



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 3, n. 9

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

Uso degli steroidi nelle malattie respiratorie

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Ruolo degli steroidi topici nasali <
nel trattamento della rinite allergica del bambino

Terapia steroidea nella <
laringite ipoglottica o "croup"

Gli steroidi inalatori nella terapia della <
bronchiolite e del wheezing ricorrente
nel bambino piccolo

L'asma nel bambino: <
dalla diagnosi alla terapia

La terapia steroidea nell'asma acuto <

Terapia steroidea nell'asma <
in fase intercritica

INDICE

SUMMARY

Editoriale	1
<i>View point</i>	
Ruolo degli steroidi topici nasali nel trattamento della rinite allergica del bambino	2
<i>Role of intranasal corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis</i>	
<i>Gian Luigi Marseglia, Cristina Scaramuzza, Laura Beduschi, Antonio Ricci</i>	
Terapia steroidea nella laringite ipoglottica o "croup"	12
<i>Steroid treatment of laryngotracheitis (croup)</i>	
<i>Paola Sarnelli, Francesca Santamaria</i>	
Gli steroidi inalatori nella terapia della bronchiolite e del wheezing ricorrente nel bambino piccolo	19
<i>Inhaled steroids in infants and young children with bronchiolitis and recurrent wheezing</i>	
<i>Maria Francesca Patria, Michela Fusi, Franca Rusconi</i>	
L'asma nel bambino: dalla diagnosi alla terapia	25
<i>Asthma in children: from diagnosis to therapy</i>	
<i>Cristina Panizzolo, Angelo Barbato</i>	
La terapia steroidea nell'asma acuto	36
<i>Steroid treatment in acute asthma</i>	
<i>Fernando Maria de Benedictis, Rolando Gagliardini, Fabrizio Franceschini, David Selvaggio</i>	
Terapia steroidea nell'asma in fase intercritica	45
<i>Inhaled corticosteroids in the long-term treatment of asthmatic children</i>	
<i>Alberto Sabbion, Attilio L. Boner</i>	
Congressi	60
<i>Congresses</i>	
7° Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili	62
Sommario Volume 2	64
<i>Volume n° 2 Summary</i>	
Indice degli AA	66
<i>AA Index</i>	
Indice delle parole chiave	68
<i>Key words Index</i>	
Scheda per domanda di ammissione alla SIMRI	71

Pneumologia Pediatria

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

Volume 3, n. 9 - Marzo 2003

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

Barbato Angelo (Padova)

Codirettore scientifico

Baldini Giuliano (Pisa)

Segreteria scientifica

Panizzolo Cristina (Padova)

Comitato editoriale

Baraldi Eugenio (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Boner Attilio (Verona)

Capra Lucetta (Ferrara)

Chiamenti Gianpietro (Verona)

Corrias Adriano (Cagliari)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Fiocchi Alessandro (Milano)

Indinnimeo Luciana (Roma)

La Rosa Mario (Catania)

Leonardi Salvatore (Catania)

Longo Giorgio (Trieste)

Mappa Luigi (Bari)

Midulla Fabio (Roma)

Miraglia Del Giudice Michele (Napoli)

Pifferi Massimo (Pisa)

Pajno Giovanni (Messina)

Pelosi Umberto (Cagliari)

Rossi Giovanni (Genova)

Rusconi Franca (Milano)

Villa Maria Pia (Roma)

Villani Alberto (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo di Educazione

coord. Guarnaccia Sebastiano (Brescia)

Gruppo Endoscopia Bronchiale

coord. Forenza Nicola (Perugia)

Gruppo Fisiopatologia Respiratoria

coord. Cutrera Renato (Roma)

Gruppo di Riabilitazione Respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Sindrome Apnea Ostruttiva

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Direttore responsabile

Barbato Angelo (Padova)

© Copyright 2003 by Primula Multimedia S.r.L.

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

Tel. 050 877057; fax 050 877910

e-mail: info@primulaedizioni.it

Redazione

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Gli steroidi per inalazione somministrati per via orale o parenterale rappresentano il cardine della terapia per molte malattie infiammatorie acute e persistenti nel bambino. Dati i loro molteplici effetti collaterali sono state sintetizzate sempre nuove molecole, anche per la cura delle malattie dell'apparato respiratorio, per ridurre al minimo gli aspetti negativi ad essi legati ed esaltarne l'effetto antinfiammatorio. In questo numero della Rivista, si è voluto dare un aggiornamento sulle più comuni formulazioni degli steroidi usati nelle malattie delle vie aeree superiori ed inferiori e sulle loro più recenti associazioni.

Questo volume della Rivista non vuole certo incoraggiare e/o incrementare l'uso degli steroidi nelle malattie respiratorie infantili, ma ricordarne un utilizzo razionale e a dosi adeguate, tenendo sempre ben presente che non sappiamo ancora quale effetto essi abbiano a lungo termine sull'organo bersaglio quando sono somministrati per via inalatoria (1).

Angelo Barbato

e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Ruolo degli steroidi topici nasali nel trattamento della rinite allergica del bambino

Role of intranasal corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis

Parole chiave: rinite allergica, corticosteroidi intranasali, rinosinusite, asma, asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Key words: allergic rhinitis, intranasal corticosteroids, rhinosinusitis, asthma, hypothalamic pituitary adrenal axis

Riassunto. La rinite allergica è una patologia frequente in età pediatrica e la sua prevalenza è in aumento. La rinite allergica può incidere significativamente sulla qualità della vita dei bambini e dei loro genitori. Inoltre dato che spesso si complica con rinosinusite ed otite media effusiva e può coesistere con l'asma bronchiale, l'inquadramento clinico e l'impostazione di una terapia adeguata e corretta deve tenere in conto queste potenziali eventualità cliniche.

Pertanto la rinite allergica del bambino è una patologia da non sottovalutare; trattandosi di una malattia cronica il trattamento va adattato caso per caso e deve tenere in conto la compliance da parte del paziente, i costi economici e i potenziali effetti collaterali.

I corticosteroidi intranasali sono farmaci notevolmente efficaci nel controllo della flogosi allergica con un'attività superiore agli anti-istaminici ed ai cromoni. Le nuove molecole agiscono selettivamente a livello della mucosa nasale e il rischio di effetti collaterali sistemici è trascurabile. Nel presente lavoro verrà commentato, sulla base dell'analisi della letteratura più accreditata, il ruolo degli steroidi nasali nel trattamento della rinite allergica nel bambino e delle patologie associate.

Summary. Allergic rhinitis is a common childhood disease with increasing prevalence. The symptoms of allergic rhinitis can have profound effects on the quality of life; moreover, the presence of comorbid conditions such as asthma, rhinosinusitis, and otitis media with effusion can complicate both the clinical presentation and the treatment of allergic rhinitis. Thus allergic rhinitis should be considered an important condition for which appropriate treatment is necessary to improve quality of life in a cost-effective manner. Because allergic rhinitis is a chronic condition often requiring long-term treatment, attention must be paid to issues such as safety, compliance and cost. One group of agents, the intranasal corticosteroids, offers significant advantages to the patient with allergic rhinitis. Intranasal corticosteroids are extremely efficacious in the treatment of allergic rhinitis exploiting an action superior to that of antihistamines or cromones and provide a topical drug delivery the actions of the drug molecules to the nasal mucosa minimizing the potential for systemic side effects. This article examines the role of the intranasal corticosteroid therapy in pediatric patients with allergic rhinitis and comorbid conditions.

Corrispondenza: Prof. Gian Luigi Marseglia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Pavia, IRCCS Policlinico "San Matteo", Piazzale Golgi, Pavia; e-mail: gl.marseglia@smatteo.pv.it

La rinite allergica è una malattia infiammatoria che consegue ad una reazione immuno-mediata di tipo IgE verso un determinato allergene nei confronti del quale il soggetto è sensibilizzato. Da un punto di vista clinico la rinite allergica è caratterizzata da uno o più dei seguenti sintomi: rinorrea, starnutazioni, prurito e ostruzione nasale; in alcuni casi è presente un consensuale interessamento della mucosa oculare configurando il quadro dell'oculo-rinite allergica. Sulla base della tipologia degli allergeni causali, la rinite allergica viene distinta in una forma stagionale e una forma perenne;

vanno poi considerate alcune forme definite "episodiche" legate all'esposizione occasionale con un determinato allergene (1-3). Recentemente è stata proposta una nuova classificazione della rinite allergica che si basa sulla durata e sull'intensità dei sintomi piuttosto che sulla stagionalità o meno dell'esposizione e pertanto i classici termini di "stagionale" e "perenne" sono stati sostituiti dai termini "intermittente" e "persistente". In analogia con la classificazione dell'asma, la rinite è poi suddivisa anche per gradi di intensità dei sintomi in "lieve", "moderata" e "severa" (Figura 1) (4).

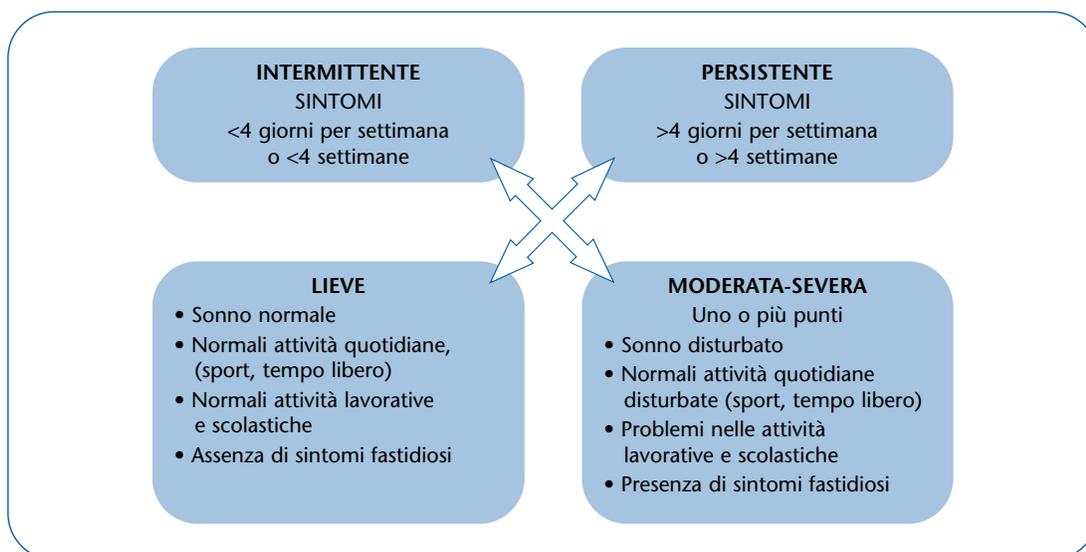


Figura 1 Classificazione della rinite allergica. Modificata da [4].

La rinite allergica è una patologia frequente, ma troppo spesso sottovalutata, anche in età pediatrica (1-4). Pur risultando, infatti, da diversi studi epidemiologici che la malattia interessa circa il 10% dei bambini al di sotto dei 14 anni e fino al 20-30% degli adolescenti e dei giovani adulti, si ritiene che questi dati siano da considerare calcolati per difetto, soprattutto per quanto riguarda le forme persistenti da allergeni perenni (5-8).

Il quadro clinico delle forme persistenti è caratterizzato sostanzialmente da sintomatologia ostruttiva ed è pertanto meno espresso e meno tipico rispetto a quello delle forme intermittenti da allergeni stagionali in cui prevale invece la componente essudativa (rinorrea, starnutazioni, frequente coinvolgimento oculare) ed in cui il rapporto causale fra incontro con l'allergene e lo sviluppo di sintomi è decisamente più evidente. La sintomatologia delle forme persistenti da allergeni perenni può quindi non indurre a consigliare l'esecuzione di accertamenti allergologici e di conseguenza ad impostare un'adeguata terapia (9, 10).

Le misure da attuare per la cura del bambino con rinite allergica sono diverse e si basano sulla prevenzione ambientale, da applicare in tutti i soggetti nell'obiettivo di evitare per quanto possibile il contatto della mucosa nasale con l'allergene o gli allergeni in causa e con eventuali fattori irritativi aspecifici, sull'impostazione di una corretta ed adeguata terapia farmacologica e, in casi selezionati, sull'immunoterapia specifica (4, 11-13). Tali misure vanno adattate ed integrate fra di loro,

caso per caso, sulla base dell'età, dell'allergene(i) causale, dell'espressività temporale e della gravità delle manifestazioni cliniche del singolo paziente (14-22).

Nel presente lavoro verrà commentato, sulla base dell'analisi della letteratura più accreditata, il ruolo degli steroidi nasali nel trattamento della rinite allergica e delle patologie associate.

Gli steroidi topici nasali

I primi tentativi di impiego di steroidi per via topica nasale vennero realizzati intorno agli anni '60 utilizzando idrocortisone e prednisolone in formulazione in gocce senza alcun beneficio evidente. Ulteriori tentativi, utilizzando desametasone e betametasona sempre in una formulazione in gocce, dimostrarono un ottimo effetto antinfiammatorio; ben presto però gli evidenti effetti collaterali che seguivano al marcato assorbimento sistemico di queste molecole ne limitarono l'impiego (23). A partire dagli anni '70 lo sviluppo di molecole dotate di elevata affinità per il recettore steroideo e di elevata potenza antiinfiammatoria, ma di ridotta biodisponibilità, ha reso possibile l'impiego estensivo di queste molecole, anche in età pediatrica (4, 24). Le molecole di cui oggi disponiamo, le cui caratteristiche principali sono schematizzate in *tabella 1*, consentono, infatti, di ottenere il massimo dei benefici a livello dell'organo bersaglio, e cioè la mucosa nasale, minimizzando i potenziali effetti sistemici da assorbimento.

Tabella 1 Caratteristiche principali delle molecole disponibili; *, Syntaris.

Molecola	Mometasone furoato monoidrato	Fluticasone propionato	Budesonide	Triamcinolone acetoneide	Flunisolide	Beclometasone dipropionato monoidrato
Nome commerciale (Azienda)	Nasonex (Schering-Plough) Uniclar (Essex) Rinelon (Firma)	Flixonase (GSK)	Aircort 50-100 (Italchimici) Eltair (Scharper)	Nasacort (Aventis)	Lunis (Valeas) Syntaris (recordati)	Becotide nasale (Lusofarmaco)
Formulazioni	Spray nasale, sospensione acquosa	Spray nasale, sospensione acquosa	Spray nasale, sospensione acquosa	Spray nasale, sospensione acquosa	Spray nasale, sospensione acquosa	Polvere micro-cristallina per aerosol dosato
Numero di erogazioni e confezioni	140 erogazioni; 60 erogazioni	120 erogazioni; 150 erogazioni	100 erogazioni	120 erogazioni	200 erogazioni (5 mg/14 ml)	200 erogazioni
Microg per erogazione	50 mcg	50 mcg	100 mcg 50 mcg	55 mcg	25 mcg	50 mcg
Comparsa	7-11 ore	12 ore in alcuni soggetti	Da 24 ore a 2-3 giorni	Da 24 ore a 3-4 giorni	1-3 giorni	3 giorni
Età	Da 6 anni; Da 2 anni in USA (approvazione FDA)	Da 4 anni	Da 6 anni	Da 6 anni	Da 5 anni	Da 6 anni
Indicazioni						
Rinite allergica stagionale	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Rinite allergica perenne	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Rinite non allergica	No	Sì	Sì	No	No	Sì
Profilassi della rinite allergica	Sì da 2-4 settimane prima della stagione pollinica	Sì	No	No	Sì	Sì
Poliposi	No	No	Sì	No	No	No

Emivita plasmatica	5-8 ore	7-8 ore	?	3,1 ore	1-2 ore	30 minuti
Somministrazioni/die	1 volta/die	1-2 volte/die	1-2 volte/die (2 volte/die per poliposi)	1 volta/die	2-3 volte/die	2-4 volte/die
Dosaggio terapia rinite: >12 anni	200 mcg/die; 2 spray/narice (attacco); 1 spray/narice (mantenimento)	200 mcg/die; 2 spray/narice 1 volta/die (oppure 1 spray/narice 2 volte/die)	400 mcg/die; 2 spray/narice 1 volta/die	220 mcg/die; 2 spray/narice (attacco); 1 spray/narice (mantenimento)	200-300 mcg/die; 2 spray/narice 2-3 volte/die	400 mcg/die; 2 spray/narice 2 volte/die (oppure 1 spray/narice 3-4 volte/die)
<12 anni	100 mcg/die; 1 spray/narice	200 mcg/die; 1 spray/narice 1-2 volte/die	400 mcg/die; 2 spray/narice 1 volta/die	110 mcg/die; 1 spray/narice	150 mcg/die; 1 spray/narice 3 volte/die	Non specificato
Dose/die massima	400 mcg	400 mcg	Non nota	220 mcg	300 mcg (adulto), 150 mg (bambino)	400 mcg (adulto)
Eccipienti						
Benzalconio cloruro	Glicerolo	Glucosio	Vari	Glucosio	Sorbitolo*	Glicerolo
Alcool fenilettilico	Sì	Sì	No	Sì	Sì*	Sì
Acido cloridrico	No	No	No	No	No	No
E.I. più frequenti	Cefalea, Epistassi, Faringite, Bruciore al naso, Irritazione del naso e ulcerazione del naso	Cefalea, Faringite, Epistassi, Secchezza/irritazione di naso/gola	Epistassi, Irritazione nasale, Starnuti, Reazioni cutanee (orticaria, rash, angioedema, dermatiti)	Cefalea, Epistassi, Tosse, Irritazione nasale, Starnutazione	Epistassi, Irritazione, Rinorrea, Ostruzione nasale, Mal di gola, Raucedine	Epistassi, Secchezza/irritazione di naso/gola, Spiacevoli alterazioni di olfatto e gusto, Glaucoma, Reazioni cutanee (orticaria, rash, angioedema, dermatiti)

Per questo motivo l'avvento dei nuovi corticosteroidi sintetici per via topica nasale ha modificato in modo sostanziale la strategia del trattamento delle riniti allergiche, dapprima negli adulti e quindi anche nei bambini (4, 25).

Come è noto, i corticosteroidi in generale e quindi anche i topici nasali sono i farmaci antinfiammatori per eccellenza e sono capaci di interferire a diversi livelli nell'ambito della complessa e articolata risposta infiammatoria allergica (4).

Numerose evidenze sperimentali e cliniche hanno infatti dimostrato che i corticosteroidi topici nasali interagiscono con i mediatori e le cellule che intervengono sia nella reazione infiammatoria precoce sia nella reazione tardiva (26). I corticosteroidi topici nasali riducono infatti il numero di cellule presentanti l'antigene e di mastocellule a livello della mucosa, inibiscono il rilascio di citochine e chemochine e sono in grado di diminuire marcatamente l'infiltrato cellulare infiammatorio attraverso meccanismi differenziati (27). Fra questi vanno menzionati la modulazione diretta sia del numero sia dell'attività funzionale dei linfociti T e degli eosinofili e la riduzione dell'espressione delle molecole di adesione leucocitaria sui vasi sanguigni (28). La molecola ICAM-1 costituisce il ligando per i recettori leucocitari LFA-1 e Mac-1 e la sua principale funzione è quella di "agganciare" i leucociti del sangue e consentirne la migrazione verso la sede del processo infiammatorio a livello della mucosa (4, 29); la riduzione del numero di molecole ICAM-1 indotta dagli steroidi limita pertanto notevolmente il processo di infiltrazione infiammatoria mucosale (4). Anche l'aumentata espressione delle molecole ICAM-1 a livello epiteliale, osservabile in corso di infiammazione allergica, viene nettamente modulata in senso inibitorio dall'azione antinfiammatoria degli steroidi (4, 29).

In corso di trattamento con steroidi nasali è stata anche dimostrata una riduzione dell'infiammazione neurogenica, verosimilmente per inibizione dell'espressione dei recettori NK1 e la modulazione in senso inibitorio della sintesi di IgE nei soggetti atopici, nonché un potente effetto anti-permeabilizzante e anti-edemigeno (4, 28-30). L'azione antinfiammatoria ad ampio raggio determinata dagli steroidi topici viene documentata in modo analitico dalla netta riduzione dell'ossido nitrico espirato che costituisce un affidabile marcatore della flogosi (31).

L'effetto antiflogistico dei corticosteroidi topici nasali si riflette principalmente, da un punto di vista clinico, sull'ostruzione nasale che è, di fatto, sostenuta e amplificata dalla flogosi stessa; indirettamente, tuttavia, gli steroidi presentano anche una discreta efficacia sui sintomi essudativi: rinorrea, prurito e starnuti (6, 14, 15). Come infatti è riportato in *tabella 2* gli steroidi sono gli unici fra i diversi farmaci impiegabili nel trattamento della rinite allergica che agiscono su tutti i sintomi della rinite. Numerosi lavori scientifici, condotti anche in pazienti pediatrici, hanno dimostrato l'efficacia dei corticosteroidi nasali topici nel trattamento sia della rinite allergica intermittente da allergeni stagionali sia nelle forme persistenti da allergeni perenni (4). L'efficacia clinica dei composti attualmente in uso è comprovata da una serie molto estesa di lavori e questo vale per ognuna delle molecole presenti sul mercato italiano (4). Sono scarsi e non conclusivi i lavori di comparazione circa l'efficacia fra le diverse molecole (4).

Una serie molto estesa di lavori e recenti meta-analisi degli studi clinici più accreditati hanno confermato la superiorità dei corticosteroidi topici utilizzati singolarmente rispetto agli antistaminici sistemici e topici e ai cromoni nel controllo di tutti i sintomi della rinite allergica (6, 25).

Per via topica nasale i corticosteroidi sono ben tollerati. Per quanto attiene agli effetti indesiderati locali è relativamente frequente la segnalazione di qualche modesta striatura di sangue nel muco all'inizio del trattamento e un certo fastidio al naso accusato da alcuni pazienti, verosimilmente riconducibile ad un effetto irritativo legato soprattutto ad un non corretto uso dell'erogatore (vedi altre). Sono stati segnalati altri effetti indesiderati locali come bruciore, secchezza o starnutazioni in seguito alla somministrazione del farmaco; si tratta, comunque, di disturbi di scarsa rilevanza clinica. Una rara complicazione, più che altro aneddotica, è la perforazione del setto nasale, riconducibile ancora una volta, con estrema verosimiglianza, ad un errato uso dell'erogatore che viene reiteratamente orientato verso il setto e non verso la parete laterale (4, 32, 33). In ogni caso è opportuno, per ottenere il massimo vantaggio dalla terapia locale e minimizzare i potenziali effetti indesiderati, istruire il paziente e chi lo gestisce sulle corrette modalità d'uso dell'erogatore, consigliando di agitare il dispositivo prima di ogni nebulizzazione per consentire un'omogenea distribuzione del

Tabella 2 Effetti dei diversi farmaci sui sintomi della rinite allergica. Da [4].

	Starnuti	Rinorrea nasale	Ostruzione nasale	Prurito oculare	Sintomi
Antistaminici H1					
orale	++	++	+	+++	++
intrasale	++	++	+	++	0
intraoculare	0	0	0	0	+++
Corticosteroidi					
intrasali	+++	+++	+++	++	++
Cromoni					
intrasali	+	+	+	+	0
intraoculari	0	0	0	0	++
Decongestionanti					
intrasali	0	0	++++	0	0
orali	0	0	+	0	0
Anti-colinergici	0	++	0	0	0
Antileucotrieni	0	+	++	0	++

principio attivo all'interno dell'erogatore stesso e quindi garantire un dosaggio costante ad ogni somministrazione del farmaco, nonché di dirigere il dispositivo verso la parete laterale del naso che oltre, come abbiamo detto, ad evitare fastidiosi traumatismi consente il deposito della molecola sui turbinati, sede principale dell'infiammazione allergica (32-33). In genere l'uso dello steroide nasale non si associa a colonizzazione della mucosa nasale da parte della *Candida albicans*, probabilmente per la rapida clearance del farmaco da parte dell'epitelio ciliato (4).

La remora circa l'uso prolungato di questi farmaci nel trattamento della rinite allergica per il potenziale rischio di effetti collaterali sistemici e in particolare ritardo della crescita e soppressione dell'asse ipofisi-ipotalamo-surrene, è stata in gran parte ridimensionata da studi clinici e sperimentali che ne hanno dimostrato una buona tollerabilità, anche in età pediatrica (34-38). Alle dosi raccomandate nessuna delle molecole riportate in tabella 1 si è dimostrata in grado di determinare modificazioni sostanziali dell'asse ipotalamo-ipofisario (4, 34-38).

Alcuni dati di recente pubblicazione hanno tuttavia dimostrato un ritardo significativo di crescita dopo uso prolungato di beclometasone (34); nessuna modificazione della crescita ai dosaggi

raccomandati è stata invece riportata in seguito all'uso prolungato di altre molecole in particolare fluticasone e mometasone (34-39). Questa dicotomia potrebbe essere verosimilmente riconducibile alla diversa attività biologica di ogni singola molecola e quindi alla specifica biodisponibilità di ognuna di esse.

Il concetto della "biodisponibilità" di un determinato farmaco, e in particolare per le molecole steroidee, assume in ambito pediatrico, dove l'obiettivo di minimizzare potenziali effetti collaterali inerenti all'assorbimento sistemico è ovviamente fondamentale, una valenza del tutto particolare soprattutto quando il trattamento deve essere prolungato nel tempo.

La quantità di steroide erogata per via nasale che si deposita sulla mucosa viene, infatti, seppure in minima parte, assorbita attraverso la mucosa stessa e raggiunge direttamente il circolo sistemico senza passare attraverso il filtro epatico; la maggior parte del farmaco somministrato per via nasale viene invece deglutita e, dopo essere stata assorbita a livello intestinale, va incontro a livello epatico a degradazione metabolica. La biodisponibilità sistemica di ogni molecola steroidea erogata per via nasale viene espressa pertanto dalla somma della quota di steroide assorbita per via nasale e della quota di steroide attivo che residua dopo la

metabolizzazione epatica (24); come schematizza in *tabella 3*, la biodisponibilità varia da molecola a molecola.

Nonostante le nuove molecole steroidee presentino un'evidente rapidità d'azione variabile dalle 6 e le 12 ore, il massimo di efficacia si ottiene dopo alcuni giorni (7-14 circa) di terapia. Ciò sottolinea comunque che non si tratta di farmaci da usare al bisogno, ma ne è consigliabile un uso continuativo da modulare sulla base delle manifestazioni cliniche. A questo proposito va sottolineato che alcune recenti evidenze cliniche e sperimentali hanno dimostrato un'efficacia persistente anche attraverso un uso ciclico degli steroidi (4). Questa modalità di somministrazione dello steroide ha ovviamente delle ripercussioni pratiche di grande interesse soprattutto in età pediatrica perché limita ulteriormente eventuali, seppure ridotti, potenziali rischi di effetti collaterali da assorbimento. La modalità di somministrazioni a cicli merita tuttavia ulteriori conferme. Nelle forme intermittenti da allergeni stagionali può essere previsto un periodo di trattamento pre-floritura con lo scopo di ridurre la reattività mucosale nel momento della massima esposizione (4, 6, 11). In tutti i casi in cui il trattamento con steroidi nasali si debba associare per controllare un'asma concomitante ad un trattamento con steroidi per via inalatoria va, comunque, posta particolare attenzione ai dosaggi e ai tempi di somministrazione al fine di evitare potenziali e rischiosi fenomeni di accumulo (37, 38).

Questo aspetto relativo agli stretti rapporti fra rinite e asma merita qualche ulteriore commento. I soggetti con rinite allergica hanno un rischio 3 volte superiore di sviluppare asma (4) e questo vale in particolare per quelli con rinite di tipo perenne (40). Analogamente può essere dimostrata nei soggetti con rinite allergica, in particolare da allergeni perenni, una maggiore reattività

bronchiale in seguito all'esposizione naturale ad allergeni oppure indotta da stimoli appropriati (metacolina, istamina, carbacolo, esercizio fisico) (41). Nei soggetti con rinite stagionale, l'aumento della reattività bronchiale segue di qualche settimana l'inizio della pollinazione e quindi dei sintomi rinitici, ma persiste anche per tempi lunghi dopo la fine di questi (42). A supporto di queste osservazioni clinico-epidemiologiche e sperimentali relative allo stretto rapporto patogenetico fra le alte e le basse vie aeree numerosi studi clinici hanno dimostrato che in soggetti affetti da rinite allergica il trattamento della rinite migliora anche l'iperreattività bronchiale e i sintomi asmatici. Su questi aspetti sono disponibili estensive revisioni della letteratura (4).

Per quanto riguarda gli steroidi nasali in particolare, uno studio condotto in pazienti con rinite allergica stagionale ha dimostrato che la somministrazione di fluticasone propionato per via intranasale attenua significativamente l'aumento della reattività bronchiale alla metacolina che si manifesta nella stagione di esposizione ai pollini (43). In particolare, come si osserva nella *figura 2*, nel gruppo placebo l'esposizione ai pollini stagionali provoca un'importante diminuzione della quantità di metacolina necessaria per indurre bronco-costrizione, mentre nel gruppo trattato con fluticasone propionato per via intranasale i valori di base della metacolina non sono significativamente modificati rispetto ai valori misurati prima dell'esposizione ai pollini. Dati del tutto sovrapponibili circa la riduzione della sensibilità alla metacolina sono stati ottenuti anche con l'uso di beclometasone intranasale (44, 45). Un'ulteriore prova di come il trattamento delle alte vie aeree possa influenzare la funzione delle basse vie aeree emerge da uno studio di Watson (46); lo studio condotto in doppio cieco con placebo è stato condotto in pazienti pediatrici utilizzando beclometasone per 4 settimane; dopo le 4 settimane di trattamento si è osservato, oltre al miglioramento della sintomatologia rinitica, anche un parallelo e significativo miglioramento della reattività bronchiale. In uno studio di Reed non viene dimostrato alcun effetto sulla reattività bronchiale in seguito al trattamento con placebo o cromoni, mentre la flunisolide e il beclometasone somministrate per via nasale hanno dimostrato un effetto significativamente positivo sulla funzionalità respiratoria (47). Recentemente è stato pubblicato uno studio retrospettivo condotto su una vasta coorte di pazienti che ha dimostrato che in soggetti affetti da

Tabella 3 Biodisponibilità degli steroidi inalatori. Modificata da Brannan, *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 198.

Biodisponibilità sistemica	=	farmaco assorbito per via nasale	+	farmaco assorbito a livello gastroenterico
20-49%		Flunisolide		
44%		Beclometasone dipropionato		
11-34%		Budesonide		
<1%		Fluticasone propionato		
<1%		Mometasone furoato		

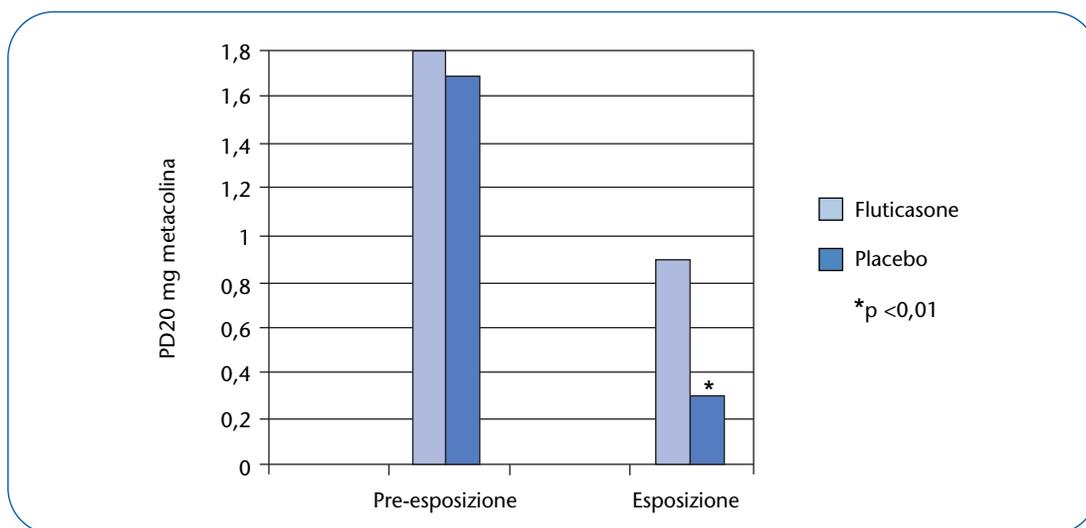


Figura 2 Valori della metacolina PD20 (mg) misurati nei pazienti trattati con fluticasone propionato intranasale o con placebo, prima e durante la stagione di esposizione ai pollini. Il valore di PD20 corrisponde alla dose di metacolina necessaria per indurre un'ostruzione bronchiale quantificabile come diminuzione del FEV₁ del 20% rispetto al basale. Quanto più basso è tale valore, tanto maggiore è il grado di reattività bronchiale. Nella stagione di esposizione ai pollini si osserva una diminuzione significativa della PD20 - metacolina nei pazienti rinitici del gruppo placebo, mentre il trattamento con fluticasone intranasale previene tale fenomeno.

asma e rinite il trattamento della rinite con steroidi nasali riduce in modo significativo il numero di accessi ospedalieri e il numero di visite per asma (48).

Il trattamento della flogosi allergica costituisce un presupposto essenziale anche in soggetti affetti da rinosinusite. La patogenesi dell'interessamento infiammatorio cui fa seguito una sovrainfezione batterica di uno o più seni è infatti riconducibile all'ostruzione infiammatoria degli osti di comunicazione fra le cavità nasali e i seni stessi: il complesso ostio-meatale e il recesso sfeno-etmoidale. Il complesso ostio-meatale costituisce il punto di drenaggio delle secrezioni che hanno origine dal seno mascellare, dal frontale e dall'etmoide anteriore; il recesso sfeno-etmoidale invece fa comunicare le cavità nasali con l'etmoide posteriore e il seno sfenoidale. L'allergica costituisce una delle principali condizioni, soprattutto in età pediatrica, predisponenti l'evoluzione della rinite in rinosinusite. In una piccola percentuale di casi il quadro clinico della rinosinusite può essere quello di una forma acuta grave con edema periorbitario, cefalea, algie facciali, febbre, scolo retro-nasale muco-purulento; prevalgono invece, di gran lunga, le forme di rinosinusite subacuta e cronica dove il quadro clinico è caratterizzato principalmente da ostruzione nasale persistente, spesso, ma non di regola, associata a rinorrea, scolo retro-faringeo mucoso, tosse secca che si alterna a tosse catarrale, notturna e diurna ed alitosi. Le

rinosinusiti misconosciute e non prontamente o correttamente curate oltre a determinare ostruzione nasale persistente e potenziali complicanze a carico delle strutture ossee adiacenti o a carico del sistema nervoso centrale possono favorire, per tutto quanto abbiamo già detto circa l'unitarietà anatomico-funzionale delle alte e basse vie aeree, il coinvolgimento delle basse vie aeree.

Il trattamento della rinosinusite prevede, come è noto, l'uso di antibiotici; tuttavia numerosi studi clinici hanno sottolineato i vantaggi dell'associazione antibiotico-steroidi topico nel trattamento delle rinosinusiti. Questo effetto positivo dell'associazione antibiotico-steroidi topico nasale è stato osservato non solo nelle rinosinusiti associate a rinite allergica, ma anche nelle forme post-infettive dei soggetti non atopici (49, 50). L'uso dello steroidi nella rinosinusite ha lo scopo di ridurre la flogosi della mucosa in particolare a livello degli osti di comunicazione fra naso e seni paranasali e quindi facilitare il drenaggio delle secrezioni purulente contenute all'interno di essi verso le cavità nasali. In alcuni studi effettuati in confronto con placebo, gli steroidi intranasali in associazione alla terapia antibiotica, oltre ad accelerare la risoluzione della sintomatologia sinusitica, hanno dimostrato un consensuale miglioramento della reattività bronchiale nei soggetti con asma concomitante (4, 50). Sono tuttavia necessari altri studi per confermare questi dati.

Bibliografia

1. Van Bever HP. *Early events in atopy*. Eur J Pediatr 2002; 161: 542-546.
2. Brattmo M, Lindberg S, Wihl JA, et al. *Allergic rhinitis and atopy in 18-year old students*. Am J Rhinol 2002; 16: 323-327.
3. Olivieri M, Verlato G, Corsico A, et al. *Prevalence and features of allergic rhinitis in Italy*. Allergy 2002; 57: 600-606.
4. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 5.
5. Lack G. *Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S9-S15.
6. Yanez A, Rodrigo GJ. *Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 479-484.
7. Ciprandi G, Canonica WG, Grosclaude M, et al. *Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo-controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis*. Allergy 2002; 57: 586-591.
8. Meltzer EO. *Quality of life in adults and children with allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S45-S53.
9. Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, et al. *The unfavourable effects of concomitant asthma and sleeplessness due to the atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) on quality of life in subjects allergic to house-dust mites*. Allergy 2002; 57: 919-925.
10. Terreehorst I, Oosting AJ, Tempeles-Pavlica Z, et al. *Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust mite-allergic patients with bronchial asthma or atopic dermatitis*. Clin Exp Allergy 2002; 32: 1160-1165.
11. Fireman P. *Therapeutic approaches to allergic rhinitis: treating the child*. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: S616-S621.
12. Blaiss MS. *Quality of life in allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 449-454.
13. Simons FE. *Learning impairment and allergic rhinitis*. Allergy Asthma Proc 1996; 17: 185-189.
14. Galant SP, Wilkinson R. *Clinical prescribing of allergic rhinitis medication in the preschool and young school-age child: what are the options?* Bio Drugs 2001; 15: 453-463.
15. Dibildox J. *Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S54-S58.
16. Bachert C, El-Akkad T. *Patient preferences and sensory comparisons of three intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 292-297.
17. Fireman P. *Treatment strategies designed to minimize medical complications of allergic rhinitis*. Am J Rhinol 1997; 11: 95-102.
18. Johnson MJ. *The medication adherence model: a guide for assessing medication taking*. Res Theory Nurs Pract 2002; 16: 179-192.
19. Lim KG. *Management of persistent symptoms in patients with asthma*. Mayo Clin Proc 2002; 77: 1333-1339.
20. Weinstein SF. *Combination therapy in the treatment of allergic rhinitis*. Allergy Asthma Proc 2002; 23: 1-3.
21. Du Buske LM. *Appropriate and inappropriate use of immunotherapy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87: 56-67.
22. O'Riordan TG. *Optimizing delivery of inhaled corticosteroids: matching drugs with devices*. J Aerosol Med 2002; 15: 245-250.
23. Norman PS, Winkenwender WL, Aghayni BF. *Adrenal function during the use of dexamethasone in the treatment of ragweed hay fever*. J Allergy Clin Immunol 1967; 40: 57-61.
24. Boner AL. *Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S32-S39.
25. Durham SR. *Effect of intranasal corticosteroid treatment on asthma in children and adults*. Allergy 1999; 54: 124-132.
26. Godthelp T, Holm AF, Blom H, et al. *The effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on nasal mucosal inflammation in perennial allergic rhinitis*. Allergy 1995; 50: 21-24.
27. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, et al. *Effect of 3 months' nasal steroid therapy on nasal T cells and Langerhans cells in patients suffering from allergic rhinitis*. Allergy 1995; 50: 204-209.

- 28.** Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al. *The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5 and interferon- γ production by cultured primary CD4+ T cells.* J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 511-519.
- 29.** Rak S, Jacobson MR, Sudderick RM, et al. *Influence of prolonged treatment with topical corticosteroid (fluticasone propionate) on early and late phase nasal responses and cellular infiltration in the nasal mucosa after allergen challenge.* Clin Exp Allergy 1994; 24: 930-939.
- 30.** Bradding P, Feather IH, Wilson S, et al. *Cytokine immunoreactivity in seasonal rhinitis: Regulation by a topical corticosteroid.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1900-1906.
- 31.** Baraldi E, Azzolin N, Carrà S, Zacchello F. *Application of exhaled nitric oxid measurement in pediatrics.* Eur Respir Rev 1999; 68: 234-240.
- 32.** Gani F, Pozzi E, Crivellaro MA, et al. *The role of patient training in the management of seasonal rhinitis and asthma: clinical implications.* Allergy 2001; 56: 65-68.
- 33.** Scadding GK. *Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 2002; 108: S59-S64.
- 34.** Pedersen S. *Assessing the effect of intranasal steroids on growth.* J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S40-44.
- 35.** Allen DB. *Do intranasal corticosteroids affect childhood growth?* Allergy 2000; 55 (Suppl 62): 15-18.
- 36.** Pescollderungg L, Pietrobelli A, Boner A. *Adrenal insufficiency after treatment with fluticasone. Data on fluticasone are reassuring but what about doctors' prescribing?* BMJ 2002; 325: 836.
- 37.** Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. *Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom.* Arch Dis Child 2002; 87: 457-461.
- 38.** Russell G. *Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency are safe at normal doses, but beware very high doses, especially of fluticasone.* Arch Dis Child 2002; 87: 455-456.
- 39.** Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. *Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray.* Pediatrics 2000; 105 (2): E22.
- 40.** Wright AI, Holberg CJ, Martinez FD, et al. *Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood.* Pediatrics 1994; 94: 895-901.
- 41.** Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R. *Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subject.* J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 301-304.
- 42.** Verdiani P, Di Carlo S, Baronti A. *Different prevalence and degree of nonspecific bronchial hyperactivity between seasonal and perennial rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 576-582.
- 43.** Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, et al. *Once daily intranasal Fluticasone Propionate (200 mg) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 274-282.
- 44.** Corren J, Adinoff AD, Buckmeier AD, Irvin CG. *Nasal beclometasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma.* J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 274-282.
- 45.** Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F. *Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial responsiveness in patients with rhinitis.* Am Rev Respir Dis 1992; 146: 122-126.
- 46.** Watson WY, Becker AB, Simons FER. *Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness.* J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 97-101.
- 47.** Reed CE, Marcoux JP, Welsh PW. *Effect of topical nasal treatment on asthma symptoms.* J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 1042-1047.
- 48.** Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. *Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma.* J Allergy Clin Immunol 2002; 108: 636-642.
- 49.** Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, et al. *Management of rhinosinusitis in children: consensus meeting.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 31-34.
- 50.** FPR. *Enhancing the treatment of rhinosinusitis.* 2002; 21: 2-32.

Terapia steroidea nella laringite ipoglottica o “croup”

Steroid treatment of laryngotracheitis (croup)

Parole chiave: laringotracheite, croup, corticosteroidi

Key words: laryngotracheitis, croup, corticosteroids

Riassunto. Il *croup* (o laringotracheite) è la più comune forma di ostruzione acquisita delle vie aeree superiori in bambini di età tra 6 mesi e 6 anni, con un'incidenza annuale fino al 6%. Essa è generalmente una malattia virale a risoluzione spontanea, eppure frequenti sono i casi osservati in Pronto Soccorso o che richiedono ricovero ospedaliero. Il trattamento del *croup* è stato modificato con l'introduzione degli steroidi, la cui efficacia è valutata sul punteggio clinico, durata del ricovero, necessità di altre terapie. Esiste ormai una consistente evidenza che i corticosteroidi sono efficaci sulla risoluzione del *croup*: il loro uso è, infatti, associato ad una più bassa percentuale di cointerventi terapeutici e ad una dimissione più rapida. Tuttavia, alcuni problemi rimangono ancora irrisolti: ad esempio, non ci sono prove sulla differenza di efficacia tra la via di somministrazione degli steroidi, sistemica o inalante. Molti suggeriscono però che la via sistemica sia quella più facile, più rapida e meno costosa. Nessuno studio ha infine finora validato l'uso dello steroide nel trattamento domiciliare del *croup*, sebbene sia stato suggerito che la somministrazione orale possa essere utilizzata con efficacia nella gestione domiciliare precoce.

Summary. *Croup* (or laryngotracheitis) is the most common cause of upper airway obstruction in children under 6 years of age, with a reported year incidence of approximately 6%. *Croup* is a viral, usually self-limited disease, but a significant number of patients may require emergency room visits or even hospital admission. Outcome parameters for evaluating steroids effectiveness include *croup* score, length of hospitalization, and additional therapeutic cointerventions. There is strong evidence toward the effectiveness of steroids in the resolution of clinical signs of *croup*, as their use results in low percentage of other therapeutic interventions and in reduced length of the time spent in the hospital. Some issues still remain unsolved; for example, there is no evidence that a way of administration should be preferred to another, even though most authors suggest that the systemic one is the easiest, most effective and less expensive route of administration of steroids in children with *croup*. Finally, the use of steroids at home has not been definitely validated, but oral preparations in children still seem safe and effective.

Corrispondenza: Dott.ssa Francesca Santamaria, Dipartimento di Pediatria, Settore di Malattie Respiratorie Pediatriche - Università “Federico II” - Via Pansini 5, 80131 Napoli; santamar@unina.it

Scenario clinico

Barbara è una bambina di tre anni che è stata sempre bene fino a quando viene condotta alle due di notte al Pronto Soccorso per la comparsa improvvisa di tosse abbaiente ed impegno respiratorio che spaventano i genitori perché non ne aveva mai sofferto in passato. Il giorno precedente non aveva avuto nulla di rilevante.

All'arrivo:

- Frequenza respiratoria 40 atti/m', frequenza cardiaca 140 battiti/m'
- Temperatura cutanea 37,9°C
- Pressione arteriosa 90/70 mmHg,

- Saturazione in ossigeno (in aria ambiente) 95%
- Esame obiettivo: all'ascoltazione del torace discreta trasmissione dell'aria bilateralmente, senza rumori aggiunti. Per il resto: non contributorio.

Durante la visita Barbara appare leggermente spaventata dall'“impegno” respiratorio e dal rumore che provoca la sua tosse, peraltro abbastanza insistente. Concludi rapidamente che i dati anamnestico-clinici orientano più verso una diagnosi di *croup* che di altra patologia.

L'infermiera ti chiede se deve somministrare cortisone, ed in tal caso, se deve preparare l'apparecchio per aerosol terapia o piuttosto somministrare il farmaco per bocca o per via iniettiva.

Premessa clinica

Il *croup* (o laringotracheite o laringite ipoglottica) è la più comune forma di ostruzione acquisita delle vie aeree superiori in bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni, con una incidenza annuale, maggiore nei mesi autunnali e invernali, che può arrivare fino al 6% (1).

Il *croup* è caratterizzato da una sequenza di eventi clinici causati da edema progressivo delle vie aeree superiori: voce rauca, tosse abbaiante, stridore inspiratorio possono progredire fino ad un variabile grado di impegno respiratorio (tachipnea, retrazioni intercostali, alitamento delle pinne nasali). Un peggioramento dei sintomi si ha in seguito all'agitazione ed al pianto (2). Il *croup* tende generalmente ad autorisolversi, ma frequente è l'osservazione nei dipartimenti di emergenza ed elevata la percentuale di ospedalizzazione (3). Negli USA poco più del 2% dei casi viene ricoverato e di questi lo 0,5-1,5% richiede ventilazione assistita con una percentuale di mortalità pari a 0,5% (4). L'eziologia virale è quella più frequente (*Parainfluenzae* tipo 1, 2 e 3) (5); altri agenti eziologici includono il virus respiratorio sinciziale ed il *Mycoplasma pneumoniae* (6). Nella diagnosi differenziale va considerata l'infezione da corpo estraneo, la tracheobronchite batterica, l'epiglottite (da *Haemophilus influenzae* tipo A) e l'ascesso retrofaringeo (1-7).

Sebbene il *croup* sia tradizionalmente diviso in *croup* virale e *croup* spasmodico, nessuno studio ha fornito finora un criterio attendibile per la distinzione chiara tra questa due entità. In genere si accetta che il primo, preceduto da febbre e rinorrea, è caratterizzato da un'evoluzione graduale, mentre il secondo ha un esordio improvviso, prevalentemente notturno, non preceduto da altri sintomi e secondo alcuni Autori dovuto ad una probabile reazione allergica ad antigeni virali (8). Ma è molto probabile che queste condizioni rappresentino i due estremi di gravità di una sola entità clinica (9).

In accordo con lo stile della medicina basata sull'evidenza (10), formuliamo due domande che appaiono critiche in questa prima fase d'approccio al paziente:

- nei bambini con *croup* (popolazione) la terapia steroidea (intervento) è efficace nel ridurre i sintomi acuti (esito)?

- nei bambini con *croup* (popolazione) attraverso quale via di somministrazione (orale, iniettiva, inalante) (intervento) la terapia steroidea risulta più efficace nel ridurre i sintomi acuti (esito)?

È necessario innanzi tutto definire con chiarezza le misure (o variabili) su cui si valuterà l'efficacia del trattamento.

Punteggio clinico del croup

Il grado di ostruzione delle vie aeree superiori, condiziona la gravità del *croup*. Per il medico è utile poter disporre di un sistema a punteggio, basato su segni e sintomi clinici, che faccia comprendere in breve tempo l'entità dell'ostruzione. In letteratura ne esistono di numerosi che si diversificano leggermente per tipologia di segni e/o sintomi valutati; per ognuno di essi la sommatoria totale può oscillare da zero ad un massimo di 14 o 15 o 17 (11, 12).

Il punteggio ideato da Westley è il più utilizzato dai vari Autori nei differenti studi sul *croup*: esso può fornire un risultato finale oscillante tra 0 e 17 (13) (Tabella 1).

Tabella 1 Punteggio di Westley per valutare la gravità del *croup* [13].

SINTOMI	RANGE
Stridore inspiratorio	
Assente	0
Udibile con lo stetoscopio	1
Quando agitato	2
A riposo	3
Severo	4
Tosse	
Assente	0
Quando agitato	1
A riposo	2
Severa a riposo	3
Retrazioni	
Assenti	0
Lievi	1
Moderate	2
Severe	3
Dispnea	
Assente	0
Lieve	1
Moderata	2
Marcata	3
Colorito	
Normale	0
Cianosi in aria	2
Cianosi in O ₂ terapia	4
Croup lieve ≤3	Punteggio minimo = 1 Punteggio massimo = 17
Croup moderato 4-7	
Croup severo ≥8	

Polso paradosso

Il polso paradosso rappresenta un'esagerazione della normale caduta inspiratoria della pressione sistolica, la quale riflette quella della pressione intrapleurica associata con l'ostruzione delle vie aeree, ed è stato considerato come un possibile marker di severità del *croup* (14, 15).

Nel più recente dei due unici studi randomizzati controllati (RCT) presenti in letteratura il polso paradosso appariva significativamente più alto nei pazienti con *croup* ($17,8 \pm 11,2$ SD mmHg) rispetto ai controlli ($6,1 \pm 1,8$ SD mmHg) ed esso, inoltre, si riduceva maggiormente nel gruppo trattato con adrenalina rispetto al gruppo non trattato (14). La misura del polso paradosso nell'esprimere la gravità del *croup* era validata anche da una significativa concordanza con il punteggio clinico di Westley (14, 15). Esso comunque è un parametro di efficacia poco usato.

Altre misure di efficacia

Considerato che la morte e le complicanze gravi sono eventi rari nel *croup*, parametri vitali come la frequenza respiratoria, la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa in ossigeno ed in anidride carbonica non risultano misure sensibili, e quindi utili, nella valutazione dell'efficacia del trattamento del *croup*.

Domanda

Nei bambini con croup (popolazione) la terapia steroidea (intervento) è efficace nel ridurre i sintomi acuti (esito)?

Sebbene l'efficacia clinica dei glucocorticoidi nei bambini con *croup* sia da tempo riconosciuta, i primi contributi della letteratura non permettevano di arrivare a conclusioni pratiche sul loro uso. Nei 9 studi esaminati all'inizio degli anni '80 i criteri diagnostici, quelli di esclusione e le dosi del farmaco utilizzato non venivano sempre ben definiti, ed infine le variabili non apparivano adeguate a valutare una risposta efficace (16). Kairys nel 1989 ha pubblicato una meta-analisi di alcuni studi metodologicamente soddisfacenti in cui si dimostrava l'efficacia degli steroidi nei pazienti ospedalizzati, con un miglioramento clinico a 12 e 24 ore ed una ridotta incidenza di ventilazione assistita, e si suggeriva altresì la presenza di una risposta dose dipendente (17).

Nei dieci anni successivi sono stati pubblicati molti studi sull'uso degli steroidi sia inalanti sia sistemici, soprattutto in pazienti osservati in Pronto Soccorso. Tra il 1999 ed il 2000 Ausejo e collaboratori hanno analizzato 24 studi RCT dei quali 14 condotti in pazienti ospedalizzati (18, 19). Gli studi erano piccoli con una mediana di 40 (inter-quartile da 36 a 60) partecipanti. Il miglioramento clinico valutato secondo il punteggio di Westley era significativo dopo confronto con il gruppo placebo sia per ciò che riguarda il trattamento con desametasone (orale o parenterale) che per quello con budesonide (per via inalatoria), con un valore di -1,0 (95% IC -1,5, -0,6) a 6 ore e -1,0 (95% IC -1,6, -0,4) a 12 ore (Tabella 2). La significatività scompariva a 24 ore, probabilmente a causa del numero minore di pazienti valutati a tale distanza dall'inizio della terapia. Inoltre emergeva anche una significativa riduzione del tempo di osservazione nei dipartimenti di emergenza (-11 ore) e di degenza (-16 ore), nonché della necessità di cointerventi come adrenalina, altre dosi di cortisone, intubazione (-9% nei gruppi trattati con budesonide e -12% in quelli trattati con desametasone). Nessuna differenza emergeva sull'uso aggiuntivo di antibiotici rispetto al gruppo placebo.

Una più recente revisione sistematica selezionava 8 studi RCT con 574 bambini ospedalizzati trattati con steroidi inalanti, confermando la loro efficacia nel migliorare il punteggio clinico a 5 ore (1,48; 95% IC 1,27-1,74) e ridurre il rischio di recidive (0,56; 95% IC 0,42-0,75) (20).

I limiti di queste meta-analisi sono dovuti al fatto che esse analizzano insieme studi effettuati in pazienti con diverso punteggio di gravità (*croup* da lieve-moderato a moderato-grave) e nei quali, peraltro, il punteggio stesso era valutato in modo differente.

Conclusioni

- Gli steroidi portano ad un miglioramento clinico in bambini con *croup* entro le prime 6 ore.
- L'uso degli steroidi è associato con una più bassa percentuale di cointerventi e dimissione più rapida.

Qual è la dose minima efficace di steroide?

Un solo studio RCT ha cercato una migliore definizione della dose di desametasone per os necessaria nel *croup*. In 120 bambini ricoverati per *croup* si dimostrava che una singola dose di 0,15 mg/Kg è efficace quanto una dose di 0,3 o 0,6 mg/Kg di desametasone su sintomi, durata dell'ospedalizzazione e

Tabella 2 Meta-analisi degli studi randomizzati e controllati sull'uso degli steroidi nel croup [18].

Trattamenti	Tempo (ore)	N° studi/ n°pazienti	Misura dell'effetto (95% IC)
Budesonide versus placebo	6	5/327	-0,9 (-1,4, -0,4)
	12	2/142	-0,7 (-1,1, -0,3)
Desametasone versus placebo	6	8/739	-1,1 (-1,8, -0,5)
	12	5/339	-1,2 (-2,1, -0,3)
	24	4/189	-1,1 (-2,6, 0,4)
Budesonide o desametasone versus placebo	6	13/1066	-1,0 (-1,5, -0,6)
	12	7/481	-1,0 (-1,6, -0,4)
	24	5/256	-1,0 (-2,0, 0,1)

A favore degli steroidi

Entità dell'effetto sul punteggio clinico

rischio di intubazione. Tuttavia i soggetti trattati con più basse dosi avevano una probabilità maggiore di ricevere terapia con adrenalina per aerosol (RR 2,32, 95% IC 1,02-5,28) (21).

Domanda

Nei bambini con *croup* (popolazione) attraverso quale via di somministrazione (orale, iniettiva, inalante) (intervento) la terapia steroidea risulta più efficace nel ridurre i sintomi acuti (esito)?

Da un'analisi della letteratura più recente emerge che, se è ormai accertato il beneficio dei corticosteroidi nel *croup*, alcuni problemi rimangono ancora irrisolti.

Qual è il modo di somministrazione più efficace?

Gli steroidi più studiati sono stati il desametasone (*per os* o per via parenterale) e la budesonide (per via inalatoria). Entrambi sono risultati efficaci nel trattamento del *croup*, sebbene quando confrontati tra di loro i risultati siano apparsi contrastanti. Geelhoed e collaboratori hanno dimostrato che il trattamento con desametasone *per os* risultava 2,21 volte (95% CI 1,26-3,87) più rapido nel raggiungere un punteggio clinico buono rispetto alla budesonide per via inalatoria (1,97 volte, 95% CI 1,15-3,37), anche se con differenza non significativa (11). Un altro studio ha precisato che il desametasone intramuscolo dava a distanza di 5 ore un miglioramento clinico significativo quando paragonato con la budesonide per via inalante (22). Successivamente Klassen e collaboratori, in un ampio studio di 198 soggetti con punteggio clinico ≥ 2 preventivamente trattati con umidificazione in

tenda, hanno somministrato desametasone *per os* con placebo per via inalante oppure budesonide per via inalatoria con placebo orale o desametasone orale con budesonide per via inalatoria (23). I risultati dimostravano che non esiste differenza nel punteggio clinico, tempo di osservazione, terapia aggiuntiva e rischio di recidive, portando a concludere che la budesonide per via inalatoria rappresenta una valida alternativa terapeutica allo steroide per via sistemica.

Più recenti sono alcuni studi che confrontano modalità di somministrazione diverse per lo stesso steroide. Due distinti studi RCT su pazienti non ospedalizzati con *croup* moderato-severo non hanno trovato alcuna differenza tra desametasone *per os* ed intramuscolo nel miglioramento clinico e nella durata dei sintomi a 24 ore e a distanza di una settimana dalla dimissione (24, 25). In un altro studio RCT condotto su 264 bambini migliore risposta clinica e minori recidive sono state dimostrate nel gruppo trattato con desametasone *per os* rispetto al desametasone per via inalante ed in questo lavoro veniva riportato altresì un migliore rapporto costo/beneficio (26).

Sebbene il fluticasone sia il cortisonico topico con più elevato rapporto tra attività antinfiammatoria e tollerabilità sistemica (indice terapeutico elevato) e risulti efficace nell'asma a dosi pari all'incirca al 50% rispetto agli altri steroidi (27), la sua efficacia nel *croup* non è stata ancora estesamente studiata e provata. Dobbiamo, comunque, segnalare un unico studio RCT che ha valutato l'effetto del fluticasone (2 mg/die) somministrato mediante spray pressurizzato e predosato con distanziatore

in 17 bambini con *croup* lieve-moderato. I risultati escludevano un'efficacia su punteggio clinico e durata del ricovero, facendo ipotizzare che la quantità di farmaco depositato nella regione subglottica fosse insufficiente, ma lo studio appariva troppo "piccolo" per escludere effetti rilevanti sul piano clinico (28).

Conclusioni

In definitiva non ci sono prove sulla reale differenza di efficacia tra la via di somministrazione, sistemica o inalante, degli steroidi sia in ospedale che nei dipartimenti di emergenza, ma la scarsa numerosità dei soggetti arruolati nei vari studi non consente di giungere a conclusioni definitive. Pur non potendo concludere per un'evidente superiorità dello steroide per via sistemica nel trattamento del *croup*, molti Autori suggeriscono che questa è una modalità di somministrazione facile, rapida e poco costosa (23, 26). Al contrario, in alcuni casi, l'aerosol (la maschera e il vapore) potrebbe aumentare l'agitazione del piccolo paziente e quindi l'impegno respiratorio.

Quali sono i suggerimenti da dare ai genitori per la prevenzione di nuovi episodi di *croup*?

Non esistono lavori RCT eseguiti nell'ambito della pediatria di base che suggeriscono qual è la migliore terapia domiciliare del *croup*.

Alcuni Autori hanno suggerito che il desametasone *per os* possa essere incluso tra i farmaci del pronto soccorso domiciliare (29). La sua precoce somministrazione potrebbe ridurre la percentuale di ospedalizzazione (30, 31). Gli stessi pazienti, se così trattati a casa, possono presentare già un significativo miglioramento o una completa scomparsa dei sintomi all'arrivo in Pronto Soccorso (31). Nessuno studio ha però finora validato l'uso dello steroide nel trattamento domiciliare del *croup*.

Risoluzione del nostro scenario clinico

Esiste ormai una consistente evidenza clinica che i glucocorticoidi siano efficaci per ottenere la risoluzione dei sintomi del *croup*.

La somministrazione di una singola dose di budesonide per via inalatoria (2 mg) o di desametasone, *per os* (0,15 mg/Kg) o intramuscolo (0,6 mg/Kg), determina miglioramento clinico significativo già a 2-3 ore dalla somministrazione, dimissione più precoce, minore necessità di altre terapie e riduce la probabilità di ricovero.

Note

L'umidificazione?

Che l'umidificazione possa dare immediato sollievo al bambino con impegno respiratorio da *croup*, ha rappresentato a lungo una conoscenza solo empirica e non basata sull'evidenza.

Esistono pochissimi studi RCT che hanno valutato l'efficacia dell'umidificazione nel *croup*. Due di questi eseguiti su 16 e 71 soggetti con *croup* moderato, rispettivamente, valutavano la frequenza cardiaca, respiratoria e la saturazione dell'ossigeno prima e dopo trattamento. Non è stata evidenziata alcuna differenza tra il gruppo trattato e quello non trattato (32, 33).

Conclusioni

Non esiste alcuna evidenza scientifica sull'efficacia dell'umidificazione nella terapia del *croup*. Tuttavia non è chiaro se il miglioramento che spesso segue all'umidificazione ambientale è legato al calore, all'umidità, alla sensazione di benessere del bambino che sta in braccio al genitore o a tutti questi fattori messi insieme (34).

L'adrenalina

L'adrenalina per via aerosolica viene in genere associata agli steroidi nei casi più gravi: premesso che è una terapia da praticare possibilmente in ambiente ospedaliero, la letteratura recente conferma che tutti i bambini trattati in questo modo debbano ricevere un'osservazione prolungata (circa 3 ore) a causa del noto effetto *rebound* del farmaco e di una possibile riacutizzazione clinica (35).

Bibliografia

1. Geelhoed GC. *Croup*. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 370-374.
2. De Benedictis FM, Da Dalt L. *Le ostruzioni acute delle vie aeree superiori*. *Area Pediatrica* 2001; 2: 5-22.
3. Henrickson KJ, Kuhn SM, Savatski LL. *Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 770-779.
4. McEniery J, Gillis J, Kilham H, Benjamin B. *Review of intubation in severe laryngotracheobronchitis*. *Pediatrics* 1991; 87: 847-853.
5. Skolnik N. *Croup*. *J Fam Pract* 1993; 37: 165-170.
6. Danny FW, Murphy TF, Clyde WA, et al. *Croup: an 11-year study in a pediatric practice*. *Pediatrics* 1983; 71: 871-876.
7. Macdonald WBG, Geelhoed GC. *Management of childhood croup*. *Thorax* 1997; 52: 757-759.
8. Couriel JM. *Management of croup*. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1305-1308.
9. Skolnik NS. *Treatment of croup*. *AJDC* 1989; 143: 1045-1049.
10. Fronha JG, Park SM. *Promoting the use of evidence-based medicine in pediatrics*. *J Pediatr* 2002; 141: 599-600.
11. Geelhoed GC, Macdonald WBG. *Oral and inhaled steroids in croup: a randomised, placebo-controlled trial*. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 355-361.
12. Jacobs S, Shortland G, Warner J, et al. *Validation of croup score and its use in triaging children with croup*. *Anaesthesia* 1994; 49: 903-906.
13. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. *Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study*. *Am J Dis Child* 1978; 132: 484-487.
14. Steel DW, Santucci KA, Wright RO, et al. *Pulsus paradoxus an objective measure of severity in croup*. *Am J Respir Crit Med* 1998; 157: 331-334.
15. Anene O, Meert KL, Simpson P, Sarnaik AP. *Dexametasone for the prevention of postextubation airway obstruction: a positive, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Crit Care Med* 1996; 24: 1666-1669.
16. Tunnessen JWW, Feinstein AR. *The steroid-croup controversy: an analitic review of methodological problems*. *J Pediatr* 1980; 96: 751-756.
17. Kairys SW, Olmstead EM, O'Connor GT. *Steroid treatment of laryngotracheitis: a meta-analysis of the evidence of randomized trials*. *Pediatrics* 1989; 83: 683-693.
18. Ausejo Segura M, Saenz A, Pham B, et al. *The effectiveness of glucocorticoids in treating croup: meta-analysis*. *BMJ* 1999; 319: 595-600.
19. Ausejo Segura M, Saenz A, Pham B, et al. *Glucocorticoids for croup (Cochrane Review)*. In: "The Cochrane Library", Issue 4, 2002. Oxford Update Software.
20. Griffin S, Ellis S, Fitzgerald-Barron A, et al. *Nebulized steroid in the treatment of croup: a systematic review of randomised controlled trials*. *Br J Gen Pract* 2000; 50: 135-141.
21. Geelhoed GC, Macdonald WBG. *Oral dexamethasone in the treatment of croup: 0.15 mg/Kg versus 0.3 mg/Kg versus 0.6 mg/Kg*. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 362-368.
22. Johnson DW, Jacobson S, Edney PC, et al. *A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone and placebo for moderately severe croup*. *N Engl J Med* 1998; 339: 498-503.
23. Klassen T, William RC, Moher D, et al. *Nebulized budesonide and oral dexamethasone for treatment of croup*. *JAMA* 1998; 279: 1629-1632.
24. Rittichier KK, Ledwith CA. *Outpatient treatment of moderate croup with dexamethasone: intramuscular versus oral dosing*. *Pediatrics* 2000; 106: 1344-1348.
25. Donaldson D, Poleski D, Knipple E, et al. *Intramuscular versus oral dexamethasone for the treatment of moderate-to-severe croup: a randomised, double-blind trial*. *Academic Emerg Med* 2003; 10: 16-21.
26. Luria JW, Gonzalez-del-Rey, DiGiulio GA, et al. *Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1340-1345.
27. National Asthma Educational and Prevention Program Report. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Update on selected topics 2002. National Institutes of Health. National Heart Lung and Blood Institute Publication n° 02 - 5075.
28. Roorda RJ, Walhof CM. *Effects of inhaled fluticasone propionate administered with metered dose*

inhaler and spacer in mild to moderate croup: a negative preliminary report. Pediatr Pulmonol 1998; 25: 114-117.

29. Stannard W, O'Callaghan C. *Management of croup. Pediatr Drug* 2002; 4: 231-240.

30. Jothimurugan S, Hassan Z, Silverman M. *Effectiveness of glucocorticoids in treating croup. Children with croup should receive corticosteroids in primary care: results of audit. BMJ* 1999; 319: 1577.

31. Tillett AJ, Gould JD. *Effectiveness of glucocorticoids in treating croup. General practitioners must be ready to treat children. BMJ* 1999; 319: 1577.

32. Bouchier D, Fergusson DM. *Humidification in viral croup: a controlled trial. Aust Paediatr J* 1984; 20: 289-291.

33. 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.

34. Henry R. *Moist air in the treatment of laryngotracheitis. Arch Dis Child* 1983; 58: 577.

35. Pisacane A, Impagliazzo N, Longobardi G, Scarpellino B. *Malattie e farmaci in pediatria ambulatoriale. Verso una terapia evidence based. L'isola dei ragazzi edizioni* 2002.

Maria Francesca Patria, Michela Fusi, Franca Rusconi

Clinica Pediatrica I dell'Università, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

Gli steroidi inalatori nella terapia della bronchiolite e del wheezing ricorrente nel bambino piccolo

Inhaled steroids in infants and young children with bronchiolitis and recurrent wheezing

Parole chiave: steroidi inalatori, bronchiolite, wheezing ricorrente

Key words: *inhaled steroids, bronchiolitis, recurrent wheezing*

Riassunto. La flogosi delle vie aeree è una componente precoce nel *wheezing* acuto e può persistere in alcuni casi di *wheezing* ricorrente, patologie che idealmente potrebbero perciò giovare di un intervento precoce con farmaci antinfiammatori, quali gli steroidi inalatori. Mentre non vi sono evidenze che i pazienti con bronchiolite beneficino di questi farmaci, per i pazienti con *wheezing* ricorrente, i dati della letteratura sono discordanti. Le evidenze finora disponibili sembrano dimostrare un ruolo degli steroidi inalatori somministrati ad alte dosi e precocemente nella terapia dell'attacco acuto lieve scatenato da infezioni respiratorie e nella prevenzione della ricorrenza di *wheezing* nei lattanti e bambini piccoli con note di atopia e con una predisposizione atopica, condizione quest'ultima di difficile definizione clinica. Non sembra invece esservi un'efficacia di questi farmaci nei pazienti con *wheezing* ricorrente lieve ed episodico, patologia frequente e per lo più benigna che clinicamente si esaurisce spontaneamente nell'età scolare.

Summary. *Airway inflammation is a key factor in acute wheezing and may persist in some cases of recurrent wheezing. In these diseases anti-inflammatory agents such as inhaled steroids might be beneficial. While inhaled corticosteroids are not efficacious in acute bronchiolitis, their role in recurrent wheezing is more controversial. Episodic high dose inhaled corticosteroids provide a partially effective strategy for the treatment of mild acute viral wheeze and are effective in the prevention of recurrent wheeze in atopic subjects or in subjects with an atopic predisposition, a condition, however, still difficult to diagnose in individual subjects. There is no current evidence to favor maintenance inhaled corticosteroids in the prevention of episodic mild viral induced wheeze, a frequent condition which usually remits by school-age.*

Corrispondenza: Dott.ssa Maria Francesca Patria, Clinica Pediatrica, Via Commenda 9, 20122 Milano;
e-mail: f.rusconi@icp.mi.it

La patologia ostruttiva bronchiale dei primi anni di vita è per la gran parte rappresentata dalla bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) e dal *wheezing* ricorrente, entità cliniche al tempo stesso diverse, e per molti aspetti sovrapponibili.

La bronchiolite da VRS costituisce la patologia acuta delle basse vie aeree più frequente nel primo anno di vita ed è causa di quadri di insufficienza respiratoria, anche gravi, in circa 1/3 dei pazienti infettati.

Anche il *wheezing* ricorrente identifica una patologia delle basse vie aeree, sostenuta per lo più da forme infettive, spesso virali, ma nell'ambito di uno stesso quadro clinico, è possibile riconoscere

fenotipi differenti per epoca di presentazione e prognosi a lungo termine (1).

L'associazione tra bronchiolite da VRS e *wheezing* ricorrente è da tempo oggetto di numerosi lavori retrospettivi e prospettici. Accanto a bambini che presentano un'unica infezione da VRS, ne esistono, infatti, altri che manifestano episodi ricorrenti di *wheezing* negli anni successivi all'infezione, come se questa esercitasse, almeno per alcune popolazioni di bambini, una funzione di *trigger* (2).

È quindi probabile che tra bronchiolite da VRS e *wheezing* ricorrente esistano fattori di rischio comuni, che sono in parte legati alle caratteristiche dell'agente infettante, ma soprattutto dipendenti

dalle caratteristiche dell'ospite. È consequenziale che il riconoscimento dei soggetti a rischio di ricorrenza di manifestazioni respiratorie è di fondamentale importanza per elaborare precocemente strategie preventive.

La flogosi sembrerebbe essere una componente precoce e persistente in alcuni pazienti con *wheezing* acuto e/o ricorrente e potrebbe fornire il razionale per un intervento precoce con farmaci antinfiammatori, quali gli steroidi inalatori, in grado di sopprimere le cellule specificamente implicate nell'infiammazione.

Fino ad ora, ed in particolare negli ultimi anni, sono stati pubblicati diversi lavori relativi all'uso degli steroidi inalatori nella bronchiolite da VRS e del *wheezing* ricorrente, sovente con risultati non conclusivi, a causa dell'eterogeneità delle popolazioni esaminate.

Verranno di seguito analizzati i più recenti lavori della letteratura internazionale sull'argomento e, per maggiore chiarezza espositiva, l'utilizzo degli steroidi inalatori verrà trattato separatamente per le due patologie in esame.

Gli steroidi inalatori nella bronchiolite

La mancanza di un *consensus* internazionale sul trattamento della bronchiolite, a sua volta dettata dalla mancanza di chiare evidenze sull'efficacia dei diversi approcci terapeutici, sta alla base della variabilità con cui questa patologia viene affrontata. Attualmente le evidenze si riferiscono solo alle cure di supporto (ossigenazione, adeguate idratazione e nutrizione), ma ciò nonostante spesso si fa ricorso all'uso di broncodilatatori, antibiotici e corticosteroidi. L'uso di questi ultimi, in particolare, trova il razionale nella presenza dell'infiltrato infiammatorio peribronchiolare indotto dal virus che, associato all'edema di mucosa e sottomucosa, potrebbe esercitare anche un ruolo nello sviluppo del *wheezing* post-bronchiolite. A questo proposito, negli ultimi anni la letteratura si è arricchita con il contributo di diversi lavori: tuttavia, a causa dell'utilizzo di differenti metodi di studio, criteri di inclusione, dosi, modi e tempi di somministrazione dei farmaci (oltre che una diversa definizione di bronchiolite), è difficile trarre conclusioni definitive a favore o contro l'uso di corticosteroidi inalatori nella fase acuta e nel *follow-up* della bronchiolite. In particolare uno studio di Richter et al. del 1998 (3)

si era proposto di determinare l'efficacia della budesonide nebulizzata nel trattamento della bronchiolite acuta e nella prevenzione del *wheezing* post-bronchiolite. Il gruppo di pazienti che era stato precocemente sottoposto a terapia steroidea (1 mg × 2 per 5 giorni, ed in seguito 500 mcg × 2 per un totale di 6 settimane) non dimostrava riduzione della richiesta di ossigenoterapia, dello score clinico, della lunghezza dell'ospedalizzazione rispetto ai pazienti trattati con placebo. Al termine del periodo di trattamento di 6 settimane, tra i 2 gruppi non si riscontravano differenze nello score sintomatologico e nel ricorso all'uso di broncodilatatori, e dopo 6 mesi di *follow-up* la prevalenza di tosse e *wheezing* non era significativamente diversa.

Ad analoghe conclusioni sono giunti due recenti studi randomizzati controllati (4, 5). In particolare nello studio multicentrico condotto da Cade et al. (5) si sono valutati gli effetti a breve e lungo termine della somministrazione di budesonide nebulizzata nella bronchiolite da VRS. Sono stati reclutati 161 bambini, metà dei quali trattati con budesonide alla dose di 1 mg per 2 volte / die per circa 2 settimane a partire dall'episodio acuto, la restante metà con placebo. I pazienti sono stati seguiti con un programma di *follow-up* della durata di un anno. La terapia con corticosteroide inalatorio non si è rivelata clinicamente efficace, né per quanto riguarda l'episodio acuto (giorni di degenza ospedaliera, richiesta di alimentazione e idratazione parenterale, score clinico), né per quel che concerne la morbidità nei 12 mesi successivi (sintomi, episodi di *wheezing*, visite mediche, ospedalizzazioni).

In precedenza un lavoro di Reijonen et al. (6) aveva dimostrato i benefici effetti della budesonide nebulizzata, usata come agente antinfiammatorio per 16 settimane, nel ridurre gli episodi di *wheezing* e le ospedalizzazioni subito dopo bronchiolite. Tuttavia questo studio era stato condotto in maniera marcatamente differente rispetto ai precedenti per molti aspetti: prendeva in esame pazienti di età maggiore, molti dei quali con anamnesi già positiva per *wheezing*, e basava la diagnosi di bronchiolite sulla presenza di tachipnea, cianosi, *wheezing* e uso dei muscoli accessori, con positività al VRS in meno della metà dei casi. Ciò significava reclutare pazienti con asma più che con bronchiolite. A supporto di questa ipotesi, infatti, se i pazienti con storia di atopia venivano rimossi dall'analisi dello studio, i miglioramenti indotti dalla

budesonide non risultavano più significativi. Inoltre gli stessi autori, rivalutando i pazienti ad un anno di distanza, avevano poi concluso che la terapia condotta nei mesi precedenti non aveva ridotto significativamente l'occorrenza di asma a più lungo termine.

Parimenti, l'inclusione di pazienti affetti da *wheezing* ricorrente inficiano anche le conclusioni del lavoro di Kajosaari et al. (7), secondo il quale l'aggiunta di budesonide per 7 giorni (500 microg x 3), o ancora di più per 2 mesi (500 microg x 2), alla terapia di supporto della bronchiolite da VRS, riduce il bisogno di farmaci antiasmatici a distanza di 2 anni dall'episodio acuto.

In conclusione, come riassunto anche in *tabella 1*, mancano al momento attuale evidenze cliniche che supportino l'uso degli steroidi inalatori per la terapia acuta della bronchiolite nella sua forma classica (prima infezione acuta con interessamento dei bronchioli terminali) e per la prevenzione di successivi episodi broncostruttivi.

La mancata risposta positiva all'uso di steroidi supporta l'idea secondo cui l'infiammazione delle vie aeree virus-indotta possa essere auto-limitante e quindi, per buona parte dei casi, soprattutto quelli clinicamente più lievi, non un fattore di rischio

per *wheezing* ricorrente, per il quale hanno probabilmente un maggior ruolo altri fattori come ad esempio la predisposizione all'iperreattività bronchiale o la presenza di vie aeree congenitamente più piccole.

Gli steroidi inalatori nel wheezing ricorrente

Dagli anni '90 molto interesse è sorto intorno alla terapia steroidea topica usata come "controller" dello stato infiammatorio sottostante all'asma bronchiale. Una rilevante porzione dei lavori prodotti per l'età pediatrica riguardano però bambini in età scolare, con una patologia asmatica già definita, mentre per i primi anni di vita i lavori prodotti, quantitativamente inferiori, sono oltretutto poco paragonabili, soprattutto per la confusione ancora esistente nella diagnosi clinica differenziale tra asma e *wheezing*. La difficoltà di una precisa definizione clinica deriva dal fatto che la popolazione pediatrica con *wheezing* ricorrente è eterogenea, nella quale, accanto a bambini che hanno costituzionalmente vie aeree piccole e che presentano *wheezing* per ostruzione "meccanica", ne esistono altri in cui l'infiammazione, al pari degli asmatici,

Tabella 1 Trial clinici sull'uso di steroidi inalatori nella bronchiolite. BUD, budesonide; DSCG, disodiocromoglicato.

Studio	Età	Casistica	Disegno studio	Device	Esito
Kajosaari et al., 2000 [7]	<9 m	Bronchiolite VRS+	Aperto Gruppo I: terapia sintomatica Gruppo II: terapia sintomatica + BUD 1500 mcg/die x 7 giorni Gruppo III: terapia sintomatica + BUD 1000 mcg/die x 2 mesi	Spacer/nebulizzatore	+
Cade et al., 2000 [5]	<1 a	Bronchiolite VRS+ (1° episodio)	Doppio cieco vs placebo BUD: 2000 mcg/die x 2 sett.	Nebulizzatore	-
Fox et al., 1999 [4]	<1 a	Bronchiolite virale	Doppio cieco vs placebo BUD: 400 mcg/die x 8 sett.	Spacer	-
Richter et al., 1998 [3]	<2 a	Bronchiolite virale	Doppio cieco vs placebo BUD: 2000 mcg/die x 5 giorni → 1000 mcg/die x 6 sett.	Nebulizzatore	-
Reijonen et al., 1996 [6]	<2 a	Bronchiolite	Randomizzato controllato Gruppo I: DSCG Gruppo II: BUD 1000 mcg/die x 8 sett → 500 mcg/die x 8 sett. Gruppo III: placebo	Nebulizzatore	+ soprattutto in atopici

potrebbe essere l'elemento patogenetico e, se non adeguatamente controllata potrebbe alterare nel tempo la fisiologia e l'architettura delle vie aeree.

Ne deriva che, parimenti a quanto esposto per la bronchiolite, gli studi pubblicati sono spesso condotti su casistiche poco sovrapponibili tra loro per età dei pazienti considerati e tipo di *wheezing* (intermittente, persistente).

Tali considerazioni rendono ragione dei risultati non univoci che emergono dalla letteratura (Tabella 2).

Globalmente, comunque, sembra che la terapia con steroidi inalatori, condotta per periodi più o meno protratti, sia poco efficace nei pazienti con *wheezing* ricorrente episodico.

I risultati di una *review* della Cochrane Library (8) pubblicata nel 1999 confermano che nel *wheezing* lieve ed episodico, scatenato da infezioni virali, gli steroidi per via inalatoria hanno un effetto pressoché nullo sulla prevenzione di ulteriori episodi broncostruttivi, anche se sembrano essere utili, se somministrati ad alte dosi nelle fasi iniziali, nel ridurre la gravità delle esacerbazioni ed il successivo ricorso alla terapia steroidea orale. Più recentemente Barrueto et al. (9) in uno studio in cieco vs placebo hanno considerato 31 pazienti di età inferiore a 2 anni con *wheezing* ricorrente moderato, trattati per 8 settimane con beclometasone (400 mcg/die) o con placebo. Tutti i bambini

mostravano un significativo miglioramento dei sintomi dopo 2 settimane di trattamento, senza alcuna differenza tra gruppo attivo e placebo relativamente a score clinico, uso di broncodilatatore, giorni di benessere. Questo studio conferma quindi che in pazienti piccoli con *wheezing* moderato ed intermittente, scatenato da episodi infettivi, l'infiammazione non sia un fattore determinante per la ricorrenza dei sintomi respiratori.

Anche nel lavoro di Stick et al. (10) la terapia steroidea inalatoria non sembra sortire effetti significativi sulla funzionalità polmonare in bambini di età inferiore ai 18 mesi con *wheezing* ricorrente/persistente, anche se nel gruppo dei pazienti trattati con placebo si documenta un aumento della reattività bronchiale rispetto al gruppo trattato con lo steroide inalatorio.

Tale dato sembra però privo di significato clinico dal momento che nei due gruppi non vi è alcuna differenza nella sintomatologia respiratoria, né sul $V_{\max FRC}$ durante il periodo considerato.

L'inefficacia della terapia steroidea inalatoria risulta anche dal lavoro di Reijonen et al. (11), condotto su 88 bambini di età inferiore a 2 anni affetti da *wheezing* su base infettiva che, a differenza degli altri studi, erano per lo più al primo episodio di broncostruzione. Tale popolazione, seguita per un anno, veniva trattata con budesonide alla dose di 1000 mcg/die per 8 settimane, quindi 500 mcg per altre 8 settimane, oppure con sodio nedocromile

Tabella 2 Trial clinici sull'uso di steroidi inalatori nel *wheezing*. BUD, budesonide; FTC, fluticasone; DSCG, disodiocromoglicato; BDP, beclometasone dipropionato.

Studio	Età	Casistica	Disegno studio	Farmaco (dose/die in mcg)	Device	Durata (sett.)	Esito
Barrueto et al., 2002 [9]	<2 a	Wheezing ricorrente	Doppio cieco vs placebo	BUD 400	Spacer	8	-
Pao et al., 2001 [13]	2-5 a	Wheezing ricorrente/intermittente	Doppio cieco vs placebo	FTC 200	Spacer	6	+ atopici
Chavasse et al., 2001 [14]	<1 a	Wheezing ricorrente/persistente +atopia	Doppio cieco vs placebo	FTC 300	Spacer	12	+
Reijonen et al., 1998 [11]	<2 a	Wheezing acuto (prev. 1° episodio)	Doppio cieco vs DSCG	BUD 1000 x 8 sett. 500 x 8 sett.	Nebulizzatore	16	-
Wilson et al., 1995 [15]	8 m-6 a	Wheezing episodico	Doppio cieco vs placebo	BUD 400	Spacer	16	-
Stick et al., 1995 [10]	<18 m	Wheezing ricorrente/persistente	Doppio cieco vs placebo	BDP 400	Spacer	8	-

o con placebo per 16 settimane. Al termine del *follow-up* non risultava nessuna differenza tra i tre gruppi relativamente all'incidenza di asma o *wheezing* ricorrente.

Del resto, in un interessante studio in cui è stato praticato un lavaggio broncoalveolare in bambini non atopici affetti da *wheezing* ricorrente, ma asintomatici, emerge chiaramente che gli episodi di *wheezing* sostenuti da forme infettive non determinano infiammazione delle vie aeree (12), infiammazione invece presente in bambini di pari età con asma atopico anche se in periodo intercritico. Ciò rende ragione dei risultati di alcuni studi che documentano una discreta risposta clinica allo steroide. Il più recente, di Pao e McKenzie (13), condotto su una popolazione di 61 bambini tra 2 e 5 anni affetti da *wheezing* intermittente e trattati per 6 settimane con fluticasone (200 mcg/die) vs placebo, documenta, nell'ambito dei pazienti trattati con steroidi, una riduzione significativa delle resistenze delle vie aeree nel sottogruppo dei bambini con atopia.

Ad una medesima conclusione giunge lo studio di Chavasse et al. (14) relativo a 37 bambini atopici (o con familiarità di primo grado per atopia) di età <1 anno con *wheezing* ricorrente o persistente, nei quali la terapia con fluticasone (300 mcg/die) per 12 settimane produce un miglioramento significativo dei sintomi respiratori, rispetto al placebo. È probabile che l'atopia possa condizionare forse già da sola, sicuramente in presenza di un *trigger* infettivo, una risposta infiammatoria delle vie aeree anche nei bambini molto piccoli e che lo stato infiammatorio risultante possa essere controllato dalla terapia steroidea topica.

Risultati contrastanti derivano invece dallo studio di Wilson et al. (15), cronologicamente precedente, condotto su 41 bambini di età compresa tra 8 mesi e 6 anni con *wheezing* infettivo prevalentemente episodico e familiarità per atopia in cui la terapia steroidea con budesonide (400 mcg/die) per 16 settimane non produceva alcun beneficio sulla

ricorrenza della sintomatologia respiratoria. Tuttavia questo studio era condotto su una popolazione in cui lo stato atopico non era chiaramente definito, poiché la maggior parte dei pazienti presentava solo una familiarità per malattie allergiche. In conclusione, il trattamento con steroidi inalatori sembra essere poco efficace nella prevenzione del *wheezing* ricorrente episodico non grave in bambini che non presentano note di atopia e nemmeno una familiarità. Del resto è ormai assodato che in questi casi il *wheezing* ricorrente presenta un'elevata percentuale di remissione in età scolare. Di converso, nei lattanti e bambini piccoli con *wheezing* ricorrente ed atopia, al pari dei bambini in età scolare con asma atopico, gli steroidi per via inalatoria rappresentano un utile armamentario terapeutico per ridurre l'infiammazione bronchiale che, come è noto, rappresenta la caratteristica principale del paziente asmatico. Dal momento che studi prospettici di coorte (16) hanno mostrato come la precocità e gravità del *wheezing* in età pre-scolare è associata alla persistenza di asma bronchiale in età adolescenziale ed adulta, è importante ottenere in questi pazienti un efficace e precoce controllo dell'infiammazione. Infine, non vi sono indicazioni chiare su come comportarsi in pazienti con *wheezing* ricorrente che non presentano evidenti note di atopia ma solo una familiarità e che quindi potrebbero passare da un *wheezing* ricorrente su base infettiva ad un asma atopico. È possibile che in un futuro non lontano siano disponibili per questi pazienti marker affidabili che predichino l'infiammazione bronchiale e che aiutino il clinico nella scelta o meno di instaurare una terapia antinfiammatoria di fondo. Al presente sembra ragionevole riservare all'interno di questo gruppo di pazienti una terapia inalatoria steroidea ai casi che presentano riacutizzazioni più gravi e a quelli che manifestano sintomi respiratori ancorché lievi (tosse, *wheezing* incostante) in periodo intercritico.

Bibliografia

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. and the Group Health Medical Associates. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
2. Bont L, Van Aalderen WM, Versteegh J, et al. *Airflow limitation during respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections predicts recurrent wheezing*. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 277-282.
3. Richter H, Seddon P. *Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitic and the prevention of postbronchiolitic wheezing*. J Pediatr 1998; 132: 849-853.
4. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. *Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing*. Arch Dis Child 1999; 80: 343-347.
5. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. *Randomised placebo controlled trial of nebulized corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis*. Arch Dis Child 2000; 82: 126-130.
6. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. *Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis*. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 512-517.
7. Kajosari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. *Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma*. Pediatr Allergy Immunol 2000; 11: 198-202.
8. McKean M, Ducharme F. *Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane Review)*. Oxford: The Cochrane Library, Issue 1, 2003, Update Software.
9. Barrieto L, Mallol J, Figueroa L. *Beclomethasone dipropionate and salbutamol by metered dose inhaler in infants and small children with recurrent wheezing*. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 52-57.
10. Stick SM, Burton PR, Clough JB, Cox M, et al. *The effects of inhaled beclomethasone dipropionate on lung function and histamine responsiveness in recurrently wheezy infant*. Arch Dis Child 1995; 73: 327-332.
11. Reijonen TM, Korppi M. *One-year follow-up of young children hospitalized for wheezing: the influence of early anti-inflammatory therapy and risk factors for subsequent wheezing and asthma*. Pediatr Pulmonol 1998; 26: 113-119.
12. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, et al. *Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma*. Clin Exp All 1997; 27: 1027-1035.
13. Pao CS, McKenzie SA. *Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 945-949.
14. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, et al. *Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone*. Arch Dis Child 2001; 85: 143-148.
15. Wilson N, Sloper K, Silverman M. *Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children*. Arch Dis Child 1995; 72: 317-320.
16. Rusconi F. *Storia naturale della malattia asmatica*. In: Miraglia M Del Giudice. "L'asma in età pediatrica". Pisa: Pacini editore 2002; 13-18.

Cristina Panizzolo, Angelo Barbato

Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

L'asma nel bambino: dalla diagnosi alla terapia

Asthma in children: from diagnosis to therapy

Parole chiave: asma, diagnosi, terapia

Key words: asthma, diagnosis, therapy

Riassunto. L'asma bronchiale infantile è diagnosticata in base a segni, sintomi ed esami di laboratorio che sono ormai riportati in tutte le Linee Guida internazionali. Nuovi studi sullo sputo indotto e su sostanze presenti nell'aria esalata (ossido nitrico, monossido di carbonio, perossido di idrogeno) stanno dando un contributo sensibile alla comprensione dei meccanismi patogenetici dell'infiammazione delle vie aeree di questi pazienti.

La terapia si basa sull'uso di farmaci per inalazione (beta₂-agonisti a rapido o lento effetto, steroidi), somministrati singolarmente o in associazione, la quale sembra potenziarne l'effetto.

Anche gli antagonisti dei recettori per i leucotrieni trovano utilizzazione nell'asma infantile. Farmaci come il sodio cromoglicato, il nedocromile e la teofillina giocano ancora un loro ruolo terapeutico.

Summary. *This paper takes into consideration the diagnosis and therapy of asthma in infants and children.*

The diagnosis is based on symptoms, signs, and laboratory examinations. Studies on induced sputum and dosages of nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen peroxide in exhaled air provide additional information on the inflammatory process in the lower airways in asthmatic children.

Therapy consists of inhalation of beta₂-agonists (short or long acting) and steroids, taken on their own or combined. The combination seems to increase the effects of both kinds of drugs. Old drugs like sodium chromoglicate, nedocromil, theophylline, and new drugs like leukotriene receptor antagonists are also used.

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

Introduzione

L'asma è la malattia infiammatoria cronica delle vie aeree più frequente nel bambino, ed è caratterizzata da contrazione della muscolatura liscia, edema della parete bronchiale da flogosi cronica e ipersecrezione bronchiale (1).

L'asma bronchiale infantile è in progressivo aumento nei paesi industrializzati (2, 3).

Il 50-80% dei bambini asmatici iniziano a presentare i sintomi prima dei 5 anni di età (4).

Diagnosi di asma

La diagnosi di asma si basa su criteri clinici ed esami di laboratorio (5).

I *criteri clinici* sono basati sul rilievo della tosse episodica, del *wheezing*, e della dispnea ricorrente.

Un'anamnesi accurata può rafforzare il sospetto diagnostico: va ricercata la familiarità e la storia personale di allergie, l'età di inizio dei sintomi, la frequenza e gravità degli attacchi, la presenza di noti stimoli scatenanti aspecifici (esercizio fisico, aria fredda, pullulanti atmosferici e irritanti ambientali, agenti stimolanti come l'istamina, e i colinergici e il reflusso gastro-esofageo) o specifici come allergeni inalati o ingeriti. I sintomi iniziali possono essere vaghi come un leggero senso di oppressione retrosternale talvolta in coincidenza di rinite e congiuntivite. La tosse che inizialmente può essere stizzosa, poi diventa produttiva con escreato vischioso e denso. Alcuni pazienti possono presentare solo tosse senza storia di respiro sibilante (tosse come variante di asma) (6) che tende ad evolvere in asma quando la loro reattività bronchiale si deteriora (7).

Nei pazienti asintomatici l'obiettività del torace può essere negativa; nelle forme lievi il respiro sibilante si può udire solo alla espirazione forzata. Aggravandosi la malattia il respiro sibilante diventa sempre più facilmente riconoscibile.

Nel soggetto in stadio accessuale è presente irrequietezza, agitazione, ortopnea, tachipnea, respiro a labbra increspate con una prolungata fase espiratoria che richiede l'uso dei muscoli accessori della respirazione. È presente difficoltà nel parlare, tosse e respiro sibilante udibile a distanza. Il torace è spesso iperinflato e la presenza di febbre può indicare un'infezione polmonare.

Esami di laboratorio: gli studi spirometrici sono utili alla diagnosi di asma e a valutare l'effetto della terapia (8). Le tipiche anomalie osservate nei soggetti asmatici collaboranti sono la riduzione del picco di flusso espiratorio (PEF), del FEV₁, e un aumento superiore al 5% del FEV₁ all'uso dei broncodilatatori.

Un'eosinofilia periferica è comune in pazienti allergici e non allergici. Valori dal 5 al 15% della totalità dei globuli bianchi sono frequenti.

Un gran numero di soggetti asmatici hanno normali livelli di IgE seriche, ma studi epidemiologici hanno dimostrato l'importanza del riscontro di IgE totali elevate nel prevedere la espressione dell'asma allergico nel bambino atopico (4).

Le IgE specifiche si possono dimostrare con i *prick test* e con il RAST. Nel bambino i *prick test* sono più usati degli *scratch test* e devono essere interpretati alla luce della storia clinica per evitare errori di interpretazione (falsi positivi). Gli *skin test* sono esami sensibili, sicuri e utili per valutare l'allergia ad inalanti.

Vari sono gli studi sullo sputo indotto anche nei bambini (9). La risposta infiammatoria nel bambino asmatico è caratterizzata da un elevato numero di eosinofili nello sputo e da elevata concentrazione di proteina cationica degli eosinofili. Il limite di normalità del numero di eosinofili nello sputo indotto per i bambini è considerato 2,5% del totale delle cellule. Studi sull'aria espirata hanno dimostrato che l'ossido nitrico (NO) risulta più elevato nei bambini asmatici rispetto a controlli sani. La correlazione tra produzione di ossido nitrico e infiammazione delle vie aeree appare evidente e la misurazione dei livelli di NO espirato potrebbe essere particolarmente utile per verificare lo stato di infiammazione delle vie aeree nei bambini in cui la spirometria e lo sputo indotto risultano di difficile applicazione (9-11).

L'interesse nella ricerca di marcatori dell'infiammazione presenti nell'aria espirata di soggetti asmatici sta aumentando anche nella speranza di trovare un indice predittivo di asma e di gravità della malattia: è stata recentemente dimostrata nel condensato espirato un'elevata concentrazione di perossido di idrogeno (12), un aumento dell'interleuchina-4 e decremento dell'interferon-gamma (13), un incremento dei leucotrieni (14). Un altro studio molto recente ha rilevato nei bambini asmatici un alterato rapporto nel condensato dell'aria espirata tra sostanze ossidanti e antiossidanti durante la crisi accessuale e la sua modificazione dopo una settimana di terapia steroidea (15).

Le Linee Guida internazionali sulla diagnosi e sulla terapia dell'asma bronchiale dell'adulto (1, 16) e del bambino (16, 17) presentano delle variazioni sostanziali legate al fatto che una delle differenze fondamentali tra asma dell'adulto e l'asma del bambino è rappresentata dal respiro sibilante, precoce e transitorio, che interessa bambini sotto i 3 anni di età e che tende poi a scomparire negli anni successivi. Esso rappresenta una manifestazione clinica differente dal respiro sibilante del soggetto non atopico che, pur comparso precocemente, tende ad avere un massimo di prevalenza tra 3 e 6 anni di età per poi decrescere nelle età successive, e dall'asma IgE-mediata che anche se compare precocemente nella vita del bambino ha un trend di prevalenza in continuo aumento fino ai 6 anni di vita per una serie di fattori genetici e ambientali (4, 18).

Le *manifestazioni cliniche* dell'asma sono variabili e possono andare da occasionali episodi di respiro sibilante che si risolvono rapidamente, a crisi accessuali gravi che possono richiedere l'accesso in ospedale per necessità di ossigenoterapia, a forme persistenti che richiedono l'uso di elevate dosi di corticosteroidi per inalazione o anche per via orale o parenterale. Inoltre lo stesso soggetto può conoscere periodi in cui l'asma è facilmente controllato e altri in cui, per svariati motivi, si assiste ad un peggioramento del quadro respiratorio. A riflettere questa variabilità della malattia, la classificazione di gravità dell'asma è stata concepita a *steps*, e l'appartenenza ad un determinato gruppo è "dinamica". Prima dell'inizio di qualsiasi trattamento, dovrebbero essere considerati i sintomi e i segni della malattia per valutarne la gravità e calibrarne la terapia (Tabella 1).

Tabella 1 Criteri di classificazione di gravità dell'asma.

Classificazione	Sintomi		Funzionalità respiratoria*	
	Diurni	Notturmi	FEV ₁ o PEF (% del predetto)	Variabilità del PEF
Asma intermittente	<1 volta ogni 4 sett.	<1 volta ogni 4 sett.	>80%	<20%
Asma persistente lieve	>1 volta ogni 4 sett.	>1 volta ogni 4 sett.	>80%	20-30%
Asma persistente moderato	1 volta alla sett.	1 volta alla sett.	60-80%	>30%
Asma persistente grave	Continui	Frequenti	<60%	>30%

* Nei bambini in grado di usare spirometro o PEF meter

Una volta instaurata la cura si valuterà nel tempo la sua adeguatezza, pronti a passare allo *step* successivo qualora i sintomi non fossero controllati.

Approccio terapeutico

L'approccio terapeutico dunque dipende dalla gravità della situazione clinica. L'asma in fase accessuale o asma acuto richiede un approccio terapeutico più tempestivo e aggressivo dell'asma in fase intercritica (asma intermittente, asma

persistente lieve, moderato e grave). In questo articolo però non parleremo della terapia dell'asma accessuale per la quale rimandiamo ad altro fascicolo della nostra Rivista (19) e all'articolo di de Benedictis, et al. presente in questo numero.

Asma non accessuale

Lo schema di terapia dell'asma bronchiale infantile consigliato nelle Linee Guida internazionali è quello riportato in *tabella 2*. Una volta raggiunto e

Tabella 2 Trattamento dell'asma nei bambini.

Tipologia di asma	Trattamento di fondo	Altre opzioni di trattamento
Asma intermittente	Non necessario	β_2 -agonisti per inalazione (necessità che non deve superare le 2-3 somministrazioni alla sett.)
Asma persistente lieve	ICS (100-400 μg di beclometasone o equivalenti)	Teofillina a lento rilascio o cromoni o antileucotrieni
Asma persistente moderato	ICS (400-800 μg di beclometasone o equivalenti)	ICS (<800 μg di beclometasone o equivalenti) + teofillina a lento rilascio oppure ICS (<800 μg di beclometasone o equivalenti) + β_2 long-acting oppure ICS a dosaggi più elevati (>800 μg di beclometasone o equivalenti) oppure ICS (<800 μg di beclometasone o equivalenti) + antileucotrieni
Asma persistente grave	ICS (>800 μg di beclometasone o equivalenti) +1 o più dei seguenti farmaci se necessario: - teofillina a lento rilascio - β_2 long-acting inalati - antileucotrieni - corticosteroidi orali	In aggiunta alla terapia di fondo quotidiana, i β_2 short-acting potrebbero essere usati per un miglior controllo dei sintomi ma non più di 3 o 4 volte al giorno

mantenuto il controllo dei sintomi per almeno tre mesi, una graduale riduzione della terapia di mantenimento può essere tentata in modo da identificare la terapia minima richiesta per il controllo della malattia.

Asma intermittente

La terapia consiste nella somministrazione di beta₂-agonisti per inalazione al bisogno (necessità che non deve superare le 2-3 somministrazioni alla settimana).

Asma persistente

Esistono due approcci alla terapia dell'asma persistente, di cui il primo è quello più frequentemente utilizzato:

- iniziare con dosi aggressive e ridurle quando si è raggiunto il controllo dei sintomi. Tale inizio può consistere nell'uso di un ciclo di terapia steroidea orale da aggiungere a quella inalatoria, oppure nell'impiego di terapia steroidea inalatoria ad alte dosi;
- iniziare con lo schema di terapia che corrisponde allo *step* iniziale di valutazione clinica e poi aumentare i dosaggi se non si arriva a un rapido controllo dei sintomi.

In ogni caso, è importante che i genitori controllino, con un diario clinico, l'andamento dei sintomi e il consumo dei farmaci.

È infine necessario scegliere farmaci e sistemi di inalazione che siano in accordo con le capacità di utilizzo da parte del bambino.

Lo scopo è, comunque, quello di ottenere un rapido controllo della malattia e poi scendere alle dosi minime di farmaci che permettano di mantenere questo controllo.

La terapia dell'asma persistente è basata su molti dei farmaci che si usano per quello acuto.

Le Linee Guida internazionali sono molto precise e indicano per l'asma persistente lieve lo steroide con spray predosati o polveri. Lo stesso schema, a dosi maggiori, è indicato per l'asma persistente moderato e grave, ove può essere necessario lo steroide orale per qualche breve ciclo.

Lo steroide rappresenta dunque attualmente il cardine della terapia dell'asma cronico con aggiunta di beta₂-agonisti a rapida azione in caso di ricomparsa del broncospasmo. L'aggiunta di cromoni, beta₂-agonisti a lunga durata d'azione e teofillina deve essere considerata caso per caso.

Antistaminici vanno utilizzati se c'è una rinite ipersecretiva associata all'asma.

I cisteinyl-leucotrieni sono derivati dell'acido arachidonico che vengono prodotti nel polmone da mastociti, eosinofili e macrofagi alveolari. Il LTC₄ e il LTD₄ hanno potente effetto broncostrittore. Recenti studi con antagonisti del recettore Cys-LT₁ hanno dimostrato una protezione degli antileucotrieni nella reazione allergica precoce dell'adulto in una percentuale variabile dal 58 al 84% (20). Nel bambino una certa protezione è stata dimostrata anche nell'asma da sforzo (21).

Nebulizzazione nell'asma persistente

Le Linee Guida disponibili fin dal 1996 stabiliscono che la nebulizzazione dovrebbe essere usata per pazienti che non sono in grado di usare lo spray predosato, o le polveri con inalatore predosato, nonostante un adeguato insegnamento da parte del medico curante. Il ruolo del nebulizzatore nella terapia a domicilio dell'asma resta dunque limitato ai pazienti non collaboranti (1, 17). In realtà questo pare più legato alla praticità che ai maggiori effetti di una tecnica rispetto all'altra; infatti, in letteratura esistono studi conflittuali sull'argomento.

Alcuni Autori hanno dimostrato, nell'adulto con cronica limitazione dei flussi espiratori, che la somministrazione di beta₂-agonista con nebulizzatore o con aerosol predosato ha lo stesso effetto sulla gravità dei sintomi, il PEF, la dispnea da sforzo e l'uso di altri farmaci (22).

Nel bambino analoga efficacia tra somministrazione con nebulizzatore ed aerosol predosato è stato dimostrato nell'asma acuto (23-26). In ogni caso la nebulizzazione viene preferita agli aerosol predosati quando devono essere usate elevate dosi di un farmaco (27). Nel bambino piccolo il farmaco può essere somministrato con nebulizzatore e maschera facciale (28).

Sodio cromoglicato/Sodio nedocromile

Si tratta di farmaci ad effetto antinfiammatorio che sono disponibili sia in soluzione che con spray predosato. Sono proposti come terapia alternativa agli ICS nell'asma persistente lieve. Il nedocromile è stato proposto anche nell'asma moderato in aggiunta allo steroide inalato. A seconda delle necessità del

bambino, i cromoni possono essere usati per prevenire i sintomi dopo esposizione ad aria fredda, esercizio fisico e allergeni (29). Questi farmaci riducono la necessità di beta₂-agonisti e migliorano i sintomi e la funzionalità respiratoria. Non comportano rischi connessi alla dose di farmaco.

In un recente studio, condotto su bambini asmatici di età inferiore ai quattro anni, il sodio nedocromile non ha dimostrato però effetti migliori del placebo (30).

Il sodio cromoglicato può essere somministrato 2 puff 3-4 volte al giorno, 1 puff/20 mg.

Il nedocromile può essere somministrato 2-4 volte al giorno, 1 puff/1,75 mg (31).

Corticosteroidi inalati

Gli steroidi per via inalatoria (ICS) sono, al momento attuale, il cardine della terapia dell'asma persistente del bambino.

Secondo gli schemi di terapia proposti dalle Linee Guida internazionali, bisogna distinguere le dosi di ICS da somministrare nell'asma persistente in dosi basse, dosi medie e dosi elevate (17) (Tabella 3). L'efficacia degli ICS nel bambino con asma cronico è dimostrata sia sui sintomi che sulla funzionalità respiratoria (32). La dose efficace dipende

dall'idrosolubilità o liposolubilità della molecola impiegata. A parità di peso, la dose di fluticasone propionato (FP) ha un'efficacia più che doppia di quella del beclometasone dipropionato (BDP) e per questo se ne usa la metà. Nella dose-equivalenza però il FP ha dimostrato maggiore effetto sulla funzionalità respiratoria (FEV₁) del BDP (33). Anche in studi recenti è stato dimostrato che dosi di BDP inferiori a 400 µg/die (o dosi equivalenti per gli altri ICS) sono relativamente sicure nei bambini, mentre dosi superiori possono ridurre la massa ossea (34).

142 bambini trattati con budesonide (BUD) per un periodo di 9,2 anni (dose media 400 µg/die, range: 110-877 µg/die) hanno dimostrato una curva di accrescimento che corrisponde alla normale aspettativa di accrescimento in altezza per la loro età di giovani adulti (35).

Gli ICS ad alte dosi hanno dimostrato nell'adulto già dopo 8 settimane una riduzione del grado di infiammazione della mucosa bronchiale, della fibrosi peribronchiale e della iperreattività bronchiale, senza lesioni distrofiche quali si osservano ad esempio nella cute dopo applicazione topica prolungata di steroidi (36).

Nell'adolescente con asma grave in cui ICS ad alte dosi venivano intercalati a cicli di steroidi orali (in

Tabella 3 Steroidi inalati e loro schemi posologici.

PREPARAZIONI FARMACOLOGICHE CON UN SOLO PRINCIPIO ATTIVO				
	Spray predosato o liquido per nebulizzazione o polvere	Dose bassa µg/die	Dose media µg/die	Dose elevata µg/die
Beclometasone dipropionato	50 µg/puff 100 µg/inalazione-polvere 200 µg/inalazione-polvere 250 µg/puff 400 µg/inalazione-polvere 400 µg/ml	100-350	350-700	>700
Budesonide	100 µg/inalazione-polvere 200 µg/inalazione-polvere 250 µg/ml 500 µg/ml	100-200	200-400	> 400
Flunisolide	0,1% = 1 ml = 1000 µg 0,05% = 1 ml = 500 µg	500-750	1000-1250	> 1250
Fluticasone propionato	50 µg/puff 125 µg/puff 250 µg/puff 100 µg/inalazione-polvere 250 µg/inalazione-polvere 250 µg/ml 1000 µg/ml	50-150	150-450	> 450

media 6 volte all'anno) sono descritti i seguenti effetti collaterali in percentuali progressivamente decrescenti (37): ipertensione, aspetto cushingoidale, soppressione surrenalica, miopia, osteopenia, ridotto accrescimento staturale, obesità, ipercolesterolemia, cataratta.

Le Linee Guida internazionali raccomandano di usare la dose minima con cui si ha un buon controllo dei sintomi e una funzionalità respiratoria normale. In realtà gli studi sull'accrescimento corporeo dimostrano che esiste un rallentamento della crescita nel primo anno di terapia prolungata con steroide inalato (35), ma niente dicono sul loro effetto sull'accrescimento dell'organo bersaglio che è il polmone. Prudenza insegna, quindi, di calibrare il più possibile la terapia corticosteroidica inalata nell'asma persistente (38).

Come abbassare il dosaggio degli ICS?

La dose iniziale di ICS è variabile. Alcuni Autori, come già accennato, consigliano di iniziare la terapia con dosi elevate e ridurle dopo qualche settimana, altri consigliano di iniziare con dosi moderate per poi elevarle se l'asma non migliora.

Pochi studi concernono le modalità pratiche di riduzione del dosaggio degli ICS. In uno studio a lungo termine su bambini si è visto che dopo un periodo di trattamento di 28-36 mesi con BUD 200 µg/giorno associata a un broncodilatatore, era presente in 35 pazienti (60%) un periodo di remissione di 8 mesi senza sintomi ma solo 20 (35%) erano in remissione alla fine dello studio e solo il 50% di costoro avevano una normale soglia di PD20 all'istamina e un FEV₁ normale (39).

In un altro studio su 28 ragazzi da 11 a 18 anni di età, in terapia steroidea inalatoria e in cui l'asma era stabile da 28-36 mesi, si è osservata una ricomparsa progressiva dei sintomi in quasi tutti i pazienti dopo sospensione della terapia con ICS. Quindi sembra probabile che la terapia steroidea inalatoria migliori i sintomi e la funzione respiratoria ma non guarisca l'asma (40). In un altro studio su 1041 bambini di età compresa tra 5 e 12 anni con asma lieve-moderato che ricevevano BUD 200 mg o nedocromile 8 mg o placebo per un periodo da 4 a 6 anni, durante il periodo di studio ed al termine di esso, i bambini presentavano, infatti, un certo miglioramento della funzionalità respiratoria e della reattività bronchiale con la BUD, ma non con il nedocromile che dava risultati analoghi al placebo (41).

In conclusione la dose dei corticosteroidi topici deve essere ridotta quando i criteri clinici e funzionali respiratori sono migliorati in modo stabile, ma molto spesso la loro sospensione nell'asma persistente moderato-grave può essere solo transitoria.

Beta₂-agonisti

Consigliati come farmaci di supporto nell'asma persistente che presenta riacutizzazioni nonostante la terapia di fondo con antinfiammatori (ICS, cromoni, etc.). Il dosaggio è analogo a quello per l'asma acuto (2-4) ma le somministrazioni vanno più distanziate nell'arco della giornata e, quando fatte con lo spray, devono precedere di qualche minuto la somministrazione dello steroide inalato (42).

I beta₂-agonisti ad effetto rapido ("short acting") sono:

- salbutamolo
- terbutalina
- fenoterolo.

Sono disponibili sotto forma di soluzioni, sciroppi, compresse e spray o polvere.

I beta₂-agonisti ad effetto prolungato, "long acting" (LABA), sono il salmeterolo e il formoterolo.

L'inizio dell'effetto degli *short acting* è leggermente più rapido dei *long acting*, e la durata dell'effetto va dalle 4-6 ore dei primi alle 12 ore dei secondi (Tabella 4).

Tabella 4 β₂-agonisti inalati e loro schemi posologici.

FARMACO	FORMULAZIONI	DOSAGGIO
A rapido effetto		
Salbutamolo	Spray da 100 µg	1-2 puff/4-6h
	Soluzione per nebulizzazione 0,5%	0,05-0,15 mg/kg/4-6h
	Polvere per inalazione da 100 mg/inalazione	1-2 inalazioni/4-6h
Fenoterolo	Spray da 100 µg	1 puff/4-6h
	Soluzione 0,1%	0,02-0,8 mg/Kg/4-6h
Ad effetto prolungato		
Salmeterolo	Spray da 25 µg	1 puff 2 volte/die
	Diskus da 50 µg	1 inalazione 2 volte/die
Formoterolo	Spray da 16 µg	1 puff 2 volte/die
	Cps di polvere da 12 µg	1 inalazione 2 volte/die

I beta₂-agonisti ad effetto prolungato sono consigliati, al posto della teofillina, nell'asma moderato persistente dell'adulto grazie al loro migliore controllo dei sintomi notturni e della funzionalità respiratoria (43). Non esistono nel bambino studi che dimostrano effetti antinfiammatori dei beta₂-agonisti *long acting* inalati come diminuzione dell'iperreattività bronchiale e riduzione delle crisi. Pertanto l'utilizzo dei beta₂-agonisti *long acting* come monoterapia non è raccomandato. Essi dimostrano un maggior effetto broncodilatatore e una maggiore broncoprotezione quando usati in modo intermittente (44), come ad esempio nella prevenzione dell'asma da sforzo (45).

La condizione di omozigosi per la glicina-16 del polimorfismo del beta₂-recettore è presente in circa il 40% dei pazienti ed è nota predisporre alla *down-regulation* e desensibilizzazione del recettore beta-adrenergico indotte dall'agonista; questa iporesponsività recettoriale è descritta sia con i beta₂ a rapido che con quelli ad effetto prolungato (46).

Anche l'infiammazione prolungata porta al disaccoppiamento dei beta₂ recettori riducendo la risposta ai beta₂-agonisti. I corticosteroidi sono in grado di curare l'infiammazione e quindi prevenire la desensibilizzazione dei recettori per i beta₂-agonisti (47). Alte concentrazioni di beta₂-agonisti possono attivare il CREB ("Cyclic AMP Response Element Binding Protein") che, interagendo con i recettori glucocorticoidi, riduce teoricamente l'effetto antinfiammatorio dei corticosteroidi (48). Ma le associazioni a dosi adeguate di LABA + ICS pare potenzino a vicenda il loro effetto positivo sulla parete bronchiale. Non è certo se i LABA + ICS abbiano un effetto additivo o sinergico. È più probabile però che si sviluppi un vero e proprio sinergismo tra i due farmaci; mentre i LABA hanno, infatti, modesto effetto antinfiammatorio, è stato dimostrato un aumento dell'effetto degli ICS quando entrambi vengono somministrati insieme (49).

Le associazioni LABA-ICS (salmeterolo/fluticasone e budesonide/formoterolo) (Tabella 5) sono ora ampiamente disponibili e hanno dimostrato un buon effetto in trial clinici anche pediatrici (50). È probabile che per il futuro i LABA-ICS diventino il trattamento di scelta nella maggior parte dei pazienti con asma persistente lieve, moderato e grave. Uno svantaggio potenziale è la mancanza di flessibilità quando l'asma non è ben controllata.

Tabella 5 Associazioni di β₂-agonisti a rapido e lento effetto con ICS.

Farmaco	Formulazioni	Dosaggio in mcg
Salmeterolo + Fluticasone	Polvere per inalazione MDI	50/100 50/250 50/500 25/50 25/125 25/250
Salbutamolo + Beclometasone	Soluzione per aerosol MDI	Salbutamolo 0,08% + BCD 0,04% 50/100 250/100
Salbutamolo + Flunisolide	Soluzione per aerosol	1 fl: Salbutamolo 0,5 mg + Flunisolide 0,5 mg
Budesonide + Formoterolo	MDI	160/4,5

Antileucotrieni

Questo gruppo di farmaci relativamente recente è stato proposto nella terapia dell'asma del bambino e dell'adulto (51). Possono venire assunti in una o due somministrazioni orali al giorno; la somministrazione orale è sicuramente la più accettata dal bambino asmatico e dalla famiglia per cui questi farmaci in genere hanno una buona *compliance* (Tabella 6). Lavori pubblicati con antagonisti del recettore per i leucotrieni, montelukast, zafirlukast, pranlukast, mostrano nell'adulto una buona attività antiasmatica sia da soli che associati a ICS. Un altro potenziale effetto di questi antagonisti recettoriali consiste nella terapia della rinite allergica che spesso coesiste nei pazienti asmatici (52).

A confronto di numerosi studi, pochi sono ancora al momento attuale quelli sul bambino (53).

Alcune recenti *review* sull'uso degli antileucotrieni nel bambino e nell'adulto hanno dimostrato che gli antileucotrieni aggiunti allo ICS determinano un miglioramento del controllo dell'asma rispetto all'ICS da solo (54,55); ma viene anche ribadito che tali farmaci da soli non possono essere raccomandati come

Tabella 6 Antileucotrieni e loro schemi posologici.

Farmaco	Posologia	
Montelukast	5 mg da 6-14 anni	10 mg sopra i 14 anni
Zafirlukast	10 mg da 7-11 anni	20 mg sopra 12 anni

alternativa agli ICS nella terapia dell'asma persistente lieve e moderata. Nell'asma intermittente e nel persistente lieve e moderato del bambino il loro uso è dunque ormai proposto (56).

Alcuni studi hanno dimostrato nel bambino un certo effetto protettivo verso l'asma da sforzo (21, 57), e verso il broncospasmo indotto da aria fredda secca (58).

Indicazione alla consulenza specialistica

Il bambino con storia di crisi ricorrenti di broncospasmo o tosse cronica ("cough asthma variant") (59),

che non presenta nell'anamnesi familiare e personale i fattori di rischio che favoriscono la comparsa e la cronicizzazione della malattia, che presenta test allergologici dubbi o negativi, che non risponde a terapia adeguata o che continua ad essere sintomatico, deve essere avviato ad un Centro di riferimento per un ulteriore approfondimento diagnostico. Esistono centri di 2° livello dove è possibile fare una spirometria con test di broncodilatazione e/o broncostruzione, radiografia del torace, visita ORL, IgE totali e IgE specifiche, etc. e Centri di III° livello dove è possibile sottoporre il bambino ad indagini più approfondite (Tabella 7).

Tabella 7 Esami specialistici da fare a un bambino con asma che non risponde a dosi adeguate di steroidi.

Primo gruppo di esami		
Dosaggio Ig	Intradermoreazione con PPD 3-5 U.I.	Rx-torace in AP
Sottoclassi delle IgG	Test sudore/Marcatori genetici per F.C.	
Dosaggio risposta anticorpale ai vaccini		
Autoanticorpi		
Sottopopolazioni linfocitarie		
Dosaggio della α 1-antitripsina		
Ricerca anticorpi per adenovirus e Mycoplasma p.		
Secondo gruppo di esami (se i primi sono negativi)		
Fibrobroncoscopia	PH-metria +/- Rx - prime vie dell'apparato digerente con mezzo di contrasto	Ecocardiogramma
BAL		
Biopsia della mucosa bronchiale		

Bibliografia

1. National Institutes of Health. *Guidelines for the diagnosis and treatment of asthma*. National Health, Lung and Blood Institute. Publication n° 97 - 4051, 1997.
2. Farber HJ, Wattigney W, Berenson G. *Trends in asthma prevalence: the bogalusa Heart Study*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 265-269.
3. Sears MR. *Epidemiology of childhood asthma*. *Lancet* 1997; 350: 1015-1020.
4. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
5. ATS. *Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma*. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-244.
6. Glauser FL. *Variant asthma*. *Ann Allergy* 1972; 30: 316-321.
7. Koh YY, Jeong JK, Park Y, Kim CK. *Development of wheezing in patients with cough variant asthma during an increase in airway responsiveness*. *Eur Respir J* 1999; 14: 302-308.
8. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Global strategy for asthma management and prevention*. National Institute of Health Pub N° 02 - 3659; 2002.
9. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. *Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate*. *Eur Respir J* 2000; 16: 1008-1015.
10. Baraldi E, de Jongste JC. *Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001*. ERS/ATS statement. *Eur Respir J* 2002; 20: 223-237.
11. Formanek W, Inci D, Leuener RP, et al. *Elevated nitrite in breath condensate of children with respiratory disease*. *Eur Respir J* 2002; 19: 487-491.
12. Emelyanov A, Fedoseev G, Abulimity A, et al. *Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients*. *Chest* 2001; 120: 1136-1139.
13. Shahid SK, Kharitonov SA, Wilson NM, et al. *Increased interleukin-4 and decreased interferon-gamma in exhaled breath condensate of children with asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1290-1293.
14. Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B, et al. *Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1345-1349.
15. Corradi M, Folesani G, Andreoli R, et al. *Aldehydes and glutathione in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 395-399.
16. *The British Guidelines on asthma management*. *Thorax* 1997; 52: S1-S22.
17. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJ. *Third international consensus statement on the management of childhood asthma*. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
18. Martinez FD. *Development of wheezing disorders and asthma in preschool children*. *Pediatrics* 2002; 109: 362-367.
19. de Benedictis FM, Cardoni G, Gentili G, Carnielli V. *L'asma come emergenza*. *Pneumologia Pediatrica* 2001; 1: 2-20.
20. O'Byrne PM, Persson CGA, Church MK. *Cellular and mediator mechanisms of the early phase response*. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM (eds). "Allergy". London: Mosby 2000; 325-336.
21. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG. *Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 - to 14-year-old children with asthma*. *J Pediatr* 1998; 133: 424-428.
22. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. *Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation*. *Chest* 1987; 6: 805-807.
23. Kerem E, Levison H, Schuh S, et al. *Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma*. *J Pediatr* 1993; 123: 313-317.
24. Parkin PC, Saunders NR, Diamond SA, et al. *Randomized trial spacer vs nebulizer in acute asthma*. *Arch Dis Child* 1995; 72: 239-240.
25. Dewar AL, Stewart A, Cogswell JJ, Connett GJ. *A randomised controlled trial to assess the relative benefits of large volume spacers and nebulisers to treat acute asthma in hospital*. *Arch Dis Child* 1999; 80: 421-423.
26. Schu S, Johnson DW, Stephens D, et al. *Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebulizer in children with mild acute asthma*. *J Pediatr* 1999; 135: 22-27.

- 27.** Diot P, Palmer LB, Uy LL, et al. *Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation: comparison of MDI and nebulizer efficacy.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1391-1394.
- 28.** Everad ML, Clark AR, Milner AD. *Drug delivery from holding chambers with attached facemask.* Arch Dis Child 1992; 67: 580-585.
- 29.** Novembre G, Frongia GF, Veneruso G, Vierucci A. *Inhibition of exercise-induced asthma (EIA) by nedocromil sodium and sodium cromoglycate in children.* Pediatr Allergy Immunol 1994; 5: 107-110.
- 30.** Tasche MJ, van der Wouden JC, Uijen JHJM, et al. *Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1-4 year old children with moderate asthma.* Lancet 1997; 350: 1060-1064.
- 31.** Creticos P, Burk J, Smith L, et al. *The use of twice daily nedocromil sodium in the treatment of asthma.* J All Clin Immunol 1995; 95: 829-836.
- 32.** Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, et al. *Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 32-38.
- 33.** Raphael GD, Lanier RO, Baker J, et al. *A comparison of multiple doses of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in subjects with persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 796-803.
- 34.** Jones J, Ponsonby AL, Smith BJ, Carmichael A. *Asthma, inhaled corticosteroid use, and bone mass in prepubertal children.* J Asthma 2000; 37: 603-611.
- 35.** Agertoft L, Pedersen S. *Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma.* N Engl J Med 2000; 343: 1064-1069.
- 36.** Boulet LP, Turcotte H, Laviolette HM, et al. *Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroid.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1308-1313.
- 37.** Covar RA, Leung DY, McCormick D, et al. *Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma.* J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 651-659.
- 38.** Wohl MA, Majzoub JA. *Asthma, steroids, and growth.* New Engl J Med 2000; 343: 113-114.
- 39.** Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, et al. *Remission of childhood asthma after long term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved?* Eur Resp J 1994; 7: 63-68.
- 40.** Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, et al. *Cessation of long term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration.* Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1252-1257.
- 41.** The Childhood Asthma Management Program Research Group. *Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma.* New Engl J Med 2000; 343: 1054-1063.
- 42.** Barbato A, Cracco A, Tormena F, Novello A. *The first 20 minutes after a single dose of inhaled salmeterol in asthmatic children.* Allergy 1995; 50: 506-510.
- 43.** Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. *Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001281.
- 44.** Bisgaard H. *Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature.* Pediatr Pulmonol 2000; 29: 221-234.
- 45.** Milgrom H, Taussig LM. *Keeping children with exercise-induced asthma active.* Pediatrics 1999; 104: e38.
- 46.** Lipworth BJ, Dempsey OJ, Aziz I. *Functional antagonism with formoterol and salmeterol in asthmatic patients expressing the homozygous glycine-16 beta(2)-adrenoceptor polymorphism.* Chest 2000; 118: 321-328.
- 47.** Mak JCW, Hisada T, Salmon L, et al. *Reversal of IL-1b-induced up-regulation of G-protein-coupled receptor kinase activity by dexamethasone.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: A228.
- 48.** Adcock IM, Stevens DA, Barnes PJ. *Interactions between steroids and β 2agonists.* Eur Respir J 1996; 9: 160-168.
- 49.** Barnes PJ. *Scientific rationale for inhaled combination therapy with long acting beta 2agonists and corticosteroids.* Eur Respir J 2002; 19: 182-191.
- 50.** Van Den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, et al. *Salmeterol/fluticasone propionate(50/100) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma.* Pediatr Pulmonol 2000; 30: 97-105.

- 51.** Hay DWP. *Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitor of bronchoconstriction.* Chest 1997; 111: 35S-45S.
- 52.** Lipworth BJ. *Leukotriene-receptor antagonists.* Lancet 1999; 353: 57-62.
- 53.** Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. *Montelukast for chronic asthma in 6-to 14-year-old children: a randomised double blind trial. Pediatric Montelukast study Group.* JAMA 1998; 279: 1181-1186.
- 54.** Ducharme FM. *Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence.* BMJ 2002; 324: 1545.
- 55.** Ducharme FM, Hicks GC. *Anti-leukotrienes agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent an/or chronic asthma in adults and children.* Cochrane Database Syst Rev 2002; CD 002314.
- 56.** Kemp JP. *Role of leukotriene receptor antagonists in pediatric asthma.* Pediatr Pulmonol 2000; 30: 177-182.
- 57.** Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, et al. *The leukotriene D4-receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children.* J Pediatr 1999; 133: 424-428.
- 58.** Bisgaard H, Nielsen KG. *Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 187-190.
- 59.** Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. *Persistent cough: is it asthma?* Arch Dis Child 1998; 79: 411-414.

La terapia steroidea nell'asma acuto

Steroid treatment in acute asthma

Parole chiave: steroidi, asma acuto

Key words: steroids, acute asthma

Riassunto. Diversi studi evidenziano che gli steroidi sistemici utilizzati nel trattamento di episodi asmatici acuti inducono un miglioramento clinico e della funzionalità respiratoria, riducono i ricoveri, accorciano i tempi di ospedalizzazione e limitano le recidive. Gli steroidi sistemici sono pertanto raccomandati quando la risposta ai beta₂-agonisti è insufficiente o quando si rendono necessarie somministrazioni ripetute di broncodilatatori nelle prime 24-36 ore. Indipendentemente dalla gravità, l'uso degli steroidi sistemici va invece considerato obbligatorio in pazienti con storia di episodi asmatici rapidamente progressivi e/o per i quali si è resa necessaria un'intensa terapia steroidea e/o il ricovero in Unità di Terapia Intensiva, e nei pazienti che assumono regolarmente steroidi per via sistemica o inalatoria.

La somministrazione di steroidi per via inalatoria durante un attacco acuto è in grado di ridurre i ricoveri in ospedale. Tuttavia non c'è ancora una sufficiente evidenza scientifica che questi farmaci inducano miglioramenti significativi della funzionalità polmonare e che siano altrettanto efficaci quanto gli steroidi sistemici nel trattamento delle esacerbazioni asmatiche.

Summary. Several studies have reported that using systemic steroids to treat acute exacerbations of asthma will decrease the need for emergency department visits and hospitalization, shorten the duration of symptoms and reduce relapses. Systemic steroids are recommended for children with moderate to severe acute asthma or in the case of incomplete response to beta₂-agonists. Regardless of severity of asthma, systemic steroids must be administered in patients with rapidly progressive attacks, and/or in patients who received intensive steroid courses for previous asthma attacks, and/or in patients admitted to Intensive Care Unit, and in those are taking regular treatment with oral or inhaled steroids.

There is evidence of decreased admission rates for patients with acute asthma treated with inhaled corticosteroids. However, there is insufficient evidence that treatment with inhaled steroids results in clinically important changes in pulmonary function when used in acute asthma, and there is insufficient evidence that these drugs alone are as effective as systemic corticosteroids.

Corrispondenza: Prof. Fernando Maria de Benedictis, U.O. Medicina Pediatrica - Azienda Ospedaliera "G. Salesi", 60123 Ancona; e-mail: debenedictis@ao-salesi.marche.it

L'asma acuto è la più comune emergenza medica in età pediatrica ed è responsabile di un numero considerevole di visite ambulatoriali, prestazioni in Pronto Soccorso e ricoveri in ospedale (1). In passato sono state evidenziate vistose lacune nella terapia dell'asma acuto, anche presso centri di elevato prestigio accademico (2). La diffusione di Linee Guida sull'asma (3) e l'adozione di apposite campagne educative (4) sembrano aver migliorato i comportamenti medici nella gestione degli episodi acuti, tuttavia esistono ancora ampi margini di miglioramento (5). Un aumento ingiustificato

delle morti per asma persiste, infatti, in età pediatrica, in particolare nell'adolescenza (6).

Valutazione clinica e principi di trattamento

Saper riconoscere in tempo utile l'esordio di un attacco asmatico ed adottare conseguentemente strategie corrette di comportamento è fondamentale per ridurre il ricorso alle strutture ospedaliere e la mortalità. La tempestività del trattamento è determinante, poiché la durata dell'episodio incide

in maniera considerevole sulla risposta clinica e sui tempi di risoluzione (7).

In qualsiasi contesto il paziente pervenga all'attenzione medica, una rapida e attenta valutazione atta a stabilire la gravità dell'episodio rappresenta un momento indispensabile per instaurare un piano razionale di interventi. A questo scopo risultano utili alcuni parametri anamnestici, clinici e funzionali (8) (Tabella 1).

Una volta stabilita la gravità dell'episodio, bisognerà prevedere una priorità di interventi e attuarli con la tempestività adeguata al caso. I comportamenti successivi saranno stabiliti in base alla risposta al trattamento (Tabella 2). Gli interventi da adottare possono essere così sintetizzati:

1. correzione dell'ipossia
2. risoluzione del broncospasmo
3. riduzione dell'infiammazione
4. mantenimento dell'equilibrio idroelettrolitico e metabolico.

Meccanismi di azione ed effetti degli steroidi

I corticosteroidi rappresentano i farmaci antinfiammatori per eccellenza nel trattamento dell'asma,

tuttavia persistono alcune incertezze riguardo alla loro utilizzazione ottimale nell'accesso asmatico acuto (9).

Gli steroidi passano attraverso le membrane cellulari e si legano ai recettori citoplasmatici per formare un complesso che migra velocemente nel nucleo, dove la sua interazione con specifiche sequenze di DNA influenza l'espressione dei geni aumentando o diminuendone la trascrizione (10).

I corticosteroidi agiscono su diversi aspetti dell'infiammazione. Inibiscono la sintesi di fosfolipasi A2, enzima chiave per la mobilizzazione dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana, e di conseguenza riducono la produzione dei mediatori infiammatori quali le prostaglandine, i leucotrieni e i trombossani. Manifestano un effetto inibitorio diretto su molte cellule coinvolte nel processo infiammatorio delle vie aeree, quali macrofagi, monociti, T-linfociti, eosinofili, basofili, cellule epiteliali e, in parte, mastcellule. Inibiscono l'espressione e l'effetto di molte citochine infiammatorie, inibiscono le molecole di adesione intercellulare-1 e la E-selectina, attivano la sintesi dell'inibitore delle proteasi leucocitarie, riducono la sintesi di ossido nitrico per inibizione della forma inducibile dell'ossido nitrico sintetasi. Riducono infine lo stravasamento microvascolare e le

Tabella 1 Classificazione di gravità dell'asma acuto.

Parametri	Lieve	Moderato	Grave	Arresto respiratorio imminente
Respiro corto	Mentre cammina	Mentre parla (lattanti: pianto flebile, difficoltà ad alimentarsi)	A riposo (lattanti: notevole difficoltà ad alimentarsi)	
Parole tra due atti respiratori	5-7	3-5	0-2	
Frequenza respiratoria*	Normale	Aumentata	Aumentata	
Wheezing	Fine espirazione	Espirazione	In/espirazione	Assente
Uso muscolatura accessoria	No	Modesto	Notevole	Movimenti toraco-addominali paradossi
Stato di coscienza	Lieve agitazione	Agitazione	Notevole agitazione	Confusione
PEF (% del predetto o del "best")	>80	60-80	<60	
SaO ₂ (%) (in aria ambiente)	>95	91-95	<91	
PaO ₂ (mmHg)	90-100	60-90	<60	
PaCO ₂ (mmHg)	<45	<45	>45	

* Frequenza respiratoria normale: <2 mesi: <60/min; 2-12 mesi: <50/min; 2-5 anni: <40/min; 6-9 anni: <30/min; 10-14 anni: <20/min

N.B. La presenza di diversi parametri, non necessariamente tutti, indica la gravità dell'episodio

Tabella 2 Trattamento dell'asma acuto.

Attacco lieve	Attacco moderato	Attacco grave
<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento domiciliare o in PS β_2 ar max ogni 20 minuti x 3 dosi	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento in PS β_2 ar ogni 20 minuti x 3 dosi	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento in PS. Ricovero β_2 + Ipratropium ar ogni 20 min x 3 dosi
<p>a) Risposta soddisfacente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ridurre frequenza dosi di β_2 (ogni 3-6 ore), poi riduzione progressiva in 7-10 gg • No ricovero 	<p>Steroide os</p> <p>Ossigeno</p> <p>a) Risposta soddisfacente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ridurre frequenza dosi di β_2 (ogni 1-3 ore). • Considerare dimissione ed eventuale riduzione progressiva dosi in 7-10 gg 	<p>Steroide os o e.v.</p> <p>Ossigeno</p> <p>a) Risposta soddisfacente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ridurre frequenza dosi dei broncodilatatori (ogni ora x 3 dosi) poi riduzione progressiva
<p>b) Risposta insoddisfacente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattare come episodio moderato 	<p>b) Risposta insoddisfacente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattare come episodio grave 	<p>b) Risposta insoddisfacente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ripetere β_2 + ipratropium ar ogni 20 minuti x 3 dosi 1 se migliora, ridurre frequenza dosi broncodilatatori e continuare steroide 2 se non migliora, terapia più aggressiva (aminofillina, salbutamolo e.v.) Eventuale ricovero in UTI

Risposta soddisfacente:
risposta clinica e funzionale ($SaO_2 >95\%$, PEF o FEV₁ >80%) stabile per 60 minuti dopo ultima dose.

Risposta insoddisfacente:
no risposta clinica e funzionale ($SaO_2 <95\%$, PEF o FEV₁ <80%) stabile per 60 minuti dopo ultima dose.

secrezioni mucose nelle vie aeree (11). Oltre al loro effetto antinfiammatorio, i corticosteroidi aumentano l'espressione cellulare dei recettori beta₂-adrenergici e la loro affinità per i simpaticomimetici e ne ripristinano la funzione dopo *dowregulation* (12). Gli effetti cellulari e biochimici dei corticosteroidi sono immediati, tuttavia sono necessarie alcune ore perché si manifesti una risposta clinica (13). Dosi singole di steroidi non hanno alcun effetto sulla reazione allergica precoce, ma prevengono la risposta tardiva (14). Gli steroidi non hanno alcun effetto immediato sul calibro delle vie aeree negli asmatici asintomatici (15), ma possono indurre un modesto miglioramento della funzionalità polmonare in presenza di broncostruzione (16). Dati clinici inducono a ritenere verosimile che nell'asma acuto anche gli steroidi possano ridurre l'edema mucoso delle vie aeree come conseguenza della loro potente attività vasocostrittrice (17).

Gli effetti collaterali conseguenti all'uso continuo di steroidi sistemici sono ben conosciuti. Alte dosi di steroidi per pochi giorni possono causare una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene solitamente transitoria (18), ma cicli ripetuti aumentano il rischio di insufficienza surrenalica (19). Gli effetti collaterali possono essere notevolmente ridotti, anche se non completamente evitati, con la via inalatoria. In tal caso gli effetti dipenderanno da fattori quali il tipo di steroide, la dose, il sistema di erogazione e la risposta individuale del paziente (20).

Uso degli steroidi a domicilio o in ospedale

Steroidi sistemici

L'uso degli steroidi sistemici nel trattamento dell'asma acuto è stato per lungo tempo motivo di controversia. Una recente meta-analisi su studi condotti in dipartimenti di emergenza conclude che

questi farmaci inducono un miglioramento clinico e della funzionalità respiratoria, riducono i ricoveri, accorciano i tempi di ospedalizzazione e limitano le recidive (21). I benefici sono più evidenti nelle forme gravi e nei pazienti che non hanno ricevuto steroidi sistemici prima dell'arrivo in ospedale (22).

Se somministrati a domicilio (23) o in strutture ambulatoriali (24) nella fase iniziale di un attacco asmatico e proseguiti per qualche giorno, gli steroidi orali accorciano i tempi di risoluzione dell'episodio e riducono la necessità di ulteriori terapie. Una dose singola di prednisone assunta a domicilio ha indotto effetti discordanti sull'evoluzione dell'episodio asmatico (25, 26), mentre un'unica somministrazione orale in associazione al trattamento broncodilatatore in dipartimenti di emergenza ha permesso di ridurre i ricoveri e di accorciare il periodo della degenza (27).

I numerosi studi condotti sull'uso degli steroidi sistemici nell'asma acuto permettono di trarre alcune importanti considerazioni pratiche:

- gli steroidi manifestano il loro effetto dopo alcune ore; pertanto, qualora se ne ritenga necessaria la somministrazione, vanno introdotti precocemente (28);
- non esistono sostanziali differenze di risposta in base alla via di somministrazione (orale o endovenosa) (29). Quella orale potrebbe essere preferibile in età pediatrica (22), quella sistemica nei pazienti gravi o con tendenza al vomito (30);
- non vi sono evidenze scientifiche che dimostrano la superiorità di un composto rispetto ad un altro per dosaggi equiparabili (31);
- in rapporto alla maggior potenza antinfiammatoria, alla minore attività mineralcorticoida e alla migliore penetrazione nel polmone rispetto ad altri preparati, il metilprednisolone è il composto da preferire (32);
- dosaggi particolarmente elevati non esercitano un effetto maggiore rispetto a posologie più basse (33). Tradizionalmente la dose di prednisone/prednisolone utilizzata è di 2 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni giornaliere (34, 35), ma un'efficacia equivalente e con minori effetti collaterali è stata evidenziata con dosi di 0,5 mg/kg/die (36) e di 1 mg/kg/die (37);
- la durata ottimale della terapia è incerta. Identica efficacia clinica è stata ottenuta in asmatici adulti trattati con steroidi orali per cinque o dieci giorni, purché siano consensualmente somministrati

anche per via inalatoria (38). La terapia orale con desametasone (0,6 mg/Kg/die) per due giorni ha comportato benefici identici ed una migliore accettazione rispetto al prednisolone (2 mg/Kg/die) per cinque giorni nel trattamento di un'esacerbazione asmatica in ospedale (39). La potenziale maggiore soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene a causa della lunga emivita del desametasone va tuttavia attentamente considerata, soprattutto in caso di cicli ripetuti (40);

- per trattamenti di durata inferiore a 10 giorni, la terapia steroidea può essere sospesa bruscamente senza causare problemi e senza aumentare il rischio di recidive (41), a patto che siano consensualmente prescritti steroidi per via inalatoria (42).

Steroidi inalati

Lo sviluppo di preparati per via inalatoria ha costituito un notevole passo in avanti nel trattamento dell'asma. Con la via inalatoria il farmaco è rilasciato direttamente nel sito di azione con conseguente necessità di dosaggi minori, azione più rapida e minori effetti collaterali rispetto alla somministrazione sistemica. Gli steroidi possono essere inalati attraverso tre modalità: nebulizzazione, aerosol pressurizzato, erogazione di polvere secca (43). Nel corso degli ultimi anni, il ruolo degli steroidi inalati in aggiunta al trattamento broncodilatatore nel controllo degli episodi asmatici è stato ripetutamente indagato (44).

Diversi studi hanno valutato l'effetto degli steroidi per via inalatoria somministrati a domicilio alla comparsa dei primi sintomi di un attacco asmatico e proseguiti per alcuni giorni. Dosi elevate di beclometasone (750 mcg, 3 volte al dì) tramite spray con distanziatore in bambini in età prescolare hanno ridotto la gravità dei sintomi respiratori ma non hanno influito sui ricoveri (45). La budesonide per nebulizzazione (800-1600 mg, 2 volte al dì) (46) o tramite Turbohaler (200 mcg, 4 volte al dì con graduale riduzione della dose) (47) ha parzialmente ridotto la gravità clinica delle esacerbazioni asmatiche e in uno studio non controllato ha permesso di ridurre l'uso degli steroidi orali ed i ricoveri in ospedale (48). Una recente revisione analitica degli studi sull'argomento evidenzia che la somministrazione precoce di dosi elevate di steroidi per via inalatoria (1600-2250 mcg/die) migliora il controllo del *wheezing* post-virale e riduce l'uso degli steroidi orali (49). La pratica aneddotica di raddoppiare le dosi dello steroide

inalato ai primi sintomi di un'esacerbazione acuta non ha mostrato invece sostanziali benefici ad una verifica scientifica (50).

Gli steroidi per via inalatoria sono risultati efficaci se assunti ad alte dosi in corso di episodio acuto in ospedale. La nebulizzazione di budesonide (1 mg, 2 volte al dì, seguita da una progressiva riduzione della dose in una settimana) ha indotto un più rapido miglioramento clinico rispetto a dosi inferiori (200 mcg, 2 volte al dì) (51) e a dosaggio intermedio (250 mcg, 4 volte al dì) è risultata superiore all'ipratropium bromuro nel migliorare i sintomi respiratori e nel ridurre la durata del ricovero (52).

Alcuni studi hanno confrontato gli steroidi per via inalatoria con quelli sistemici nel trattamento di episodi asmatici acuti in ospedale. La budesonide somministrata ad alte dosi con nebulizzazione (800 mcg × 3 dosi) (53, 54) o Turbohaler (1600 mcg, unica dose) (55) in pazienti con forma moderata ha evidenziato una risposta clinica più immediata e minori effetti collaterali rispetto al prednisone *per os* (2 mg/kg/die). Una sostanziale equivalenza di efficacia nel controllo di episodi asmatici lievi-moderati è stata riscontrata nel confronto tra fluticasone spray con distanziatore (1 mg, 2 volte al dì) (56) o budesonide con Turbohaler (1600 mcg/die) (57) da un lato e prednisolone orale dall'altro. In bambini con asma acuto grave la somministrazione orale di prednisone (2 mg/kg) è risultata, comunque, più efficace del fluticasone con spray predosato e distanziatore (2 mg) nel migliorare i parametri di funzionalità respiratoria e nel ridurre i ricoveri (58).

Una recente meta-analisi riguardante pazienti con asma acuto trattati in dipartimenti di emergenza ha evidenziato che gli steroidi inalati in aggiunta al trattamento broncodilatatore riducono il rischio di ricovero, ma hanno un effetto modesto sulla funzionalità polmonare (59). Non è ancora ben chiaro se l'attività degli steroidi inalati nell'asma acuto sia legata all'azione antinfiammatoria o all'effetto vasocostrittore sul microcircolo (60, 61). Non c'è ancora una sufficiente evidenza scientifica che gli steroidi inalati siano altrettanto efficaci quanto quelli sistemici nel trattamento delle esacerbazioni asmatiche (59).

Indirizzi di comportamento

A domicilio o in ospedale

Le recenti Linee Guida sull'asma suggeriscono che gli steroidi sistemici non sono necessari negli

accessi asmatici lievi che rispondono bene ai broncodilatatori, mentre vanno previsti in caso di mancata risposta alle prime somministrazioni di beta₂-agonisti (62), nelle forme moderate o gravi e, indipendentemente dalla gravità dell'episodio, nei pazienti con storia di episodi asmatici rapidamente progressivi e/o per i quali si è resa necessaria un'intensa terapia steroidea e/o il ricovero in Unità di Terapia Intensiva, e nei pazienti in trattamento regolare con steroidi per via sistemica o inalatoria. L'uso degli steroidi per via inalatoria non è previsto nelle Linee Guida per il trattamento dell'asma acuto (62), anche se alla luce dei risultati degli studi effettuati questi farmaci si propongono come un potenziale presidio per il trattamento di episodi asmatici di gravità lieve-media, purché somministrati a dosi elevate (59). Al momento, i corticosteroidi per via sistemica sono sicuramente da preferire in pazienti con attacco grave (63). Altri studi si rendono necessari per definire meglio il ruolo degli steroidi inalati nel trattamento dell'asma acuto. In particolare sarà necessario individuare il composto, la dose e la frequenza di somministrazioni ottimali, verificare se gli steroidi inalati forniscano un ulteriore beneficio in aggiunta agli steroidi sistemici e determinare se esistono particolari sottogruppi di pazienti che rispondono meglio al trattamento.

Alcune raccomandazioni generali per l'uso degli steroidi nell'asma acuto sono indicate nella *tabella 3*.

In fase di dimissione

Le riammissioni in ospedale di pazienti precedentemente ricoverati per asma acuto sono molto frequenti, fino al 33% entro i sei mesi successivi alla dimissione (64). Non sembrano esistere parametri clinici in grado di predire con sicurezza le recidive (65), ma il sesso femminile, l'età prescolare, la gravità della forma clinica, la mancata effettuazione di una terapia antinfiammatoria e precedenti ricoveri nell'ultimo anno costituiscono fattori predittivi importanti (66). Le recidive per asma possono comunque essere causate da fattori non necessariamente collegati alla gravità della malattia, quali la scarsa *compliance*, problematiche psicosociali e un'errata percezione degli effetti del trattamento da parte dei genitori (67).

Dati recenti indicano che le riammissioni in ospedale per asma acuto sono in diminuzione (68, 69) ed è verosimile che ciò sia dovuto a migliori strategie terapeutiche globali nei confronti della malattia.

Tabella 3 Raccomandazioni generali per l'uso degli steroidi nell'asma acuto.

- Da prevedere sempre nell'asma acuto moderato-grave o in caso di risposta incompleta ai β_2 -agonisti.
- Non esistono differenze sostanziali nella risposta clinica tra via orale ed endovenosa. La via orale è preferibile in età pediatrica, la via endovenosa in caso di forme gravi o se la via orale è poco tollerata.
- La dose iniziale raccomandata è di 1 mg/kg di prednisone/prednisolone per os, ripetibile ogni 12-24 ore in base alla risposta clinica.
- Generalmente è sufficiente un ciclo di tre-quattro giorni di terapia; in casi gravi può rendersi necessario un ciclo più prolungato.
- Per cicli inferiori ai 10 giorni la terapia sistemica può essere interrotta bruscamente, purché contestualmente siano prescritti steroidi per via inalatoria.
- Un ciclo di steroidi per os inferiore a 10 giorni determina un rischio minimo di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi surrene. Cicli frequenti (4 o più per anno) possono indurre un rischio cumulativo.
- Il ricorso frequente agli steroidi sistemici richiede la necessità di rivalutare la terapia di fondo.
- Dosi elevate di steroidi inalati sono efficaci nel trattamento del wheezing episodico post-virale e nell'asma acuto di gravità lieve-moderato. Gli steroidi orali hanno il vantaggio della facilità di somministrazione e di un costo minore e sono sicuramente da preferire in pazienti con attacco grave.
- Le recidive possono essere ridotte prescrivendo al momento della dimissione steroidi sistemici o inalati per le successive 2-3 settimane.

Le recidive possono essere ridotte con la prescrizione, al momento della dimissione, di steroidi sistemici per 7-10 giorni e il beneficio è aumentato se si utilizzano dosi elevate di budesonide nelle successive tre settimane (70). Una recente meta-analisi ha mostrato che non esistono sostanziali differenze nel ridurre il rischio di recidiva utilizzando gli steroidi orali oppure quelli inalati dopo la dimissione (71). In pazienti adulti la somministrazione intramuscolo di una dose singola di betametasone (12 mg) al momento della dimissione da

un dipartimento di emergenza ha mostrato la stessa efficacia del prednisone assunto per una settimana nel prevenire le recidive (72).

L'adozione di semplici programmi educativi durante la permanenza del bambino in ospedale è un metodo molto efficace nel ridurre il rischio di nuovi ricoveri e il ricorso alle strutture di emergenza (73, 74) e pertanto va considerata come importante complemento alla terapia farmacologica. I principali indirizzi di comportamento per la dimissione sono elencati nella *tabella 4*.

Tabella 4 Criteri e principi di comportamento per la dimissione.

- Ottenere un PEF >75% del predetto e con variabilità circadiana <20-25%.
- Fornire indicazioni per la misurazione del PEF a domicilio, ove previsto.
- Verificare la capacità del paziente a effettuare correttamente la terapia inalatoria.
- Assicurarsi che il trattamento da eseguire a domicilio sia in atto da almeno 24 ore.
- Prevedere un trattamento con β_2 -agonisti per almeno una settimana.
- Prescrivere steroidi (per os o per via inalatoria) in aggiunta ai β_2 -agonisti.
- Revisionare e rafforzare le misure educative.
- Consegnare informazioni scritte su come comportarsi in caso di esacerbazione acuta.
- Programmare un controllo presso il proprio medico entro 1 settimana e presso lo specialista entro 1 mese.
- Obbligo di tornare immediatamente in ospedale se interviene un peggioramento nelle 24 ore successive alla dimissione.

Bibliografia

1. de Benedictis FM, Cardoni G, Gentili G, Carnielli V. *L'asma come emergenza*. *Pneumologia Pediatrica* 2001; 1: 2-20.
2. Canny GJ, Reisman J, Healy R, et al. *Acute asthma: observations regarding the management of a pediatric emergency room*. *Pediatrics* 1989; 83: 507-512.
3. Webb LZ, Kuykendall DH, Zeiger RS, et al. *The impact of status asthmaticus practice guidelines on patient outcome and physician behaviour*. *Qual Rev Bull* 1992; 18: 471-476.
4. Ferrante AL, de Benedictis FM. *L'educazione del paziente asmatico in età pediatrica*. In: Gagnayre R, Magar Y, d'Ivernois J-F. "Educare il paziente asmatico". Pisa: Edi-AIPO Scientifica 1999; 111-121.
5. Hilliard TN, Witten H, Male IA, et al. *Management of acute childhood asthma: a prospective multicentre study*. *Eur Respir J* 2000; 15: 1102-1105.
6. de Benedictis FM, Ferrante AL. *Asthma in adolescence: a problem*. *Monaldi Arch Dis Chest* 1999; 54: 381-383.
7. Levison H, de Benedictis FM. *L'asma acuto come emergenza pediatrica*. *Prospettive in Pediatria* 1991; 21: 17-23.
8. de Benedictis FM, Villa MP, Pelosi U. *L'asma acuto: inquadramento diagnostico e terapeutico*. In: "L'asma in età pediatrica". Collana Monografica SIP 2002; 6: 61-73.
9. de Benedictis FM, Canny GJ, Levison H. *The role of corticosteroids in respiratory diseases of children*. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 44-57.
10. Barnes PJ, Adcock I. *Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms*. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 436-441.
11. Taylor IK, Shaw RJ. *The mechanism of action of corticosteroids in asthma*. *Respir Med* 1993; 87: 261-277.
12. Szeffler SJ. *Glucocorticoid therapy for asthma: Clinical pharmacology*. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 147-165.
13. Jantz MA, Sahn SA. *Corticosteroids in acute respiratory failure*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1079-1100.
14. Barnes PJ. *Effects of corticosteroids on airway hyperresponsiveness*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: S70-S76.
15. Ramsdell JW, Berry CC, Clausen JL. *The immediate effects of cortisol on pulmonary function in normals and asthmatics*. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 69-74.
16. Ellul-Micallef R. *The acute effects of corticosteroids in bronchial asthma*. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Suppl 122): 118-122.
17. Kelly HW, Murphy ES. *Corticosteroids for acute severe asthma*. *DICP* 1991; 25: 72-79.
18. Zora JA, Zimmerman D, Carey TL, et al. *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 76: 9-13.
19. Dolan LM, Kesarwala HH, Holroyde JC, Fischer TJ. *Short-term, high-dose systemic steroids in children with asthma: the effect on hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 81-87.
20. Allen DB. *Safety of inhaled corticosteroids in children*. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 206-220.
21. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. *Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD002178.
22. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. *Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids*. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002178.
23. Desphande A, McKenzie SA. *Short course of steroid in home treatment of children with acute asthma*. *BMJ* 1986; 293: 169-171.
24. Harris JB, Weinberger MM, Nassif E, et al. *Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patients incompletely responsive to bronchodilators*. *J Pediatr* 1987; 110: 627-633.
25. Horowitz L, Zafir O, Gilboa S, et al. *Acute asthma. Single dose oral steroids in paediatric community clinics*. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 526-530.
26. Grant CC, Duggan AK, De Angelis C. *Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study*. *Pediatrics* 1995; 96: 224-229.
27. Storr J, Barrell E, Barry W, et al. *Effect of a single oral dose of prednisolone in acute childhood asthma*. *Lancet* 1987; i: 879-882.

- 28.** Younger RE, Gerber PS, Harrod HG, et al. *Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus of childhood.* Pediatrics 1987; 80: 225-230.
- 29.** Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, et al. *Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children.* Ann Emerg Med 1997; 29: 212-217.
- 30.** Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, et al. *Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma.* J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 586-590.
- 31.** McFadden ER. *Dosage of corticosteroids in asthma.* Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1306-1310.
- 32.** Greos LS, Vichyanond P, Bloedow DC, et al. *Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone.* Am Rev Respir Dis 1991; 144: 586-592.
- 33.** Harfi H, Hanissian AS, Crawford LV. *Treatment of status asthmaticus in children with high doses and conventional doses of methylprednisolone.* Pediatrics 1978; 61: 829-831.
- 34.** Tal A, Levy N, Bearman JE. *Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: A controlled clinical trial.* Pediatrics 1990; 86: 350-356.
- 35.** Scarfone R, Fuchs S, Nager A, et al. *Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma.* Pediatrics 1993; 92: 513-518.
- 36.** Langton Hewer S, Hobbs J, Reid F. *Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages.* Respir Med 1998; 92: 541-546.
- 37.** Kayani S, Shannon DC. *Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids.* Chest 2002; 122: 624-628.
- 38.** Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. *Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma.* Respir Med 2002; 96: 950-954.
- 39.** Qureshi F, Zarutsky A, Poirier MP. *Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma.* J Pediatr 2001; 139: 20-26.
- 40.** Jones MA, Wagener JS. *Managing acute pediatric asthma: keeping it short.* J Pediatr 2001; 139: 3-5.
- 41.** O'Driscoll BR, Kalra S, Willson M, et al. *Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma.* Lancet 1993; 341: 324-327.
- 42.** Hatton MQ, Vathenen AS, Allen MJ, et al. *A comparison of "abrupt stopping" with "tailing off" oral corticosteroids in acute asthma.* Respir Med 1995; 89: 101-104.
- 43.** de Benedictis FM, Selvaggio D. *The use of inhaler devices in asthma.* Pediatr Drugs 2003 (in press).
- 44.** Hill JM. *Nebulized corticosteroids in the treatment of patients with asthma.* Thorax 1999; 54: 661-663.
- 45.** Wilson NM, Silverman M. *Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home.* Arch Dis Child 1990; 65: 407-410.
- 46.** Connett G, Lenney W. *Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide.* Arch Dis Child 1993; 68: 85-87.
- 47.** Sverdymyr J, Nyberg E, Asbrink-Nilsson E, et al. *Intermittent treatment with inhaled steroids for deterioration of asthma due to upper respiratory tract infections.* Acta Paediatr 1995; 84: 884-888.
- 48.** Volovitz B, Nussinovitch M, Finkelstein Y, et al. *Effectiveness of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma exacerbations in children at home.* Clin Pediatr (Phila) 2001; 40: 79-86.
- 49.** McKean M, Ducharme F. *Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane Review).* Oxford: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Update Software CD 001107.
- 50.** Garrett J, Williams S, Wong C, Holdaway D. *Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid.* Arch Dis Child 1998; 79: 12:17.
- 51.** Volovitz B, Soferman R, Blau H, et al. *Rapid induction of clinical response with a short-term high-dose starting-schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes.* J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 464-469.
- 52.** Sano F, Cortez GK, Sole D, et al. *Inhaled budesonide for the treatment of acute wheezing and dyspnea in children up to 24 months old receiving intravenous hydrocortisone.* J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 699-703.

- 53.** Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, et al. *A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age.* Acta Paediatr 1993; 82: 547-551.
- 54.** Devidayal Singhi S, Kumar L, Jayshree M. *Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma.* Acta Paediatr 1999; 88: 835-840.
- 55.** Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, et al. *Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: A controlled comparative study with oral prednisolone.* J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 605-609.
- 56.** Manjra AI, Price J, Lenney W, et al. *Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma.* Respir Med 2000; 94: 1206-1214.
- 57.** Nuhoglu Y, Bahceciler NN, Barlan IB, et al. *The effectiveness of high-dose inhaled budesonide therapy in the treatment of acute asthma exacerbations in children.* Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 318-322.
- 58.** Schuh S, Reisman J, Alshehri M, et al. *A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma.* N Engl J Med 2000; 343: 689-694.
- 59.** Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. *The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma: a meta-analysis.* Ann Emerg Med 2002; 40: 145-154.
- 60.** Gibson PG, Saltos N, Fakes K. *Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 32-36.
- 61.** McFadden ER. *Inhaled glucocorticoids in acute asthma. Therapeutic breakthrough or non-specific effect?* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 677-678.
- 62.** *Global strategy for asthma management and prevention.* National Institutes of Health. National Health, Lung and Blood Institute. Revised 2002.
- 63.** van Asperen PP, Mellis CM, Sly PD. *The role of corticosteroids in the management of childhood asthma.* Med J Aust 2002; 176: 168-173.
- 64.** Mitchell EA, Bland JM, Thompson JM. *Risk factors for readmission to hospital for asthma in childhood.* Thorax 1994; 49: 33-36.
- 65.** Centor RM, Yarbrough B, Wood JP. *Inability to predict relapse in acute asthma.* N Engl J Med 1984; 310: 577-580.
- 66.** Ducharme FM, Kramer MS. *Relapse following emergency treatment for acute asthma: can it be predicted or prevented?* J Clin Epidemiol 1993; 46: 1395-1402.
- 67.** Raymond D, Henry RL, Higginbotham N, et al. *Predicting readmission to hospital with asthma.* J Paediatr Child Health 1998; 34: 534-538.
- 68.** McCaul KA, Wakefield MA, Roder DM, et al. *Trends in hospital readmission for asthma: has the Australian National Asthma Campaign had an effect?* Med J Aust 2000; 172: 62-66.
- 69.** Bisgaard H, Moller H. *Changes in risk of hospital readmission among asthmatic children in Denmark, 1978-93.* BMJ 1999; 319: 229-230.
- 70.** Rowe BH, Bota GW, Fabris L, et al. *Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from emergency department: a randomized controlled trial.* JAMA 1999; 281: 2119-2126.
- 71.** Edmonds ML, Camargo CA Jr, Brenner BE, Rowe BH. *Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: a meta-analysis.* Chest 2002; 121: 1798-1805.
- 72.** Chan JS, Cowie RL, Lazarenko GC, et al. *Comparison of intramuscular betamethasone and oral prednisone in the prevention of relapse of acute asthma.* Can Respir J 2001; 8: 147-152.
- 73.** Madge P, McColl J, Panton J. *Impact of a nurse-led home management training programme in children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled study.* Thorax 1987; 52: 223-228.
- 74.** Wesseldine LJ, McCarthy P, Silverman M. *Structured discharge procedure for children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled trial of nursing practice.* Arch Dis Child 1999; 80: 110-114.

Alberto Sabbion, Attilio L. Boner

Clinica Pediatrica, Università di Verona

Terapia steroidea nell'asma in fase intercritica

Inhaled corticosteroids in the long-term treatment of asthmatic children

Parole chiave: steroidi inalatori, asma cronico infantile, respiro sibilante, efficacia, effetti collaterali

Key words: *inhaled steroids, childhood chronic asthma, wheezing, efficacy, side effects*

Riassunto. Nel trattamento dell'asma cronico i corticosteroidi inalatori (CSI) sono attualmente consigliati come farmaci di prima scelta nelle forme caratterizzate da una ricorrenza frequente di episodi di riacutizzazione.

Più studi hanno provato l'efficacia della terapia profilattica con CSI nel favorire il miglioramento della qualità di vita del bambino asmatico, riducendo i sintomi ed incrementando il livello di funzionalità respiratoria. Anche a basse dosi i CSI sono in grado di influire positivamente sulla morbilità e la mortalità dell'asma.

Tuttavia, nel bambino in età prescolare con respiro sibilante, la risposta al trattamento può variare in base al diverso fenotipo di malattia, ed il ruolo degli steroidi inalatori resta in parte da chiarire.

Questi farmaci si sono dimostrati privi di effetti collaterali di rilievo quando utilizzati alle dosi usuali. Nelle forme più severe della malattia, che richiedono dosaggi elevati, appare invece necessaria una stretta collaborazione tra il pediatra curante e lo pneumologo, al fine di scongiurare possibili reazioni da sovratrattamento quali la depressione dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e le alterazioni del metabolismo osseo. Nelle forme scarsamente controllate, prima di aumentare il dosaggio steroideo, è indicata l'associazione con β_2 -agonisti a lunga durata d'azione o antileucotrieni.

In ogni caso, nel piano terapeutico va perseguito il raggiungimento della dose più bassa possibile di CSI, fino a considerare, nelle forme stabilizzate, il ricorso ad una sola somministrazione quotidiana.

Attualmente, appaiono maggiormente necessari ulteriori studi sul profilo di efficacia e sicurezza dei CSI nei bambini più piccoli, per i quali non è possibile estrapolare acriticamente quanto conosciamo nel bambino di età più avanzata.

Summary. *The inhaled corticosteroids (ICS) are now recommend as first line drugs in the treatment of chronic asthma in presence of frequent acute episodes.*

Many studies have demonstrated the efficacy of ICS prophylactic therapy in improving the quality of life of asthmatic children as it reduces the symptoms and increases the level of lung function. ICS can positively influence the morbidity and mortality of asthma, even at low-doses.

In the wheezing preschool-age child, however, response to the treatment may vary according to different phenotypes, and the role of ICS is still not totally clear.

It has been demonstrated that ICS has no relevant side effects at usual dosages. In cases of severe asthma when higher doses may be required, there should be a close cooperation between paediatrician and pneumologist in order to avoid over-treatment reactions. For poorly controlled asthma, it is recommended that before increasing the ICS dose there be an association with long acting β_2 -agonist or leukotriene-receptor antagonist.

In any case the therapeutic strategy is to reach the lowest dose of ICS possible, down a single daily dose in the stable forms of asthma. Further studies on the efficacy and safety of ICS therapy in young children are needed, since this information cannot be uncritically extrapolated from what we know in more advanced age.

Corrispondenza: Prof. Attilio L. Boner, Clinica Pediatrica, Policlinico "Borgo Roma" - 37134 Verona;
e-mail: attilio.boner@univr.it

Introduzione

L'asma, ancora oggi, resta una patologia che per l'eterogeneità di presentazione e la variabilità di evoluzione può presentare notevoli difficoltà di gestione, in particolare nell'età prescolare, quando respiro sibilante non vuol dire necessariamente asma.

Questo a dispetto dei numerosi passi avanti compiuti nella conoscenza della sua eziopatogenesi e dell'ampliato bagaglio di farmaci a disposizione per il suo trattamento. Tra questi, in quanto malattia infiammatoria delle vie aeree, i farmaci cardine sono rappresentati dai corticosteroidi inalatori

(CSI). Il ricorso a tali composti e lo schema terapeutico richiesto vanno attentamente valutati, tenendo conto del livello di gravità della malattia e dei possibili effetti collaterali. Ciò vale in particolare nei momenti lontani dalle riacutizzazioni della malattia, quando è meno evidente il beneficio sulla funzionalità respiratoria e sono maggiori le preoccupazioni circa gli effetti collaterali.

Diagnosi e gestione dell'asma nell'infanzia

L'asma è originata dall'associazione di due condizioni che interessano le vie aeree: un processo infiammatorio cronico ed uno stato di iperreattività (1). Questi causano una limitazione del flusso d'aria che può risolversi spontaneamente o a seguito di un trattamento farmacologico (1), produce sintomi tipici quali il respiro sibilante, ricorrente o persistente (2), e la tosse cronica, caratteristicamente notturna, spesso scatenata dall'esposizione ad aria fredda, dall'esercizio fisico o associata ad infezioni delle vie aeree (3). Tuttavia, nel bambino più piccolo, in particolare se di età inferiore ai tre anni, che presenta ripetuti episodi di respiro sibilante e/o tosse, il quadro clinico può essere indicativo anche di altre patologie. Una volta che sono state escluse cause quali la fibrosi cistica, l'inalazione di un corpo estraneo, malformazioni anatomiche ed il reflusso gastroesofageo (2, 4), si deve tener presente che esistono due distinte popolazioni di soggetti con respiro sibilante, i quali mostrano negli anni diversi picchi di prevalenza.

Vi sono, infatti, bambini con malattia ad esordio vicino ai 3 anni di età e con decorso prolungato (*asma associata ad atopia*), nei quali la natura allergica dei sintomi respiratori è testimoniata precocemente dal riscontro di sensibilizzazione ad allergeni, da elevati livelli di IgE sieriche, dall'associazione con rinite o dermatite atopica, e/o da una familiarità allergica (5). Ma esiste una popolazione di soggetti privi di tali caratteristiche (*bronchite asmaticiforme*), nei quali il respiro sibilante si presenta più precocemente come conseguenza di infezioni virali acute che si sviluppano su vie aeree di dimensioni minori (5), e che pertanto va incontro a risoluzione spontanea con la crescita polmonare (6).

Nel primo gruppo, l'instaurarsi su vie aeree normali alla nascita di un processo infiammatorio cronico, con caratteristiche paragonabili a quelle

Tabella 1 Classificazione di gravità dell'asma sulla base delle caratteristiche cliniche prima del trattamento. Da [12].

Livello 1: Intermittente
Sintomi meno di una volta a settimana
Riacutizzazioni di breve durata
Sintomi notturni non più di due volte al mese
<ul style="list-style-type: none"> • VEMS $\geq 80\%$ del predetto o PEF $\geq 80\%$ del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS $< 20\%$
Livello 2: Lieve persistente
Sintomi più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno
Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il riposo notturno
Sintomi notturni più di due volte al mese
<ul style="list-style-type: none"> • VEMS $\geq 80\%$ del predetto o PEF $\geq 80\%$ del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS 20-30%
Livello 3: Persistente di media gravità
Sintomi giornalieri
Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il riposo notturno
Sintomi notturni più di una volta alla settimana
Utilizzo giornaliero di β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione
<ul style="list-style-type: none"> • VEMS 60-80% del predetto o PEF 60-80% del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS $> 30\%$
Livello 4: Grave persistente
Sintomi giornalieri
Riacutizzazioni frequenti
Frequenti sintomi di asma notturno
Limitazione delle attività fisiche
<ul style="list-style-type: none"> • VEMS $\leq 60\%$ del predetto o PEF $\leq 60\%$ del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS $> 30\%$

dell'adulto asmatico (7), ed il conseguente rimodellamento bronchiale, inducono un graduale deterioramento della funzione polmonare. Al contrario, nel secondo gruppo di bambini (circa il 70%) (6) la funzionalità respiratoria è ridotta sin dalla nascita come conseguenza di fattori ereditari o perinatali (es. esposizione al fumo *in utero*) (8) e tende a rimanere tale nel corso della vita, nonostante la frequente scomparsa dei sintomi già entro i 6 anni (6).

Molto probabilmente tali soggetti saranno a rischio di sviluppare una bronchite cronica ostruttiva in età adulta, soprattutto se diverranno dei fumatori. È evidente, pertanto, come il ruolo del pediatra nella prevenzione dell'abitudine al fumo, assunta in questi bambini una particolare rilevanza. Purtroppo, attualmente non esistono marcatori prognostici specifici che consentano di individuare, fin dai primi anni di vita, i soggetti destinati ad una cronicizzazione dell'infiammazione bronchiale; benché sia significativamente più probabile la presenza di asma in età scolare, nei bambini che nei primi 3 anni di vita hanno mostrato più frequenti episodi di respiro sibilante unitamente ad altre manifestazioni di atopia (familiarità per asma, eczema, sensibilizzazione ad aeroallergeni, riniti allergiche, eosinofilia) (9).

Di grande importanza nel trattamento dell'asma cronico è l'inquadramento del livello di gravità della malattia. Le Linee Guida pediatriche distinguono l'asma cronico in tre forme (10, 11):

- 1.** *asma episodico infrequente*, nel quale gli attacchi d'asma, più spesso di grado lieve, sono intervallati da un periodo di benessere e normale funzionalità polmonare di quattro-sei settimane;
- 2.** *asma episodico frequente*, con riacutizzazioni ad intervalli minori e funzionalità polmonare normale o solo modicamente ridotta nei periodi intercritici;
- 3.** *asma persistente*, nel quale durante una settimana il bambino presenta uno o più episodi broncostruttivi, anche per sforzi modesti o nel corso della notte, e un'alterazione costante della funzionalità respiratoria.

Recentemente, è stata promulgata dal gruppo di studio del "Progetto mondiale per il trattamento e la prevenzione dell'asma" (Linee Guida GINA - Global Initiative for Asthma) una classificazione che individua quattro livelli di gravità (Tabella 1) (12): *intermittente, lieve persistente, persistente di media gravità e grave persistente*.

Per ciò che concerne la terapia farmacologica (Figura 1), le Linee Guida (11, 13, 14) indicano i β_2 -agonisti a breve durata d'azione (salbutamolo, terbutalina), usati al bisogno, come i farmaci di scelta nelle forme episodiche, ai quali associare gli antinfiammatori inalatori in quelle ad episodi frequenti (Tabella 2).

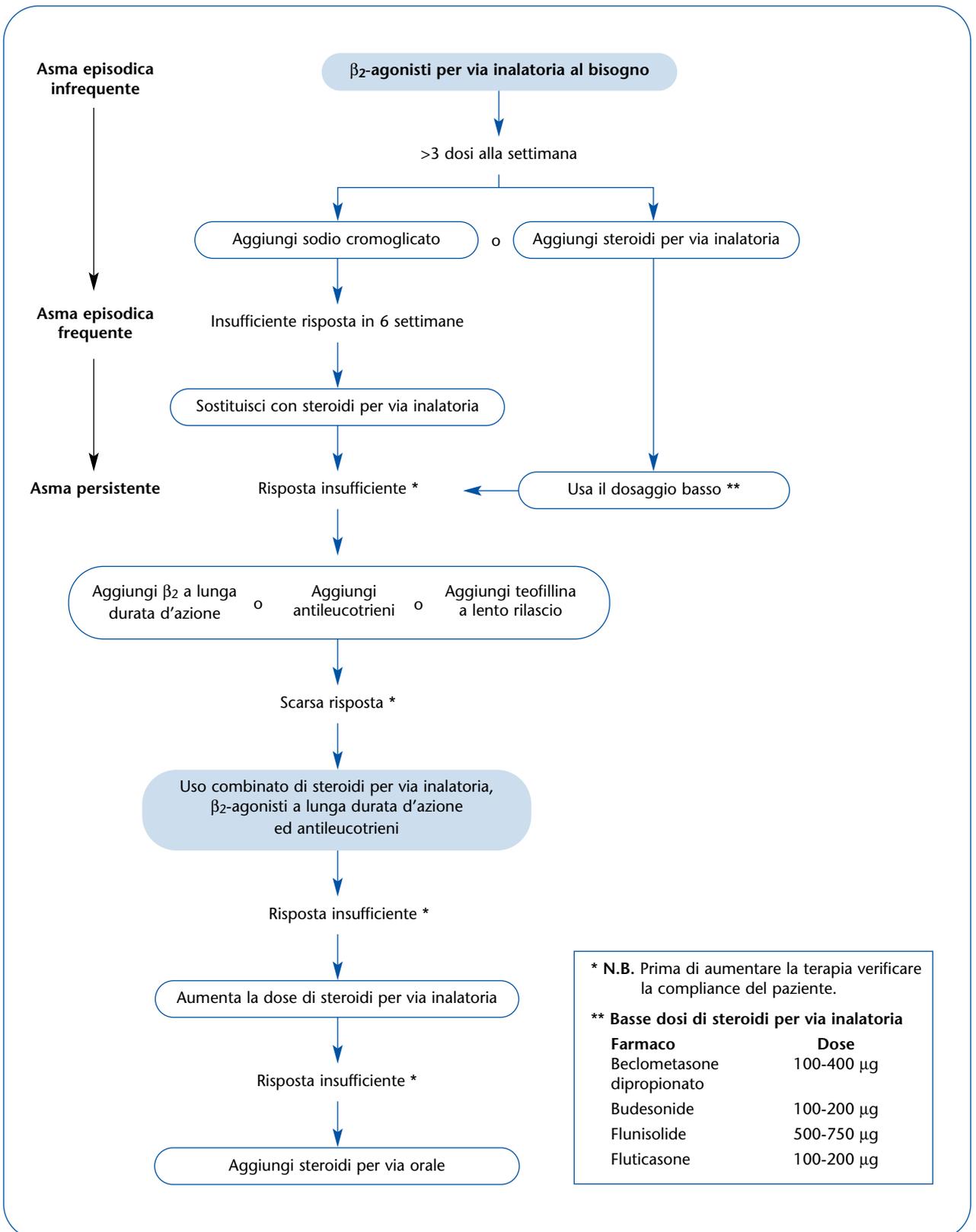
Tra questi, il sodio cromoglicato e nedocromile, dato il loro profilo di sicurezza, sono stati finora ritenuti i composti di prima scelta, da sostituire con i CSI qualora dopo 4-6 settimane non si sia

raggiunto un controllo soddisfacente dei sintomi (11, 13, 14). In realtà, i CSI costituiscono il fondamento del trattamento dell'asma persistente e sempre più spesso sono i primi composti ad essere prescritti. I più utilizzati sono il beclometasone dipropionato (BDP), la budesonide (BUD), la flunisolide (FL) ed il fluticasone propionato (FP), alle dosi illustrate nella *tabella 3*. Negli asmatici nei quali si dimostrano insufficienti alle dosi usuali, possono associarsi β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (salmeterolo, formoterolo) o antileucotrieni (montelukast) o teofillina a lento rilascio (11, 13, 14). Generalmente i risultati migliori si ottengono con la combinazione di steroidi inalatori e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, soprattutto se vi è una prevalenza della broncostruzione. L'associazione con il montelukast trova invece maggiore indicazione se a prevalere è la componente sistemica, testimoniata dalla presenza di concomitanti manifestazioni allergiche quali rinite o eczema. Nelle condizioni ancor più severe si intraprende dapprima una terapia combinata con CSI, β_2 -agonisti a lunga durata d'azione e antileucotrieni (15), ed infine se necessario si aumenta il dosaggio steroideo. Raramente è richiesta la somministrazione di steroidi sistemici (Figura 1).

Steroidi inalatori nei periodi intercritici

L'azione dei corticosteroidi si esplica tramite l'attivazione del recettore citoplasmatico dei glucocorticoidi, nel polmone espresso maggiormente nelle cellule dell'epitelio delle vie aeree e in quelle dell'endotelio dei vasi bronchiali (16). Il recettore dei glucocorticoidi attivato governa direttamente o indirettamente, interagendo con altri fattori di trascrizione, l'espressione di geni (17-19) che, mediante l'aumento o l'inibizione della produzione di proteine e citochine, regolano in senso antinfiammatorio le funzioni di numerose cellule: riduzione del numero di mastcellule e cellule dendritiche nella mucosa e di eosinofili bronchiali e circolanti; diminuzione della secrezione mucosa e della permeabilità vasale; aumento dell'espressione di β_2 -recettori sulle cellule muscolari lisce; inibizione della produzione di citochine da parte di macrofagi, linfociti T e cellule endoteliali (20).

Un argomento che tuttora suscita molto interesse è la possibilità da parte dei CSI di poter prevenire quelle alterazioni strutturali delle vie aeree



* **N.B.** Prima di aumentare la terapia verificare la compliance del paziente.

** **Basse dosi di steroidi per via inalatoria**

Farmaco	Dose
Beclometasone dipropionato	100-400 μ g
Budesonide	100-200 μ g
Flunisolide	500-750 μ g
Fluticasone	100-200 μ g

Figura 1 Trattamento a lungo termine dell'asma.

Tabella 2 Indicazioni ad iniziare il trattamento preventivo con farmaci steroidei inalatori nei bambini asmatici in terapia sintomatica con β -agonisti a breve durata d'azione.**Regola delle 2 volte**

- Il bambino deve ricorrere al broncodilatatore per più di 2 volte la settimana?
- Il bambino si sveglia di notte a causa dell'asma per più di 2 volte al mese?
- Vengono acquistate più di 2 confezioni di broncodilatatore in un anno?

*Se la risposta a queste domande è Sì,
è necessario utilizzare un farmaco antinfiammatorio per la gestione cronica dell'asma.*

Tabella 3 Posologia dei corticosteroidi inalatori consigliata nel trattamento dell'asma in età pediatrica (tra parentesi dosaggio massimo consentito a domicilio).

Farmaco	Aerosol	Spray predosato ^a	Polvere ^c
Beclometasone dipropionato	fino a 1 mg ogni 12 ore	50-200 μ g ogni 12 ore (800 μ g/24 ore) ^b	
Budesonide	fino a 1 mg ogni 12 ore	50-200 μ g ogni 12-24 ore (800 μ g/24 ore) ^b	100-200 μ g ogni 12-24 ore (800 μ g/24 ore)
Flunisolide	fino a 1 mg ogni 12 ore		
Fluticasone propionato	fino a 0,5 mg ogni 12 ore	50-100 μ g ogni 12-24 ore (400 μ g/24 ore) ^b	50-100 μ g ogni 12-24 ore (400 μ g/24 ore)

^a Associato a distanziatore.

^b Nei bambini piccoli sono necessarie dosi elevate per la relativa inefficacia dei sistemi di inalazione.

^c Utilizzabile dopo i 4 anni di età nei bambini collaboranti.

conseguenti all'infiammazione cronica definite come "rimodellamento". Si è ipotizzato, infatti, che una precoce e protratta terapia profilattica, in particolare nei bambini destinati a divenire adulti asmatici, potesse garantire, in età più avanzata, migliori livelli di funzionalità polmonare. Ciò non è stato confermato da uno studio (21) che ha visto 1041 bambini con asma lieve o moderato assumere budesonide per via inalatoria per 4-6 anni, senza ottenere, rispetto al placebo, significativi benefici sui parametri respiratori dopo la sospensione del trattamento. Tuttavia, considerato che le alterazioni infiammatorie delle vie aeree hanno inizio fin dai primi anni di vita, tali risultati sono criticabili data l'età più avanzata della popolazione studiata. Inoltre, è opportuno sottolineare che rispetto al gruppo di bambini trattati con altri farmaci non steroidei o con placebo, i pazienti in terapia con lo steroide inalatorio hanno dimostrato una qualità di vita nettamente superiore per tutto il periodo di studio e una ridotta necessità di ricorrere agli steroidi sistemici ed all'ospedalizzazione (21).

La capacità dei CSI di agire in qualche modo sul processo di rimodellamento bronchiale e la necessità di un loro uso precoce, sembra invece provata dai risultati ottenuti in un modello murino sensibilizzato, nel quale la progressione delle alterazioni strutturali indotte dalla stimolazione allergenica, è inibita dal trattamento con fluticasone (22). In conclusione, la possibilità di poter prevenire il danno strutturale mediante l'uso dei CSI deve essere valutata impiegando questa classe di farmaci fin dall'esordio della malattia, nei primi anni di vita.

CSI in età scolare

Nel bambino asmatico la terapia profilattica con CSI è efficace nel migliorare gli indici sintomatici ed il PEF, consentendo prolungati periodi di benessere, e nel ridurre l'utilizzo dei β_2 -agonisti e degli steroidi per via orale (23-25). Per di più è stato dimostrato che un loro uso regolare, riduce sia la morbilità, come risulta dalla diminuzione delle ospedalizzazioni, sia la mortalità dovute all'asma (26).

Il trattamento con farmaci antinfiammatori in età scolare dovrebbe essere iniziato con CSI, più efficaci dei cromoni nel migliorare la funzionalità respiratoria e nel ridurre l'uso di farmaci sintomatici (27). Frequentemente, il controllo della malattia è raggiungibile (24, 28, 29) dopo 1-2 settimane con basse dosi (100 mg) di BUD o FP, e dosi non elevate di FP (100 mg due volte al giorno) si sono dimostrate sufficienti anche per ottenere, in 3 settimane, una significativa riduzione della severità dell'asma da sforzo (30); nelle forme moderate-severe di asma, invece, per conseguire una completa protezione verso la risposta bronchiale all'esercizio fisico, può essere richiesto un trattamento con 400 mg di budesonide per quattro settimane (24).

Il FP, inoltre, assunto alla dose di 1 mg, produce un aumento del FEV₁ a distanza di un'ora dall'inalazione e riduce significativamente la percentuale di caduta del FEV₁ dopo esercizio fisico, dando prova di poter controllare anche acutamente l'asma da sforzo (31).

Nell'ottica di ottenere una migliore adesione al trattamento da parte del paziente e dei suoi familiari, almeno nelle forme di minore severità, va considerata la possibilità di passare, dopo aver raggiunto il controllo della sintomatologia, da un regime a due somministrazioni ad uno a singola dose quotidiana di CSI, di cui vari studi hanno documentato l'efficacia anche a dosaggi non elevati (200 mg/die di BUD o FP) (32-35).

Va ricordato come il FP presenti la stessa efficacia degli altri composti a dosi decisamente inferiori (36-38) e come il massimo miglioramento del FEV₁ ottenibile sia raggiunto già con una dose di circa 100 mg/die (37). Il passaggio da altri composti steroidei inalatori a dosi inferiori di FP consente inoltre di mantenere invariati, se non di migliorare, la sintomatologia e i parametri di funzionalità respiratoria precedenti (38).

Tuttavia, non in tutti i soggetti i CSI ottengono con facilità un buon controllo della malattia. Si può prevedere una risposta minore al trattamento in bambini con reperto anamnestico di iperreattività bronchiale nei genitori (39); mentre, da un punto di vista laboratoristico-strumentale, se da un lato la neutrofilia bronchiale è legata ad una scarsa risposta ai CSI (40), dall'altro le maggiori probabilità di successo si osservano in presenza, prima del trattamento, di un altro grado di reversibilità della broncocostrizione con β_2 -agonisti, di un basso

rapporto FEV₁/FVC e di più alti livelli di ossido nitrico esalato (37).

Infine, alla sospensione del trattamento il pediatra può attendersi, ad una distanza variabile di tempo, un nuovo peggioramento della malattia. Questo sarà meno probabile in quei bambini che si trovano in remissione clinica da un periodo di tempo più prolungato (41).

CSI in età prescolare

Anche in età prescolare vi sono evidenze di miglioramenti significativi della sintomatologia e della funzionalità respiratoria di bambini con asma trattati con steroidi inalatori (42-44).

Nei bambini più piccoli, oltre alla scelta del piano terapeutico, è particolarmente importante anche quella del metodo di somministrazione del farmaco per via inalatoria. Qualora si debba ricorrere a formulazioni nebulizzate, in questa fascia di età la somministrazione può avvenire efficacemente sia con il boccaglio che con maschera facciale (45), sebbene sia preferibile il primo per evitare gli effetti collaterali sulla cute del viso, particolarmente sensibile alla potente azione topica dei CSI. Gli spray predosati, invece, vanno associati a camera da espansione con valvola unidirezionale, per la scelta della quale il pediatra dovrebbe fare riferimento alle informazioni esistenti sul livello di deposizione del farmaco ottenuto *in vitro* (46).

In età prescolare, lo studio dei diversi fenotipi di patologia con sibilo e della loro risposta alla terapia è ancora in fase iniziale e necessita di ulteriori approfondimenti. Nel caso di episodi ricorrenti di respiro sibilante indotto da infezioni virali, sembra che una terapia continuativa con CSI non possieda alcuna efficacia preventiva, mentre questa è dimostrata attualmente per un trattamento di breve durata con dosi elevate (47). In pratica l'impiego degli steroidi inalatori a basso dosaggio per periodi prolungati riduce il rischio di dover ricorrere agli steroidi sistemici nel caso di riacutizzazioni del 20%, mentre l'utilizzo di alte dosi dimezza tale rischio (Figura 2).

Nel bambino piccolo, inoltre, l'uso di dosi iniziali elevate può rivelarsi utile per ottenere rapidamente il miglioramento della sintomatologia e passare quindi a dosaggi inferiori. In soggetti di età compresa tra 6 mesi e 3 anni, con episodi ricorrenti di respiro sibilante, si è visto in effetti che una trattamento di una settimana con 2 mg di BUD (in

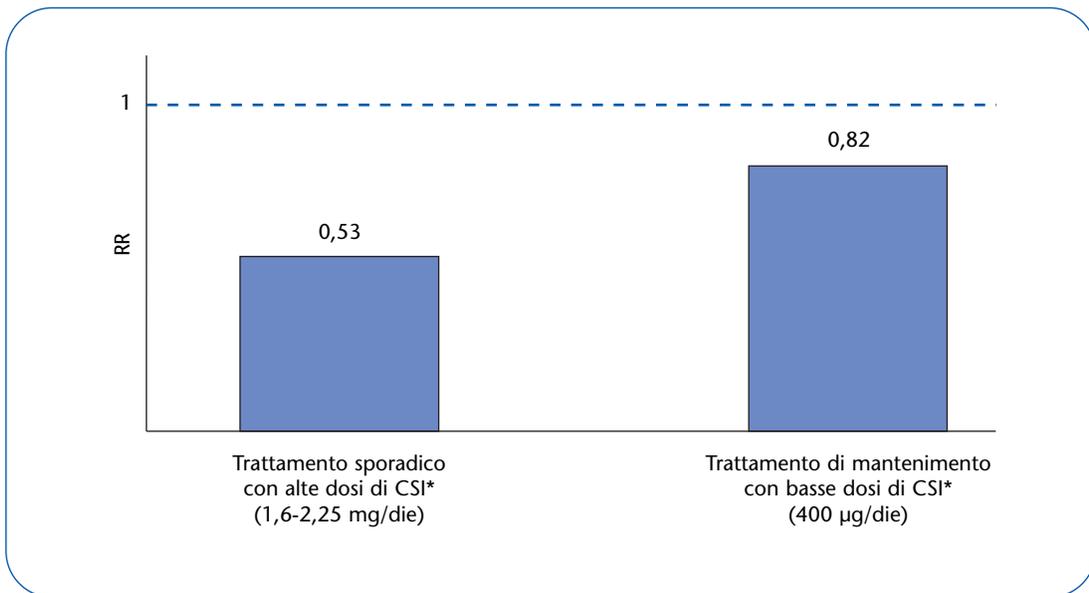


Figura 2 Rischio relativo di ricorso agli steroidi orali nella cura del respiro sibilante associato ad infezioni virali, in seguito a trattamento con CSI ad alte dosi per brevi periodi o a basse dosi per periodi prolungati [47]. RR, rischio relativo; CSI, corticosteroidi inalatori; *, studi eseguiti con budesonide e beclometasone dipropionato.

due somministrazioni) in prima giornata, seguita ogni giorno da una riduzione del 25% della dose, è in grado di ottenere un miglioramento dei sintomi più rapido rispetto all'utilizzo di 0,5 mg al giorno, senza alterazioni dei livelli di cortisolo sierico (48).

Come in età più avanzata, anche nei primi anni di vita la risposta migliore al trattamento con CSI si riscontra in presenza di fattori di rischio di maggiore severità della malattia. Si è visto infatti che a seguito di un trattamento con FP (200 mg/die), la funzione respiratoria, dopo 6 settimane, migliora in modo significativo nei bambini con sensibilizzazione allergica ma non nei non allergici (come testimoniato dalla riduzione delle resistenze polmonari) (49), mentre, dopo 12 settimane, si ottiene una significativa riduzione del numero dei giorni con sintomatologia asmatica nei bambini con una frequenza più elevata di sintomi prima della terapia (≥ 3 giorni a settimana e $\geq 75\%$ dei giorni durante le precedenti 4 settimane) ed una storia familiare di asma (50).

Infine, anche a questa età i CSI, nel confronto con i cromoni, hanno dimostrato di poter produrre periodi più prolungati di benessere senza esacerbazioni, riduzione della sintomatologia e dell'uso di farmaci sintomatici e della necessità di ricorrere a visite d'urgenza (51). Pertanto, considerando il buon profilo di sicurezza dei CSI, la loro capacità di

migliorare la qualità di vita del paziente ed il frequente sottotrattamento dell'asma, il loro uso precoce andrebbe incoraggiato.

Sicurezza del trattamento prolungato con CSI

Il livello di sicurezza del trattamento con CSI è condizionato da diversi fattori, relativi al piano terapeutico (dose, durata dell'assunzione, metodo di somministrazione, effetto cumulativo con altri steroidi assunti per vie differenti, come quella nasale o cutanea), ed al paziente, quali l'età (possibile diversità nel metabolismo del farmaco) e la severità della malattia (maggiori effetti collaterali nelle forme più lievi per maggiore deposizione del farmaco nelle vie aeree) (52, 53).

Gli studiosi hanno posto grande attenzione nel valutare l'influenza dei CSI sulla crescita staturale e sul metabolismo dell'osso.

La crescita del bambino può essere suddivisa in una prima fase dipendente essenzialmente dalla nutrizione (primi tre anni di vita), in una seconda dipendente in particolare dall'ormone della crescita (GH) e dagli ormoni tiroidei, ed in un'ultima fase di crescita puberale in cui a tali ormoni si associa anche lo stimolo degli ormoni sessuali (54). I glucocorticoidi sono in grado di influenzare la crescita inibendo la secrezione pulsatile del GH,

riducendo l'attività del suo principale mediatore (Insulin-like Growth Factor-I, IGF-I) ed inibendo direttamente la sintesi di collagene, con un'azione più spiccata soprattutto nel passaggio da una fase all'altra.

Il numero di studi compiuti sui bambini più piccoli è attualmente esiguo e i dati esistenti necessitano di ulteriori conferme. Recentemente per un trattamento con BUD o FP (alle dosi di 200 mg due volte al giorno) è stata rilevata una significativa riduzione della crescita in lunghezza della tibia (knemometria) in bambini con asma lieve di 1-3 anni di età (55). Va detto, tuttavia, che la knemometria va considerata un indice dell'attività sistemica dei corticosteroidi e non un metodo di misurazione della crescita staturale. Diversamente, l'entità della riduzione giornaliera della crescita così determinata sarebbe tale che al termine dello sviluppo si dovrebbe registrare una perdita di molti centimetri in altezza. I dati ottenuti in età più avanzata, invece, suggeriscono che un trattamento prolungato con CSI non influisce negativamente sul raggiungimento di una normale altezza in età adulta (21, 56, 57). Durante lo sviluppo, nell'asmatico, si può registrare un ritardo puberale che può rallentare l'incremento staturale (58). Questo è tipico della malattia ed è indipendente dall'effetto della terapia steroidea. Il rallentamento della crescita nei soggetti con asma è stato, infatti, descritto già nel 1940 da Cohen (59) alcuni anni prima della scoperta dell'idrocortisone (60). Una riduzione della velocità di crescita può, inoltre, essere rilevata nel primo periodo di trattamento con CSI (58). Vi sono a tal riguardo diversità tra i vari composti steroidei inalatori. Il FP, ad esempio, oltre ad un maggior beneficio sulla funzionalità respiratoria ha fatto registrare una velocità di crescita significativamente più elevata rispetto al BDP (61). Un difetto nell'altezza finale si è osservato solo in pazienti trattati per lungo tempo con corticosteroidi sistemici o con malattia non adeguatamente controllata dalla terapia (62, 63).

I dati sono rassicuranti anche per quanto riguarda l'azione sul metabolismo osseo, il quale non appare influenzato da trattamenti di breve o lunga durata con dosi di 400 mg (64) ma solo da dosaggi più elevati (800 mg) (63, 64).

Questi risultati, se da un lato possono tranquillizzare il pediatra ed incentivarlo nell'uso dei CSI, dall'altro suggeriscono, comunque, la necessità di un monitoraggio della crescita e dello stato dell'ossificazione in corso di trattamenti "pesanti", in particolare nei bambini più piccoli (<5 anni).

Inoltre, alla luce degli ultimi studi, vanno controllati anche gli effetti prodotti dai CSI, non comuni ma talora gravi, sull'attività dell'asse ipotalamo-ipofisurrene (AIIIS). Finora si riteneva che per dosi inferiori o uguali a 400 mg/die non vi fossero effetti significativi sulla sua regolazione (65, 66); oggi vi sono dati contrastanti circa la possibilità che anche a basse dosi il FP (200 mg) produca un'alterazione significativa dei livelli di cortisolo plasmatico (67, 68).

La rilevanza clinica di questo dato resta ancora da valutare. Recentemente, un altro studio sulla funzionalità dell'AIIIS prima e dopo trattamento con FP (100 mg due volte al giorno) o con BUD (200 mg due volte al giorno) non ha mostrato segni di soppressione, ed ha messo in evidenza che, per rilevare tali alterazioni, il test di stimolazione con l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) sembra più sensibile della cortisolemia basale, soprattutto per trattamenti con basse dosi di CSI (69).

Per dosaggi elevati, invece, sono crescenti le segnalazioni di reazioni dovute alla soppressione secondaria dell'attività surrenale. Un bambino dell'età di 15 mesi con respiro sibilante, dopo 6 mesi di terapia con 1-2 mg/die di BUD ha presentato un quadro convulsivo da ipoglicemia (70). Anche dosi di 500-1500 mg di FP pongono il bambino a rischio di crisi ipoglicemiche, in particolare in presenza di condizioni favorevoli quali una malattia intercorrente o un trattamento prolungato antecedente con steroidi sistemici (71, 72).

È recente, inoltre, il riscontro in Inghilterra di una frequenza relativamente elevata di crisi ipoglicemiche in corso di terapia steroidea inalatoria (500-2000 mg/die), spesso con FP, per il quale, quindi, si consiglia di non eccedere i dosaggi raccomandati di 400 mg/die, se non sotto la supervisione di esperti pneumologi (73). Ciò ridurrebbe l'eventualità di un sovratattamento, al quale sembrano comunque riconducibili la maggior parte dei casi. Con particolare riferimento ai quattro casi di crisi ipoglicemiche rilevati da Drake et al. (71), va detto infatti che, benché non sia noto il livello di severità della malattia, un dosaggio eccessivo di FP è verosimile, considerata la buona tolleranza della sua successiva riduzione e, in un caso, la mancanza di riacutizzazioni con la completa sospensione della terapia steroidea (74).

Infine, la possibilità di un sovradosaggio va tenuta in particolare considerazione soprattutto se il paziente sta assumendo più composti cortisonici,

quali ad esempio steroidi nasali e inalatori (75). Gli effetti collaterali locali, quali disfonia e candidosi orale, sono riducibili mediante l'uso di camere da espansione ed il risciacquo del cavo orale dopo l'inalazione (76). Non è invece confermato nei bambini il rischio di cataratta sottocapsulare posteriore (77, 78); tuttavia, data l'apparente correlazione con la dose cumulativa assunta durante la vita, l'eventualità della sua insorgenza futura va tenuta presente anche in età pediatrica (79).

Per minimizzare il rischio di effetti collaterali ogni strategia terapeutica deve tendere a ridurre le dosi di CSI al minimo richiesto per mantenere sotto controllo la malattia. A tal fine è importante attenuare o ancor meglio annullare l'azione di ogni fattore scatenante o favorente il persistere dei sintomi: allergeni inalatori (soprattutto domestici), fattori irritanti (es. fumo di sigaretta), infezioni respiratorie persistenti (da *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae*), rinite allergica, reflusso gastroesofageo. Il pediatra, inoltre, deve dedicare particolare attenzione all'insegnamento di una corretta tecnica di inalazione alla quale, talora, si può ricondurre parte dell'insuccesso del trattamento (80).

Anche l'associazione con altri composti può evitare l'incremento della dose di CSI. Nel bambino in età scolare, la combinazione in un unico dispositivo di somministrazione di un CSI con un β_2 -agonista a lunga durata d'azione (FP/salmeterolo o BUD/formoterolo), è in grado di controllare la malattia, migliorando gli indici di funzionalità polmonare, i sintomi e riducendo il numero di riacutizzazioni (81-84); tali associazioni consentono una migliore gestione dell'asma anche rispetto all'incremento della dose di CSI (85). In particolare, la combinazione FP/salmeterolo ha dimostrato la sua efficacia a diverse formulazioni (100 mg/50 mg nel bambino; 250 mg/50 mg e 500 mg/50 mg nell'adolescente e nell'adulto) (81, 82, 86, 87), ed alla dose di 250 mg/50 mg per due volte al giorno ha ottenuto, nell'adulto, una gestione migliore della malattia rispetto ad un trattamento con 800 mg per due volte al giorno di BUD (88). Nel bambino con asma persistente moderata, anche l'associazione BUD/formoterolo (80 mg/4,5 mg, due inalazioni due volte al giorno) in un singolo dispositivo di inalazione produce un miglioramento del PEF e del FEV₁ di maggiore entità rispetto alla sola BUD (100 mg, due inalazioni due volte al giorno) (89). Infine, è ipotizzabile in un prossimo futuro la possibilità di un uso dei β_2 -agonisti a lunga durata d'azione anche in bambini di età inferiore ai 4 anni,

nei quali una camera da espansione sembra ottenere una efficace somministrazione (90).

Anche gli antagonisti del recettore dei leucotrieni quando sono stati associati agli steroidi inalatori, hanno dimostrato un effetto additivo sulla funzione respiratoria e sul controllo delle riacutizzazioni (91). L'efficacia e la sicurezza di questi composti, da tempo provata nel bambino in età scolare (92-95) anche per il controllo dell'asma da sforzo (96, 97), è stata dimostrata anche in bambini di 2-5 anni (98), suggerendo la possibilità di un loro utilizzo anche al di sotto di questa fascia di età.

Entrambi questi due gruppi di farmaci inoltre sembrano possedere alcune proprietà anti-remodellamento bronchiale (99-101), che potrebbero contribuire all'azione dei CSI nel prevenire il danneggiamento delle vie aeree.

Tuttavia, negli adulti, si è visto che la combinazione FP/salmeterolo consente di ottenere un maggior controllo della sintomatologia rispetto all'aggiunta del montelukast alla terapia steroidea inalatoria (102), così come si è dimostrata una maggiore efficacia e sicurezza del salmeterolo se paragonato alla teofillina (103, 104).

Conclusioni

I CSI si sono affermati come i farmaci cardine e di prima scelta nel trattamento dell'asma cronico infantile, a partire dalle forme episodiche frequenti. Il loro uso, alle dosi usuali, si è dimostrato sicuro ed efficace anche nel bambino più piccolo, ma va sempre ponderato in relazione all'età del paziente ed alla severità della malattia (Tabella 4).

Nel bambino in età prescolare, infatti, si deve cercare di adeguare il trattamento al diverso tipo di patologia con respiro sibilante in corso. Nelle forme più severe, invece, possono essere necessarie dosi elevate di CSI che ne riducono il profilo di sicurezza a scapito soprattutto dell'attività surrenale e dello sviluppo scheletrico. In linea generale, comunque, i dati sui possibili effetti avversi dei CSI, inclusi quelli più recenti sul FP, sono rassicuranti. Destano invece preoccupazione quelli relativi all'abitudine di prescrivere dosaggi elevati per gestire la sintomatologia. Va ricordato che l'80% del risultato ottenibile somministrando 1000 mg di FP, si raggiunge già con l'impiego di una dose di 70-170 mg (105). In situazioni di maggiore rischio di sovratattamento è consigliabile quindi che il pediatra gestisca il bambino asmatico in stretta collaborazione con i centri di pneumologia pediatrica.

Tabella 4 Sommario dei dati noti relativi al profilo di efficacia e di sicurezza dei corticosteroidi inalatori nel trattamento del bambino con asma. **FEV1**, volume espiratorio massimo in un secondo; **FVC**, capacità vitale forzata; **eNO**, ossido nitrico esalato; **BUD**, budesonide; **FP**, fluticasone propionato.

Efficacia
<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia nel migliorare i sintomi e la funzionalità respiratoria • Riduzione dell'uso di β_2-agonisti a breve durata d'azione e di steroidi sistemici • Riduzione della morbilità e mortalità dell'asma • Diversa efficacia dei composti steroidei • In età scolare: <ul style="list-style-type: none"> - Controllo dei sintomi in 1-2 settimane di trattamento, controllo dell'asma da sforzo in 4 settimane - Efficacia della monosomministrazione nelle forme di asma lievi e stabilizzate - Maggiore efficacia in presenza di broncoreversibilità più elevata, basso FEV₁/FVC, eNO elevato - Minore efficacia in presenza di neutrofilia nelle vie aeree e storia familiare di iperreattività bronchiale • In età prescolare: <ul style="list-style-type: none"> - Efficacia preventiva del sibilo indotto da infezioni virali da parte di trattamenti con alte dosi per breve tempo - Migliore efficacia in presenza di sensibilizzazione allergica, storia familiare di atopia, sintomi frequenti
Sicurezza
<ul style="list-style-type: none"> • Rallentamento della velocità di crescita, ma raggiungimento della statura attesa in età adulta (ad eccezione di un prolungato trattamento con steroidi per os o malattia non controllata) • Alterato metabolismo osseo solo per dosi elevate (800 µg) • Mancanza di effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene per dosi ≤200 µg • Dosi di 1-2 mg di BUD o 0,5-1,5 mg di FP possono indurre crisi ipoglicemiche da soppressione surrenale • Effetti collaterali locali e rischio di cataratta sottocapsulare posteriore non rilevanti

In ogni caso, una volta stabilizzata la malattia, il dosaggio dei CSI va ridotto al minimo quantitativo necessario per mantenerla sotto controllo, considerando anche l'opportunità di un'unica somministrazione quotidiana.

Infine, sono necessari studi che valutino in modo più approfondito il profilo di efficacia e sicurezza dei CSI nei bambini più piccoli; una pura estrapolazione dei risultati ottenuti nel bambino di età più avanzata non appare, infatti, attuabile.

Bibliografia

1. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop report, March 1993. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 1995 Publication n.95-3659:6.
2. Mantinati LC, Boner AL. *Clinical diagnosis of wheezing in early childhood*. Allergy 1995; 50: 701-710.
3. Li JTC, O'Connell EJ. *Clinical evaluation of asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 76: 1-14.
4. Filippone M, Narne S, Pettenazzo A, et al. *Functional approach to infants and young children with noisy breathing*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1795-1800.
5. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. *Diminished lung function as predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants*. N Engl J Med 1988; 319: 1112-1117.
6. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
7. Cutz E, Levison H, Cooper DM. *Ultrastructure in airways in children with asthma*. Histopathology 1978; 2: 407-421.
8. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. *Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 403-410.
9. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. *A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.
10. Phelan PD, Olinisky A, Oswald H. *Asthma: classification, clinical patterns and natural history*. Bailliere's Clinical Paediatrics 1995; 3: 307-318.
11. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJ. *Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma*. Pediatr Pulmonol 1998; 25: 1-17.
12. Global Initiative for Asthma. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002: 74-76.
13. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Publication n.97-4051, July 1997.
14. *The British Guidelines on Asthma Management*. Thorax 1997; 52: S1-S22.
15. Dempsey OJ, Wilson AM, Sims EJ, et al. *Additive bronchoprotective and bronchodilator effects with single doses of salmeterol and montelukast in asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids*. Chest 2000; 117: 950-953.
16. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, et al. *Glucocorticoid receptor localization in normal human lung and asthmatic lung*. Am J Resp Crit Care Med 1996; 154: 771-782.
17. Ponta H, Cato ACB, Herrick P. *Interference of specific transcription factors*. Biochim Biophys Acta 1992; 1129: 255-261.
18. Pfahl M. *Nuclear receptor/AP-1 interaction*. Endocr Rev 1993; 14: 651-658.
19. Yang Yen HF, Chambard JC, Sun YL, et al. *Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction*. Cell 1990; 62: 1205-1215.
20. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. *Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S1-S53.
21. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma*. N Engl J Med 2000; 343: 1054-1063.
22. Vanacker NJ, Palmans E, Pauwels RA, Kips JC. *Fluticasone inhibits the progression of allergen-induced structural airway changes*. Clin Exp Allergy 2002; 32 (6): 914-20.
23. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. *Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature*. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 452-457.
24. Pedersen S, Hansen OR. *Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study*. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 29-33.
25. Van Asperen PP, Mellis CM, Sly PD. *The role of corticosteroids in the management of childhood asthma*. Med J Aust 2002; 176: 168-173.
26. Suissa S, Ernst P. *Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality*. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 937-944.

- 27.** Kannisto S, Voutilainen R, Remes K, Korppi M. *Efficacy and safety of inhaled steroid and cromone treatment in school-age children: a randomized pragmatic pilot study.* *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 24-30.
- 28.** Jonasson G, Carlsen KH, Blomqvist P. *Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids.* *Eur Respir J* 1998; 12: 1099-1104.
- 29.** Katz Y, Lebas FX, Medley HV, Robson R. *Fluticasone propionate 50 micrograms BID versus 100 micrograms BID in the treatment of children with persistent asthma.* *Fluticasone Propionate Study Group.* *Clin Ther* 1998; 20: 424-437.
- 30.** Hofstra WB, Neijens HJ, Duiverman EJ, et al. *Dose-responses over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma.* *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 415-23.
- 31.** Thio BJ, Slingerland GL, Nagelkerke AF, et al. *Effects of single-dose fluticasone on exercise-induced asthma in asthmatic children: a pilot study.* *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 115-121.
- 32.** Jonasson G, Carlsen KH, Blomqvist P. *Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids.* *Eur Respir J* 1998; 12: 1099-1104.
- 33.** Shapiro GG, Mendelson LM, Pearlman DS. *Once-daily budesonide inhalation powder (Pulmicort Turbuhaler) maintains pulmonary function and symptoms of asthmatic children previously receiving inhaled corticosteroids.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 633-640.
- 34.** Berger WE, Ford LB, Mahr T, et al. *Efficacy and safety of fluticasone propionate 250 microg administered once daily in patients with persistent asthma treated with or without inhaled corticosteroids.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 393-399.
- 35.** Nathan RA, Li JT, Finn A, et al. *A dose-ranging study of fluticasone propionate administered once daily via multidose powder inhaler to patients with moderate asthma.* *Chest* 2000; 118: 296-302.
- 36.** Barnes NC, Hallett C, Harris TAJ. *Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclometasone dipropionate at half the microgram dose or less.* *Respir Med* 1998; 92: 95-104.
- 37.** Szefer SJ, Martin RJ, King TS, et al.; Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute. *Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410-418.
- 38.** Stoloff SW, Srebro SH, Edwards LD, et al. *Improved asthma control after changing from low-to-medium doses of other inhaled corticosteroids to low-dose fluticasone propionate.* *MedGenMed* 2001; 3: 2.
- 39.** Koh YY, Lee MH, Sun YH, et al. *Improvement in bronchial hyperresponsiveness with inhaled corticosteroids in children with asthma: importance of family history of bronchial hyperresponsiveness.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 340-345.
- 40.** Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. *Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis.* *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1533-1540.
- 41.** Bahceciler NN, Barlan IB, Nuhoglu Y, Basaran MM. *Which factors predict success after discontinuation of inhaled budesonide therapy in children with asthma?* *J Asthma* 2002; 39: 37-46.
- 42.** Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, et al. *Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood.* *Lancet* 1990; 336: 649-651.
- 43.** Noble V, Ruggins NR, Everard ML, Milner AD. *Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age.* *Arch Dis Child* 1992; 67: 285-288.
- 44.** Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. *The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study.* *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 126-131.
- 45.** Mellon M, Leflein J, Walton-Bowen K, et al. *Comparable efficacy of administration with face mask or mouthpiece of nebulized budesonide inhalation suspension for infants and young children with persistent asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 593-598.
- 46.** Asmus MJ, Liang J, Coowanitwong I, et al. *In vitro deposition of fluticasone aerosol from a metered-dose inhaler with and without two common valved holding chambers.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 204-208.
- 47.** McKean M, Ducharme F. *Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane Review).* *The Cochrane Library, Issue 4, 2002.*

- 48.** Volovitz B, Soferman R, Blau H, et al. *Rapid induction of clinical response with a short-term high-dose starting schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes.* J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 464-469.
- 49.** Pao CS, McKenzie SA. *Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166 (7): 945-949.
- 50.** Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. *Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate.* J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 540-546.
- 51.** Leflein JG, Szefer SJ, Murphy KR, et al. *Nebulized budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution for asthma in young children: results of a randomized outcomes trial.* Pediatrics 2002; 109: 866-872.
- 52.** Falcoz C, Horton J, Mackie AE, et al. *Pharmacokinetics of fluticasone propionate inhaled via the Diskhaler and Diskus powder devices in patients with mild-to-moderate asthma.* Clin Pharmacokinet 2000; 39: 31-37.
- 53.** Weiner P, Berar-Yanay N, Davidovich A, Magadle R. *Nocturnal cortisol secretion in asthmatic patients after inhalation of fluticasone propionate.* Chest 1999; 116: 931-934.
- 54.** Hindmarsh PC, Crowley S, Brook CGD. *Effects of asthma and asthma treatment on children's growth.* Eur Resp Rev 1993; 3: 313-316.
- 55.** Anhoj J, Bisgaard AM, Bisgaard H. *Systemic activity of inhaled steroids in 1- to 3-year-old children with asthma.* Pediatrics 2002; 109: E40.
- 56.** Agertoft L, Pedersen S. *Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma.* N Engl J Med 2000; 343: 1064-1069.
- 57.** Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, et al. *Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height?* Pediatr Pulmonol 1999; 27: 369-375.
- 58.** Brand PL. *Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they?* Eur Respir J 2001; 17: 287-294.
- 59.** Cohen MB, Welles RR, Cohen S. *Anthropometry in children. Progress in allergic children as shown by increments in height, weight and maturity.* Am J Dis Child 1940; 60: 1058-1066.
- 60.** Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. *The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis: preliminary report.* Staff Meet Mayo Clinic 1949; 19: 126-146.
- 61.** de Benedictis FM, Teper A, Green RJ, et al.; International Study Group. *Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial.* Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 1248-1254.
- 62.** Ninan TK, Russell O. *Asthma, inhaled corticosteroid treatment and growth.* Arch Dis Child 1992; 67: 703-705.
- 63.** Kereebijn KF, de Kroon JP. *Effect height of corticosteroid therapy in asthmatic children.* Arch Dis Child 1968; 43: 556-561.
- 64.** Bahceciler NN, Sezgin G, Nursoy MA, et al. *Inhaled corticosteroids and bone density of children with asthma.* J Asthma 2002; 39: 151-157.
- 65.** Goldstein DE, Konig P. *Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma.* Pediatrics 1983; 72: 60-64.
- 66.** Prahil P, Jensen T, Bjerregaard-Andersen H. *Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy. Results of serum cortisol, ACTH stimulation test and 24 hour urinary free cortisol excretion.* Allergy 1987; 42: 541-544.
- 67.** Turktas I, Ozkaya O, Bostanci I, et al. *Safety of inhaled corticosteroid therapy in young children with asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 649-654.
- 68.** Eid N, Morton R, Olds B, et al. *Decreased morning serum cortisol levels in children with asthma treated with inhaled fluticasone propionate.* Pediatrics 2002; 109: 217-221.
- 69.** Pescollderung L, Radetti G, Gottardi E, et al. *Systemic activity of inhaled corticosteroid treatment in asthmatic children: corticotrophin releasing hormone test.* Thorax 2003; 58: 0-3. In press.
- 70.** Dunlop KA, Carson DJ, Shields MD. *Hypoglycemia due to adrenal suppression secondary to high-dose nebulized corticosteroid.* Pediatr Pulmonol 2002; 34: 85-86.
- 71.** Drake AJ, Howells RJ, Shield JPH, et al. *Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in asthmatic children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate.* BMJ 2002; 324: 1081-1083.

- 72.** Kennedy MJ, Carpenter JM, Lozano RA, Castile RG. Impaired recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and hypoglycaemic seizures after high-dose inhaled corticosteroid therapy in toddler. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 523-526.
- 73.** Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-461.
- 74.** Pescollderung L, Pietrobelli A, Boner AL. Adrenal insufficiency after treatment with fluticasone. Data on fluticasone are reassuring but what about doctors' prescribing? *BMJ* 2002; 325: 836; discussion 836.
- 75.** Ekins-Daukes S, Simpson CR, Helms PJ, et al. Burden of corticosteroids in children with asthma in primary care: retrospective observational study. *BMJ* 2002; 324: 1374.
- 76.** Salzman GA, Pyszczynski DR. Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone and with aerochamber. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 424.
- 77.** Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998; 12: 130-135.
- 78.** Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 571-579.
- 79.** Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8-14.
- 80.** Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246-251.
- 81.** Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 97-105.
- 82.** Baumgarten C, Geldszus R, Behre U, et al. Initial treatment of symptomatic mild to moderate bronchial asthma with the salmeterol/fluticasone propionate (50/250 microg) combination product (SAS 40023). *Eur J Med Res* 2002; 7: 1-7.
- 83.** Price D, Dutchman D, Mawson A, et al. Early asthma control and maintenance with eformoterol following reduction of inhaled corticosteroid dose. *Thorax* 2002; 57: 791-798.
- 84.** Tal A, Simon G, Vermeulen JH, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 342-350.
- 85.** Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320: 1368-1373.
- 86.** Kavuru M, Melamed J, Gross G, et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1108-1116.
- 87.** Nelson HS. Advair: combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 398-416.
- 88.** Jenkins C, Woolcock AJ, Saarelainen P, et al. Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 microg twice daily is more effective than budesonide 800 microg twice daily in treating moderate to severe asthma. *Respir Med* 2000; 94 (7): 715-723.
- 89.** Tal A, Simon G, Vermeulen JH, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 342-350.
- 90.** Primhak RA, Smith CM, Yong SC, et al. The bronchoprotective effect of inhaled salmeterol in preschool children: a dose-ranging study. *Eur Respir J* 1999; 13: 78-81.
- 91.** Simons FE, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001; 138: 694-698.
- 92.** Weisberg SC. Pharmacotherapy of asthma in children, with special reference to leukotriene receptor antagonists. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 46-61.
- 93.** Arm JP, Spur BW, Lee TH. The effects of inhaled leukotriene E4 on the airway responsiveness to histamine in subjects with asthma and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 654-660.
- 94.** Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year old children. *JAMA* 1998; 279: 1181-1186.

- 95.** Storms W, Michele TM, Knorr B, et al. *Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged > or = 6 years.* Clin Exp Allergy 2001; 31: 77-87.
- 96.** Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. *Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14 year-old children with asthma.* J Pediatr 1998; 133: 424-428.
- 97.** Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, et al. *The leukotriene D4 receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children.* J Pediatr 1998; 134: 273-279.
- 98.** Knorr B, Noonan G, Nguyen H, et al. *Evaluation of the safety profile of montelukast (MK-0476) in pediatric patients aged 2 to 5 years.* J Allergy Clin Immunol 2000; 105: S24.
- 99.** Pang L, Knox AJ. *Regulation of TNF-alpha-induced eotaxin release from cultured human airway smooth muscle cells by beta2-agonists and corticosteroids.* FASEB J 2001; 15: 261-269.
- 100.** Li X, Ward C, Thien F, et al. *An antiinflammatory effect of salmeterol, a long-acting beta₂ agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1493-1499.
- 101.** Panettieri RA, Tan EML, Ciocca V, et al. *Effects of LTD4 on human airway smooth muscle cell proliferation, matrix expression, and contraction in vitro: differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists.* Am J Respir Cell Mol Biol 1998; 19: 453-461.
- 102.** Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, et al. *Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast.* J Allergy Clin Immunol 2000; 106 (6): 1088-1095.
- 103.** Davies B, Brooks G, Devoy M. *The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies.* Respir Med 1998; 92: 256-263.
- 104.** Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. *Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD00128.
- 105.** Holt S, Suder A, Weatherall M, et al. *Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis.* BMJ 2001; 323: 253-256.

Congressi

Congresses

APRILE 2003

5° Congresso Nazionale SIAIP "Percorsi interattivi per il pediatra in allergologia ed immunologia"

Riva del Garda (TN) 1 - 4 aprile 2003

Segreteria organizzativa:

New Team

Tel. 0521.293913

Fax 0521.294036

E-mail newteam.parma@iol.it

3° Corso di perfezionamento vaccini e strategie di vaccinazione Aspetti organizzativi e valutativi delle vaccinazioni

Firenze (FI) 9 - 11 aprile 2003

Segreteria scientifica:

Dipartimento di Sanità Pubblica

Corso di Perfezionamento in Vaccini e Strategie di Vaccinazione

Tel. 055.3262401

Fax 055.3262436

E-mail pesavento@dsp.unifi.it.

Conoscere l'asma II

Capracotta (IS) 12 aprile 2003

Segreteria scientifica:

I. Marinelli, P. Picone

UO Pediatria Ospedale Campobasso

Tel. 0874.409396

Fax 0874.409273

E-mail itamarin@tin.it

20° Congresso internazionale: Bambino: progetto salute 2003

Portonovo (AN) 15 - 17 aprile 2003

Segreteria organizzativa:

Latitudine 0

Tel. 071.36436

Fax 071.36938

E-mail latitudinezero@mercurio.it

II Giornate tirreniche di allergologia Incontro Nazionale di interesse allergo-pneumologico

Sabaudia (LT) 22 - 24 aprile 2003

Segreteria scientifica:

V. Di Rienzo, F. Frati, L. Sensi, R. Sambugaro

Segreteria organizzativa:

Idea Congress Srl

Tel. 06.35402148

Fax 06.35402151

E-mail info@ideacpa.com

MAGGIO 2003

ATS 2003

Seattle, Washington (USA) 16 - 21 maggio 2003

Electronic submission deadline: october 24, 2002

Paper submission deadline: october 17, 2002

<http://www.thoracic.org/ic/ic2003/call4input.asp>

3° Incontro Pluridisciplinare di: Pediatria, Pneumologia, Allergologia

Messina (ME) 29 - 31 maggio 2003

Segreteria scientifica:

A. Milazzo

Tel. 095.363610; 347 9413983

E-mail: amilazz@tin.it

Pennisi A.

Tel. 095.7539111; 335 5284093

E-mail: alfiopennisi@interfree.it

A. Manzoni

Tel. 0933.981370; 335 2751172

Segreteria organizzativa:

Studio Exedra

Tel. 095.374729

Fax 095.385021

GIUGNO 2003

23rd International Congress of Chemotherapy

Durban (South Africa) 7 - 10 giugno 2003

Segreteria organizzativa:

23rd ICC Secretariat

Congrex Holland bv

AJ Ernststraat 595K

1082 LD, Amsterdam

The Netherlands

Tel. +31-20-50 40 200

Fax +31-20-50 40 225

E-mail icc2003@cingrex.nl

<http://www.congrex.nl/icc2003>

XXII EAACI Congress - 2003

Parigi 7 - 11 giugno 2003

Segreteria scientifica:

J. Bousquet - Maladies Respiratoires Hopital A. de Villeneuve

Montpellier - France

E-mail Eaaci@mont.inserm.fr

Segreteria organizzativa:

Congrex Sweden AB

P.O.Box 5619

Tel. 0046 8 4596600

Fax 0046 86619125

E-mail eaaci2003@congrex.se

7° Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (S.I.M.R.I.)

Roma 18 - 21 giugno 2003

Segreteria Organizzativa:

Idea Congress s.r.l.

Tel. 06.35402148

Fax 06.35402151

E-mail info@ideacpa.com

Per il programma (preliminare) si vedano le pagine seguenti.

“Approccio clinico e gestione del bambino con patologia allergica” Corso Interattivo di Educazione Continua in Medicina

Capo Rizzuto (RC) 22 - 23 giugno 2003

Segreteria organizzativa:

Idea Congress Srl

Tel. 06.35402148

Fax 06.35402151

E-mail info@ideacpa.com

Pediatria: approccio multidisciplinare alle affezioni delle prime vie aeree, alle allergie respiratorie e alla gastroenterologia

Roma 27 giugno 2003

Segreteria organizzativa:

Segreteria della Fondazione Internazionale Fatebenefratelli

Tel. 06.5818895

Fax 06.5818308

E-mail fbfisola@tin.it

SETTEMBRE 2003

13th ERS Annual Congress

Vienna (Austria) 27 settembre - 1 ottobre 2003

Segreteria scientifica:

ERS Headquarters

1, boulevard de Grancy,

CH - 1006 Lausanne Switzerland

Tel. +41 21 613 02 02

Fax +41 21 617 28 65

E-mail info@ersnet.org

<http://www.ersnet.org>

Roma 18 - 21 Giugno 2003

S.I.M.R.I.

7° Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

PROGRAMMA PRELIMINARE

MERCOLEDÌ 18 GIUGNO 2003

- **Corsi di perfezionamento**

1. Fisiopatologia respiratoria (Base) (14.00-18.00)
2. Fisiopatologia respiratoria (Avanzato) (14.00-18.00)
3. Fisioterapia respiratoria (09.00-18.00)
4. Ventilazione meccanica non invasiva (14.00-18.00)

GIOVEDÌ 19 GIUGNO 2003

- **08.00-09.00 - Incontri con il docente**

- **09.00-11.00 - La gestione dell'asma persistente (Plenaria)**

Ruolo dell'ambiente nell'infiammazione
Infiammazione e remodelling

Associazione corticosteroidi - β_2 long acting: basi biologiche e dati clinici

Linee Guida: novità scientifiche

- **11.30-13.00 - L'infiammazione nell'asma e nella malattia allergica (Plenaria)**

Le basi biologiche dell'infiammazione
Metodi di valutazione nell'asma del bambino

L'asma in età prescolare

Trattamento dell'asma: ruolo degli antileucotrieni

- **13.15-14.15 - Lunch Sessions**

- **14.30-16.30 - Asma acuto e bronchiolite (Parallela)**

Valutazione di gravità e fattori di rischio

Steroidi inalati (pro - contro)

Terapia dell'asma grave: esperienze a confronto
I simpaticomimetici nella bronchiolite

- **14.30-16.30 Il paziente con insufficienza respiratoria cronica (Parallela)**

Epidemiologia

Valutazione di gravità

Modelli di comportamento in terapia semintensiva

Home care

- **17.00-18.30 - Gruppi di studio**

VENERDÌ 20 GIUGNO 2003

- **08.00-09.00 - Incontri con il docente**

- **09.00-11.00 - Le infezioni respiratorie (Plenaria)**

Le polmoniti acquisite in comunità

Le polmoniti nosocomiali e dell'immunodepresso

Infezioni da batteri atipici: effetti a lungo termine

Le infezioni polmonari nella Fibrosi Cistica

- **11.30-13.00 - La terapia aerosolica per nebulizzazione (Plenaria)**

Basi teoriche dell'aerosolterapia

I nebulizzatori

Indicazioni all'uso degli steroidi

L'esperienza del pediatra di famiglia

- **13.15-14.15 - Lunch Sessions**

- **14.30-16.30 - Malattie respiratorie ed allergia (Parallela)**

Allergia alimentare e patologia respiratoria

Il concetto di cross-reattività

Immunoterapia: stato di avanzamento del documento (relazione SIMRI)

Immunoterapia: stato di avanzamento del documento (relazione SIAIP)

- **14.30-16.30 - Rapporti tra vie aeree superiori e inferiori (Parallela)**

Biologia dell'apparato respiratorio: un dialogo tra alte e basse vie aeree

Flogosi respiratorie recidivanti delle alte vie: solo infezioni?

Il documento ARIA: cosa cambia nel trattamento del bambino allergico?

La qualità di vita del bambino: ruolo delle associazioni

• **17.00-18.30 - Assemblea generale**

SABATO 21 GIUGNO 2003

• **9.00-10.45 - 7. Ambiente e salute respiratoria (Plenaria)**

Epidemiologia dell'ostruzione cronica delle vie aeree superiori

Epidemiologia dell'asma: lo studio SIDRIA

Epidemiologia della SIDS

Il ruolo della Comunità Europea

• **11.15-13.00 - La patologia respiratoria cronica ostruttiva nel bambino (Plenaria)**

La discinesia ciliare

Le bronchioliti obliteranti e no

Infezioni virali respiratorie

Reflusso gastroesofageo: rapporti tra apparato digerente e apparato respiratorio

• **13.15-14.15 - Lunch Sessions o Sunrise Meetings (16 argomenti)**

1. I device per la terapia inalatoria

2. La tosse nel bambino

3. Il wheezing nel bambino

4. Non solo asma

5. Il bambino intollerante allo sforzo

6. Prevenzione ambientale e malattie respiratorie

7. Gli antistaminici nella patologia respiratoria e allergica

8. Steroidi nasali: indicazioni e limiti

9. Organizzazione dell'ambulatorio pneumo-allergologico

10. I disturbi respiratori del sonno

11. Prick e Rast a confronto

12. Allergia alimentare

13. Uso di antibiotici e resistenze batteriche

14. Uso del saturimetro nella pratica clinica

15. Storia naturale dell'allergia

16. Dermatite atopica e informatica

CENTRO SLIDE

I lavori presentati in formato Power Point devono essere consegnati presso il Centro Slide salvati su Floppy Disk o CD ROM.

Sarà inoltre possibile trovare, presso il Centro Slide, un personal computer multimediale per consultare o modificare i propri lavori.

ATTI E ABSTRACT

A tutti i partecipanti iscritti al congresso saranno distribuiti gli Atti e gli Abstract.

COMUNICAZIONI E POSTER

La presentazione degli Abstract dovrà essere effettuata esclusivamente via e-mail.

Il modulo comprensivo di tutte le informazioni è disponibile sul sito del congresso:

www.ideacpa.com/SIMRI

SEDE DEL CONGRESSO

Centro Congressi Domus Mariae

Via Aurelia, 481 - 00165 Roma

Tel. 06 6642192

Sommario Volume 2

Volume n° 2 Summary

Numero 5

La funzionalità respiratoria

La spirometria in età pediatrica

Pulmonary function testing in children

E. Baraldi, S. Zanconato

Lo studio della funzionalità respiratoria nei primi due anni di vita

Respiratory function in the first two years of life

A. Dotta, S. Palamides, C. S. Barbàra, G. Tancredi, F. Scalercio, F. Midulla, R. Cutrera

Volumi polmonari e reattività bronchiale

Lung volumes and bronchial hypereactivity

D. Peroni, L. Alfonsi, A. Boner

Il test da sforzo nella valutazione funzionale del bambino

Exercise testing in functional evaluation of child

G. Tancredi, F. Midulla, S. Quattrucci, R. Cutrera, A. Turchetta

La misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione del flusso (Rint) in età prescolare

The interrupter technique in preschool children

E. Lombardi, D. Orlandini, E. Novembre, R. Bernardini, A. Vierucci

L'oscillometria forzata

Forced oscillation technique

A. Boccaccino, E. Spinosa

Numero 6

Pneumopatie da difetto ciliare

La diagnostica per immagini nelle broncopneumopatie recidivanti e croniche dell'infanzia e dell'adolescenza

Diagnostic imaging in recurrent and chronic broncopulmonary diseases in childhood and adolescence

D. Caramella, F. Falaschi, S. Navari, P. Galvao, V. Ragazzo, M. Pifferi

L'analisi dell'attività ciliare nella patologia respiratoria cronica in età pediatrica

Analysis of ciliary motion in childhood chronic respiratory disease

M. Pifferi, V. Ragazzo

L'esame morfometrico ultrastrutturale delle ciglia dell'epitelio respiratorio

Morphometric ultrastructural analysis of the cilia of the respiratory tract epithelium

A. M. Cangiotti

Studio del trasporto mucociliare del polmone: i metodi clinici di analisi

Lung mucociliary transport: clinical methods of analysis

S. Baldi

Il trattamento della discinesia ciliare primaria in età pediatrica

Treatment of primary ciliar dyskinesia in children

M. Pifferi, V. Ragazzo, S. Navari, E. De Marco, P. Galvao

Infezioni Respiratorie Ricorrenti (I.R.R.) e Patologia Ciliare: attualità, controversie, prospettive future

Recurrent Respiratory Tract Infections and Ciliary Pathology in Children: Present, Different Opinions, Prospects for the future

N. Oggiano, S. Bruni, O. Gabrielli, G. V. Coppa

Numero 7
Sinusopatie

Attualità in tema di sinusite nel bambino

Up-to-Date on sinusitis in childhood

P. Cassano, M. Gelardi, M. Cassano

Corticosteroidi per nebulizzazione nella tosse da rinfaringite nel bambino

Inhaled steroids in the treatment of cough induced by rhinopharyngitis in children

M. Mazzi, R. Testi, G. Piacentini a nome del gruppo di studio FLIC09 e del C.E.S.P.E.R.

Studio longitudinale dell'iperreattività bronchiale alla metacolina in bambini con rinosinusite ed asma

Longitudinal study of bronchial hyperreactivity to methacholine in children with rhinosinusitis and asthma

L. Brunetti, A. Strippoli, G. Chettri, F. Valerio, P. Fiermonte, L. Granieri, L. Armenio

La differenza di potenziale nasale nella diagnosi di fibrosi cistica: descrizione del metodo perfusionale ed applicazione clinica

Nasal Potential Difference in cystic fibrosis diagnosis: perfusional method and clinical application

M. Goia, D. Castello, L. Anfossi, E. Bignamini

Uso, igiene e contaminazione di nebulizzatori e distanziatori

Use, cleaning and contamination of nebulizers and aerochambers

F. Saitta, F. Bellitti, V. Cuniato, S. Vetrella

Numero 8
La bronchiolite da VRS

Perché parlare ancora di bronchiolite nel 2002?

Bronchiolitis in 2002: why talk about it?

F. Rusconi, L. Capra

Il Virus Respiratorio Sinciziale: la patogenesi del danno

Respiratory Syncytial Virus: pathogenesis of the disease

F. Midulla, R. Guidi, G. De Castro, G. Tancredi, A. M. Zicari, S. Quattrucci

Fattori di rischio per bronchiolite e wheezing nei bambini piccoli

Risk factors for bronchiolitis and wheezing in young children

L. Capra, E. De Rosa

La bronchiolite da VRS e il rischio di wheezing ricorrente: un problema che è cambiato nel tempo

RSV bronchiolitis and the risk of recurrent wheezing: an issue changed over time

M. Baldini, S. Quinti, E. De Marco, M. Ciantelli

La profilassi dell'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale: costi e benefici per la prevenzione della bronchiolite nel bambino prematuro

Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus: costs and benefits of bronchiolitis prevention in preterm infants

G. V. Zuccotti, M. Torcoletti, M. Giovannini

Bronchiolite: trattare, non trattare, ... come trattare?

Bronchiolitis: to treat or not to treat, ... how to treat?

S. Zanconato, E. Baraldi

Indice degli Autori

Authors Index

Alfonsi L

n.5, 26

Anfossi L

n.7, 25

Armenio L

n.7, 18

Baldi S

n.6, 32

Baldini M

n.8, 22

Baraldi E

n.5, 2

Barbara CS

n.5, 10

Barbato A

n.5, 1; n.6, 1; n.7, 3; n.8, 1

Bellitti F

n.7, 37

Bernardini R

n.5, 36

Bignamini E

n.7, 25

Boccaccino A

n.5, 47

Boner A

n.5, 26

Brunetti L

n.7, 18

Bruni S

n.6, 47

Cangiotti AM

n.6, 20

Capra L

n.8, 2, 16

Caramella D

n.6, 2

Cassano M

n.7, 5

Cassano P

n.7, 5

Castello D

n.7, 25

C.E.S.P.E.R.

n.7, 12

Chetri G

n.7, 18

Ciantelli M

n.8, 22

Coppa GV

n.6, 47

Cuniato V

n.7, 37

Cutrera R

n.5, 10, 30

de Benedictis FM

n.7, 1

De Castro G

n.8, 6

De Marco E

n.6, 40; n.8, 22

De Rosa E

n.8, 16

Dotta A

n.5, 10

Falaschi F

n.6, 2

Fiermonte P

n.7, 18

FLIC09

n.7, 12

Gabrielli O

n.6, 47

Galvao P

n.6, 2, 40

Gazzarrini D

n.8, 22

Gelardi M

n.7, 5

Giovannini M

n.8, 28

Goia M

n.7, 25

Granieri L

n.7, 18

Guidi R

n.8, 6

Lombardi E

n.5, 36

Mazzi M

n.7, 12

Midulla F

n.5, 10, 30; n.8, 6

Oggiano N

n.6, 47

Orlandini D

n.5, 36

Navari S

n.6, 2, 40

Novembre E

n.5, 36

Palamides S

n.5, 10

Peroni D

n.5, 26

Piacentini G

n.7, 12

Pifferi M

n.6, 2, 10, 40

Ragazzo R

n.6, 2, 10, 40

Rusconi F

n.8, 2

Quattrucci S

n.5, 30; n.8, 6

Quinti S

n.8, 22

Saitta F

n.7, 37

Scalercio F

n.5, 10

Spinosa E

n.5, 47

Strippoli A

n.7, 18

Tancredi G

n.5, 10, 30; n.8, 6

Testi R

n.7, 12

Torcoletti M

n.8, 28

Turchetta A

n.5, 30

Valerio F

n.7, 18

Vetrella S

n.7, 37

Vierucci A

n.5, 36

Zanconato S

n.5, 2; n.8, 36

Zicari AM

n.8, 6

Zuccotti GV

n.8, 28

Indice delle parole chiave

Key words Index

- Adrenalina n.8**, 36
(epinephrine)
- Antibiotici n.6**, 40
(antibiotics)
- Asma n.5**, 2, 26, 47; **n.7**, 18; **n.7**, 37
(asthma)
 indotto da esercizio fisico **n.5**, 30
 (exercise induced asthma)
- Bronchiectasie n.6**, 32
(bronchiectasis)
- Bronchiolite n.8**, 2, 6, 16, 22, 28, 36
(bronchiolitis)
- Broncodilatatori n.6**, 20; **n.8**, 36
(bronchodilators)
- Brushing nasale n.6**, 10
(nasal brushing)
- Contaminazione n.7**, 37
(contamination)
- CFTR n.7**, 25
(CFTR, Cystic Transmembrane Regulator)
- Corticosteroidi n.8**, 36
(corticosteroids)
- Danno polmonare n.8**, 6
(lung damage)
- Diagnosi n.7**, 25
(diagnosis)
- Differenza di Potenziale Nasale (NPD) n.7**, 25
(Nasal Potential Difference, NPD)
- Dineina n.6**, 20
(dynein)
- Discinesia ciliare primaria n.6**, 2, 10, 20, 40, 47
(primary ciliary dyskinesia)
- Discinesia ciliare secondaria n.6**, 20
(secondary ciliary dyskinesia)
- Epidemiologia n.7**, 5
(epidemiology)
- Faringolaringite n.7**, 12
(pharyngolaryngitis)
- Fattori di rischio n.8**, 16
(risk factors)
- Fibrosi cistica n.6**, 2; **n.7**, 25
(cystic fibrosis)
- Fisiopatologia n.7**, 5
(physiopathology)
 respiratoria **n.5**, 2
 (pulmonary physiopathology)
- Fisioterapia respiratoria n.6**, 40
(respiratory physiotherapy)
- Funzionalità polmonare n.5**, 36
(lung function)
 test di **n.5**, 47
 (lung function test)
- Infezioni Respiratorie Ricorrenti n.6**, 47
(Recurrent Respiratory Tract Infections)
- Iperinflazione polmonare n.5**, 26
(air trapping)
- Iperreattività bronchiale n.7**, 18
(bronchial hyperreactivity)
- (in) **Lattanti n.5**, 10
(in infants)
- Massimo consumo di ossigeno n.5**, 30
(maximal oxygen uptake)
- Microscopio ottico in contrasto di fase n.6**, 10
(optical microscope equipped with differential interference contrast)

- Movimenti patologici **n.6**, 10
(*pathological motion patterns*)
- Nebulizzatore **n.7**, 37
(*nebulizer*)
- Oscillometria forzata **n.5**, 47
(*forced oscillation technique*)
- Ossido nitrico (N.O.) **n.6**, 47
(*Nitric oxide*)
- Prematurità **n.8**, 28
(*preterm infant*)
- Profilassi **n.8**, 28
(*prophylaxis*)
- Radiografia standard del torace **n.6**, 2
(*conventional chest X-ray*)
- Resistenza respiratoria **n.5**, 47
(*respiratory resistance*)
- Rinofaringite **n.7**, 12
(*rhinopharyngitis*)
- Rinosinusite **n.7**, 18
(*rhinosinusitis*)
- Rint **n.5**, 36
(*Rint*)
- Scintigrafia polmonare da ventilazione **n.6**, 32
(*ventilation lung scintigraphy*)
- Sindrome di Kartagener **n.6**, 20, 47
(*Kartagener's syndrome*)
- Sinusiti **n.7**, 5
(*sinusitis*)
- Spaziatore **n.7**, 37
(*device*)
- Spirometria **n.5**, 2, 26
(*spirometry*)
- Steroidi inalatori **n.7**, 12
(*inhaled steroids*)
- Tecnica dell'interruzione **n.5**, 36
(*interrupter technique*)
- Terapia chirurgica **n.6**, 40
(*surgery*)
- Test da sforzo **n.5**, 30
(*exercise test*)
- Test di funzionalità respiratoria **n.5**, 10
(*pulmonary function tests*)
- Tomografia computerizzata ad alta risoluzione **n.6**, 2
(*high resolution computed tomography*)
- Tosse **n.7**, 12
(*cough*)
- Trasporto mucociliare **n.6**, 32
(*mucociliary clearance*)
- Tubulina **n.6**, 20
(*tubulin*)
- Ultrastruttura **n.6**, 20
(*ultrastructure*)
- Volume Residuo **n.5**, 26
(*Residual Volume*)
- Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) **n.8**, 2, 6, 22, 28
(*Respiratory Syncytial Virus, RSV*)
- Wheezing
(*wheezing*)
- nel bambino piccolo **n.8**, 16
 (*in the young child*)
- ricorrente **n.8**, 22
 (*recurrent wheezing*)



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, presa visione delle norme statutarie della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili, che si impegna a rispettare e a far rispettare, chiede di essere ammesso quale socio ordinario.

DATI PERSONALI

Cognome e 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 a pubblicare i dati anagrafici sopra indicati nell'Annuario SIMRI

Data _____

Firma del Richiedente _____

Quota sociale: € 30,00. Pagamento da effettuarsi su c/c postale n. 45109006 intestato a Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.
Causale versamento: quota SIMRI.

Compilare in stampatello e spedire allegando la copia del versamento a
Rag. Mario Ciocca - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.

**Per informazioni telefonare a: Rag. Mario Ciocca - Tel. 06.4403900 - Fax 06.44250889
e-mail fn41840@flashnet.it**



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, in inglese;
 - 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.
- Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purchè 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, indagare 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, purchè di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purchè 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, benchè 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 hypohydrated 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:
Krpmotic-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 standards riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica:

Prof. Angelo Barbato
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
35128 Padova
barbato@pediatria.unipd.it

INFORMAZIONI

Gli estratti sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

"PNEUMOLOGIA PEDIATRICA"
Primula Multimedia S.r.l.
Via C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa

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 C. Angiolieri, 7
56010 Ghezzano - Pisa

