, corde vocali, disfunzione

Key words: *stridor, inspiratory distress, vocal cords, dysfunction*

Riassunto. La "disfunzione delle corde vocali" (VCD) è una patologia che tuttora rappresenta un dilemma. Con questo termine si intende un'adduzione paradossa non intenzionale dei 2/3 anteriori delle corde vocali, tipicamente in fase inspiratoria, ma anche in fase espiratoria. Il risultato è un quadro di stridore, tosse, dispnea, sensazione di costrizione alla gola e, talvolta, respiro sibilante.

La patogenesi della VCD è ancora sconosciuta. I disordini psichiatrici erano inizialmente ritenuti l'unica causa, ma il quadro eziologico appare più complesso. Più fattori, quali trigger periferici (insulti infiammatori o irritativi), trigger centrali (fattori organici o psicologici) e alterazioni dell'equilibrio autonomico sembrano poter coesistere nello stesso paziente favorendo uno stato d'iperreattività laringea, confermato dal fatto che un episodio acuto di VCD può essere scatenato dai test di provocazione bronchiale, quali il test da sforzo e il test alla metacolina.

Attualmente, si ritiene che il gold standard diagnostico per la VCD sia la fibrolaringoscopia che, in fase acuta, mostra adduzione dei 2/3 anteriori delle corde vocali con beanza del terzo posteriore.

Una volta stabilita la diagnosi, è importante indagare l'eventuale presenza di condizioni associate. Si deve escludere l'inalazione di sostanze irritanti. La presenza di asma sarà sospettata sulla base della storia clinica, dei test di funzionalità polmonare e della valutazione allergologica. Una pH-metria escluderà o confermerà la presenza di reflusso gastroesofageo. Una valutazione otorinolaringoiatrica ed un'eventuale TC del cranio sono utili per valutare la presenza di rinosinusite cronica. È poi importante escludere patologie organiche del sistema nervoso centrale, valutando la storia clinica associata all'esame obiettivo neurologico e all'esecuzione di una TC o RM dell'encefalo.

La terapia della VCD ha fondamentalmente lo scopo di ridurre i sintomi. Quando è possibile individuare una patologia di fondo, occorre innanzi tutto allontanare la causa o attuarne il corretto trattamento. Quando ciò non è possibile, la terapia diviene solo sintomatica. In tutti i casi occorre sospendere le terapie non necessarie.

A lungo termine, invece, la logoterapia rappresenta la terapia d'elezione. Nel caso questa non fosse sufficiente, si può ricorrere alla psicoterapia, rivolta ad identificare il conflitto psicologico sottostante in modo da prevenire episodi futuri.

Accettato per la pubblicazione il 23 aprile 2007.

Corrispondenza: Dott. Enrico Lombardi, Servizio di Broncopneumologia Pediatrica, Centro di Allergologia e Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Azienda Ospedaliero-Universitaria, Via L. Giordano 13 - 50132 Firenze; e-mail: e.lombardi@meyer.it

Caso clinico

XX è nata a termine da parto eutocico dopo gravidanza decorsa regolarmente. La bambina è stata allattata al seno fino a 6 mesi di vita. Sviluppo psicomotorio nella norma. Attualmente ha 12 anni e 8 mesi, frequenta la seconda media con profitto ed è iscritta ad una scuola di danza moderna, nella quale ottiene ottimi risultati.

Nella sua anamnesi familiare si riscontrano madre con storia di orticaria ricorrente e ipercolesterolemia, padre con dermatite professionale, un fratello di 17 anni in apparente buona

salute. Negata storia di dermatite atopica. Dal primo anno di vita ha presentato episodi di bronchite asmatiforme per cui è stata intrapresa una terapia di fondo con corticosteroidi e broncodilatatori con scarso controllo della sintomatologia. Adenoidectomia e tonsillectomia a 5 anni. Da qualche anno ha rinite allergica in buon controllo con antistaminici. Verbalmente ci viene riferito che ha eseguito skin prick tests risultati positivi per acari, Graminacee, olivo, cane, gatto, Alternaria.

Negli ultimi 3-4 anni gli episodi di bronchite asma-tiforme sono stati meno frequenti. Tuttavia, nelle ultime due settimane XX ha presentato quattro "crisi asmatiche" gravi che hanno richiesto in tre occasioni l'accesso al Pronto Soccorso e, in un caso, il ricovero ospedaliero. Per tale sintomatologia si presenta presso il nostro Centro di Allergologia e Broncopneumologia e viene deciso il ricovero per effettuare gli accertamenti del caso. Le condizioni generali della paziente appaiono discrete, il colorito è roseo. All'auscultazione del torace non si apprezzano rumori patologici e anche il restante esame obiettivo risulta negativo. Vengono ripetuti gli skin prick tests che risultano negativi, non confermando così la presenza di allergia. Tutti gli esami ematici di routine sono nella norma. L'U-NICAP-RAST è $<0,35$ kUA/L per acari, gatto, Graminacee; le IgE totali sono 34 kU/L. L'emogasanalisi è nella norma.

Durante un approfondimento anamnestico emerge che gli episodi sono immediatamente preceduti da cefalea e si sono verificati tutti a scuola; durante l'attacco è prevalente la componente inspiratoria; la sintomatologia non regredisce con la somministrazione di steroidi e broncodilatatori; gli episodi durano 30-60 minuti e si risolvono spontaneamente; durante un episodio si è presentato spasmo delle mani (atteggiamento "ad ostetrico") e degli arti inferiori facendo ipotizzare una crisi d'ansia.

Si giunge quindi alla conclusione che queste "crisi asmatiche" sono in realtà episodi di improvvisa dispnea inspiratoria con componente di ansia. A questo punto si pone il problema della diagnosi differenziale di tale dispnea che comprende: infezioni acute, aspirazione di contenuto orofaringeo o gastrico, asma, anomalie congenite, compressione estrinseca delle vie aeree (ad es. linfoma di Hodgkin), inalazione di corpo estraneo, malattia da reflusso gastroesofageo, lesione al nervo laringeo ricorrente, policondrite recidivante, irritazione o disfunzione delle vie aeree superiori, paralisi delle corde vocali.

Vengono quindi eseguiti alcuni accertamenti nel tentativo di giungere ad una precisa diagnosi. La radiografia del torace è nella norma. L'ECG è nella norma. Le prove di funzionalità respiratoria (spirometria e pletismografia corporea) sono nella norma. La saturazione di ossigeno misurata con pulsossimetro (SpO_2) è 98% e la concentrazione di ossido nitrico nell'aria espirata ($FeNO$) è 17

ppb (valori normali 5-20 ppb). Una fibrolaringoscopia eseguita in periodo di benessere non mostra alterazioni. L'elettroencefalogramma mostra anomalie del ritmo di incerto significato e viene eventualmente suggerito un controllo a distanza.

Si decide di eseguire un test di provocazione bronchiale con metacolina, che viene interrotto alla concentrazione di 1,25 mg/mL per la comparsa di cefalea, tachipnea, agitazione, rientramento inspiratorio al giugulo, lieve stridore, spasmo delle mani "ad ostetrico". Una spirometria eseguita all'inizio dell'attacco mostra decapitazione della porzione inspiratoria della curva flusso-volume con un volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV_1) pari a 90% del predetto (Figura 1). L'attacco dura complessivamente 15 minuti e la SpO_2 rimane sempre su valori pari al 99-100%. Una fibrolaringoscopia eseguita durante l'attacco mostra "adduzione dei 2/3 anteriori delle corde vocali con beanza del terzo posteriore", confermando così il sospetto clinico di "Disfunzione delle Corde Vocali" (Figura 2).

Si richiede una consulenza neuropsichiatrica che mette in evidenza come le crisi d'ansia sembrano legate alla tensione da prestazione (o scolastica o esame medico); emergono inoltre elementi compatibili con un quadro di "disturbo da conversione", quali bisogno di essere al centro dell'attenzione comunque (tutte le crisi sono avvenute in presenza di altri), egocentrismo ed esagerazione, tendenza a non utilizzare capacità analitiche e di intellettualizzazione. Viene consigliata una terapia con diazepam 10 gocce per 2 volte al giorno fino alla chiusura della scuola.

Per escludere possibili cause organiche della disfunzione delle corde vocali, si richiede una risonanza magnetica (RM) del cranio-encefalo con mezzo di contrasto che mostra la presenza delle tonsille cerebellari al forame occipitale. Sulla base di tale reperto una successiva consulenza neurochirurgica pone diagnosi di Anomalia di Arnold-Chiari tipo I e viene consigliato un controllo a distanza di qualche mese con RM rachide *in toto* per escludere eventuali cavità siringomieliche.

Inoltre nel sospetto di una possibile malattia da reflusso gastroesofageo viene eseguita una pH-metria che evidenzia reflusso acido patologico di grave entità sia per numero di episodi che per durata (periodo totale $pH < 4 = 40\%$). Viene quindi consigliata una terapia con omeprazolo compresse 20 mg, 2 compresse al giorno.

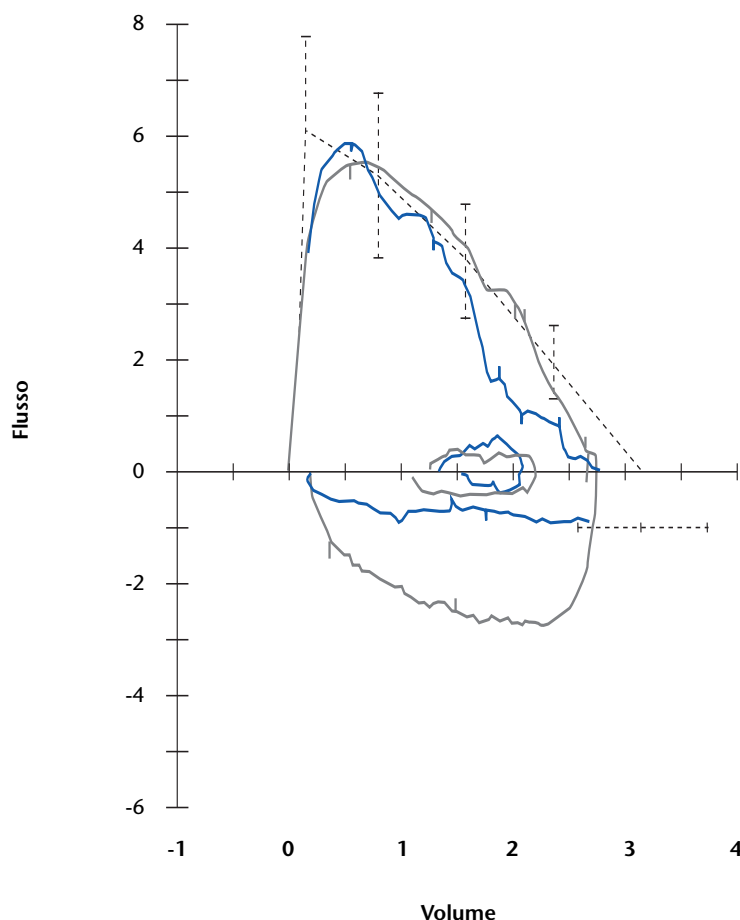


Figura 1 Curva flusso-volume che mostra aspetto normale in condizioni basali (curva grigia) e appiattimento della porzione inspiratoria in corso di test di provocazione bronchiale con metacolina (curva blu) in concomitanza con la comparsa di stridore e dispnea. La curva nera tratteggiata rappresenta i valori di riferimento.

Discussione

La "Disfunzione delle Corde Vocali" (VCD) è una patologia che tuttora rappresenta un dilemma patogenetico, diagnostico e terapeutico per il broncopneumologo. Con questo termine si intende un'adduzione paradossa non intenzionale dei due terzi anteriori delle corde vocali, che si verifica tipicamente in fase inspiratoria, ma che può presentarsi anche in fase espiratoria. L'adduzione delle corde determina un ostacolo al passaggio del flusso aereo tale da produrre stridore, tosse, dispnea, sensazione di costrizione alla gola e, talvolta, respiro sibilante (1).

Esistono numerosi sinonimi in letteratura per identificare questa sindrome (discinesia laringea, stridore psicogeno, wheezing laringeo emozionale, croup isterico, etc.), tali da generare una discreta confusione (2).

La prevalenza nella popolazione generale è sconosciuta (3). In pazienti con asma resistente alla terapia il 10% presenta solo VCD, mentre nel 30% dei casi tale sindrome coesiste con l'asma bronchiale con cui è spesso confusa (3). L'incidenza è maggiore nelle giovani adolescenti affette spesso da disturbi d'ansia e/o da depressione (1). Inoltre,

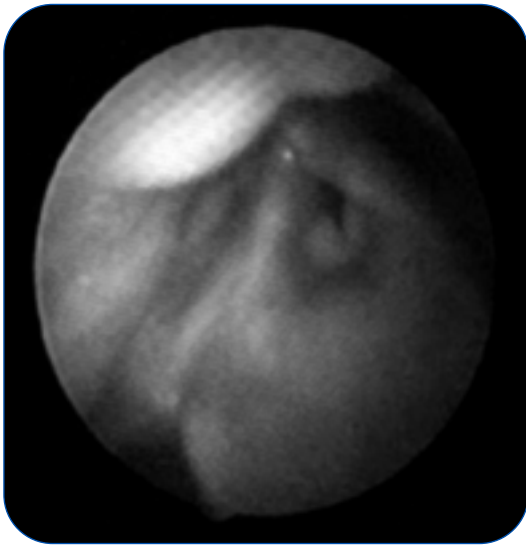


Figura 2 Immagine fibrolaringoscopica ottenuta in corso di attacco acuto che mostra adduzione dei 2/3 anteriori delle corde vocali con beanza del terzo posteriore.

con la maggior conoscenza di questa entità nosologica anche la sua incidenza è in aumento (4). Per quanto riguarda la presentazione clinica, la tosse rappresenta il sintomo più comune (77% dei casi), seguita dalla dispnea che ha solitamente esordio improvviso e può accompagnarsi a disfonia, raucedine, sensazione di costrizione toracica, rientramenti (al giugulo e intercostali) (4). La presenza di stridore inspiratorio, peraltro, sembra il sintomo che più degli altri distingue la VCD dall'asma. I soggetti con VCD, a differenza dei pazienti asmatici, non presentano attacchi durante la notte. La diagnosi di VCD deve, inoltre, essere sospettata nel caso di adolescenti con accessi dispnoici durante l'esercizio fisico, in particolare con sintomatologia refrattaria alla terapia antiasmatica (farmaci broncodilatatori a breve durata d'azione) e sproporzionata ai segni clinici obiettabili; ad esempio, è comune il riscontro di una normale SpO_2 o pressione parziale di CO_2 . Tuttavia la criticità apparente del quadro comporta molto frequentemente l'ospedalizzazione. La patogenesi della VCD è ancora sconosciuta (1). I soggetti che ne sono affetti sembrano appartenere a famiglie benestanti con grado d'istruzione superiore; si tratta spesso di studenti con grandi aspettative personali e familiari, che svolgono attività sportiva competitiva (1). I disordini psichiatrici erano inizialmente ritenuti l'unica causa di VCD, ma con la realizzazione di nuovi studi sistematici, il

quadro eziologico appare più complesso. Nel 73% dei casi di VCD si riscontrano condizioni psichiatriche associate, quali disordini di conversione, conflitti familiari, depressione, ansia, falsificazione, disturbi di personalità, stress post-traumatico (4). È probabile che i fattori emozionali possano precipitare i sintomi di questa malattia più facilmente di quelli di altre malattie respiratorie, soprattutto in età adolescenziale (5). Tuttavia, è improbabile che i fattori psicologici siano l'unica causa di questa malattia (5).

Altro ruolo ancora non ben chiarito è quello di possibili fattori irritanti. Sembra che più fattori, quali trigger periferici (insulti infiammatori o irritativi), trigger centrali (fattori organici o psicologici) e alterazioni dell'equilibrio autonomico possano coesistere nello stesso paziente favorendo uno stato d'iperreattività laringea che può scatenare i sintomi creando così un circolo vizioso (6, 7). Questo stato d'iperreattività extratoracica è confermato dal fatto che un episodio acuto di VCD può essere scatenato dai test di provocazione bronchiale, quali l'esercizio fisico e il test alla metacolina (8). L'iperreattività extratoracica può associarsi o meno all'iperreattività bronchiale (9, 10). La presenza di VCD non esclude la concomitanza con altre patologie respiratorie. Newman et al. (3) hanno dimostrato che nel 56% dei casi è presente, oltre alla disfunzione cordale, anche l'asma bronchiale. Oltre a questo, il reflusso gastroesofageo (RGE) e la rinosinusite cronica sono due condizioni morbose associate alla VCD (11). L'associazione tra VCD e RGE non è stata ancora ben chiarita: non è chiaro se esso induca il VCD attraverso un'irritazione cronica delle corde vocali o se la malattia laringea aggravi un RGE preesistente (12). Altre patologie concomitanti possono essere anomalie organiche laringee (laringomalcia, noduli cordali, stenosi sottoglottiche) (13) e patologie organiche del sistema nervoso centrale, dovute a danno del I motoneurone (encefalopatia o danno vascolare), danno del II motoneurone (miastenia grave, infarto midollare, o sclerosi laterale amiotrofica) o compressione troncoencefalica (malformazioni di Arnold-Chiari, stenosi acqueduttali o cisti aracnoidali) (12, 14, 15).

La diagnosi di VCD deve essere innanzi tutto sospettata sulla base della storia clinica e dell'esame obiettivo. La spirometria può essere utile per evidenziare modificazioni della porzione inspiratoria della curva flusso-volume (appiattimento)

(Figura 1) che, sebbene non diagnostiche, devono indurre il sospetto di VCD. Quando il paziente è asintomatico la curva risulta alterata solo nel 23% dei casi (4) e non presenta il caratteristico aspetto appiattito nella parte inspiratoria. È quindi utile ai fini diagnostici eseguire un test di provocazione bronchiale (test alla metacolina o test da sforzo) per indurre un attacco (9, 10).

Attualmente si ritiene che il gold standard diagnostico per la VCD sia la fibrolaringoscopia, che mostra adduzione dei 2/3 anteriori delle corde vocali con beanza del terzo posteriore (11) (Figura 2). Attraverso quest'indagine è possibile differenziare la VCD dalla paralisi cordale (normale motilità fonatoria nella VCD) e dal laringospasmo (nel quale l'adduzione interessa l'intera lunghezza cordale senza apertura del terzo posteriore).

Una volta stabilita la diagnosi di VCD, è importante indagare l'eventuale presenza di condizioni associate. Si deve escludere l'inalazione di sostanze irritanti, quali solventi, ammoniaca, cloro, fumo. La diagnosi di asma sarà sospettata sulla base della storia clinica, dei test di funzionalità polmonare e della valutazione allergologica. Una pH-metria escluderà o confermerà la presenza di RGE. Una valutazione otorinolaringoiatrica ed una eventuale TC del cranio sono utili per valutare la presenza di rinosinusite cronica (11). È poi importante escludere patologie organiche del sistema nervoso centrale, valutando la storia clinica associata all'esame obiettivo neurologico e all'esecuzione di una TC o RM dell'encefalo (14, 15).

La terapia della VCD ha fondamentalmente lo scopo di ridurre i sintomi. Quando è possibile individuare una patologia di fondo, occorre innanzi tutto allontanarne la causa o attuarne il corretto trattamento. Al contrario, quando ciò non è possibile, la terapia diviene solo sintomatica. In tutti i casi occorre sospendere le terapie non necessarie. In fase acuta, dopo aver rilevato una normale SpO_2 , è fondamentale cercare di rassicurare il

paziente. In tal senso, è stato proposto un approccio che distolga l'attenzione del soggetto dall'attacco attraverso esercizi di ventilazione e di rilassamento in modo da riportare la sua respirazione nella norma. Allo stesso scopo è anche stata dimostrata l'utilità di chiedere al paziente di emettere un vocalizzo prolungato a bassa intensità (16). Una delle tecniche da utilizzare è quella del respiro ansimante (*panting*), che provoca un fisiologico aumento dello spazio glottico e quindi una facilitazione al passaggio dell'aria (17). Anche la tosse o la respirazione contro pressione (per esempio, con una mano sull'addome) possono essere di aiuto (18). Le miscele di ossigeno ed elio (20/80%, 30/70%, 40/60%) sembrano essere utili in caso di attacco acuto, perché sono meno turbolente dell'aria e permettono di migliorare il passaggio dei gas attraverso la glottide riducendo la dispnea (19). Anche l'assistenza ventilatoria non invasiva (che agisce allargando la rima glottica e riducendo la turbolenza) e i farmaci sedativi e ipnotici (benzodiazepine e propofol) possono aiutare a risolvere un attacco acuto (6). L'iniezione intralaringea di tossina botulinica dovrebbe essere considerata di uso sperimentale (16, 20).

A lungo termine, invece, la logoterapia rappresenta la terapia d'elezione. Il programma terapeutico rispecchia quello delle disfonie disfunzionali ipercinetiche e utilizza tecniche di rilassamento e di respirazione costo-diaframmatica, che permettono di ridurre il tono muscolare laringeo. Nel caso la logoterapia non fosse sufficiente, si può ricorrere alla psicoterapia, rivolta ad identificare il conflitto psicologico sottostante in modo da prevenire episodi futuri (21).

In conclusione, la VCD è un disturbo misconosciuto a varia eziologia. Il successo terapeutico è vincolato ad una corretta diagnosi e purtroppo molti pazienti non diagnosticati sono trattati erroneamente come asmatici, con ricoveri inappropriati e alte dosi di corticosteroidi.

Bibliografia

1. Wood RP, Milgrom H. *Vocal cord dysfunction*. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 481-485.
2. Powell C, Brazier A. *Psychological approaches to the management of respiratory symptoms in children and adolescents*. Paediatr Respir Rev 2004; 5: 214-224.
3. Corren J, Newman KB. *Vocal cord dysfunction mimicking bronchial asthma*. Postgrad Med 1992; 92: 153-156.
4. Newman KB, Mason UG, Schmaling KB. *Clinical features of vocal cord dysfunction*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1382-1386.
5. Wamboldt MZ, Wamboldt FS. *Psychiatric aspects of respiratory symptoms*. IN: Taussig LM, Landau LI, Le Souëf PN, et al. (eds). *Paediatric respiratory medicine*. St. Louis, Missouri, USA: Mosby Inc 1999.
6. Stanton AE, Bucknall CE. *Vocal cord dysfunction*. Breathe 2005; 2: 31-37.
7. Ayres JG, Gabbot PL. *Vocal cord dysfunction and laryngeal hyperresponsiveness: a function of altered autonomic balance?* Thorax 2002; 57: 284-285.
8. Julià JC, Mctorell A, Armongot MA, et al. *Vocal cord dysfunction in a child*. Allergy 1999; 54: 748-751.
9. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, et al. *Histamine hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patients with asthmatic symptoms*. Allergy 1991; 46: 147-153.
10. Perkins PJ, Morris MJ. *Vocal cord dysfunction induced by methacholine challenge test*. Chest 2002; 122: 1988-1993.
11. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R, et al. *Irritant-associated vocal cord dysfunction*. J Occup Environ Med 1998; 40: 136-143.
12. Maschka DA, Buman NM, McGray PB, et al. *A classification scheme for paradoxical vocal cord motion*. Laryngoscope 1997; 107: 1429-1435.
13. Patel NJ, Jorgensen C, Kuhn J, Merati AL. *Concurrent laryngeal abnormalities in patients with paradoxical vocal fold dysfunction*. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 686-689.
14. Charney EB, Rorke LD, Sutton LN, Schut L. *Management of Chiari II complications in infants with meningomyelocele*. J Pediatrics 1987; 111: 364-371.
15. Holinger PC, Holinger LD, Reichert TJ, Holinger PH. *Respiratory obstruction and apnea in infants with bilateral cord paralysis, meningomyelocele, hydrocephalus, and Arnold-Chiari malformation*. J Pediatr 1978; 92: 368-373.
16. Brugman SM, Simons SK. *Vocal cord dysfunction in the athlete. Don't mistake it for asthma*. Phys Sport Med 1998; 11: 1-5.
17. Pichenic AE. *Functional laryngeal obstruction relieved by panting*. Chest 1991; 100: 1465-1467.
18. Patterson DL, O'Connell EJ. *Vocal cord dysfunction: what have we learned in 150 years?* Insights Allergy 1994; 9: 1-12.
19. Gallivan GJ, Hoffman L, Gallivan KH. *Episodic paroxysmal laryngospasm: voice and pulmonary function assessment and management*. J Voice 1996; 10: 93-105.
20. Grillone GA, Blitzer A, Brin MF, Annino DJ. *Treatment of adductor laryngeal breathing dystonia with botulinum toxin type A*. Laryngoscope 1994; 104: 30-33.
21. Selner JC, Staudenmayer H, Koepke JW, et al. *Vocal cord dysfunction: the importance of psychologic factors and provocation challenge testing*. J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 726-733.

Congressi

Congresses

LUGLIO 2007

Pediatri e Pediatrie a confronto - Giornate Ioniche di Aggiornamento

Rossano Calabro (CS) 2 - 6 luglio 2007

Segreteria organizzativa:

Idea Congress

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

63° Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria

Pisa 26 - 29 settembre 2007

Segreteria organizzativa:

Doc Congress S.r.l.

Tel. 02.244491

Fax 02.24449299

E-mail: sip2007@doc-congress.com

SETTEMBRE 2007

Congresso Nazionale FIMP

Bologna 13 - 15 settembre 2007

Segreteria organizzativa:

iDea Congress S.r.l.

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

ERS Annual Congress 2007

Stoccolma 15 - 19 settembre 2007

Segreteria organizzativa:

IPCAA - Italy Association

c/o Drssa Annalisa Ramazzotti

Tel/Fax: +39 039 212 1693

www.ipcaa.it

DICEMBRE 2007

XXXIX Congresso Nazionale AIPO

(Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri)

VIII Congresso Nazionale UIP

(Unione Italiana per la Pneumologia)

Firenze 4 - 7 dicembre 2007

Segreteria organizzativa:

iDea Congress

Tel. +39 06.36381573

Fax +39 06.36307682

Domanda di ammissione per nuovi Soci

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

DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale		Cellulare	e-mail
Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea			
Specializzazioni			
Altri titoli			

CATEGORIA

☐ Universitario
 ☐ Ospedaliero
 ☐ Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

☐ Professore Ordinario
 ☐ Professore Associato
 ☐ Ricercatore
 ☐ Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

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

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

Data	Firma del Richiedente
Soci presentatori (cognome e nome)	Firma
1)	
2)	

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

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano

c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria Conto Milano**

È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 80,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

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



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

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

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

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

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME GENERALI

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

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 2.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

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

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

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

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

Prof. Eugenio Baraldi
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani 3
35128 Padova
baraldi@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00

25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00

25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale

- per 75 copie, sconto del 10% sul totale

- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

ABBONAMENTI

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

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

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

Primula Multimedia S.r.l.
Via G. Ravizza, 22/b
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Gli inquinanti outdoor e indoor: quali è importante conoscere?

1 S. La Grutta, et al.

L'inquinamento atmosferico e l'infiammazione delle vie aeree: cosa si può "misurare"?

2 R. Pistelli, et al.

Esposizione a PM10 e riacutizzazioni dell'asma: i tipi di studio e le evidenze

3 E. Romeo, et al.

Inquinamento atmosferico e declino della funzionalità polmonare: un effetto anche a lungo termine?

4 F. Rusconi, et al.

Inquinamento atmosferico: vi è un'interazione con allergeni ambientali?

5 G. Berti, et al.

Le muffe: quali e perché possono essere dannose per la salute respiratoria?

6 F. Bruni, et al.

Cani e gatti: "amici" o "nemici" per lo sviluppo dell'asma?

7 E. Lombardi, et al.

L'ambiente condiziona la salute respiratoria dei bambini immigrati?

8 E. Migliore, et al.

L'alimentazione e l'asma: quali i fattori clinicamente rilevanti?

9 G. Corbo, et al.

Esposizione a fumo e fumo attivo: problema attuale

10 E. Chellini, et al.

Progetti per la salute respiratoria

11 M. G. Petronio, et al.



Comprese

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Xyzal 5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di levocetirizina dicloridrato. Eccipienti: 63,50 mg lattosio monoidrato/compressa. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA. Compressa rivestita con film. Compressa rivestita con film di colore da bianco a biancastro, ovale, con un logo ad Y su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE.

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione. Le compresse devono essere assunte per via orale e deglutite intere con l'ausilio di un liquido. Possono essere assunte con o senza cibo. Si raccomanda di assumere la dose giornaliera in una singola somministrazione. *Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età:* La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (1 compressa). *Anziani:* È opportuno un adattamento del dosaggio nei pazienti anziani con compromissione renale da moderata a grave (si veda "Pazienti con compromissione renale" sotto). *Bambini tra sei e dodici anni di età:* La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (1 compressa). Per bambini di età inferiore a sei anni non è possibile, con l'attuale formulazione in compresse, un adattamento del dosaggio. *Pazienti con compromissione renale:* La frequenza dei dosaggi deve essere personalizzata in base alla funzionalità renale. Per adattare il dosaggio si faccia riferimento alla tabella che segue. Per utilizzare la tabella occorre fare riferimento al valore di clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espresso in ml/min. Il valore CL_{cr} (ml/min) può essere ricavato a partire dal livello di creatinina sierica (mg/dl) in base alla seguente formula:

$$\frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ per donne})$$

Adattamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dose e frequenza
Normale	≥ 80	1 compressa una volta al giorno
Lieve	50 – 79	1 compressa una volta al giorno

Moderata	30 – 49	1 compressa una volta ogni 2 giorni
Severa	< 30	1 compressa una volta ogni 3 giorni
Malattia renale allo stadio terminale - Pazienti dializzati	< 10	Controindicato

Pazienti con compromissione epatica: Non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti affetti da sola compromissione epatica. Nel caso di pazienti con compromissione epatica e renale, si raccomanda di adattare il dosaggio (si veda "Pazienti con compromissione renale" sopra). *Durata del trattamento:* La durata del trattamento dipende dal tipo, dalla durata e dall'andamento dei disturbi. Per la febbre da fieno, sono sufficienti 3-6 settimane, e, in caso di esposizione di breve durata al polline, è in genere sufficiente anche una sola settimana. Attualmente sono disponibili, per levocetirizina in compresse rivestite da 5 mg, dati clinici relativi al trattamento per 6 mesi. Sono comunque disponibili dati clinici relativi al trattamento con il racemo: fino ad un anno in pazienti con orticaria cronica e rinite allergica cronica e fino a 18 mesi in pazienti affetti da prurito associato a dermatite atopica.

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità alla levocetirizina, agli altri derivati della piperazina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Levocetirizina è controindicata in pazienti con compromissione renale grave, con valore di clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Non si consiglia l'utilizzo di Xyzal nei bambini con età inferiore a sei anni, dal momento che le attuali compresse rivestite non consentono l'adattamento del dosaggio. Si raccomanda cautela nell'assunzione di alcol (si veda "Interazioni"). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (inclusi studi con induttori del CYP3A4); studi effettuati con il racemo cetirizina avevano dimostrato l'assenza di interazioni avverse, rilevanti dal punto di vista clinico (con pseudoefedrina, cimetidina, ketocanazolo, eritromicina, azitromicina, glipizide e diazepam). In uno studio a dosi ripetute con teofillina (400 mg una volta al giorno), è stata osservata una lieve diminuzione (16%) nella clearance della cetirizina, mentre la disponibilità di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione di cetirizina. La presenza di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di levocetirizina, anche se ne diminuisce la velocità. In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina o levocetirizina e alcol

o altri depressori del SNC può causare l'insorgenza di effetti a carico del sistema nervoso centrale, sebbene sia stato dimostrato che il racemo cetirizina non potenzia gli effetti dell'alcol.

4.6 Gravidanza e allattamento. Per levocetirizina non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte al trattamento. Studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Si deve usare cautela nel prescrivere il trattamento a donne in gravidanza o nel periodo di allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Studi clinici comparativi non hanno rilevato alcuna evidenza che levocetirizina, alla dose raccomandata, riduca il grado di vigilanza, la capacità di reazione o la capacità di guidare. Tuttavia, alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, affaticamento ed astenia durante la terapia con levocetirizina. Perciò i pazienti che devono guidare, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari devono tenere presente la risposta individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati. Durante gli studi clinici, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa, rispetto all'11,3% riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Nel 91,6% dei casi, le reazioni avverse erano da lievi a moderate. Negli studi clinici, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli effetti indesiderati è risultata dell'1,0% (9/935) con 5 mg di levocetirizina e dell'1,8% (14/771) con placebo. Gli studi clinici con levocetirizina hanno coinvolto 935 soggetti esposti al farmaco alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse riscontrata in percentuale uguale o superiore all'1% (comuni: >1/100, <1/10) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termine standard (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalea	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonnolenza	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Secchezza delle fauci	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Affaticamento	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Sono state osservate altre reazioni avverse non comuni (non comuni: >1/1000, <1/100) quali astenia e dolori addominali. L'incidenza di reazioni avverse di tipo sedativo, quali sonnolenza, affaticamento ed astenia è risultata complessivamente più frequente (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%). In aggiunta alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici e sopra elencate, nell'esperienza post marketing sono stati riportati casi molto rari di reazioni avverse al farmaco, riportate di seguito. - Patologie cardiache: palpitazioni. - Patologie dell'occhio: disturbi visivi. - Patologie epatobiliari: epati-

te. - Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità inclusa anafilassi. - Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea. - Patologie gastrointestinali: nausea. - Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: edema angioneurotico, prurito, rash, orticaria. - Esami diagnostici: aumento ponderale, test della funzionalità epatica alterati.

4.9 Sovradosaggio. a) *Sintomi.* Sintomi di sovradosaggio possono comprendere sonnolenza negli adulti ed inizialmente agitazione ed irrequietezza, seguita da sonnolenza, nei bambini. b) *Trattamento del sovradosaggio.* Non è noto un antidoto specifico alla levocetirizina. In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. La lavanda gastrica deve essere presa in considerazione nel caso in cui sia passato poco tempo dall'ingestione. L'emodialisi non risulta efficace per eliminare la levocetirizina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.

5.1 Proprietà farmacodinamiche. *Categoria farmacoterapeutica:* antiistaminici per uso sistemico, derivato piperazinico, codice ATC: R06A E09. Levocetirizina, l'enantiomero (R) della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H_1 periferici. Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H_1 umani ($K_i = 3,2$ nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina ($K_i = 6,3$ nmol/l). Levocetirizina si dissocia dai recettori H_1 con una emivita di 115 ± 38 min. Gli studi di farmacodinamica condotti nel volontario sano hanno dimostrato che levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina a livello cutaneo e nasale, ma con un dosaggio dimezzato. Studi in vitro (tecniche delle camere di Boyden e degli strati di cellule) mostrano che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia nel derma sia nel tessuto polmonare. In uno studio sperimentale di farmacodinamica in vivo (tecnica della "skin chamber") in 14 pazienti adulti, durante le prime 6 ore della reazione indotta da polline, sono stati evidenziati tre effetti inibitori principali di levocetirizina 5 mg in confronto con placebo: inibizione del rilascio di VCAM-1, modulazione della permeabilità vascolare e riduzione del reclutamento di eosinofili. L'efficacia e la sicurezza di levocetirizina sono state dimostrate in parecchi studi clinici, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su pazienti adulti affetti da rinite allergica stagionale o rinite allergica perenne. Uno studio clinico della durata di 6 mesi, che ha coinvolto 551 pazienti adulti (comprendente 276 pazienti trattati con levocetirizina) affetti da rinite allergica persistente (sintomi presenti 4 giorni alla settimana per almeno 4 settimane consecutive) e sensibilizzati agli acari della polvere di casa ed al polline delle graminacee, ha dimostrato che levocetirizina 5 mg è risultata significativamente più potente dal punto di vista clinico e statistico rispetto al placebo nel miglioramento del punteggio totale dei sintomi della rinite allergica nel corso dell'intera durata dello studio, senza alcuna tachifilassi. Durante l'intera durata dello studio, levocetirizina ha migliorato significativamente la qualità di vita dei pazienti. *Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:* 5

mg di levocetirizina provocano un grado di inibizione del pomfo e dell'arrossamento indotto da istamina simile a 10 mg di cetirizina. Come per la cetirizina, l'azione sulle reazioni cutanee indotte dall'istamina non era correlata con le concentrazioni plasmatiche. L'analisi dell'ECG non ha evidenziato effetti degni di nota di levocetirizina sull'intervallo QT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. La farmacocinetica di levocetirizina è lineare con la dose e indipendente dal tempo, con una bassa variabilità tra soggetti. Il profilo farmacocinetico è lo stesso quando dato come singolo enantiomero o come cetirizina. Durante i processi di assorbimento ed eliminazione non si manifesta inversione chirale. **Assorbimento.** Levocetirizina somministrata per via orale viene assorbita in modo rapido ed esteso. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto 0,9 ore dopo la somministrazione. Dopo due giorni di trattamento si raggiungono i livelli di steady state. A seguito di somministrazione singola o ripetuta di 5 mg u.i.d., mediamente si raggiungono picchi di concentrazione di 270 ng/ml e 308 ng/ml rispettivamente. Il grado di assorbimento non dipende dalla dose e non viene modificato dall'assunzione di cibo, ma la concentrazione del picco è ridotta e ritardata. **Distribuzione.** Non sono disponibili dati di distribuzione tissutale nell'uomo o riguardanti il passaggio di levocetirizina attraverso la barriera emato-encefalica. Nei ratti e nei cani, i più elevati livelli tissutali sono stati trovati nel fegato e nei reni, i più bassi a livello del SNC. Levocetirizina risulta legata alle proteine plasmatiche nella percentuale del 90%. La distribuzione di levocetirizina è limitata, come indicato dal volume di distribuzione che risulta di 0,4 l/kg. **Biotrasformazione.** Nell'uomo l'entità del metabolismo di levocetirizina è inferiore al 14% della dose; pertanto si ritiene che siano trascurabili le differenze che possono manifestarsi in seguito a polimorfismo genetico o alla concomitante assunzione di inibitori enzimatici. Le vie metaboliche comprendono l'ossidazione aromatica, la N- e O- dealchilazione e la coniugazione con taurina. Le vie dealchilative sono mediate principalmente dal CYP 3A4, mentre per l'ossidazione aromatica entrano in gioco varie e/o non identificate isoforme di CYP. Levocetirizina non modifica l'attività degli isoenzimi CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni di molto superiori alla massima concentrazione che si raggiunge nel plasma dopo una somministrazione orale di 5 mg. Pertanto lo scarso metabolismo e l'assenza di potenziale inibitorio sul metabolismo, rendono improbabile l'interazione di levocetirizina con altre sostanze, o viceversa. **Eliminazione.** L'emivita plasmatica negli adulti è risultata di $7,9 \pm 1,9$ ore. Il valore medio della clearance corporea totale apparente è risultato di 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale della levocetirizina e dei metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell'85,4% della dose somministrata. L'escrezione per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. **Compromissione renale.** La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clea-

rance della creatinina. Pertanto si raccomanda di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina, in base alla clearance della creatinina, nei pazienti con compromissione renale di grado moderato o severo. Nei soggetti con anuria da malattia renale allo stadio terminale, la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina eliminata durante un ciclo standard di emodialisi di 4 ore, è risultata inferiore al 10%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.

6.1 Elenco degli eccipienti. *Nucleo:* cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, magnesio stearato. *Rivestimento:* Opadry® Y-1-7000 composto da: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol 400.

6.2 Incompatibilità. Non pertinente.

6.3 Periodo di validità. Tre anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. Blister di alluminio - OPA/Alluminio/PVC. Confezione da 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento. Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. UCB Pharma S.p.A.-Via Praglia 15 -10044 Pianezza (TO) Italia.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

Confezione da 4 compresse - A.I.C. 035666015/M; Confezione da 7 compresse - A.I.C. 035666027/M; Confezione da 10 compresse - A.I.C. 035666039/M; Confezione da 2 X 10 compresse - A.I.C. 035666041/M; Confezione da 10 X 10 compresse - A.I.C. 035666054/M; Confezione da 14 compresse - A.I.C. 035666066/M; Confezione da 15 compresse - A.I.C. 035666078/M; Confezione da 20 compresse - A.I.C. 035666080/M; Confezione da 21 compresse - A.I.C. 035666092/M; Confezione da 28 compresse - A.I.C. 035666104/M; Confezione da 30 compresse - A.I.C. 035666116/M; Confezione da 40 compresse - A.I.C. 035666128/M; Confezione da 50 compresse - A.I.C. 035666130/M; Confezione da 60 compresse - A.I.C. 035666142/M; Confezione da 70 compresse - A.I.C. 035666155/M; Confezione da 90 compresse - A.I.C. 035666167/M; Confezione da 100 compresse - A.I.C. 035666179/M.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. 27 Maggio 2003. Rinnovo. Febbraio 2006.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO. 20 Febbraio 2007

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.

Xyzal 5 mg/ml gocce orali, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

Ogni ml (il quale è equivalente a 20 gocce), contiene 5 mg di levocetirizina dicloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Gocce orali, soluzione. Liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE.

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione. Le gocce devono essere versate in un cucchiaino oppure diluite in acqua ed assunte per via orale. Se si usa la diluizione, si deve considerare, specialmente per la somministrazione nei bambini, che il volume di acqua al quale si aggiungono le gocce, deve essere proporzionato alla quantità di acqua che il paziente è in grado di ingerire. La soluzione diluita deve essere assunta immediatamente. Quando si contano le gocce, il flacone deve essere tenuto verticalmente (capovolto). Nel caso il flusso delle gocce si interrompa, se non ne è stata erogata la corretta quantità, riportare il flacone in posizione verticale all'insù, quindi capovolgerlo nuovamente e continuare a contare le gocce. Le gocce possono essere assunte con o senza cibo. *Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni:* La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (20 gocce). *Anziani:* È opportuna una riduzione del dosaggio nei pazienti anziani con insufficienza renale da moderata a grave (si veda "Pazienti con insufficienza renale" più sotto). *Bambini tra sei e dodici anni di età:* la dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (20 gocce). *Bambini tra due e sei anni di età:* la dose giornaliera raccomandata è di 2,5 mg da suddividere in due somministrazioni da 1,25 mg (5 gocce due volte al giorno). *Pazienti adulti con insufficienza renale:* la frequenza dei dosaggi deve essere individualizzata in base alla funzionalità renale. Per adattare il dosaggio si faccia riferimento alla tabella che segue. Per utilizzare la tabella occorre fare riferimento al valore di clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espresso in ml/min. Il valore CL_{cr} (ml/min) può essere ricavato a partire dal livello di creatinina sierica (mg/dl) in base alla seguente formula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ per donne})$$

Adattamento del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dose e frequenza
Normale	≥ 80	5 mg una volta al giorno
Lieve	50 – 79	5 mg una volta al giorno
Moderata	30 – 49	5 mg una volta ogni 2 giorni
Severa	< 30	5 mg una volta ogni 3 giorni
Malattia renale allo stadio terminale -Pazienti dializzati	< 10	Controindicato

Nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale e il peso corporeo del paziente. *Pazienti con insufficienza epatica:* non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti affetti da sola insufficienza epatica. Nel caso di pazienti con insufficienza epatica e renale, è necessario adattare il dosaggio (si veda "Pazienti con insufficienza renale" più sopra). *Durata del trattamento:* la durata del trattamento dipende dal tipo, dalla durata e dall'andamento dei disturbi. Per la febbre da fieno, sono sufficienti 3-6 settimane, e, in caso di esposizione di breve durata al polline, è in genere sufficiente anche una sola settimana. Attualmente sono disponibili, per levocetirizina in compresse rivestite da 5 mg, dati clinici relativi al trattamento fino a 6 mesi. Sono disponibili dati clinici relativi al trattamento con il racemo: fino ad un anno in pazienti con orticaria cronica e rinite allergica cronica e fino a 18 mesi in pazienti affetti da prurito associato a dermatite atopica.

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità alla levocetirizina, ad un qualunque derivato piperazinic, al metile paraidrossibenzoato, al propile paraidrossibenzoato o ad uno dei costituenti della formulazione. Insufficienza renale grave, con valore di clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. Si raccomanda cautela nell'assunzione di alcol (si veda "Interazioni"). Il metile paraidrossibenzoato ed il propile paraidrossibenzoato contenuti nelle gocce orali potrebbero causare reazioni allergiche (anche ritardate). La somministrazione di levocetirizina in neonati e bambini al di sotto dei due anni di età non è raccomandata a causa dell'assenza di dati su questa popolazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (inclusi studi con induttori del CYP3A4); studi effettuati con il racemo cetirizina avevano dimostrato l'assenza di interazioni avverse rilevanti dal punto di vista clinico (con pseudoefedrina, cimetidina, ketocanazolo, eritromicina, azitromicina, glipizide e diazepam). In uno studio a dosi ripetute con teofillina (400 mg una volta al giorno), è stata osservata una lieve diminuzione

nella clearance della cetirizina (16%), mentre la disponibilità di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione di cetirizina. La presenza di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di levocetirizina, anche se ne diminuisce la velocità. In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina o levocetirizina e alcol o altri depressori del SNC può causare l'insorgenza di effetti a carico del sistema nervoso centrale, sebbene sia stato dimostrato che il racemo cetirizina non potenzia gli effetti dell'alcol.

4.6 Gravidanza e allattamento. Per levocetirizina non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte al trattamento. Studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Si deve usare cautela nel prescrivere a donne in gravidanza o durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Nel corso di studi clinici comparativi non sono emersi dati che dimostrino che levocetirizina, alla dose raccomandata, riduca il grado di vigilanza, la capacità di reazione o la capacità di guidare. Tuttavia alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, affaticamento ed astenia durante la terapia con levocetirizina. Perciò i pazienti che devono guidare, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari, devono tenere presente la risposta individuale al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati. Durante gli studi di attività terapeutica, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa, rispetto all'11,3% riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Nel 91,6% dei casi, le reazioni avverse erano lievi o moderate. Negli studi clinici, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli effetti indesiderati è risultata dell'1,0% (9/935) con 5 mg di levocetirizina e dell'1,8% (14/771) con placebo. Gli studi clinici terapeutici con levocetirizina hanno coinvolto 935 soggetti esposti al farmaco alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse riscontrata in questi pazienti con percentuale uguale o superiore all'1% (comuni: >1/100, <1/10) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termine standard (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalea	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonnolenza	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Secchezza delle fauci	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Affaticamento	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Sono state osservate altre reazioni avverse non comuni (non comuni: >1/1000, <1/100) quali astenia e dolori addominali. L'incidenza di reazioni avverse di tipo sedativo, quali sonnolenza, affaticamento ed astenia è risultata complessivamente più frequente (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%). Il metile paraidrossibenzoato ed il

propile paraidrossibenzoato potrebbero causare reazioni allergiche, anche ritardate. In aggiunta alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici e sopra elencate, nell'esperienza post marketing sono stati riportati casi molto rari di reazioni avverse al farmaco, riportate di seguito.

- Alterazioni del sistema immunitario: ipersensibilità inclusa anafilassi.
- Alterazioni dell'apparato respiratorio del torace e del mediastino: dispnea.
- Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: nausea.
- Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: edema angioneurotico, prurito, rash, orticaria.
- Indagini diagnostiche: aumento ponderale.

4.9 Sovradosaggio a) *Sintomi.* Sintomi di sovradosaggio possono comprendere sonnolenza negli adulti ed inizialmente agitazione ed irrequietezza, seguita da sonnolenza nei bambini. b) *Trattamento del sovradosaggio.* Non è noto un antidoto specifico alla levocetirizina. In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. La lavanda gastrica deve essere presa in considerazione nel caso in cui sia passato poco tempo dall'ingestione. L'emodialisi non risulta efficace per eliminare la levocetirizina.

5. Proprietà farmacologiche.

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Gruppo farmacoterapeutico: antiistaminici per uso sistemico, derivato piperazinico, codice ATC: R06A E09 Levocetirizina, l'enantiomero (R) della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H_1 periferici. Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H_1 umani ($K_i = 3,2$ nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina ($K_i = 6,3$ nmol/l). Levocetirizina si dissocia dai recettori H_1 con una emivita di 115 ± 38 min. Gli studi di farmacodinamica condotti nel volontario sano hanno dimostrato che levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina a livello cutaneo e nasale, ma con un dosaggio dimezzato. Studi in vitro (tecniche delle camere di Boyden e degli strati cellulari) mostrano che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia nel derma sia nel tessuto polmonare. In uno studio sperimentale di farmacodinamica in vivo (tecnica della "skin chamber") in 14 pazienti adulti, durante le prime 6 ore della reazione indotta da polline, sono stati evidenziati tre effetti inibitori principali di levocetirizina 5 mg in confronto con placebo: inibizione del rilascio di VCAM-1, modulazione della permeabilità vascolare e riduzione del reclutamento di eosinofili. L'efficacia e la sicurezza di levocetirizina sono state dimostrate in numerosi studi clinici, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su pazienti affetti da rinite allergica stagionale o rinite allergica perenne. Uno studio clinico della durata di 6 mesi, che ha coinvolto 551 pazienti (comprendente 276 pazienti trattati con levocetirizina) affetti da rinite allergica persistente (sintomi presenti 4 giorni alla settimana per almeno 4 settimane consecutive) e sensibilizzati agli acari della polvere di casa ed al polline delle graminacee, ha dimostrato che levocetirizina 5 mg è risultata signifi-