



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 8, n. 31

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

Consensus sul respiro sibilante nel bambino in età prescolare

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Epidemiologia <
del respiro sibilante
in età prescolare

La diagnosi <
del respiro sibilante

La valutazione strumentale <
del respiro sibilante

La terapia <
del respiro sibilante

La prevenzione <
del respiro sibilante

INDICE

SUMMARY

Editoriale	5
<i>View point</i>	
SEZIONE 1	
Epidemiologia del respiro sibilante in età prescolare	7
<i>Epidemiology of wheezing in preschool age</i>	
<i>F. Rusconi</i>	
SEZIONE 2	
La diagnosi del respiro sibilante	17
<i>Clinical and laboratory diagnosis of wheezing</i>	
<i>A. Barbato</i>	
SEZIONE 3	
La valutazione strumentale del respiro sibilante	27
<i>Instrumental evaluation of wheezing</i>	
<i>E. Lombardi, G. Piacentini, A. Boccaccino</i>	
SEZIONE 4	
La terapia del respiro sibilante	43
<i>Treatment of wheezing</i>	
<i>E. Baraldi</i>	
SEZIONE 5	
La prevenzione del respiro sibilante	56
<i>Prevention of wheezing</i>	
<i>E. Galli, S. Tripodi</i>	
Congressi	68
<i>Congresses</i>	
Articoli del prossimo numero	72
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatria

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

Volume 8, n. 31 - Settembre 2008

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

Direttore scientifico

Baraldi Eugenio (Padova)

Codirettori scientifici

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Segreteria scientifica

Carraro Silvia (Padova)

Comitato editoriale

Barbato Angelo (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Cutrera Renato (Roma)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Peroni Diego (Verona)

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Tripodi Salvatore (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Il polmone suppurativo

coord. Canciani Mario (Udine)

Direttore responsabile

Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2008 by Primula Multimedia

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Walker Manuella

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Il respiro sibilante è una patologia respiratoria estremamente frequente in età prescolare. In particolare, è stato stimato che episodi ricorrenti di tosse e respiro sibilante si verificano in circa un terzo dei bambini di età inferiore ai 5 anni. Tuttavia, solo una parte di questi soggetti continuerà ad essere sintomatica in epoche successive della vita. Distinguere in età prescolare i bambini che sono destinati a non presentare più tali patologie in futuro da quelli in cui vi sarà persistenza di asma nelle epoche successive non è facile.

Recentemente sono stati pubblicati diversi documenti sulla gestione dell'asma, alcuni emanati da Società Scientifiche, che contengono Linee Guida sull'asma e i disordini respiratori ostruttivi nell'infanzia (1-4). Essi hanno però la caratteristica, o se vogliamo, il limite di riguardare diverse patologie respiratorie infantili (polmoniti, infezioni delle alte vie aeree, bronchiolite, asma), perdendo di vista gli aspetti peculiari del respiro sibilante, in particolare in età prescolare. Ne consegue che vi sono, contrariamente alla frequenza del problema clinico, una generale non completa chiarezza circa la sua fisiopatologia e mancanza di direttive ben precise riguardo trattamento e prevenzione. Inoltre, sebbene siano stati individuati nel bambino piccolo differenti fenotipi di respiro sibilante, le Linee Guida non tengono conto di essi nelle proposte di strategia di gestione clinica.

La Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili e la rivista *Pneumologia Pediatrica*, organo della Società, hanno preso atto dell'importanza di tale condizione, organizzando e sostenendo la "Consensus SIMRI sul respiro sibilante nel bambino in età prescolare" con la quale, in sintonia con la definizione del termine "consensus" (5), non hanno voluto esprimere altro che "il generale accordo tra i membri di una comunità" sul respiro sibilante del bambino di questa fascia di età. Prodotto concreto del lavoro condotto in gruppo per circa 2 anni è il numero che vi presentiamo. Esso si articola in cinque sezioni che affrontano la descrizione dei fenotipi, la diagnosi clinico-laboratoristica, ed infine il trattamento e la prevenzione di tale disturbo. La caratteristica saliente del lavoro effettuato dai coordinatori dei vari gruppi, in collaborazione con numerosi esperti, è che essi hanno stilato, ove possibile, anche delle raccomandazioni pratiche di comportamento accompagnate dall'indicazione del livello di evidenza che le sostengono (6).

Evidenza A Studi di livello 1 (*revisioni sistematiche di trial randomizzati controllati o trial randomizzati controllati*)

Evidenza B Studi di livello 2 (*revisioni sistematiche di studi di coorte o studi individuali di coorte*) o di livello 3 (*revisioni sistematiche di studi caso-controllo o studi individuali caso-controllo*)

Evidenza C Studi di livello 4 (*descrizione di casistiche limitate*)

Evidenza D Studi di livello 5 (*opinione di esperti*) oppure studi senza livello di evidenza di qualunque livello

Ciò, a nostro parere, conferisce notevole valore aggiunto all'intero documento, rendendolo strumento prezioso di comportamento.

Con il lavoro coordinato da *Franca Rusconi* è stata sottolineata dai numerosi esperti la rilevanza epidemiologica del fenomeno, dando particolare riguardo alla definizione di respiro sibilante, alla prevalenza, alla storia naturale, alla classificazione dei diversi fenotipi ed ai fattori di rischio. Per quanto concerne la diagnosi, nel gruppo coordinato da *Angelo Barbato*, gli articoli descrivono l'iter clinico-laboratoristico da intraprendere allo scopo di identificare l'eziologia del respiro sibilante e di guidare il pediatra attraverso la diagnosi differenziale. Grande rilievo è stato dato dai componenti del gruppo coordinato da *Giorgio Piacentini*, *Enrico Lombardi* ed *Alfredo Boccaccino* alla valutazione strumentale del bambino in età pre-scolare con broncospasmo, sottolineando i vantaggi, ma anche i limiti tuttora presenti, sia dei test di funzionalità respiratoria, sia della misurazione dell'infiammazione delle vie aeree.

Grande spazio è stato dato nei lavori coordinati da *Eugenio Baraldi* e *Francesca Santamaria* alle novità in tema di terapia, sottolineando le notevoli difficoltà su questo aspetto vissute da chi gestisce bambini non perfettamente collaboranti. Infine, *Elena Galli* e *Salvatore Tripodi* hanno coordinato il tema della prevenzione primaria, secondaria e terziaria, dando particolare attenzione al ruolo di allergeni ed inquinanti ambientali, di fattori infettivi e di interventi dietetici.

Il nostro auspicio è che i contributi presentati possano essere concretamente utilizzati da quanti operano in sanità per migliorare la gestione dei bambini piccoli con respiro sibilante.

Francesca Santamaria
e-mail: santamar@unina.it

Angelo Barbato
e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Bibliografia

1. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the Management of Asthma*. Thorax. 2008; 63 (suppl 4): iv1-121.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. *National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. Full Report 2007. Disponibile on-line: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf
3. Kuehni CE; Swiss Paediatric Pulmonology Group. *Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group*. Swiss Med Wkly 2005; 135: 95-100.
4. Monge RM, Montaner AE, Benítez MF, et al. *Consensus statement on the management of paediatric asthma*. Allergol Immunopathol 2006; 34: 88-101.
5. Disponibile al sito: en.wikipedia.org/wiki/Consensus
6. Disponibile al sito: <http://www.cebm.net>

Coordinamento

Franca Rusconi

Epidemiologia del respiro sibilante in età prescolare

Epidemiology of wheezing in preschool age

Accettato per la pubblicazione il 2 settembre 2008.

Definizione, prevalenza e storia naturale

Franca Rusconi

Unità di Epidemiologia, A.O.U. "Anna Meyer", Firenze

e-mail: f.rusconi@meyer.it

Il termine "respiro sibilante" è una traduzione del termine anglosassone "wheezing", il sintomo cardine, isolato o associato a tosse o a mancanza di fiato, di una patologia ostruttiva delle basse vie aeree. Se il termine è univoco, altrettanto non lo è la patologia sottostante; è infatti noto come il termine "respiro sibilante" o *wheezing* abbia nel tempo sostituito altre definizioni quali "bronchite asmatica" o "asmatiforme" o "spastica", "asma infettivo" o semplicemente "asma" che sottointendevano in modo più o meno chiaro la diagnosi, spesso difficile da porre in età pre-scolare, di una specifica malattia (1). D'altra parte, parallelamente a questa semplificazione terminologica, sono state introdotte nuove classificazioni con lo scopo di distinguere, come vedremo nel prosieguo, diverse possibili manifestazioni di respiro sibilante (fenotipi) che sono state coniate non solo dai clinici ma anche dagli epidemiologi. La variabile che per prima in ordine di tempo, ma anche di frequenza, è stata utilizzata per differenziare le diverse tipologie di respiro sibilante è stata il periodo di insorgenza e di persistenza dei sintomi (2). Sono stati

definiti come "transient early wheezers" bambini che iniziavano a presentare respiro sibilante nei primi due o tre anni di vita ma che nel tempo, solitamente entro l'età scolare, avevano una remissione dei sintomi; come "persistent wheezers" bambini in cui il respiro sibilante persisteva nel tempo, pur in alcuni casi con periodi di remissione, e come "late-onset wheezers" bambini in cui le prime manifestazioni di respiro sibilante erano più tardive, appena prima o durante l'età scolare. Sulla base di questi fenotipi è stata anche definita la prevalenza del respiro sibilante in età prescolare e la sua prognosi. Benché vi sia un consenso sul fatto che il respiro sibilante sia una patologia particolarmente frequente nel bambino di età pre-scolare il fatto che la maggior parte degli studi sull'argomento siano studi di coorte, e quindi effettuati su casistiche numericamente limitate, a volte selezionate (ad esempio figli di genitori atopici) e che includano bambini nati in aree geograficamente piccole, non facilita la definizione della prevalenza del fenomeno. In Italia la stima più attendibile di prevalenza dei diversi fenotipi di *wheezing* si basa su due studi trasversali (Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente, SIDRIA I e II), effettuati nel 1994-95 e nel 2002 (3, 4). I risultati dei due studi sono consistenti, e sembrano mostrare un aumento di prevalenza per tutti i fenotipi considerati; dati molto simili sono stati ottenuti da Kuehni et al. in uno studio effettuato a Leicester (UK) (5), mentre lo studio di Martinez et al. (2), effettuato in un contesto molto diverso dal nostro (Tucson, Arizona) e in cui la diagnosi medica e il

Tabella 1 Prevalenza dei diversi fenotipi di respiro sibilante in Italia, Leicester (Gran Bretagna) e Tucson (USA).

Autore, anno	Sede dello studio	N. di pazienti studiati	Prevalenza (%)	Tipo di studio, osservazioni
Rusconi et al. 1999 (3)	Nord e Centro Italia	16.333	Transient early wheeze: 7,5 Persistent wheeze: 4,1 Late-onset wheeze: 5,6	Studio trasversale, questionari ai genitori; possibile sottostima dei casi più lievi (studio retrospettivo)
Rusconi et al. 2005 (4)	Nord, Centro e Sud Italia	16.933	Transient early wheeze: 9,5 Persistent wheeze: 5,4 Late-onset wheeze: 6,1	Studio trasversale, questionari ai genitori; possibile sottostima dei casi più lievi (studio retrospettivo)
Kuehni et al. 2001 (5)	Leicester, Gran Bretagna	1.033	Transient early wheeze: 5 Persistent wheeze: 13 Late-onset wheeze: 8	Studio trasversale, questionari ai genitori; possibile sottostima, in particolare dei transient a favore di persistent e dei late-onset (età soggetti: dai 3 ai 5 anni)
Martinez et al. 1995 (2)	Tucson, Arizona, USA	1.246	Transient early wheeze: 19,9 Persistent wheeze: 13 Late-onset wheeze: 15	Studio prospettico di coorte, diagnosi medica

disegno prospettico favorivano l'inclusione anche di casi più lievi, riportava prevalenze più elevate (Tabella 1). Indipendentemente da una definizione di fenotipi, in un recente studio danese su 3.052 bambini di 5 anni (questionario postale) è riportata una prevalenza di respiro sibilante nel corso della vita del 38,3%, e del 19,7% negli ultimi 12 mesi (6). Infine, in uno studio effettuato in diverse nazioni europee e negli Stati Uniti (interviste telefoniche) in 7.521 famiglie con almeno un bambino di età tra 1 e 5 anni si riscontra una prevalenza di tosse, respiro sibilante o mancanza di fiato ricorrenti del 32% nei mesi invernali (7). La rilevanza del fenomeno *wheezing* precoce è chiarita dagli studi longitudinali condotti negli Stati Uniti (*follow-up* dello studio di Tucson) (8), in Australia (9), in Nuova Zelanda (10), e in Olanda (11) che mostrano come soprattutto i bambini con una forma che persiste in età scolare presentino una diminuzione persistente della funzionalità polmonare a partire dalla primissima infanzia fino all'età adolescenziale e adulta e una maggiore broncoreattività rispetto ai soggetti che non hanno mai presentato respiro sibilante o a coloro che lo hanno presentato per la prima volta in età scolare. I dati in questo senso sono così consistenti che è ormai opinione di

molti che il livello di funzionalità polmonare e gli eventi dei primi anni di vita siano strettamente legati all'insorgenza della patologia cronica ostruttiva dell'adulto. L'identificazione dei fattori genetici e di quelli ambientali che influenzano questi processi sono perciò decisivi per la prevenzione di patologie invalidanti.

Definizione dei diversi fenotipi

Lucetta Capra

U.O. di Pediatria e Adolescentologia, A.OU. "S. Anna" di Ferrara

e-mail: lucetta.capra@dns.unife.it

Le Linee Guida per l'asma ci hanno abituato ad una classificazione fenotipica in base alla gravità dei sintomi; tuttavia questa pur utile semplificazione non corrisponde, in realtà, alla definizione di un fenotipo che è sì caratterizzato dalla gravità dei sintomi, la compromissione della funzionalità respiratoria, la quantità di farmaci usati, ma anche dalle peculiarità

genetiche e anatomico-funzionali precedenti la malattia, il tipo di risposta all'esposizione ad allergeni, la risposta alla terapia farmacologica, l'evoluzione. Fenotipo viene definito "un complesso di caratteri morfologici e funzionali di un organismo risultante dall'interazione del suo genotipo con l'ambiente" (12). Anche per l'adulto è stato riconosciuto che l'asma non è un'unica malattia e che una classificazione che si basa sui due fenotipi classici, asma allergico o scatenato da allergeni e non allergico, è troppo semplicistica; esistono invece differenti fenotipi per cui è stata recentemente proposta una classificazione (13) che potrebbe essere utilizzata, con i dovuti distinguo, anche per l'età pediatrica e il bambino in età prescolare (Tabella 2). Si deve a Martinez e ai suoi collaboratori il primo importante lavoro di definizione dei fenotipi asmatici in pediatria (2), partendo dalla clinica e proponendo una distinzione basata sull'età di esordio e persistenza dei sintomi. Gli Autori hanno mostrato come il fenotipo più rappresentato (Tabella 1) sia quello dei "transient early wheezers", cioè bambini con respiro sibilante nei primi tre anni di vita, ridotta funzionalità respiratoria già nel primo anno di vita e anche a 6 anni, ma non più sintomatici a 6 anni e senza segni di sensibilizzazione allergica. I bambini che non presentavano *wheezing* nei primi 3 anni, ma erano sintomatici a 6 anni ("late-onset wheezers"), presentavano più frequentemente atopia rispetto ai bambini che non avevano mai fischiato, pur con una funzionalità respiratoria non significativamente diversa. Il fenotipo su cui anche in seguito si concentreranno maggiormente gli studi, anche per le implicazioni preventive e terapeutiche, è quello dei "persistent wheezers". Questi bambini hanno una funzionalità respiratoria alla nascita normale, ma ridotta a 6 anni; presentano o hanno avuto più spesso dermatite atopica, rinite e broncospasmo non scatenato da infezioni ed hanno un elevato livello di IgE sieriche. Le osservazioni di Martinez (2), confermate da altri studi prospettici, hanno anche evidenziato che il piccolo calibro o una diversa *compliance* delle vie aeree predispongono alla patologia ostruttiva, prevalentemente in concomitanza di infezioni virali. Essendo questa alterazione delle vie aeree presente prima del primo episodio di *wheezing*, è da considerarsi su base congenita, associata a fattori che agiscono, in modo ancora non del tutto chiarito, durante la gravidanza. Infatti sono a maggior

Tabella 2 Variabili proposte per la definizione di diversi fenotipi del respiro sibilante in età prescolare. Modificata da (13).

- Età di insorgenza
- Gravità dei sintomi
- Presenza di atopia
- Fattori scatenanti
- Tipo di infiammazione
- Risposta ai farmaci

rischio di respiro sibilante particolarmente in età prescolare soggetti esposti a fumo passivo in utero o soggetti con basso peso alla nascita. I soggetti con basso peso alla nascita costituiscono una popolazione sempre più numerosa e con problemi specifici legati alla crescita e maturazione dei vari organi ed apparati ivi compreso quello respiratorio (14) e possono considerarsi un fenotipo per così dire "trasversale" nel senso che possono sovrapporsi a diversi fenotipi. Nella sistematizzazione proposta dal gruppo di Tucson è insita anche una categoria fenotipica basata sulla gravità: come confermano anche studi successivi (15, 16), i bambini cosiddetti "early onset-persistent wheezers" richiedono un maggior numero di visite specialistiche, di ricoveri, e di ricoveri ripetuti e hanno una funzionalità respiratoria maggiormente compromessa. Questi soggetti sono prevalentemente maschi con sensibilizzazione allergica, ma anche con manifestazioni cliniche di origine allergica. Altri studi hanno confermato come il subfenotipo allergico appartiene non solo ai *persistent wheezers*, ma anche ai *late-onset wheezers*. De Sario et al. (17) e più recentemente Midodzi et al. (18) hanno dimostrato che la familiarità per asma, la sensibilizzazione allergica e la presenza di rinocongiuntivite allergica sono associate sia con il fenotipo "persistent" che con il fenotipo "late-onset". Tuttavia solo il fenotipo "persistent" –che secondo Martinez et al. parte da una funzionalità respiratoria normale, mentre secondo altri ha già una funzionalità polmonare alterata nei primissimi mesi o anni di vita (16, 19, 20)– si associa ad un deterioramento della funzione polmonare in età scolare. Anche Wenzel (13) nel suo lavoro di descrizione dei fenotipi adulti dell'asma sottolinea come il fenotipo "allergico" sia più frequentemente associato alle ricadute e all'"asma difficile da controllare" rispetto al fenotipo associato alla persistente e grave riduzione del flusso aereo. Nell'ambito dei

soggetti atopici in età prescolare, infine, Bacharier ha proposto di considerare un fenotipo distinto chiamato "severe intermittent wheezer" (21), caratterizzato da episodi di grave ostruzione bronchiale che richiedono spesso una terapia corticosteroidica per via sistemica, in soggetti pauci o per nulla sintomatici nei periodi intercorrenti. A questo fenotipo, definito "quarto fenotipo", fa riferimento anche il *Consensus Report* (PRACTALL) (22) sulla diagnosi e sul trattamento dell'asma pediatrico: il fenotipo si caratterizza per la giovane età (bronchi piccoli) e la presenza di atopia e infezioni virali, fattori che predispongono a episodi di broncospasmo severi pur essendo i periodi intercritici di sostanziale benessere. Infine, recentemente Spycer et al. (23) applicando un particolare modello di analisi (*latent class analysis*) a dati di uno studio longitudinale di coorte hanno individuato tre fenotipi di respiro sibilante: uno legato alle infezioni virali, transitorio, ma (in contrasto con gli studi di Tucson) con funzionalità respiratoria normale, uno persistente con atopia e iperreattività bronchiale e uno persistente senza atopia (forse sovrapponibile a quello storicamente definito come "asma intrinseco"). La descrizione dei fenotipi è importante per comprendere la fisiopatologia del respiro sibilante, e, fattore non irrilevante, per cercare di definire il più precocemente possibile una prognosi e, quindi, dal punto di vista pratico per fornire un "counselling" informato ai genitori e per stabilire un programma di *follow-up*; mentre la ricaduta sul versante terapeutico, soprattutto per ciò che riguarda la decisione di instaurare o meno nel bambino con *wheezing* in età prescolare una terapia di fondo, è ancora limitata. È possibile che la disponibilità di biomarcatori della flogosi possa aiutare nella risoluzione di questo problema, facilitando una classificazione fenotipica del singolo paziente (fenotipi infiammatori) (24). Questo riconoscimento, considerata la giovane età dei pazienti, è subordinato alla messa a punto di tecniche riproducibili e non invasive di misurazione della flogosi. Le osservazioni sui fenotipi infiammatori si riferiscono per ora per lo più a pazienti in età scolare o adulti. Il fenotipo infiammatorio più studiato è quello "con infiltrato eosinofilo"; il grado di infiammazione eosinofila correla, oltre che con il quadro istologico dell'espettorato indotto, anche con l'ossido nitrico esalato che si può ottenere in maniera non invasiva. Il fenotipo eosinofilo sembra quello che meglio

risponde alla terapia con steroidi (25, 26), anche se nei giovani adulti è stato individuato un sottogruppo con un'infiltrazione eosinofila persistente resistente alla terapia con steroidi (27), e in età pediatrica l'uso prolungato di steroidi non si è rivelato comunque capace di modificare la storia naturale della malattia (28). Il fenotipo con infiltrato neutrofilo è stato descritto in pazienti adulti con malattia grave e poco responsiva all'uso di steroidi (29). Il fatto che le infezioni virali ripetute siano state riconosciute essere causa di infiammazione neutrofila delle vie aeree (30) rende particolarmente interessante lo studio del fenotipo neutrofilo anche in età prescolare, dove l'infezione respiratoria di origine virale rimane una causa importante di *wheezing*, tanto da costituire, secondo alcuni autori, un subfenotipo del gruppo "transient wheezers" di Martinez (31). L'individuazione del fenotipo infiammatorio introdurrebbe ad una classificazione fenotipica in base alla risposta al trattamento. È questa una categoria fenotipica riconosciuta nell'adulto ma ancora difficile da proporre nel bambino piccolo in cui non esistono certezze sull'efficacia del trattamento con antinfiammatori steroidei o non steroidei (32) soprattutto nel lungo termine.

In conclusione: una migliore individuazione dei fenotipi di *wheezing* in età prescolare è al momento importante soprattutto ai fini classificativi (prevalenza della patologia) e prognostici e potrebbe avere anche importanti implicazioni per la pratica clinica. Le scelte terapeutiche proposte dalle Linee Guida non sono soddisfacenti per chi si occupa di bambini in età prescolare, in quanto si basano sulla presenza di un sintomo piuttosto che di un fenotipo di paziente. Ad esempio il fenotipo "early transient" non sembra essere un candidato alla profilassi farmacologica, vista la buona prognosi della sua patologia. Il fenotipo "allergico" ha una storia naturale che non pare modificata dall'uso prolungato dello steroide inalato, ma la qualità della sua vita potrebbe essere migliorata dall'uso di tale terapia nel breve e medio periodo. La ricerca epidemiologica dovrebbe tendere ad un'ulteriore maggiore definizione dei fenotipi, facendo diminuire sempre di più le aree di sovrapposizione (*Figura 1*) tra un fenotipo ed un altro. Questo, insieme all'individuazione dei fattori di rischio ed alla misurazione della flogosi potrebbe portare ad una terapia più mirata (33) e forse anche alla modificazione della storia naturale della malattia asmatica.

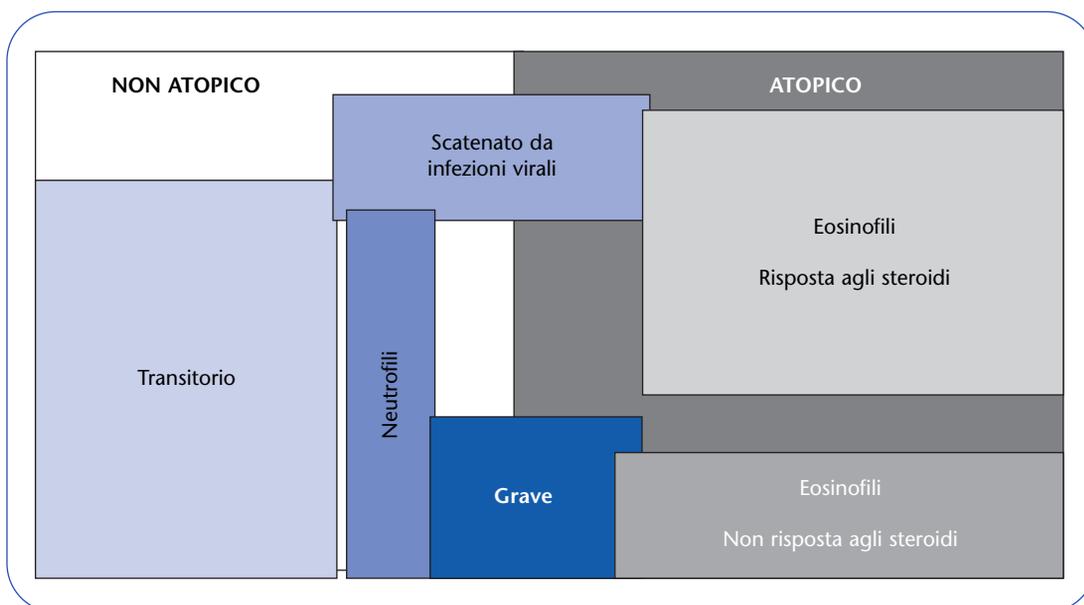


Figura 1 Definizioni e sovrapposizioni dei fenotipi dell'asma in età pediatrica.

Fattori di rischio "modificabili"

Stefania La Grutta

U.O.S. Ambiente e Salute - ST VIII - ARPA Sicilia

e-mail: slagrutta@arpa.sicilia.it

L'identificazione dei fattori di rischio "modificabili", la riduzione dell'esposizione ai principali allergeni ed ai più comuni fattori irritanti migliora la gestione del bambino con respiro sibilante. È possibile riconoscere i seguenti fattori di rischio "modificabili": allergeni inalanti *indoor*, muffe *indoor*, fumo passivo, inquinanti *indoor*, inquinanti *outdoor*, dieta. Le raccomandazioni riguardanti il rischio di esposizione ai fattori di rischio "modificabili" e *wheezing* in età prescolare sono state valutate rivedendo la letteratura dal 1995 al novembre 2007; sono state raccolte le informazioni consultando archivi di revisione sistematica, Linee Guida internazionali e documenti scientifici di Società internazionali ricavati dalla ricerca su *Medline*.

Allergeni indoor

La relazione tra esposizione allergenica *indoor*, sensibilizzazione allergica e sviluppo di asma è molto complessa. Contrariamente alla ben documentata

relazione dose-risposta per gli allergeni dell'acaro della polvere, la relazione dose-risposta nella sensibilizzazione specifica per gli allergeni derivati da animali domestici non è chiaramente dimostrata. Pertanto, nell'associazione tra esposizione ad allergeni degli animali domestici *indoor* e asma, è ugualmente possibile evidenziare la condizione di rischio, protezione o di assenza di effetto (34). Nel bambino in età prescolare è riferita un'associazione diretta tra la riduzione della funzione polmonare, il livello crescente di IgE specifiche verso allergeni inalanti *indoor* (acari, cane, gatto) ed il maggior diametro delle cutipositività (35). L'esposizione all'allergene della Blattella è considerato un importante fattore di rischio per la sensibilizzazione e per lo sviluppo di maggiore severità e scarso controllo dei sintomi asmatici (36). Inoltre, è confermata l'esistenza di un *link* tra l'esposizione all'acaro o alla Blattella ed il rischio di sviluppo di asma nel bambino in età prescolare (37). Infine, dati recenti di uno studio prospettico di coorte, indicano che il possesso di animali domestici (cane - gatto), sia alla nascita che a 3 anni, non determina effetti sulla funzione polmonare, se non condizionato alla presenza di sensibilizzazione specifica verso gli allergeni specifici, evidenziando che la componente genetica assume il ruolo chiave nel determinare l'esito della interazione tra fattori di esposizione ambientale, sviluppo precoce della funzione polmonare e sintomi (38, 39).

Studi longitudinali sulla funzione polmonare in età prescolare, hanno confermato la ridotta funzione in bambini con storia di *wheezing* (40). In questa fascia di età, la sensibilizzazione agli allergeni *indoor* rappresenta un significativo fattore di rischio per la riduzione della funzione polmonare soltanto nel contesto di una specifica esposizione allergenica. In riferimento all'Expert Panel Report-3 si riportano i seguenti livelli di evidenza delle raccomandazioni (41):

- l'esposizione specifica agli allergeni nei pazienti sensibilizzati aumenta i sintomi ed induce riacutizzazioni (**Evidenza A**);
- gli allergeni *indoor* sono potenziali fattori di rischio per i pazienti con sintomi persistenti (**Evidenza A**);
- le misure di controllo allergenico multiple nei pazienti sensibilizzati sono efficaci per la riduzione dell'esposizione a Blattella, acari (**Evidenza A**).

Muffe indoor

Le muffe *indoor* sono generalmente presenti negli ambienti umidi o nella case o scuole con problemi di umidità. Gli studi suggeriscono una relazione tra esposizione *indoor* a muffe e rischio di *wheezing* in età prescolare (42, 43). Dati dello studio SIDRIA-2 hanno evidenziato che l'esposizione precoce alle muffe nel primo anno di vita, determina un maggior rischio di *wheezing* in bambini di età scolare (Odds Ratio [OR] 1,98, 95%, IC 1,47-2,66) (42). Recentemente, è stato dimostrato che la presenza di muffe *indoor* costituisce il principale fattore di rischio per la salute respiratoria anche dei bambini sani, condizionando la precoce comparsa di *wheezing* in bambini di 3 anni (Rischio Relativo= 4,24; 95% IC: 3,08-5,84) (43). Considerando il rischio di esposizione precoce alle muffe *indoor* sulla comparsa del disturbo respiratorio in bambini di età prescolare, l'Expert Panel Report-3 riporta come **Evidenza C**, la raccomandazione dell'applicazione di misure di controllo delle muffe *indoor* (41).

Inquinanti indoor

Formaldeide e Componenti Organici Volatili

La formaldeide ed i Componenti Organici Volatili (VOC) possono derivare da sorgenti *indoor* come i pavimenti in linoleum, i tappeti sintetici, le coperture murali ed i dipinti murali. La prolungata esposizione *indoor* a questi componenti utilizzati nell'edilizia scolastica è stata segnalata come fattore di

rischio per comparsa di *wheezing* in età scolare. È stato recentemente segnalato che l'esposizione a questi composti possa costituire un rischio potenziale di esordio di *wheezing* ed asma nei bambini (44, 45). Inoltre, in uno studio eseguito in ambienti scolastici si è evidenziata nei bambini di età scolare una correlazione significativa tra gli elevati livelli di concentrazione *indoor* di VOC microbici (MVOC), la difficoltà notturna di respiro ($P < 0,01$) e la doctor-diagnosed asthma ($P < 0,05$) (46). La raccomandazione dell'Expert Panel Report-3 sulle misure di controllo dei fattori ambientali irritanti suggerisce per i VOC l'applicazione di nuovi tappeti e rivestimenti e l'acquisizione di maggiore consapevolezza da parte dei operatori sanitari degli effetti avversi di questi materiali (41).

Biossido di azoto (NO₂)

L'utilizzo di fornelli, stufe ed apparecchi non ventilati può comportare un aumento *indoor* del livello di NO₂. Numerosi dati in letteratura dimostrano che l'esposizione ad alti livelli di NO₂ determina comparsa di *wheezing* in bambini di età prescolare (47) e scolare (48). In bambini ad alto rischio di asma, l'esposizione ad elevati livelli di NO₂ provoca un aumento dei giorni di *wheezing* (47); inoltre nei bambini di età scolare, è riferito un maggior rischio di esordio di *wheezing*, asma e iperreattività bronchiale ed anche di sensibilizzazione ad acari (49, 50). La raccomandazione dell'Expert Panel Report-3 sulle misure di controllo dei fattori ambientali irritanti, raccomanda che i sanitari suggeriscano ai pazienti di evitare l'utilizzo di fornelli, stufe ed apparecchi non ventilati (**Evidenza C**) (41).

Fumo passivo

La sensibilizzazione allergica e le malattie allergiche possono riconoscere differenti fattori di rischio. Infatti il maggior rischio di asma è condizionato dall'esposizione al fumo passivo e non dalla sensibilizzazione allergica, così come la maggiore compromissione della funzione polmonare è ben evidente in bambini nati o esposti ad una madre fumatrice (51, 52). L'esposizione a fumo materno è uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di *wheezing* nel bambino piccolo (53-56) ed agisce come co-fattore anche in associazione con altri agenti irritativi come le infezioni (57). I risultati della recente meta-analisi sulla valutazione degli

effetti del fumo passivo *indoor* e l'induzione di asma nei bambini di età prescolare riferiscono un Rischio Relativo di 1,27 da imputare al maggior effetto negativo nei bambini più piccoli a causa del minore calibro delle vie aeree (58). La raccomandazione dell'Expert Panel-3 indica con **Evidenza C** che i pazienti affetti da asma non subiscano l'esposizione a fumo passivo (41).

Inquinanti outdoor

Il ruolo degli inquinanti *outdoor* nello sviluppo di asma è controverso, anche se è ben documentata la relazione tra elevati livelli di inquinanti *outdoor* ed aumento del numero di accessi asmatici (59). Inoltre, vi è da considerare l'effetto degli inquinanti sull'induzione dello stress ossidativo e della conseguente infiammazione delle vie aeree che possono causare *wheezing* ed asma in soggetti geneticamente suscettibili allo stress ossidativo (60). Una recente meta-analisi in età pediatrica ha confermato che l'esposizione a PM10 è associata ad un aumento delle ospedalizzazioni per asma (OR 1,017, 95% IC 1,008; 1,025), con episodi di *wheezing* (OR= 1,063, 95% IC 1,038; 1,087) e tosse (OR= 1,026, 95% IC 1,013; 1,039), ad un aumento dell'uso dei farmaci per asma (ORRE= 1,033, 95% IC 1,008; 1,059) e ad una riduzione della funzione polmonare (61). I dati da esposizione ad elevati livelli di ozono confermano nei bambini più piccoli un maggior rischio di episodi acuti di *wheezing* e di accesso al Pronto Soccorso (62, 63). La raccomandazione dell'Expert Panel-3 indica con **Evidenza C** che i sanitari devono avvisare i pazienti per prevenire l'esposizione ad elevati livelli di inquinanti *outdoor* (41).

Dieta

È molto importante definire il ruolo dei fattori dietetici nel determinare l'esordio, la persistenza e la severità dell'asma. La presenza di allergia alimentare

è da considerarsi un fattore di rischio per lo sviluppo di sintomi di asma nel bambino di età superiore a 4 anni (64, 65). I risultati degli studi di test di scatenamento alimentare in doppio cieco contro placebo hanno dimostrato che è possibile evidenziare una reazione asmatica nel 15% dei bambini con allergia alimentare (66). La valutazione della presenza di un'allergia alimentare va considerata in quei pazienti con esacerbazioni severe, o innescate dall'ingestione di particolari cibi o laddove l'asma sia accompagnata anche da altre manifestazioni di allergia alimentare come l'anafilassi e la dermatite atopica. Inoltre, vi è un crescente interesse nell'ipotesi che l'asma del bambino possa essere influenzato dalla dieta materna durante la gravidanza e dalla dieta nei primi anni di vita (67). Numerosi studi hanno inoltre suggerito che il contenuto di sodio nella dieta, il bilancio della quota lipidica ed il livello di alimenti con potere antiossidante possano associarsi all'asma (68) così come studi di coorte hanno dimostrato che il ridotto apporto materno in gravidanza di vitamina E, zinco e vitamina D è associato ad un maggior esito di asma e *wheezing* in bambini di età superiore a 5 anni (67). Recentemente i risultati incoraggianti di uno studio di intervento su una coorte hanno evidenziato l'effetto favorevole della supplementazione con acidi polinsaturi omega-3 associato all'applicazione di misure di profilassi ambientale sulla riduzione dei sintomi di *wheezing* (69). È comunque da considerare che tali dati ad oggi non costituiscono una raccomandazione e non sono generalmente suggeriti. La raccomandazione dell'Expert Panel-3 indica che non vi è ancora sufficiente evidenza per avviare specifiche raccomandazioni per i costituenti della dieta che dovrebbero essere evitati o supplementati per ridurre il rischio di esordio di *wheezing* e asma. I sanitari devono comunque incoraggiare e promuovere una dieta varia e ricca di frutta e vegetali, con ridotta quantità di grassi saturi, sale e zuccheri (41).

Bibliografia

1. Silverman M, Wilson N, Speight N. *Asthma-time for a change of name?* Arch Dis Child 1997; 77: 62-65.
2. 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.
3. Rusconi F, Galassi C, Corbo G, et al. *Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1617-1622.
4. Rusconi F, Galassi C, Bellasio M, et al. *Risk factors in the pre-, perinatal and early life (first year) for wheezing in young children.* Epidemiol Prev 2005; 29: 47-51.
5. Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. *Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence?* Lancet 2001; 357: 1821-1825.
6. Bisgaard H, Szefer S. *Prevalence of asthma-like symptoms in young children.* Pediatr Pulmonol 2007; 42: 723-728.
7. Hermann C, De Fine Olivarius N, Høst A, et al. *Prevalence, severity and determinants of asthma in Danish five-year-olds.* Acta Paediatr 2006; 95: 1182-1190.
8. Morgan WJ, Stern DA, Sherill DL, et al. *Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life. Follow-up through adolescence.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1253-1258.
9. Phelan PD, Roberston CF, Olinsky A. *The Melbourne asthma study: 1964-1999.* J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 189-194.
10. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. *A longitudinal population-based cohort study of childhood asthma followed to adulthood.* N Engl J Med 2003; 349: 1414-1422.
11. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, et al. *Childhood factors associated with asthma remission after 30 years follow-up.* Thorax 2004; 59: 925-929.
12. De Mauro T. *Dizionario della lingua italiana.* Torino, Italy: Ed. Paravia; 2003.
13. Wenzel SE. *Asthma: defining of the persistent adult phenotypes.* Lancet 2006; 368: 804-813.
14. Caudri D, Wijga A, Gehring U, et al. *Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIAMA Birth Cohort.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1078-1085.
15. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, et al. *Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life.* Clin Exp Allergy 2003; 33: 573-578.
16. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, et al. *Wheeze phenotypes and lung function in preschool children.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 231-237.
17. De Sario M, Di Domenicantonio R, Corbo G, et al. *Characteristics of early transient, persistent and late onset wheezers at 9 to 11 years of age.* J Asthma 2006; 43: 633-638.
18. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, et al. *Predictors for wheezing phenotypes in the first decade of life.* Respirology Apr 2008 (Epub).
19. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, et al. *The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness and asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 921-927.
20. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, et al. *Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze. A four-year prospective study.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1382-1389.
21. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, et al. *Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 604-610.
22. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in Childhood: a PRACTALL consensus report.* Allergy 2008; 63: 5-34.
23. Spycer BD, Silverman M, Brooke AM, et al. *Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis.* Eur Respir J 2008; 31: 974-981.
24. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, et al. *Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma.* Thorax 2003; 58: 116-121.

- 25.** Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, et al. *Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1077-1082.
- 26.** Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. *Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations.* Eur Respir J 2006; 27: 483-494.
- 27.** Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, et al. *Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1376-1381.
- 28.** Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. *Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in Wheezy Infants (INWIN): Double-blind, randomised, controlled study.* Lancet 2006; 368: 754-762.
- 29.** Wark PA, Johnston SL, Moric I, et al. *Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma.* Eur Respir J 2002; 19: 68-75.
- 30.** Haldar P, Pavord ID. *Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1043-1052.
- 31.** Oh JW. *Respiratory viral infections and early asthma in childhood.* Allergy International 2006; 55: 369-372.
- 32.** Saglani S, Wilson N, Bush A. *Should preschool wheezers ever be treated with inhaled corticosteroids?* Semin Respir Crit Care Med 2007; 28: 272-285.
- 33.** Bush A. *Phenotype specific treatment of asthma in childhood.* Paediatr Respir Rev 2004; 5: S93-101.
- 34.** Simpson A, Custovic A. *Pets and the development of allergic sensitization.* Curr Allergy Asthma Resp 2005; 5: 212-220.
- 35.** Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. *IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children.* J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 744-749.
- 36.** Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. *The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma.* N Engl J Med 1997; 336: 1356-1363.
- 37.** Huss K, Adkinson NF Jr, Eggleston PA, et al. *House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program.* J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 48-54.
- 38.** Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, et al. *Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens.* Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 996-1001.
- 39.** Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, et al. *Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 433-439.
- 40.** Lowe LA, Murray CS, Custovic A, et al. *Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study.* Lancet 2002; 359: 1904-1908.
- 41.** Expert Panel Report 3. *Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma.* Full Report 2007. NHLBI-NAEPP.
- 42.** Simoni M, Lombardi E, Berti G, et al. *SIDRIA-2 Collaborative Group. Mould/dampness exposure at home is associated with respiratory disorders in Italian children and adolescents: the SIDRIA-2 Study.* Occup Environ Med 2005; 62: 616-622.
- 43.** Jeedrychowski W, Maugeri U, Zembala M, et al. *Risk of wheezing associated with house-dust mite allergens and indoor air quality among three-year-old children. Kraków inner city study.* Int J Occup Med Environ Med Health 2007; 20: 117-126.
- 44.** Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, et al. *Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes.* Allergy 1999; 54: 330-337.
- 45.** Jaakkola JJ, Parise H, Kislitsin V, et al. *Asthma, wheezing, and allergies in Russian schoolchildren in relation to new surface materials in the home.* Am J Public Health 2004; 94: 560-562.
- 46.** Kim JL, Elfam L, Mi Y, et al. *Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in schools-associations with asthma and respiratory symptoms in pupils.* Indoor Air 2007; 17: 153-163.
- 47.** van Strien RT, Gent JF, Belanger K, et al. *Exposure to NO2 and nitrous acid and respiratory symptoms in the first year of life.* Epidemiology 2004; 15: 471-478.

- 48.** Shima M, Adachi M. *Effect of outdoor and indoor nitrogen dioxide on respiratory symptoms in schoolchildren.* *Int J Epidemiol* 2000; 29: 862-870.
- 49.** Ponsonby AL, Dwyer T, Kemp A, et al. *A prospective study of the association between home gas appliance use during infancy and subsequent dust mite sensitization and lung function in childhood.* *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1544-1552.
- 50.** Phoa LL, Toelle BG, Ng K, et al. *Effects of gas and other fume emitting heaters on the development of asthma during childhood.* *Thorax* 2004; 59: 741-745.
- 51.** Cook DG, Strachan DP. *Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on respiratory health of children and implication for research.* *Thorax* 1999; 54: 357-366.
- 52.** Cook DG, Strachan DP, Carey IM. *Health effects of passive smoking-9. Parental smoking and spirometric indices in children.* *Thorax* 1998; 53: 884-893.
- 53.** Agabiti N, Mallone S, Forestiere F, et al. *The impact of parental smoking on asthma and wheezing. SIDRIA Collaborative Group. Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente.* *Epidemiology* 1999; 10: 692-698.
- 54.** Strachan DP, Cook DG. *Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies.* *Thorax* 1998; 53: 204-212.
- 55.** Becker A, Watson W, Ferguson A, et al. *The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age.* *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 650-656.
- 56.** Gergen PJ, Fowler JA, Maurer KR, et al. *The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994.* *Pediatrics* 1998; 101: E8.
- 57.** Gilliland FD, Li YF, Peters JM. *Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 429-436.
- 58.** Vork KL, Broadwin RL, Blaisdell R, et al. *Developing Asthma in Childhood from Exposure to Secondhand Tobacco Smoke: Insights from a Meta-Regression.* *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1394-1400.
- 59.** McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. *Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study.* *Lancet* 2002; 359: 386-391.
- 60.** Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, et al. *Ozone, oxidant defense genes, and risk of asthma during adolescence.* *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 15: 388-395.
- 61.** Romeo E, De Sario E, Forastiere, F et al. *PM 10 exposure and asthma exacerbations in pediatric age: a meta-analysis of panel and time-series studies.* *Epidemiol Prev* 2006; 30: 245-254.
- 62.** Buchdahl R, Parker A, Stebbings T, et al. *Association between air pollution and acute childhood wheezy episodes: prospective observational study.* *BMJ* 1996; 31: 661-665.
- 63.** Buchadhl R, Willems CD, Vander M, et al. *Associations between ambient ozone, hydrocarbons, and childhood wheezy episodes: a prospective observational study in south east London.* *Occup Environ Med* 2000; 57: 86-93.
- 64.** Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. *A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1406.
- 65.** Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-1287.
- 66.** James JM. *Respiratory manifestations of food allergy.* *Pediatrics* 2003; 111 (6 Pt 3): 1625-1630
- 67.** Devereux G. *Early life events in asthma-diet.* *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 663-673.
- 68.** Devereux G, Seaton A. *Diet as a risk factor for atopy and asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-1117.
- 69.** Peat JK, Mhrshahi S, Kemp AS, et al. *Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study.* *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 807-813.

Coordinamento

Angelo Barbato

La diagnosi del respiro sibilante

Clinical and laboratory diagnosis of wheezing

Accettato per la pubblicazione il 2 settembre 2008.

La diagnosi clinico-laboratoristica

Francesca Santamaria¹, Valentina Fiorito¹, Cristina Panizzolo², Deborah Snijders³, Angelo Barbato³

¹Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II" di Napoli; ²Divisione di Pediatria, Ospedale di Vicenza; ³Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

e-mail: santamar@unina.it

È stato dimostrato che all'incirca un bambino su 3 entro il terzo anno di vita ha almeno un episodio di respiro sibilante (o broncospasmo), e che la prevalenza cumulativa di questa condizione a sei anni è pari al 50% (1, 2). La maggior parte degli episodi è associata ad infezioni virali delle vie respiratorie superiori, che peraltro, in questa fascia di età, tendono a ricorrere frequentemente. L'infezione virale (da Rhinovirus, virus sinciziale respiratorio, Coronavirus, Metapneumovirus, virus parainfluenzale e Adenovirus) rappresenta in assoluto il fattore eziologico più comunemente chiamato in causa per il respiro sibilante (*broncospasmo virus indotto*).

In generale, nel bambino piccolo con patologia broncostruttiva, la gravità clinica si identifica con la persistenza dei sintomi e la mancata risposta alla terapia farmacologica. L'espressione clinica del respiro sibilante, ed in particolare la sua gravità, sono diverse in funzione soprattutto dei fattori scatenanti e dell'età del bambino.

Nei bambini fino a 2 anni la persistenza dei sintomi è il principale indicatore di severità. Da ciò deriva che è importante conoscere per quanti giorni il

bambino ha avuto sintomi. Se questi sono presenti nella maggior parte dei giorni negli ultimi 3 mesi, la diagnosi sarà di *broncospasmo persistente* che, pertanto, indica una condizione severa (3). In presenza di sintomi intermittenti si porrà diagnosi di *broncospasmo ricorrente*, severo o lieve a seconda della gravità delle crisi e della necessità di ricorrere a steroidi per via sistemica e ad ospedalizzazione.

Nei bambini con età compresa tra 3 e 5 anni il punto critico è rappresentato dalla presenza o assenza di sintomi nell'intervallo tra un episodio e l'altro. Se i sintomi scompaiono, la diagnosi più probabile è di *broncospasmo virus indotto*. Inoltre in età prescolare più che nel lattante i sintomi possono comparire anche durante o dopo l'attività fisica (*broncospasmo indotto da esercizio*) (3). Tra i 3 e i 5 anni il fenotipo severo è quello caratterizzato da crisi che richiedono ossigeno ed ospedalizzazione. Tale definizione viene accettata anche per bambini che hanno crisi severe pur in presenza di intervalli liberi da sintomi (4).

Alcuni studi sostengono che è importante conoscere l'esistenza dello stato atopico anche nel lattante e in età prescolare (5, 6). In caso di positività dei test allergici, la definizione sarà di *broncospasmo indotto da allergene*. Tuttavia, poiché l'atopia è il principale fattore di rischio per la persistenza dell'asma, in caso di test allergici negativi, è prudente non escludere definitivamente questa condizione nei bambini piccoli, ma piuttosto, di fronte alla persistenza del quadro clinico, riconsiderare in seguito tale ipotesi diagnostica (3).

La raccolta precisa della storia del bambino e l'esame fisico dei suoi organi ed apparati, primo tra tutti l'apparato respiratorio, rivestono per il clinico grande importanza nella valutazione di un paziente con respiro sibilante.

Anamnesi

In molti casi di respiro sibilante il paziente è asintomatico al momento della visita, ma è stato sintomatico in passato. Per questo motivo la principale difficoltà sta nella definizione del sintomo. Il termine "respiro sibilante" si identifica con broncospasmo (*wheeze* in inglese) che corrisponde a un suono acuto continuo emesso dalla bocca durante l'espira- zione (7). Lo spettro dei termini usati dai genitori per definire il sintomo è molto ampio, e va dal "fischio udibile anche ad orecchio" fino all'impegno respira- torio variamente descritto. Studi che per caratteriz- zare il quadro riferito dai genitori hanno utilizzato metodiche ancora non abbastanza validate quali video-questionari, punteggio dei sintomi, o registra- zione oggettiva dei suoni polmonari hanno dimo- strato che il riconoscimento del respiro sibilante da parte dei genitori è inattendibile (8-10). Pertanto, il respiro sibilante riferito dalla famiglia dovrebbe esse- re stato confermato da un medico almeno una volta per evitare di registrare erroneamente come tale suoni respiratori mal interpretati dai genitori.

Nella raccolta dell'anamnesi è opportuno indaga- re sugli ultimi 3 - 4 mesi precedenti l'osservazione, ed in particolare sulle ultime due settimane (3).

Durante l'intervista vanno indagate e/o approfondite:

1. la storia respiratoria neonatale per identificare i fattori di rischio per la displasia broncopolmonare (ad esempio, prematurità e/o storia di ricovero in terapia intensiva neonatale);
2. l'età di comparsa dei sintomi, nel sospetto di malformazioni delle vie aeree in presenza di esordio neonatale (11);
3. l'associazione con altri sintomi, soprattutto quel- li gastrointestinali quali, ad esempio, vomito ricor- rente o disagia, o di tipo respiratorio, quali l'apnea o lo stridore laringeo ricorrente (12, 13);
4. la storia di intubazione che potrebbe far pensa- re allo sviluppo secondario di stenosi subglottica;
5. la modalità di comparsa del respiro sibilante. È sempre bene chiedere se questo peggiora in alcune stagioni e se sono stati evidenziati fattori scatenanti, quali l'esposizione a polvere domestica, pollini, ani- mali, inquinanti chimici, cambiamenti di temperatura, umidità, muffe, farmaci, esercizio fisico, infezioni vira- li, fumo passivo, riso o pianto, profumi intensi;
6. l'associazione con altre malattie quali otite media ricorrente, sinusite, polmonite, crescita insoddisfacente per escludere importanti condi- zioni quali deficit dell'immunità umorale, fibrosi- cistica o discinesia ciliare primitiva;

7. la possibilità di aspirazione di un corpo estra- neo, indagando su una eventuale improvvisa insor- genza dei sintomi (14);

8. l'associazione con la tosse: una tosse produttiva suggerisce la raccolta di secrezioni nelle vie aeree superiori o un processo che produce secrezioni quali un'infezione delle vie aeree inferiori. Una tosse produttiva associata a rinite può svilupparsi in pazienti con anormale *clearance* mucociliare. La tosse asmatica o da ipereattività bronchiale è solita- mente secca e può comparire o peggiorare con l'esposizione a determinati allergeni;

9. la presenza di un alterato *pattern* del sonno: la tosse notturna che determina risveglio è un sinto- mo importante e può essere causata da asma, scolo di muco in retrofaringe, reflusso gastroesofa- geo. È importante anche indagare circa i sintomi suggestivi di apnee ostruttive durante il sonno;

10. precedenti episodi di bronchiolite virale (15).

Esame obiettivo

L'esame obiettivo dell'apparato respiratorio del bambino piccolo con respiro sibilante è spesso poco utile se effettuato al di fuori dell'episodio critico. In fase acuta il respiro sibilante è di solito accom- pagnato ad un'espira- zione prolungata, il che suggerisce un'ostruzione delle vie aeree distali. Se anche l'inspirazione è prolungata, è possibile che ci si trovi in presenza di ostruzione, intrinseca, o estrinseca delle vie aeree superiori. Se il respiro sibilante è monolaterale e fisso esso dovrebbe indurre il sospetto di diagnosi alternative all'asma. L'ostruzione delle vie aeree superiori (in particolar modo il naso) può contribuire in maniera significativa all'impegno respiratorio. Ulteriori segni tipici o atipici all'esame obiettivo aiutano a sospettare altre condizioni da tenere presenti nella diagnosi differenziale.

Le indagini

In generale la metodologia della ricerca medica nel campo della diagnosi ha ricevuto minore attenzio- ne che non la terapia (16). Inoltre, una recente analisi sull'evidenza dei test usati per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie respiratorie ha con- cluso che gran parte delle indagini utilizzate, ivi compresi quelle di funzionalità polmonare, non è supportata da alti livelli di evidenza (17).

Al momento le evidenze che derivano dalla ricer- ca sul bambino piccolo con respiro sibilante non appaiono sufficienti a guidare la scelta delle indagini

che, pertanto, più di frequente si basa sul giudizio clinico del medico (18). La sola storia clinica è spesso sufficiente per porre diagnosi di respiro sibilante nel bambino piccolo. L'opportunità di ulteriori indagini è largamente in funzione della severità del quadro clinico e dell'incertezza diagnostica del caso specifico. Inoltre, l'unico studio che prende in considerazione una batteria di più esami specialistici è di tipo retrospettivo ed è stato effettuato in una coorte selezionata di bambini con fenotipo severo (19). Da ciò consegue che, per quanto manchino evidenze di letteratura, l'esecuzione delle indagini è giustificata solo in situazioni ben definite (20) (Tabella 1).

Indagini allergologiche

Nel bambino piccolo con respiro sibilante la sensibilizzazione allergica è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma e, se l'esposizione del paziente agli allergeni verso cui si ha cutipositività è persistente, il rischio di anomalie funzionali polmonari nelle epoche successive è sensibilmente più alto (5, 6, 20). La prevalenza della sensibilizzazione IgE-mediata nei bambini con respiro sibilante da 0 a 5 anni è compresa fra il 30% ed il 60% (21). Per quel che riguarda le indicazioni alle indagini allergologiche, il documento della Sezione Pediatrica della European Academy of Allergy and Clinical Immunology fornisce alcune precise raccomandazioni basate sull'evidenza (22). Per i bambini di età inferiore a 3-4 anni, si raccomanda di effettuare i test per l'allergia in coloro che hanno broncospasmo persistente, severo e soprattutto se esso insorge di notte oppure durante il gioco o l'attività fisica, ed inoltre in bambini con associati frequenti episodi di polmonite senza causa nota. L'allergia, al contrario, viene considerata meno probabile in caso di sintomi sporadici (22).

I test cutanei (*prick test*) sono l'indagine allergologica di primo livello anche nel bambino piccolo e non esiste limite di età per la loro esecuzione (22, 23). Inoltre il loro risultato è molto informativo circa la probabile evoluzione del respiro sibilante (6). La cutipositività all'albumine dell'uovo nel primo anno di vita è ragionevolmente considerata un marker di futura sensibilizzazione ad allergeni ambientali (24). Un risultato negativo dei test cutanei nel bambino piccolo, non esclude la possibilità di sviluppare asma e poiché la sensibilizzazione agli inalanti può avvenire anche durante l'adolescenza, si raccomanda di ripetere i *prick test* annualmente

Tabella 1 Condizioni in cui è consigliabile sottoporre ad esami diagnostici il lattante e/o il bambino in età prescolare con respiro sibilante. Modificata da (19).

- Sintomi presenti dalla nascita
- Ostruzione molto grave delle vie aeree
- Guarigione molto lenta o incompleta (con necessità di prolungati e/o ripetuti ricoveri ospedalieri)
- Ricorrenza degli episodi anche in assenza di infezione virale
- Incertezza diagnostica molto forte
- Genitori molto ansiosi

se il bambino continua ad avere respiro sibilante (3). Relativamente al tipo di allergene da testare, la scelta si deve basare sulla eventuale relazione con la comparsa dei sintomi e sull'esposizione agli allergeni ambientali, domestici ed esterni. Essa include innanzitutto gli acari della polvere, gli epiteli di gatto, cane e, tra gli allergeni alimentari, le proteine del latte e l'albumine dell'uovo. Indicazioni e limitazioni ai *prick test* in questa fascia di età sono sovrapponibili a quelle delle età successive (25). Per ciò che riguarda i test *in vitro*, il dosaggio delle IgE sieriche totali non ha valore predittivo dello sviluppo successivo di asma (26). La presenza di IgE specifiche nel siero è sensibilmente associata al rischio di respiro sibilante in età prescolare (27). Tuttavia, analogamente al bambino grande, anche nel lattante ed in età prescolare si ricorre al loro dosaggio solo se non è possibile effettuare i test cutanei.

L'eosinofilia ematica può essere usata come parte dell'indice predittivo di asma sebbene il suo specifico valore predittivo sia basso (5).

Tra i marker di infiammazione allergica, valori elevati della proteina cationica eosinoflica (ECP) sono stati osservati in bambini piccoli con respiro sibilante (28). Essa però è aumentata anche in corso di infezioni da Rhinovirus o nella sinusite batterica, ed è scarsamente associata all'asma indotto da esercizio (29). Ciò rende l'ECP poco utile ai fini clinici.

Indagini microbiologiche

Il miglioramento delle tecniche diagnostiche rendono attualmente più facile che in passato l'identificazione dei virus, compresi quelli respiratori che sono responsabili del broncospasmo virus indotto (30). Tuttavia in letteratura non viene riportata alcuna evidenza che ciò possa contribuire in maniera sensibile al miglioramento della gestione

del paziente sia durante l'episodio acuto sia a lungo termine. Pertanto, le indagini volte all'identificazione del germe al momento non riconoscono raccomandazioni se non per scopi di ricerca.

Indagini radiologiche

Per quanto concerne la radiografia standard del torace, premesso che non esiste evidenza dimostrata in letteratura della sua utilità, registriamo una posizione non univoca degli esperti. È recente un chiaro parere negativo circa la sua utilità nella diagnosi o nella terapia del bambino piccolo con respiro sibilante (31, 32). Tuttavia, due recenti documenti ufficiali, pur non fornendo raccomandazioni specifiche, sostengono che essa può essere effettuata già alla prima visita o nei casi in cui sia necessario escludere altre diagnosi (3, 33). Il ricorso a metodiche più sofisticate quali la tomografia computerizzata del polmone è invece riportato solo in presenza di malattia clinicamente severa o associata a sintomi inusuali in quanto fornisce informazioni dettagliate circa la struttura ed il calibro delle vie aeree (19).

Misurazione del reflusso gastroesofageo

Sebbene il reflusso gastroesofageo sia comune nei lattanti e nei bambini in età prescolare con respiro sibilante (34) e la sua prevalenza sia molto elevata soprattutto nel broncospasmo persistente non responsivo alle comuni terapie antiasmatiche (68%) (19), mancano evidenze in letteratura su tre aspetti fondamentali, e cioè:

- in quali pazienti vanno eseguiti gli esami diagnostici per la conferma del reflusso;
- se diagnosticare e trattare il reflusso abbia conseguenze benefiche sulla condizione respiratoria;
- se ed in quali casi è ragionevole ricorrere al criterio *ex-iuvantibus* del trattamento empirico anti-reflusso senza eseguire le indagini diagnostiche.

Una delle raccomandazioni più utili della letteratura su tale aspetto è che servono studi prospettici per comprendere a pieno il reale significato delle indagini diagnostiche per il reflusso gastroesofageo (19).

Altre indagini

Indagini specifiche possono essere programmate per escludere nella diagnosi differenziale altre condizioni responsabili di respiro sibilante. Esse sono sintetizzate nella *tabella 2*.

Raccomandazioni

- La valutazione allergologica va eseguita solo nei casi di broncospasmo persistente, severo (**Evidenza B**), ed i test cutanei rappresentano il "gold standard" per la diagnosi (**Evidenza A**).
- Le indagini microbiologiche non sono utili per il miglioramento della gestione.
- La radiografia del torace non è necessaria nella maggior parte dei casi (**Evidenza D**), ed il ricorso a metodiche più sofisticate è riservato ai casi con sintomi severi o inusuali.
- Al momento non è chiaro se è utile ricercare e trattare il reflusso gastroesofageo.

La diagnosi differenziale

Filippo Bernardi, Salvatore Cazzato

Clinica Pediatrica, Università di Bologna

e-mail: Filippo.bernardi@unibo.it

L'asma del bambino in età prescolare si manifesta tipicamente con tosse, sibilo espiratorio e dispnea. Una varietà di patologie acquisite e congenite può determinare una riduzione del flusso a carico delle vie aeree toraciche simulando asma (*Tabella 3*) (1). La diagnosi differenziale con tali malattie è possibile attraverso la valutazione della storia clinica, dell'esame obiettivo, delle indagini strumentali ed infine della risposta al trattamento farmacologico (32, 36, 37).

Storia clinica

Una storia clinica dettagliata rappresenta il principale strumento per la diagnosi di asma e questo è vero in particolare nel bambino in età prescolare (32, 36, 37). In generale la precocità nella comparsa dei sintomi, la loro persistenza e refrattarietà al trattamento sono fattori che rendono più probabile una diagnosi alternativa e severa (*Tabella 4*).

La comparsa dei sintomi caratteristici di una disfunzione di tipo ostruttivo in epoca neonatale deve orientare le indagini al fine di escludere un'alterazione strutturale delle vie aeree (37). In

Tabella 2 Indagini nel lattante e nel bambino in età prescolare con respiro sibilante. Modificata da (35).

• Sospetta patologia vie aeree superiori	→	Polisomnografia Test allergologici
• Sospetta disfunzione della deglutizione	→	Videofluoroscopia
• Sospetta patologia esofagea	→	pH-impedenzometria Radiografia dell'esofago con bario Esofagogastroscoopia
• Sospetta fibrosi cistica	→	Test del sudore Differenza di potenziale nasale Analisi delle mutazioni del gene CFTR
• Sospetta discinesia ciliare primaria	→	Test alla saccarina Studio della motilità ciliare Studio dell'ultrastruttura ciliare Ossido nitrico nasale ed esalato Analisi delle mutazioni
• Sospetta immunodeficienza primitiva	→	Immunoglobuline sieriche Analisi della risposta anticorpale ai vaccini effettuati Sottopopolazioni linfocitarie Tests di funzionalità dei linfociti e dei neutrofili Test per HIV
• Sospetta malformazione vie aeree	→	Broncoscopia a fibre ottiche
• Sospetta tubercolosi	→	Intradermoreazione secondo Mantoux Colorazione Ziehl Nielsen e coltura aspirato gastrico Lavaggio broncoalveolare PCR Quantiferon TB / EliSPOT-TB
• Sospetta malattia cardiovascolare	→	Ecocardiogramma Rx esofago con bario per escludere anomalie vascolari Angiografia (tomografia computerizzata o risonanza magnetica nucleare)
• Sospette bronchiectasie	→	Tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone

un neonato, la rinite presente sin dai primi giorni di vita, accompagnata successivamente da tosse, deve indurre il sospetto di una discinesia ciliare primitiva. Una storia personale di prematurità in particolare se associata a ventilazione meccanica suggerisce una diagnosi di displasia broncopolmonare e/o stenosi tracheale. L'insorgenza improvvisa dei sintomi in pieno benessere con soffocamento o tosse con o senza vomito è fortemente suggestiva per inalazione di corpo estraneo. Episodi di tosse, respiro sibilante, vomito o rigurgiti con peggioramento dei sintomi dopo il pasto sono indicativi di reflusso gastroesofageo. Quest'ultimo così come una tracheomalacia deve essere sospettato in presenza di un pregresso intervento per fistola tracheoesofagea od atresia esofagea.

Esame obiettivo

Un complesso di situazioni deve essere considerato nella valutazione globale del bambino (32, 36-38) come: l'apparire in condizioni generali buone o compromesse; la conformazione del torace (ad es. ipoplasia o iperespansione della gabbia toracica); la presenza di lesioni eczematose.

L'esame obiettivo nel bambino con difficoltà respiratoria è essenzialmente rivolto in una prima fase a determinare la sede dell'ostruzione. Le alte vie aeree devono essere ispezionate per determinare la presenza di rinite, ipertrofia adeno-tonsillare e poliposi nasale, quest'ultima molto suggestiva di fibrosi cistica. Il *clubbing* digitale e il ritardo dell'accrescimento staturale-ponderale raramente sono segni precoci di presentazione ad eccezione dei

Tabella 3 Patologie congenite ed acquisite associate a respiro sibilante.

Anomalie congenite
<ul style="list-style-type: none"> • Laringotracheomalacia, stenosi tracheale o bronchiale • Fistola tracheo-esofagea • Compressione delle vie aeree <ul style="list-style-type: none"> - Anello vascolare - Masse toraciche (linfadenopatie, cisti broncogene, tumori) • Malformazioni cardiache
Pneumopatie suppurative
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosi cistica • Discinesia ciliare primitiva • Immunodeficit specifici <ul style="list-style-type: none"> - Immunodeficienza severa combinata - Immunodeficienza da difetti di anticorpi (IgA, sottoclassi IgG)
Sindrome da inalazione
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunzione del meccanismo della deglutizione • Malattie neuromuscolari • Reflusso gastroesofageo • Corpo estraneo
Disordini perinatali
<ul style="list-style-type: none"> • Broncodisplasia • Infezioni congenite
Altre
<ul style="list-style-type: none"> • Bronchiolite virale • Bronchiolite obliterante • Ipertrofia adeno-tonsillare • Rinosinusite allergica

casì già gravemente compromessi. Le deformità della gabbia toracica sebbene presenti nell'asma di difficile controllo, più spesso orientano per una diagnosi di altra natura. All'auscultazione l'ostruzione delle basse vie aeree si caratterizza per il rilievo di *wheezing* prevalentemente espiratorio, contrariamente a quanto accade nei disordini delle alte vie respiratorie che abitualmente si esprimono con stridore inspiratorio o bifasico. All'auscultazione il rilievo di un suono fisso asimmetrico, monofonico o la presenza di crepitii sono indizi importanti per ricercare diagnosi alternative e differenziare patologie ostruttive diffuse da quelle localizzate o da coinvolgimento parenchimale.

Diagnosi alternative

L'apparato respiratorio dispone di un bagaglio limitato di risposte fisiopatologiche, in ragione del quale un numero consistente di disordini che coinvolgono le vie aeree possono manifestarsi con respiro sibilante (*Tabella 4*) (37-41). Pertanto, in teoria un numero notevole di accertamenti possono rendersi necessari allo scopo di differenziare tutte le possibili cause, anche se nella pratica, con l'eccezione della radiografia del torace e probabilmente del test del sudore, gli altri accertamenti vanno eseguiti in maniera selettiva.

Fibrosi cistica

Sebbene una storia di infezioni ricorrenti, anomalie radiologiche persistenti e ritardo dell'accrescimento devono indurre a sospettare fortemente una fibrosi cistica, quest'ultima nel bambino piccolo può manifestarsi esclusivamente con infezioni respiratorie ricorrenti sovrapponibili a bronchiolite acuta, e non necessariamente associate a segni di deficit nutrizionali (38).

Discinesia ciliare primitiva

È raro che la discinesia ciliare primitiva (DCP) si manifesti precocemente alla nascita come *distress* respiratorio neonatale, più spesso si rende evidente nelle prime settimane di vita con la rinite mucopurulenta (32). Le complicanze a carico delle vie aeree superiori (otite media e sinusite cronica) ed inferiori (bronchite cronica e polmoniti ricorrenti) compaiono in periodi successivi. Le bronchiectasie sono secondarie alle riacutizzazioni dei processi flogistici polmonari e coinvolgono solitamente i lobi inferiori.

Il quadro clinico e funzionale respiratorio della DCP appare sovrapponibile a quello della fibrosi cistica pur avendo un decorso meno aggressivo in termini di gravità ed evoluzione.

Immunodeficienza primitiva

Le immunodeficienze anticorpali, di tipo cellulo-mediata o combinata, più spesso si esprimono con infezioni batteriche croniche e ritardo dell'accrescimento. Pertanto, nell'asma non complicata non è necessario eseguire di routine studi rivolti ad escludere deficit immunitari.

Sindrome da inalazione

La sindrome da inalazione è una causa spesso misconosciuta di *wheezing* diagnosticato come asma difficile. Frequenti cause di inalazione di cibo

Tabella 4 Diagnosi differenziale del respiro sibilante nel lattante e nel bambino in età prescolare.

Manifestazione clinica	Diagnosi possibile
<ul style="list-style-type: none"> Sintomi di presentazione in epoca neonatale 	<ul style="list-style-type: none"> Anomalie congenite Infezioni perinatale Discinesia ciliare primitiva Fibrosi cistica Displasia broncopolmonare
<ul style="list-style-type: none"> Congiuntivite neonatale 	<ul style="list-style-type: none"> Polmonite da <i>Chlamydia trachomatis</i>
<ul style="list-style-type: none"> Broncospasmo ricorrente in associazione a fattori scatenanti ambientali/infezioni virali alte vie e risposta al trattamento 	<ul style="list-style-type: none"> Asma bronchiale
<ul style="list-style-type: none"> Infezioni severe e ricorrenti delle alte e basse vie respiratorie 	<ul style="list-style-type: none"> Deficit dell'immunità umorale e/o cellulare
<ul style="list-style-type: none"> Tosse persistente/vomito ricorrente 	<ul style="list-style-type: none"> Sindrome da inalazione
<ul style="list-style-type: none"> Sintomi durante il pasto 	<ul style="list-style-type: none"> Anomalie congenite Sindrome da inalazione
<ul style="list-style-type: none"> Compromissione dell'accrescimento 	<ul style="list-style-type: none"> Deficit dell'immunità Fibrosi cistica Reflusso gastroesofageo
<ul style="list-style-type: none"> Stridore inspiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> Anomalie congenite
<ul style="list-style-type: none"> Tosse e broncospasmo persistente post-bronchiolite e crepitii in assenza di infezione acuta 	<ul style="list-style-type: none"> Bronchiolite obliterante

o contenuto gastrico sono rappresentate da disordini della suzione e/o deglutizione, da comunicazione anomala tra vie respiratorie e canale alimentare, disordini della motilità esofagea (37). In presenza di una storia ed esame clinico suggestivi, la radiografia del torace può evidenziare la presenza di infiltrati spesso a livello del lobo superiore di destra o nel lobo inferiore nel bambino più grande, associati o meno ad iperinflazione. Il pasto baritato è utile per studiare il meccanismo della deglutizione e fornisce una visualizzazione diretta dell'eventuale aspirazione nelle vie aeree del mezzo di contrasto. Lo studio mediante broncoscopia per la determinazione di *lipid-laden macrophages* nel lavaggio broncoalveolare (BAL), benché sia una procedura sensibile, è tuttavia scarsamente specifica per sindrome da inalazione (42).

Reflusso gastroesofageo

Il *wheezing* è determinato dall'inalazione di reflusso acido nelle vie aeree o più spesso mediato da riflesso vagale. I sintomi tipicamente peggiorano nella posizione supina e possono manifestarsi durante i pasti. Non sempre la storia clinica è

caratterizzata da vomito o da altre manifestazioni gastrointestinali, ma può esprimersi semplicemente con sintomi respiratori. L'esame diagnostico è rappresentato dalla Ph-metria esofagea. La risposta al trattamento *ex-juvantibus* con ciclo di antiscietivi per 4-6 settimane costituisce una alternativa diagnostica secondo alcuni Autori (38-44).

Inalazione di corpo estraneo

L'inalazione di corpo estraneo si caratterizza per comparsa improvvisa in pieno benessere di tosse e respiro difficoltoso (37). La radiografia del torace (che dovrebbe includere la zona compresa tra bocca e regione subdiaframmatica) può documentare la presenza di atelettasia, zone di iperinflazione e spostamento del mediastino. Il corpo estraneo è più spesso ingerito e, se localizzato a livello esofageo, può determinare sia l'insorgenza di disfagia che di tosse e dispnea secondaria alla compressione *ab-extrinseco* della trachea (44). In presenza di segni clinici suggestivi per corpo estraneo la broncoscopia è comunque indicata indipendentemente dall'esito della radiografia del torace (39).

Anomalie congenite

Raramente masse intratoraciche o vasi anomali possono causare per compressione diretta sulle vie aeree disordini asmatiformi, stridore e tachipnea (32, 37, 40). La radiografia del torace è in grado di documentare la presenza di segni di localizzazione (atelettasia o iperinsufflazione); tuttavia generalmente si rende opportuno procedere ad ulteriori indagini per immagini quali pasto baritato delle prime vie digestive, TC, RMN ed esami angiografici.

Bronchiolite obliterante post-infettiva

La bronchiolite obliterante o costrittiva è un disordine ostruttivo cronico, esito di una bronchiolite acuta generalmente causata da Adenovirus.

La diagnosi è fortemente sospettata sulla base della persistenza della tosse, del respiro sibilante e di rantoli crepitanti all'auscultazione dopo terapia convenzionale antiasmatica (45). La TC ad alta risoluzione eseguita in inspirazione ed in espirazione classicamente dimostra zone di oligoemia a mosaico (aree di intrappolamento alternate ad aree ipervascolarizzate) ed ispessimenti peribronchiali associate o meno ad atelettasia e bronchiectasie. Nessun trattamento si è dimostrato efficace a breve e lungo termine.

Bibliografia

- 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.
- Hess J, de Jongste JC. *Epidemiological aspects of paediatric asthma*. Clin Exp Allergy 2004; 34: 680-685.
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report*. Allergy 2008; 63: 5-34.
- Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, et al. *Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype*. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 604-610.
- 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.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma*. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 1282-1287.
- Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, et al. *Survey of respiratory sounds in infants*. Arch Dis Child 2001; 84: 35-39.
- Sagani S, McKemie SA, Bush A, Payne DN. *A video questionnaire identifies upper air way abnormalities in pre-school children with reported wheeze*. Arch Dis Child 2005; 90: 961-964.
- Levy ML, Godfrey S, Irving CS, et al. *Wheeze detection in infants and pre-school children: recordings versus assessment of physician and parent*. J Asthma 2004; 41: 845-853.
- Frank PI, Frank TL, Cropper J, et al. *The use of a screening questionnaire to identify children with likely asthma*. Br J Gen Pract 2001; 51: 117-120.
- Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, et al. *Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia*. J Pediatr 2007; 150: 256-261.
- Weinberger M, Abu-Hasan M. *Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma*. Pediatrics 2007; 120: 855-864.
- Turner A, Gavel G, Coutts J. *Vascular rings-presentation, investigation and outcome*. Eur J Pediatr 2005; 164: 266-270.
- Chiu CY, Wong KS, Lai SH, et al. *Factors predicting early diagnosis of foreign body aspiration in children*. Pediatr Emerg Care 2005; 21: 161-164.

- 15.** Hopp RJ. *Recurrent wheezing in infants and young children and bronchial hyperresponsiveness: a perspective.* Clin Rev Allergy Immunol 2003; 24: 7-18.
- 16.** Habbema J, Eijkemanas R, Krijnen P, et al. *Analysis of data on the accuracy of diagnostic tests.* In: Knotterus J (ed). "The evidence base of clinical diagnosis". 1st ed. London: British Medical Journal 2002; 117-143.
- 17.** Borrill Z, Houghton C, Sullivan PJ, et al. *Retrospective analysis of evidence base for tests used in diagnosis and monitoring of disease in respiratory medicine.* Br Med J 2003; 327: 1136-1138.
- 18.** Martinez FD, Godfrey S. *Wheezing disorders in the preschool child: Epidemiology, diagnosis and treatment.* London: Martin Dunitz 2003.
- 19.** Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, et al. *Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit?* Eur Respir J 2006; 27: 29-35.
- 20.** Silverman M. *Wheezing disorders in infants and young children.* In: Silverman M (ed). "Childhood asthma and other wheezing disorders". 2nd ed. London: Arnold 2002; 307-332.
- 21.** Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, et al. *NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 433-439.
- 22.** Høst A, Andrae S, Charkin S, et al. *Allergy testing in children: why, who, when and how?* Allergy 2003; 58: 559-569.
- 23.** Chan EY, Dundas I, Bridge PD, et al. *Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma.* Pediatr Pulmonol 2005; 39: 558-562.
- 24.** Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. *Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years.* J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 613-617.
- 25.** Dreborg S. *Skin testing in allergen standardization and research.* In: Dolen WK (ed). "Skin Testing". Immunol Allergy Clinics N Am 2001; 21: 329-354.
- 26.** Rusconi F, Patria MF, Cislighi GU, et al. *Total serum IgE and outcome in infants with recurrent wheezing.* Arch Dis Child 2001; 85: 23-25.
- 27.** Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. *IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children.* J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 744-749.
- 28.** Koller DY, Wojnarowski C, Herkner KR, et al. *High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma.* J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 752-756.
- 29.** Koh GC, Shek LP, Goh DY, et al. *Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review.* Respir Med 2007; 101: 696-705.
- 30.** Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, et al. *Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 314-321.
- 31.** Hederos CA, Janson S, Andersson H, Hedlin G. *Chest X-ray investigation in newly discovered asthma.* Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 163-165.
- 32.** Bush A. *Diagnosis of asthma in children under five.* Prim Care Respir J 2007; 16: 7-15.
- 33.** National Heart, Lung, and Blood Institute. *National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.* Full Report 2007. Disponibile on-line: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf
- 34.** Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. *Gastroesophageal reflux in infants with wheezing.* Pediatr Pulmonol 1999; 28: 181-186.
- 35.** Strunk RC. *Defining asthma in the preschool-aged child.* Pediatrics 2002; 109: 357-361.
- 36.** Banasiak NC. *Childhood Asthma Part One: Initial Assessment, Diagnosis, and Education.* Pediatr Health Care 2007; 21: 44-48.
- 37.** Martinati LC, Boner AL. *Clinical diagnosis of wheezing in early childhood.* Allergy 1995; 50: 701-710.
- 38.** Rosenthal M. *Differential diagnosis of asthma.* Paediatr Respir Rev 2002; 3: 148-153.

- 39.** Spencer D. A paper that changed my practice: S McKenzie. *Cough but is it asthma?* Arch Dis Child 1994; 70:1-2. Arch Dis Child 2007; 92: 82-83.
- 40.** Canadian Pediatric Asthma Consensus Guidelines. *Diagnosis of asthma.* CMAJ 2005; 173: S15-19.
- 41.** Bahrainwala AH, Simon MR. *Wheezing and vocal cord dysfunction mimicking asthma.* Curr Opin Pulm Med 2001; 7: 8-13.
- 42.** Furuya ME, Moreno-Córdova V, Ramírez-Figueroa JL, et al. *Cutoff value of lipid-laden alveolar macrophages for diagnosing aspiration in infants and children.* Pediatr Pulmonol 2007; 42: 452-457.
- 43.** Sontag SJ. *The spectrum of pulmonary symptoms due to gastroesophageal reflux.* Thorac Surg Clin 2005; 15: 353-368.
- 44.** Mohiuddin S, Siddiqui MS, Mayhew JF. *Esophageal foreign body aspiration presenting as asthma in the pediatric patient.* South Med J 2004; 97: 93-95.
- 45.** Cazzato S, Bernardi F. *Bronchiolar disorders in childhood.* Current Pediatric Reviews 2005; 1: 103-114.

Coordinamento

Enrico Lombardi, Giorgio Piacentini, Alfredo Boccaccino

La valutazione strumentale del respiro sibilante

Instrumental evaluation of wheezing

Accettato per la pubblicazione il 2 settembre 2008.

La funzionalità respiratoria

Alfredo Boccaccino¹, Renato Cutrera², Stefania La Grutta³, Enrico Lombardi⁴, Diego Peroni⁵, Giancarlo Tancredi⁶, Attilio Turchetta⁷, Marcello Verini⁸

¹U.O.S. di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Pediatrica, U.O.C. di Pediatria, A.O.R.N. "G. Rummo", Benevento; ²U.O.C. Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ³U.O.S. Ambiente e Salute- ST VIII- ARPA Sicilia; ⁴Sezione di Broncopneumologia, Centro di Allergologia e Broncopneumologia Pediatrica, Clinica Pediatrica II, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze; ⁵Clinica Pediatrica, Università di Verona; ⁶Servizio di Medicina dello Sport, U.O.C. Cardiologia e Malattie Respiratorie, Dipartimento di Pediatria, Università di Roma "La Sapienza"; ⁷U.O.S. Medicina dello Sport, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ⁸U.O.S. Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale Clinicizzato "Colle dell'Ara", Chieti

e-mail: e.lombardi@meyer.it

La misurazione della funzionalità respiratoria in età prescolare (circa 3-6 anni di età) rappresenta una delle maggiori sfide attuali per la pneumologia pediatrica. La scarsa collaborazione dei bambini in età prescolare nell'eseguire le prove standard di funzionalità respiratoria ha per molto tempo pesantemente limitato la valutazione della loro funzionalità polmonare. Recentemente, sono diventate disponibili in commercio molte tecniche che richiedono la respirazione a volume corrente

e di conseguenza una cooperazione minima. Queste tecniche sono particolarmente adatte a valutare la funzionalità polmonare in bambini in età prescolare non sedati. Anche la spirometria convenzionale si è recentemente dimostrata fattibile in età prescolare e sono stati proposti dei criteri di accettabilità appositamente adattati a questa fascia di età.

Lo scopo di questo articolo è quello di illustrare le evidenze sulle applicazioni cliniche di queste metodiche molto ben descritte in età prescolare (1, 2). Infatti, ad oggi, le evidenze sull'utilità clinica della misurazione della funzionalità polmonare, sia per l'età prescolare che per il bambino più grande e l'adulto, scarseggiano (3): soltanto due studi recenti riportano l'utilità della spirometria in età scolare nel processo decisionale del medico che segue il bambino con asma (4, 5), mentre studi formali di questo tipo in età prescolare sono per il momento del tutto assenti. Tuttavia, molti sono gli studi che evidenziano come le tecniche di funzionalità polmonare in età prescolare siano in grado di individuare la presenza di ostruzione bronchiale e di evidenziare le variazioni di calibro delle vie aeree in risposta a stimoli farmacologici. Su questi studi focalizzeremo la nostra attenzione.

L'analisi del pattern respiratorio a volume corrente

La valutazione del pattern respiratorio a volume corrente, o *Tidal Breathing Flow Volume Loops* (TBFVL), è una tecnica semplice e non invasiva

che, basandosi sulla morfologia della curva flusso-volume, consente di stabilire la localizzazione di un'eventuale ostruzione bronchiale e di fare quindi diagnosi differenziale tra patologie delle basse e delle alte vie aeree, intratoraciche o extratoraciche (1, 2, 6, 7). Tale metodica è molto utile nel follow-up del respiro sibilante acuto (8) e ricorrente (9), in quanto uno degli indici più considerati, il rapporto tra il tempo per il raggiungimento del picco espiratorio e il tempo espiratorio totale (t_{PEF}/t_E), risulta significativamente basso (9, 10) in questi pazienti e si correla bene con il volume espiratorio forzato in 1 secondo (VEMS), la costante di tempo respiratorio (T_{rs}) e la capacità funzionale residua (CFR) in bambini collaboranti con ostruzione bronchiale (11). Il fenomeno si verifica anche nei piccoli pazienti con bronchiolite nel primo anno di vita (10). Carlsen et al. hanno riscontrato un t_{PEF}/t_E basso alla nascita, che si mantiene tale anche a 2 anni di vita (12). Una funzionalità ridotta nel neonato o nel lattante è correlata con il successivo sviluppo di *wheezing* e/o asma bronchiale entro i primi 2 anni di vita (13). Broughton et al. (8) hanno rilevato ad 1 anno di vita una correlazione positiva tra t_{PEF}/t_E basso, riduzione della CFR e delle resistenze respiratorie specifiche (sR_{aw}) elevate nei bambini con respiro sibilante nati pretermine. Dezateux ha riscontrato una significativa, seppur debole, correlazione tra t_{PEF}/t_E e conduttanza specifica delle vie aeree (sG_{aw}) in lattanti di circa 3 mesi, indipendentemente dalla preesistenza o meno di respiro sibilante (14). Anche Yuksel et al. hanno rilevato t_{PEF}/t_E e sG_{aw} bassi e resistenze elevate nei neonati che, entro il primo anno di vita, hanno poi presentato respiro sibilante con o senza tosse, con un valore predittivo del t_{PEF}/t_E del 41% (15). Resistenze elevate, riduzione della compliance respiratoria, del t_{PEF}/t_E e della CFR nel primo mese di vita, associati alla familiarità per asma, sono, secondo Young et al. indicatori predittivi per respiro sibilante nei primi 2 anni di vita (16). In conclusione, possiamo affermare che i TBFVL rappresentano un'indagine semplice e riproducibile, importante sia per la ricerca che per l'oggettiva misurazione della risposta ai farmaci nei bambini con respiro sibilante. Tuttavia, gli studi attualmente disponibili riguardano prevalentemente i lattanti e non esistono al momento valori di riferimento per l'età prescolare. Queste considerazioni limitano fortemente l'impiego dei TBFVL nella pratica clinica in

età prescolare. Infine, non esistono evidenze dimostrate che il loro uso modifichi la gestione del respiro sibilante in età prescolare.

Diluizione dei gas

Le tecniche di diluizione dei gas, o *Multiple Breath inert gas Washout* (MBW), sono particolarmente indicate in età prescolare perché non richiedono grande collaborazione ed è sufficiente che il bambino respiri a volume corrente (1, 2, 17). Per eseguire queste tecniche si utilizzano gas inerti perché non partecipano agli scambi gassosi ed hanno una bassa solubilità ematica e tissutale. La tecnica usata nella prima descrizione era il washout dell'ossido nitrico usando ossigeno al 100% (18). In anni recenti sono stati introdotti altri gas inerti non residenti (elio, esafluoruro di zolfo, argon) e sono stati riportati i valori di riferimento per la capacità funzionale residua usando il metodo della diluizione dell'elio in bambini in età prescolare (19). Attualmente non vi sono studi che confrontano i diversi metodi, gas ed apparecchiature.

Con le tecniche di diluizione dei gas è possibile misurare la CFR e la disomogeneità della ventilazione, la quale riflette una patologia delle vie aeree periferiche. Per valutare la disomogeneità della ventilazione si utilizza l'indice di *clearance* polmonare (LCI) che corrisponde al volume totale di gas espirato, da cui viene sottratto lo spazio morto della maschera, diviso per il valore della CFR del soggetto. Il valore dell'LCI è tanto più elevato quanto più è disomogenea la distribuzione della ventilazione, riflettendo un'ostruzione periferica diffusa o parziale delle vie aeree (1, 2).

In bambini in età scolare affetti da fibrosi cistica è stato osservato un valore elevato dell'LCI in un alto numero di soggetti che presentavano una spirometria normale (20). Aurora et al. (21) hanno confermato anche in età prescolare che la tecnica del MBW è più sensibile della spirometria e delle resistenze nel valutare un'alterazione iniziale delle vie aeree periferiche in soggetti con fibrosi cistica.

In conclusione, la diluizione dei gas è una metodologia molto promettente che può fornire informazioni utili nei bambini con *wheezing* in età prescolare, ma attualmente, per la scarsità degli studi esistenti e per la complessità della metodica, questa tecnica rimane confinata in centri specializzati prevalentemente per scopi di ricerca.

Tecnica dell'interruzione

La misurazione della resistenza con la tecnica dell'interruzione (R_{int}) è basata sull'assunto che durante l'interruzione improvvisa e transitoria del flusso a volume corrente la pressione alveolare e la pressione alla bocca (P_{mo}) si equilibrano in pochi millisecondi, permettendo di calcolare la pressione alveolare misurando P_{mo} durante l'interruzione. Il rapporto tra la variazione della P_{mo} e il flusso misurato immediatamente prima dell'interruzione dà la resistenza (1, 2). Le misurazioni vengono eseguite sostenendo le guance e l'area sottomandibolare del bambino per ridurre la *compliance* delle vie aeree superiori (1, 2) (Figura 1).

Diversi studi hanno riportato una buona ripetibilità della R_{int} a breve termine (22-25) e a medio-lungo termine (23-26) ed una sostanziale concordanza con altre tecniche di funzionalità polmonare (27, 28). Inoltre, diversi valori di riferimento sono stati pubblicati per la tecnica dell'interruzione in bambini in età prescolare (23, 26, 29-32), facilitando le applicazioni cliniche di questa tecnica. La fattibilità, quando riportata, è tra il 79% e il 98% (23, 26, 29, 31, 32). Gli studi che hanno valutato le variazioni della R_{int} in risposta alla terapia con broncodilatatori hanno mostrato che la tecnica dell'interruzione è capace di misurare l'ampiezza della variazione di calibro delle vie aeree dopo inalazione di broncodilatatori in bambini in età prescolare (33-37). Uno studio in cui sono stati misurati i valori della R_{int} per cercare di distinguere bambini in età prescolare con respiro sibilante ricorrente da quelli con tosse ricorrente e soggetti sani ha mostrato che i valori della R_{int} erano significativamente più elevati nei bambini con respiro sibilante, mentre i bambini con tosse ricorrente non differivano significativamente dai sani (37). La tecnica dell'interruzione è stata anche utilizzata in bambini in età prescolare con fibrosi cistica (38). In conclusione, la buona ripetibilità e fattibilità della valutazione della R_{int} , così come il suo sostanziale accordo con altre valutazioni di funzionalità polmonare, fanno della tecnica dell'interruzione un utile mezzo per valutare la funzione polmonare in età prescolare sia nella ricerca che nella pratica clinica (39).

Tecnica delle oscillazioni forzate

La oscillometria forzata (FOT) e l'oscillometria ad impulsi (IOS) sono due metodiche molto simili tra loro, adatte alla misurazione delle resistenze



Figura 1 Esecuzione della tecnica dell'interruzione in una bambina di 3 anni.

respiratorie e differenti solo per la modalità dell'impulso sonoro. È indiscussa la facilità a praticarle, con una percentuale di successo in Pronto Soccorso che va dal 20% nei bambini di 3 anni a più dell'80% in quelli di 5 anni (40), mentre in condizioni di laboratorio ospedaliero sono state ottenute percentuali dall'80% al 100% in età prescolare (36). Pochi e contrastanti sono i dati relativi all'uso nella fibrosi cistica (41). Anomalie della FOT sono state descritte nei bambini con storia di malattia polmonare cronica da prematurità (42) o di bronchiolite (43).

La variabilità intratest in età prescolare è stata riportata essere tra il 6% e l'11% per la resistenza e 16% e 17% per la reattanza (44). Simile è anche la variabilità da giorno a giorno e da settimana a settimana (45). Negli studi sui valori di riferimento (44, 46-49) vi è una buona concordanza tra i valori riportati. Inoltre, l'oscillometria è stata una delle prime tecniche utilizzate per valutare una reazione positiva alle prove di stimolazione bronchiale in età prescolare (50, 51).

In conclusione, anche la tecnica delle oscillazioni forzate è in grado di individuare le variazioni di calibro delle vie aeree in maniera ripetibile e fattibile, proponendosi quindi come uno strumento utile per la valutazione della funzionalità polmonare in età prescolare.

Spirometria

La scarsa cooperazione del bambino in età prescolare costituisce un fattore limitante per la spirometria e la sua interpretazione clinica. Sono state raccolte informazioni consultando archivi di revisione sistematica, Linee Guida internazionali e documenti scientifici di Società scientifiche internazionali (2, 52-60). In età prescolare, nonostante lo sforzo di standardizzazione della spirometria come test di funzionalità polmonare nel bambino normale (55, 56) e in bambini con patologia polmonare cronica (57), la difficoltà di cooperazione per ottenere misure oggettive di funzione complica la diagnosi di asma. Infatti è difficile ottenere test riproducibili con i bambini di età <6 anni; in particolare, in quelli di età <3 anni, la spirometria può non fornire dati clinicamente utili (58). Alcuni studi in questa fascia di età riferiscono un range di praticabilità della spirometria tra il 47% e il 92% (2, 59), ulteriormente migliorabile con l'ausilio di programmi di incentivazione (60). Dalla revisione della letteratura emerge che vi sono risultati contraddittori sulla risposta al broncodilatatore in dose singola o multipla (61). I risultati complessivi supportano la difficoltà di utilizzare questo parametro tra i criteri per la diagnosi di asma in età prescolare, evidenziando che la spirometria con test al broncodilatatore non è raccomandata come test di conferma della diagnosi nel bambino piccolo (62). Alcuni studi clinici di lunga durata in bambini di età prescolare sulla progressione di asma, hanno valutato l'efficacia di interventi farmacologici preventivi con steroidi inalatori (ICS) utilizzando la determinazione del VEMS come *proxy* dell'*outcome* primario della crescita polmonare (53, 54). I risultati di follow-up del VEMS (espresso come percentuale del valore predetto) hanno confermato che l'uso preventivo degli ICS in età prescolare, allo scopo di modificare la storia naturale della malattia, non previene il declino della funzione polmonare (52). In conclusione, in età prescolare la spirometria è fattibile nei centri con esperienza nell'effettuare questa indagine nei bambini. Tuttavia i criteri di accettabilità della spirometria nell'adulto non possono essere applicati in questa fascia di età. L'utilità della spirometria in età prescolare nella pratica clinica non è ancora stata stabilita (63).

Pletismografia corporea

La misura delle resistenze specifiche delle vie aeree (sR_{aw}) con metodo pletismografico è stata adattata già dal 1989 per lo studio nei bambini dai

2 anni di età (64, 65). Nel metodo originale di DuBois (66) le resistenze delle vie aeree (R_{aw}) sono calcolate dividendo le sR_{aw} per il volume gassoso intratoracico (VGI). Nel primo passaggio (*step*) vengono calcolate le sR_{aw} , respirando a volume corrente in un pneumotacografo, nel secondo *step* il VGI. Questa misurazione prevede una respirazione contro uno *shutter* che determina una resistenza nota. È ovviamente un metodo complicato e poco confortevole per i bambini. Questo problema è stato risolto attraverso una manipolazione algebrica delle formule che omette il secondo *step* e che facilita la procedura anche in bambini piccoli (67, 68).

Per quanto riguarda i parametri di riferimento, uno studio relativamente recente che ha valutato le sR_{aw} in bambini prescolari sani segnala un range di normalità tra 0,9 e 1,7 kPa/s (32). La misura delle resistenze con questo metodo è accettata e completata in circa il 70% dei bambini di 3 anni (69). Sono disponibili metodi semplificati per l'esecuzione di tale tecnica nei bambini di età prescolare (70). Per quanto riguarda le applicazioni cliniche è stato dimostrato che le sR_{aw} hanno un elevato potere discriminante, rispetto alle R_{aw} , tra asmatici e non asmatici. Le sR_{aw} erano significativamente più elevate in bambini di 3 anni che avevano avuto respiro sibilante almeno una volta rispetto a quelli che non avevano mai fischiato (69). Hanno anche un ruolo significativo nei test di provocazione bronchiale in bambini piccoli. Il 68% degli asmatici, rispetto al 7% dei non asmatici, mostrava le sR_{aw} elevate dopo test di stimolo con aria fredda (71). Sono stati condotti anche studi in pazienti con fibrosi cistica che hanno evidenziato l'utilità dell'uso delle sR_{aw} anche nel follow-up (72). In conclusione l'utilizzo di questa tecnica può essere di aiuto nello studio dei bambini piccoli. Il costo elevato degli strumenti, incluso lo spazio dove collocarli, la notevole perizia ed il tempo che sono necessari da parte dell'operatore per ottenere un test attendibile ne fanno una metodica limitata a centri di elevato livello con prevalente propensione alla ricerca.

Test di provocazione bronchiale

Per i test di provocazione bronchiale (TPB) in età prescolare sono disponibili prevalentemente studi di coorte, talvolta inseriti in più ampi studi multicentrici, e le recenti raccomandazioni del American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) (2). Molte delle tecniche disponibili per

la misurazione della funzionalità polmonare in età prescolare (R_{int} , FOT, sR_{aw}) sono state utilizzate con successo per dimostrare una risposta ai test di provocazione bronchiale (2, 65, 71, 73, 74). Un incremento delle resistenze inferiore al 35%-40% è considerato negativo, ma la soglia patologica per questo parametro dipende dalla variabilità a breve termine nei singoli laboratori (2). In caso sia usato il parametro della pressione transcutanea di O_2 (P_{tcO_2}), per determinare la broncostrizione, il protocollo del TPB deve prevedere la cessazione se la P_{tcO_2} si riduce più del 20% rispetto alla base (2). La saturazione di O_2 (SpO_2) non è indicata come unico punto di riferimento, ma può essere utilmente usata in associazione con il metodo ascoltatorio o con la determinazione delle resistenze respiratorie (2). Il test maggiormente studiato è stato quello alla metacolina, ma recentemente si sono aggiunte esperienze sul test con aria fredda (71) e quello con adenosina 5'-monofosfato (AMP) (75).

Conclusioni

Le evidenze sull'utilità clinica della misurazione della funzionalità polmonare scarseggiano non solo per l'età prescolare, ma anche per il bambino più grande e per l'adulto. Inoltre non esistono al momento studi che supportino l'utilità dei test funzionali per distinguere i vari fenotipi di respiro sibilante nel bambino piccolo. Tuttavia, molti sono gli studi che evidenziano la capacità delle tecniche di funzionalità polmonare in età prescolare di individuare la presenza di ostruzione bronchiale e di evidenziare le variazioni di calibro delle vie aeree in risposta a stimoli farmacologici. Queste tecniche si sono dimostrate essere degli strumenti potenzialmente utili per la gestione del bambino in età prescolare con patologia polmonare ostruttiva.

L'inflammation delle vie aeree

Angelo Barbato¹, Alessandro Bodini², Luigia Brunetti³, Silvia Carraro¹, Fabio Cardinale³, Fabio Decimo⁴, Maria S. Loffredo³, Eva Michelin¹, Giorgio Piacentini², Adriana Rocco⁴, Deborah Snijders¹, Thea Tagliaferro¹

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; ²Clinica Pediatrica, Università di Verona; ³Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di

Bari; ⁴Servizio Autonomo Asma e Fisiopatologia Respiratoria Infantile "Maurizio Miraglia del Giudice", Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli

e-mail: giorgio.piacentini@univ.it

La necessità di approfondire gli aspetti eziopatogenetici relativi ai diversi fenotipi di respiro sibilante nel bambino in età prescolare ha portato allo sviluppo di metodiche scarsamente invasive in grado di fornire indicazioni sullo stato di infiammazione delle vie aeree. Tali metodiche si sono affiancate negli ultimi anni alle tecniche di riferimento già da tempo impiegate nello studio della risposta infiammatoria delle vie aeree inferiori, in particolare broncoscopia e lavaggio broncoalveolare.

Ossido nitrico (NO) esalato

Tecnica on-line.

La tecnica on-line, secondo le indicazioni delle Linee Guida ERS/ATS (76-79), si avvale di apparecchi in grado di analizzare in tempo reale la quantità di NO nell'aria esalata e di calcolare il valore corrispondente alla fase finale dell'espirato che viene considerato come valore di riferimento del livello di NO esalato. Nel bambino collaborante è prevista un'inalazione fino al raggiungimento della capacità polmonare totale seguita da un'esalazione a flusso costante (50 ml/s) contro una pressione positiva compresa tra 5 e 20 cm H_2O . Per l'età prescolare si può usufruire di dispositivi audiovisivi che facilitano il raggiungimento della capacità totale polmonare e il controllo del flusso.

Una tecnica alternativa da applicare nei pazienti più piccoli e poco collaboranti è la misurazione durante un respiro spontaneo, mentre il flusso esalato è controllato modificando le resistenze all'esalazione manualmente o mediante un sistema di controllo automatico. In questo caso, il bambino respira lentamente e regolarmente in una mascherina connessa ad una valvola a due uscite. Attraverso una di queste, viene continuamente immessa aria priva di NO. La misurazione dell'NO durante il respiro spontaneo può portare ad una notevole variabilità di risultati data l'impossibilità di stabilire il volume polmonare durante il quale si misura il flusso.

Tecnica off-line.

Il sistema *off-line* trova la sua applicazione soprattutto negli studi epidemiologici e nel monitoraggio domiciliare dell'asma (78, 80, 81) oltre che nel bambino non collaborante (82) per il quale tale metodica risulta di più facile applicazione (82-84). In particolare, nel bambino piccolo si tende ad usare il metodo di raccolta a volume corrente (*Figura 2*) (82).

L'aria esalata viene raccolta mediante una maschera facciale (Hans Rudolph, Inc. Kansas City, MO, USA) (82, 85), che permette di separare il naso dalla bocca e, di conseguenza, anche i relativi flussi d'aria (*Figura 3*). Questo tipo di maschera, collegata ad un sistema a due vie, permette di inspirare aria priva di NO e di espirare, a volume corrente, in un sistema di raccolta confluyente in un serbatoio con opportune caratteristiche. La

maschera facciale può essere dotata (86) o meno (85) di una valvola espiratoria nel settore nasale (86); la presenza della suddetta valvola sembrerebbe essere preferibile in termini di riproducibilità del test (86), riducendo possibili contaminazioni di origine nasale nei confronti dei valori di eNO derivante dalle vie respiratorie più distali (86). L'intero sistema deve avere un ridotto spazio morto, anche per contenere i tempi di raccolta del campione, che saranno in funzione del riempimento del serbatoio o del completamento di almeno 5 atti respiratori (78).

Un'alternativa è rappresentata dal metodo *off-line* a respiro singolo (*Figura 4*). In maniera analoga alla metodica *on-line*, il bambino inala fino a capacità polmonare totale (CPT) e quindi compie un'espirazione a flusso costante attraverso un sistema di tubi di materiale inerte (Teflon) (78, 87) che convoglia

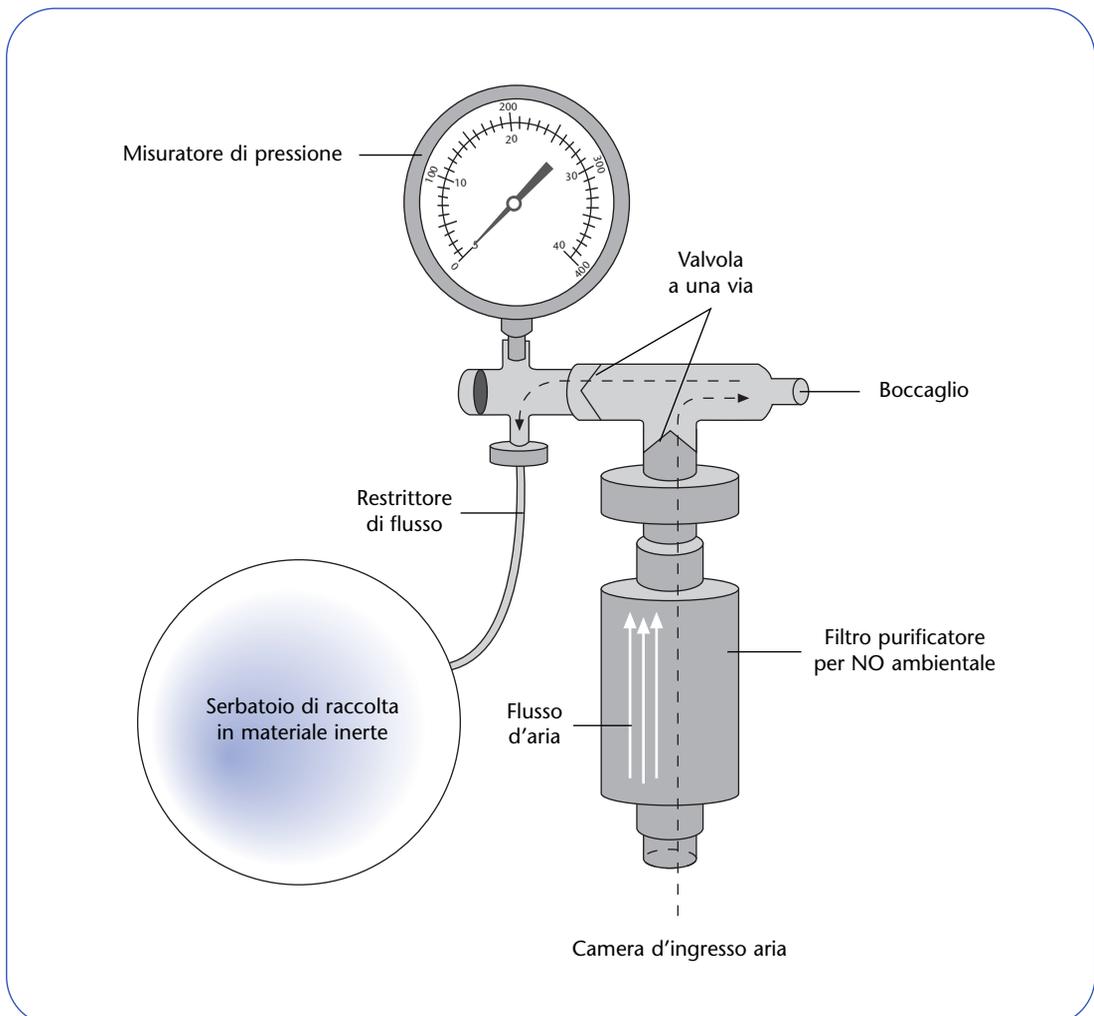


Figura 2 Dispositivo per la raccolta dell'aria esalata con metodica off-line con single breath e con tidal-breathing (2).

l'aria in un serbatoio in materiale idoneo, inerte all'NO (Mylar o Tedlar) (88). Il flusso espiratorio, come per la metodica *on-line*, deve essere mantenuto costante a 50 mL/sec (78, 89) mediante un restrittore dinamico che facilita l'esecuzione della prova rendendola possibile anche ai bambini in età prescolare (83). La pressione alla bocca viene monitorizzata utilizzando un manometro. È di particolare importanza che il bambino respiri aria ambientale non contaminata da NO che, se presente in elevate concentrazioni (84, 90), potrebbe falsare i risultati del test. I campioni raccolti con entrambe le varianti della tecnica *off-line* potranno essere valutati entro 24 ore (91), meglio se entro 9 ore (92), relativamente alla concentrazione di NO mediante l'impiego di un normale analizzatore a chemiluminescenza. Nell'interpretazione dei risultati si deve considerare che i valori ottenuti con i metodi "off-line" non sono direttamente confrontabili a quelli delle tecniche *on-line*.

L'NO esalato nella pratica clinica

La frazione di monossido di azoto esalata, nota con la sigla FeNO (Fraction of Exhaled Nitric Oxide), può rappresentare un complemento alla spirometria nella diagnosi di asma (89, 93-96) consentendo di distinguere questa patologia da altre, come la fibrosi cistica (FC), la discinesia ciliare primitiva (DCP) o la broncodisplasia, che presentano le FeNO normali o ridotte (97-101). Malmberg et al. hanno dimostrato in bambini di età 3,8-7,5 anni la superiorità diagnostica della FeNO rispetto ai parametri funzionali respiratori (Rrs:

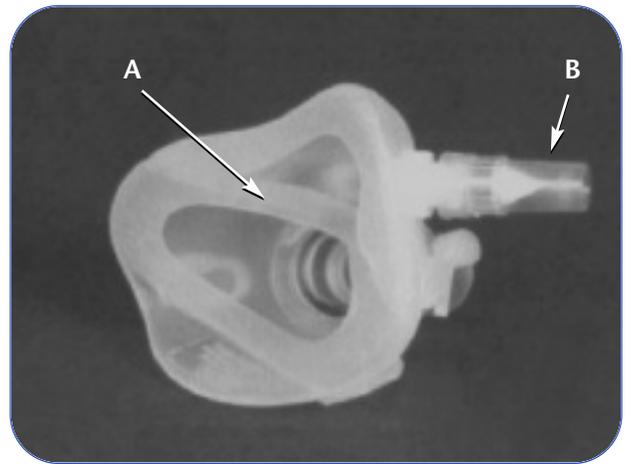


Figura 3 Mascherina facciale (di Hans Rudolph, Inc. Kansas City, MO, USA) (17, 18), per la raccolta dell'aria esalata con metodica *off-line* a tidal-breathing. A, sigillo divisorio tra settore nasale e buccale; B, valvola espiratoria settore nasale.

resistenza; Xrs: reattanza) e al test di broncodilatazione, con una sensibilità e una specificità per la FeNO, adoperando un *cut-off* di 9,7 p.p.b., rispettivamente dell'86% e 92% (101). Avital et al. hanno evidenziato che in bambini di età 2-7 anni diversi livelli di ossido NO esalato sono in grado di discriminare tra bambini asmatici e non asmatici (96). Più recentemente, il gruppo di De Jongste ha riportato in un gruppo di bambini di età inferiore ai 2 anni valori della FeNO significativamente differenti nel caso di *wheezing* ricorrente rispetto a controlli sani e bambini con FC o broncodisplasia di pari età (102). In particolare i lattanti con *wheezing* atopico presentavano livelli della FeNO superiori rispetto a quelli con *wheezing* non atopico.

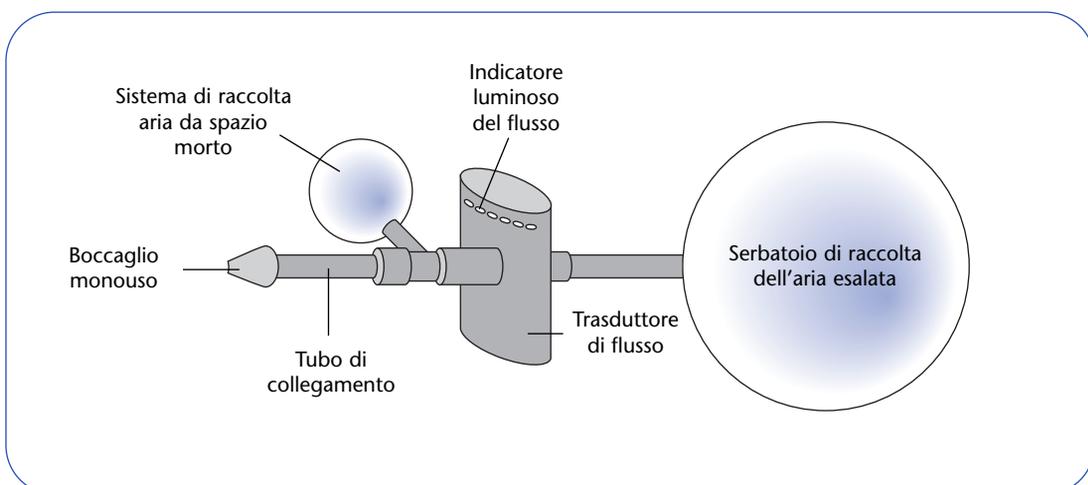


Figura 4 Dispositivo per la raccolta dell'aria esalata con metodica *off-line* a single breath che prevede l'eliminazione dello spazio morto espiratorio (2).

L'impiego del NO esalato in età prescolare appare di particolare interesse, in quanto un valore elevato (suggestivo di flogosi eosinofila) potrebbe contribuire a collocare un bambino con respiro sibilante nel fenotipo con caratteristiche sovrapponibili all'asma bronchiale (103, 104) e di iniziare un trattamento adeguato.

Inoltre, la possibilità di disporre di un "inflammometro" impiegabile nella pratica clinica potrebbe avere un ruolo, oltre che nella diagnosi, anche nel monitoraggio della terapia, in quanto i livelli più elevati di NO esalato normalmente misurabili nei soggetti asmatici rispetto ai sani (105-107) si riducono prontamente dopo trattamento con farmaci antinfiammatori (108, 109).

Purtroppo, al momento permangono importanti limiti nell'utilizzo clinico della metodica *on-line* nel bambino in età prescolare, per la difficoltà di ottenere in questa fascia di età una collaborazione sufficiente e un flusso respiratorio costante.

La misurazione dell'NO con metodo *tidal breathing* a flusso non controllato risente maggiormente di limiti di riproducibilità della metodica (78) rispetto alla metodica *on-line* che, in qualche studio, è stata impiegata anche nel bambino in età prescolare e nel lattante. In questi studi sono state impiegate metodiche che mantenevano il flusso espiratorio costante mediante restrittori dinamici, con tecniche a respiro singolo (110, 111) o a volume corrente spontaneo (112), ovvero utilizzando la compressione rapida toraco-addominale (*squeeze*) (113, 114). Tuttavia, le metodiche *on-line*, per le difficoltà tecniche ad esse correlate, attualmente trovano utilizzo per lo più in ambiti di ricerca e, comunque, gli studi pubblicati nel bambino piccolo sono poco numerosi. Tra questi, lo studio di Baraldi et al. ha misurato l'NO con metodica *off-line tidal-breathing* in bambini con *wheezing* di età media 20 mesi, osservando un aumento dei livelli di NO nei pazienti con broncoostruzione ricorrente rispetto ad un gruppo di sani o con *wheezing* di recente esordio, ed una diminuzione degli stessi dopo terapia con corticosteroidi (115). Gli stessi autori, con una metodica *on-line* modificata in modo da consentire all'operatore di aggiustare il flusso respiratorio del paziente, hanno riportato in bambini con *wheezing* ricorrente, di cui una parte in età prescolare, livelli di NO più elevati rispetto ad una popolazione di controllo (110). Buchvald et al. hanno riportato la possibilità di misurare l'NO esalato durante respiro a volume corrente spontaneo con

un flusso costante (40-60 mL/sec) già a partire dall'età di 24 mesi, grazie all'impiego di una resistenza respiratoria controllata dall'operatore (112). Nello stesso lavoro si registravano valori più elevati di NO esalato nei bambini con *wheezing* ricorrente e con *wheezing* episodico rispetto ai controlli e un aumento dell'NO nel primo gruppo dopo sospensione della terapia con budesonide. Wildhaber et al. mediante la tecnica della compressione rapida toracica rilevavano ancora una volta un aumento significativo dell'NO esalato nei pazienti con broncoostruzione ricorrente e quelli con storia di asma nei genitori (113).

Recentemente, con la metodica *on-line tidal-breathing*, un'elevazione della FeNO, associata ad un aumentato rischio di sintomi respiratori, è stata osservata già in neonati di madri atopiche, in particolare nei figli di madri fumatrici (116).

La misurazione della FeNO non è stata ancora standardizzata per bambini non cooperanti al di sotto dei 5 anni di vita. Non esistono al momento attuale studi che riportino indicazioni sul potenziale impiego di questo marcatore e che ne supportino l'utilità nella gestione della terapia del bambino con *wheezing* in età prescolare.

Condensato dell'aria esalata

Il condensato dell'aria esalata (EBC) si ottiene condensando l'aria espirata per raffreddamento, raccogliendo così un campione che si ritiene abbia una composizione che rispecchia quella del liquido di superficie delle vie aeree (117, 118). Relativamente all'età pediatrica sono stati pubblicati vari studi, nei quali l'EBC è stato utilizzato per dosare diversi biomarcatori (117) ed indagare diverse patologie respiratorie quali l'asma (119) e la fibrosi cistica (120).

La raccolta dell'EBC, codificata in un documento congiunto (ERS/ATS) pubblicato nel 2005 (121), è molto semplice, viene effettuata durante la respirazione a volume corrente e può essere eseguita anche nei bambini dall'età di 4 anni (122). Il tempo di raccolta deve essere abbastanza lungo da garantire un volume adeguato di condensato, che è strettamente dipendente dal volume totale di aria esalata (123).

Per utilizzare l'EBC anche nei bambini più piccoli e nei lattanti sono state proposte delle modalità alternative di raccolta. Griesse et al. (124) hanno proposto un apparecchio che aspira l'aria

attraverso due cannule nasali. Questa metodica tuttavia ha un limite intrinseco in quanto l'aria esalata passando attraverso il naso può essere influenzata da eventuali processi infiammatori presenti a livello delle vie aeree superiori.

Moeller et al. (125) hanno sviluppato un condensatore formato da due siringhe collegate tra loro e avvolte con delle buste di ghiaccio secco. Una delle due siringhe è collegata ad una maschera facciale. Il posizionamento della maschera solo sopra al naso, tenendo chiusa la bocca del bambino, oppure sopra naso e bocca ma tappando il naso con la parte morbida della maschera, permette di raccogliere separatamente l'aria esalata dal naso o dalla bocca in bambini a partire dall'età di 1 mese (125).

Infine, Vogelberg et al. hanno adattato un condensatore disponibile in commercio utilizzando una maschera facciale connessa all'apparecchio mediante un adattatore creato in modo da ridurre lo spazio morto (125) e sono stati in grado di raccogliere il condensato in bambini di età compresa tra i 4 mesi e i 7 anni (126).

EBC e caratterizzazione del wheezing

È verosimile che a diversi fenotipi di *wheezing* (127) corrispondano diversi profili metabolico-infiammatori a carico delle vie aeree, nella definizione dei quali appare promettente il ruolo di una metodica non invasiva quale l'EBC.

In uno studio in bambini di età compresa tra i 4 mesi e i 7 anni si è visto che nel caso di soggetti con *wheezing* ricorrente ma asintomatici al momento della raccolta, il pH dell'EBC è significativamente ridotto rispetto ai controlli sani e paragonabile a quello riscontrato in bambini asmatici di età superiore ai 7 anni (126). Una stratificazione per età ha dimostrato che il pH è significativamente ridotto solo nei bambini di età superiore a 4 anni, probabilmente perché la maggior parte dei bambini di questo sottogruppo sono veri e propri asmatici con esordio precoce della loro malattia. Questo risultato sembra suggerire che, tra i bambini con *wheezing* ricorrente, quelli con asma ad esordio precoce potrebbero essere caratterizzati da un pH dell'EBC ridotto.

Accanto alla misurazione di specifici biomarcatori, un ruolo nella caratterizzazione dei diversi fenotipi di *wheezing* potrebbe essere svolto da nuovi approcci recentemente proposti per l'analisi dell'EBC. Alcuni Autori hanno applicato un

approccio proteomico utilizzando un sistema di *protein array* per testare il condensato dell'aria espirata con anticorpi diretti contro diverse chemochine e citochine (128). L'utilizzo di questo pannello di anticorpi permette di valutare contemporaneamente numerose citochine, chemochine e fattori di crescita consentendo di identificare il profilo di mediatori caratteristico di una specifica condizione patologica.

Ancora più ampia è la prospettiva offerta dall'analisi metabolomica del condensato dell'aria espirata ("respiromics") (129). Questa infatti prevede lo studio del campione di condensato mediante risonanza magnetica nucleare o spettrometria di massa, ottenendo degli spettri che poi vengono analizzati con opportuni strumenti statistici in grado di identificare i prodotti metabolici che caratterizzano la popolazione in studio distinguendola dalle altre (130).

Potenzialmente dunque queste nuove metodiche potrebbero aiutare nell'identificazione dei profili metabolici che accompagnano i diversi fenotipi di *wheezing* attualmente caratterizzati solo dal punto di vista clinico-epidemiologico.

Endoscopia, lavaggio broncoalveolare e biopsia endobronchiale

Le indicazioni alla fibrobroncoscopia sono ampiamente riportate in letteratura (131-135) e in particolare nell'asma essa viene indicata nel caso di pazienti con respiro sibilante che non risponde ad adeguata terapia, se persiste tosse cronica, se il bambino asmatico presenta atelettasie recidivanti o persistenti o presenta broncopolmoniti recidivanti.

Gli obiettivi della fibrobroncoscopia sono la valutazione del quadro morfologico delle vie aeree superiori e inferiori, ma anche lo studio della cellularità broncoalveolare del polmone mediante il lavaggio broncoalveolare (BAL). Infatti già il quadro morfologico ci può mostrare anomalie della parete bronchiale che possono mantenere l'infiammazione e quindi l'iperreattività bronchiale in bambini già asmatici. Inoltre il BAL ci permette di fare la coltura del fluido di derivazione broncoalveolare e lo studio della cellularità totale e frazionata e di mediatori liberati dalle cellule del polmone "profondo". In tal modo si possono evidenziare infezioni latenti come possibile causa di persistenza della sintomatologia anche in età prescolare nel bambino con broncospasmo (136).

In uno studio eseguito su una piccola popolazione di bambini asmatici si è evidenziato che quelli che avevano fatto terapia steroidea inalatoria fino al momento della procedura avevano un maggior numero dei neutrofili ed un più alto valore di mediatori liberati dai neutrofili nel BAL di quelli che non prendevano farmaci da almeno una settimana. Questo sottolinea come l'asma più grave, che richiede l'uso di steroidi per inalazione per il controllo dei sintomi, possa essere anche correlata con una persistente infiammazione del polmone mediata da neutrofili (137). Altro campo di studio importante è quello del rimodellamento delle vie aeree della mucosa bronchiale durante la flogosi cronica persistente del polmone del bambino asmatico (138-140). L'esecuzione durante la fibrobroncoscopia di biopsia della mucosa bronchiale con una tecnica molto semplice e non rischiosa può essere supportata dalla necessità di approfondire la comprensione dei meccanismi patogenetici della flogosi allergica e non allergica, in una fase precoce della vita dell'asmatico (141, 142). Tuttavia pochi sono gli studi disponibili e l'utilità clinica è stata dimostrata in pazienti con quadro clinico severo o inusuale (143). Ciò rende difficile fornire indicazioni valide per il ricorso a tali tecniche nella popolazione generale di bambini piccoli con respiro sibilante.

Conclusioni

Negli ultimi anni si sono rese disponibili metodiche che hanno permesso di approfondire le conoscenze relative alla risposta infiammatoria a livello delle vie aeree anche nel bambino piccolo. Le metodiche di valutazione dell'NO esalato e la determinazione dei mediatori solubili nell'EBC rappresentano delle tecniche a basso impatto di invasività sul piccolo paziente, ma richiedono una strumentazione relativamente sofisticata e, al momento, sono appannaggio di un numero ancora ridotto di centri. Le tecniche di endoscopia, oltre a richiedere una specifica attrezzatura e competenza da parte dell'operatore, per la loro invasività trovano applicazione pratica in un selezionato numero di pazienti con specifiche indicazioni.

Nel loro insieme, pertanto, le metodiche di valutazione della flogosi delle vie aeree nel bambino in età prescolare rappresentano una possibilità di approfondimento delle diverse patologie respiratorie, che in molti casi non sono di facile inquadramento e gestione clinica.

In particolare per le metodiche non invasive si può prevedere una maggior diffusione nei prossimi anni, anche in relazione alla semplificazione e maggior disponibilità della strumentazione necessaria.

Bibliografia

1. Lombardi E, Boccaccino A, Peroni D, et al. *Lo studio della funzionalità respiratoria in età prescolare*. *Pneumologia Pediatrica* 2006; 22: 16-32.
2. Beydon N, Davis S D, Lombardi E, et al. *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children*. *Am J Respir Crit Care* 2007; 175: 1304-1345.
3. Borrill Z, Houghton C, Sullivan PJ, Sestini P. *Retrospective analysis of evidence base for tests used in diagnosis and monitoring of disease in respiratory medicine*. *Brit Med J* 2003; 327: 1136-1138.
4. Nair SJ, Daigle KL, DeCuir P, et al. *The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children*. *J Pediatr* 2005; 147: 797-801.
5. Holt EW, Tan J, Hosgood HD. *The impact of spirometry on pediatric asthma diagnosis and treatment*. *J Asthma* 2006; 43: 489-493.
6. Lødrup Carlsen KC, Magnus P, Carlsen KH. *Lung function by tidal breathing in awake healthy newborn infants*. *Eur Respir J* 1994; 7: 1660-1668.
7. Filippone M, Narne S, Pettenazzo A, et al. *Functional approach to infants and young children with noisy breathing: validation of pneumotachography by blinded comparison with bronchoscopy*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1795-1800.
8. Broughton S, Thomas MR, Marston L, et al. *Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors*. *Arch Dis Child* 2007; 92: 776-780.

9. Lødrup Carlsen KC, Halvorsen R, Ahlstedt S, Carlsen KH. *Eosinophil cationic protein and tidal flow volume loops in children 0-2 years of age.* Eur Respir J 1995; 8: 1148-1154.
10. Totapally BR, Demerci C, Zureikat G, Nolan B. *Tidal breathing flow-volume loops in bronchiolitis in infancy: the effect of albuterol.* Crit Care 2002; 6: 160-165.
11. Morris MJ, Madgwick RG, Lane DJ. *Analysis of expiratory tidal flow patterns as a diagnostic tool in air-flow obstruction.* Eur Respir J 1998; 12: 1113-1117.
12. Håland G, Carlsen KH, Devulapalli CS, et al. *Lung function development in the first 2 yr of life is independent of allergic diseases by 2 yr.* Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 528-534.
13. Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakketeiq L. *Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life.* Pediatr Allergy Immunol 1999; 10: 89-95.
14. Dezateux CA, Stocks J, Dundas I, et al. *The relationship between tPTEF:tE and specific airway conductance in infancy.* Pediatr Pulmonol 1994; 18: 299-307.
15. Yuksel B, Greenough A, Giffin F, Nicolaidis KH. *Tidal breathing parameters in the first week of life and subsequent cough and wheeze.* Thorax 1996; 51: 815-818.
16. Young S, Arnott J, Le Souef PN, Landau LI. *Flow limitation during tidal expiration in symptom-free infants and the subsequent development of asthma.* J Pediatr 1994; 124: 681-688.
17. Gustafsson PM. *Inert gas washout in preschool children.* Paediatr Respir Rev 2005; 6: 239-245.
18. Lundin G. *Nitrogen elimination during oxygen breathing.* Acta Physiol Scand 1953; 30: 130-143.
19. Stocks J, Quanjer PH. *Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity.* ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1995; 8: 492-506.
20. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. *Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis.* Eur Respir J 2003; 22: 972-979.
21. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. *Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 249-256.
22. Bridge PD, Ranganathan S, McKenzie SA. *Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting.* Eur Respir J 1999; 13: 792-796.
23. Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, et al. *Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy pre school white children.* Thorax 2001; 56: 691-695.
24. Chan EY, Bridge PD, Dundas I, et al. *Repeatability of airway resistance measurements made using the interrupter technique.* Thorax 2003; 58: 344-347.
25. Beelen RMJ, Smit HA, van Strien RT, et al. *Short and long term variability of the interrupter technique under field and standardised conditions in 3-6 year old children.* Thorax 2003; 58: 761-764.
26. Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WCJ, de Jongste JC. *Interrupter resistance in preschool children. Measurement characteristics and reference values.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1350-1355.
27. Bridge PD, Lee H, Silverman M. *A portable device based on the interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren.* Eur Respir J 1996; 9: 1368-1373.
28. Black J, Baxter-Jones AD, Gordon J, et al. *Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique and tidal flow by inductance plethysmography.* Pediatr Pulmonol 2004; 37: 548-553.
29. Beydon N, Amsellem F, Bellet M, et al. *Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1388-1394.
30. McKenzie SA, Chan E, Dundas I, et al. *Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2-10 year olds of three ethnicities.* Arch Dis Child 2002; 87: 248-251.
31. Merkus PJFM, Arets HGM, Joosten T, et al. *Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age.* Eur Respir J 2002; 20: 907-911.

- 32.** Klug B, Bisgaard H. *Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years.* *Pediatr Pulmonol* 1998; 5: 322-331.
- 33.** Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. *Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children.* *Eur Respir J* 1996; 9: 1374-1380.
- 34.** Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, et al. *Bronchodilator response in 3-6.5 year old healthy and stable asthmatic children.* *Eur Respir J* 1998; 12: 438-443.
- 35.** Nielsen KG, Bisgaard H. *Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 554-559.
- 36.** Beydon N, Pin I, Matran M, et al. *Pulmonary function tests in preschool children with asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 640-644.
- 37.** McKenzie SA, Bridge PD, Healy MJR. *Airway resistance and atopy in pre-school children with wheeze and cough.* *Eur Respir J* 2000; 15: 833-888.
- 38.** Beydon N, Amsallem F, Bellet M, et al. *Pulmonary function tests in preschool children with cystic fibrosis.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1099-1104.
- 39.** Sly PD, Lombardi E. *Measurement of lung function in preschool children using the interrupter technique.* *Thorax* 2003; 58: 742-744.
- 40.** Ducharme F, Davis M. *Measurement of respiratory resistance in the emergency department.* *Chest* 1997; 111: 1519-1525.
- 41.** Brennan S, Hall GL, Horak F, et al. *Correlation of forced oscillation technique in preschool children with cystic fibrosis with pulmonary inflammation.* *Thorax* 2005; 60: 159-163.
- 42.** Duiverman EJ, Den Boer JA, Roorda RJ, et al. *Lung function and bronchial responsiveness measured by forced oscillometry after bronchopulmonary dysplasia.* *Arch Dis Child* 1988; 63: 727-732.
- 43.** Duiverman EJ, Neijens HJ, van Strik R, et al. *Lung function and bronchial responsiveness in children who had infantile bronchiolitis.* *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 38-44.
- 44.** Hall GL, Sly PD, Fukushima T, et al. *Respiratory function in healthy young children using forced oscillations.* *Thorax* 2007; 62: 521-526.
- 45.** Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. *The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments.* *Eur Respir J* 2003; 22: 1026-1041.
- 46.** Ducharme FM, Davis GM, Ducharme GR. *Pediatric reference values for respiratory resistance measured by forced oscillation.* *Chest* 1998; 113: 1322-1328.
- 47.** Hantos Z, Daróczy B, Gyurkovits K. *Total respiratory impedance in healthy children.* *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 91-98.
- 48.** Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, et al. *Bronchodilator response in 3-6.5 year old healthy and stable asthmatic children.* *Eur Respir J* 1998; 12: 438-443.
- 49.** Frei J, Jutla J, Kramer G, et al. *Impulse oscillometry. Reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age.* *Chest* 2005; 128: 1266-1273.
- 50.** Solyman L, Aronsson P-H, Engstrom I, et al. *Forced oscillation technique and maximal expiratory flows in bronchial provocation tests in children.* *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 486-495.
- 51.** Duiverman EJ, Neijens HJ, Affourtit M, et al. *Bronchial hyperreactivity measurements by the forced oscillation technique.* *Eur J Respir Dis* 1983; 128 (suppl): 415-416.
- 52.** Expert Panel Report 3. *Guidelines for Diagnosis and management of asthma.* Full Report 2007. NHLBI-NAEPP.
- 53.** 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.
- 54.** Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. *Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study.* *Lancet* 2006; 368: 754-762.
- 55.** Eigen H, Bieler H, Grant D, et al. *Spirometric pulmonary function in healthy preschool children.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 619-623.

- 56.** Zapletal A, Chalupova J. *Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age)*. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 200-207.
- 57.** Marostica PJC, Weist AD, Eigen H, et al. *Spirometry in 3-to 6-year-old children with cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 67-71.
- 58.** de Jongste JC, Baraldi E, Lombardi E. *Clinically relevant early functional and diagnostic markers of lung disease in children*. In: Frey U, Gerritsen J. "Respiratory Disease in Infants and Children". ERM Monograph 37. Philadelphia, Pa: Old City Publishing 2006. Nov: 120-141.
- 59.** Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, et al. *Feasibility of measuring lung function in preschool children*. *Thorax* 2002; 57: 1021-1027.
- 60.** Vilozni D, Barker M, Jellouschek H, et al. *An interactive computer-animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2200-2205.
- 61.** Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, et al. *Inhaled salbutamol for wheezy infants: a randomised controlled trial*. *Arch Dis Child* 2000; 82: 370-375.
- 62.** Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. *Short-acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age*. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 2: CD002873
- 63.** Klug B, Nielsen KG, Bisgaard H. *Observer variability of lung function measurements in 2-6 yr-old children*. *Eur Respir J* 2000; 16: 472-475.
- 64.** Bisgaard H, Nielsen KG. *Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children*. *Chest* 2005; 128: 355-362.
- 65.** Nielsen KG, Bisgaard H. *Cold air challenge and specific airway resistance in preschool children*. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 255-266.
- 66.** Dubois AB. *Airway resistance*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 345-346.
- 67.** Dab I, Alexander F. *A simplified approach to the measurement of specific airway resistance*. *Pediatr Res* 1976; 10: 998-999.
- 68.** Klug B, Bisgaard H. *Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult*. *Eur Respir J* 1997; 10: 1599-1605.
- 69.** Lowe L, Murray CS, Custovic A, et al. *Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study*. *Lancet* 2002; 359: 1904-1908.
- 70.** Haluszka J, Willim G, Cutrera R, et al. *A correction formula for computing specific airway resistance from a single-step measurement*. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 118-121.
- 71.** Nielsen KG, Bisgaard H. *Lung function response to cold air challenge in asthmatic and healthy children of 2-5 years of age*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1805-1809.
- 72.** Nielsen KG, Pressler T, Klug B, et al. *Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1209-1216.
- 73.** Kivastik J, Gibson AM, Primhak RA. *Methacholine challenge in pre-school children-which outcome measure?* *Respir Med* 2007; 101: 2555-2560.
- 74.** Hagemolen OfTen Have W, van den Berg NJ, van der Palen J, et al. *Validation of a single concentration methacholine inhalation provocation test (SCIPT) in children*. *J Asthma* 2005; 42: 419-423.
- 75.** Bakirtas A, Turktas I. *Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in preschool children with cough-variant and classic asthma*. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 973-999.
- 76.** Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. *Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations*. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1999; 10: 1683-1693.
- 77.** American Thoracic Society. *Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999*. *Am J Crit Care Med* 1999; 160: 2104-2117.
- 78.** ATS/ERS *Recommendations for Standardized Procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory Nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-930.
- 79.** ATS workshop proceedings. *Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate*. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 131-145.

- 80.** Barreto M, Villa MP, Martella S, et al. *Off-line exhaled nitric oxide measurements in children.* *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 159-167.
- 81.** Paredi P, Loukides S, Ward S, et al. *Exhalation flow and pressure controlled reservoir collection of exhaled nitric oxide for remote and delayed analysis.* *Thorax* 1998; 53: 775-779.
- 82.** Gabriele C, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, et al. *Methodological aspects of exhaled nitric oxide measurements in infants.* *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 36-41.
- 83.** Pijnenburg MW, Hofhuis W, Lissenberg ET, et al. *Exhaled nitric oxide measurements with dynamic flow restriction in children 4-18 years.* *Eur Respir J* 2002; 20: 919-924.
- 84.** Jöbdis Q, Schellekens SL, Kroesbergen A, et al. *Off-line sampling of exhaled air for nitric oxide measurement in children: methodological aspects.* *Eur Respir J* 2001; 17: 898-903.
- 85.** Franklin PJ, Turner SW, Mutch RC, Stick SM. *Measuring exhaled nitric oxide in infants during tidal breathing: Methodological issues.* *Pediatric Pulmonology* 2004; 37: 24-30.
- 86.** Daniel PF, Klug B, Valerius NH. *Measurement of exhaled nitric oxide in young children during tidal breathing through a facemask.* *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 248-253.
- 87.** Kharitonov SA, Barnes PJ. *Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation?* *Curr Opin Anesthesiol* 1996; 9: 542-548.
- 88.** Kimberly B, Nejadnik B, Giraud GD, Holden WE. *Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans.* *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 829-836.
- 89.** Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. *Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1597-1601.
- 90.** Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, et al. *Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients.* *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1140-1143.
- 91.** Paredi P, Loukides S, Ward S, et al. *Exhalation flow and pressure controlled reservoir collection of exhaled nitric oxide for remote and delayed analysis.* *Thorax* 1998; 53: 775-779.
- 92.** Bodini A, Pijnenburg MWH, Boner AL and de Jongste JC. *Exhaled nitric oxide in mylar balloons: influence of storage time, humidity and temperature.* *Mediators Inflamm* 2003; 12: 47-49.
- 93.** Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM, et al. *Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma.* *Chest* 2003; 123: 751-756.
- 94.** Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. *Diagnosing asthma. Comparison between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests.* *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 473-478.
- 95.** Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, et al. *Exhaled nitric oxide as a non-invasive assessment of chronic cough.* *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1810-1813.
- 96.** Avital A, Uwyedy K, Berkman N, et al. *Exhaled nitric oxide and asthma in young children.* *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 308-313.
- 97.** Grasemann H, Micheler E, Wallot M, Ratjen F. *Decreased concentration of exhaled nitric oxide (NO) in patients with cystic fibrosis.* *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 173-177.
- 98.** Karadag B, James AJ, Gültekin E, et al. *Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia.* *Eur Respir J* 1999; 13: 1402-1405.
- 99.** Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. *Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance.* *Thorax* 2002; 57: 586-589.
- 100.** Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. *Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation.* *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 68-72.
- 101.** Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpinen M. *Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma.* *Thorax* 2003; 58: 494-499.
- 102.** Gabriele C, Nieuwenhof EM, Van Der Wiel EC, et al. *Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life.* *Pediatric Res* 2006; 60: 461-465.
- 103.** Martinez FD. *Development of wheezing disorders and asthma in preschool children.* *Pediatrics* 2002; 109: 362-367.

- 104.** Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, et al. *Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms.* J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 705-709.
- 105.** Frank TL, Adises A, Pickering AC, et al. *Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1032-1036.
- 106.** Silvestri M, Sabatini F, Spallarossa D, et al. *Exhaled nitric oxide levels in non-allergic and allergic mono- or polysensitized children with asthma.* Thorax 2001; 56: 857-862.
- 107.** Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, et al. *Interrelationship among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children.* Clin Exp Allergy 2003; 33: 1506-1511.
- 108.** Pijnenburg MW, Bakker M, Hop WC, et al. *Titration of steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma. A randomized controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 831-836.
- 109.** Bisgaard H, Loland L, Anhoi J. *NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1227-1231.
- 110.** Baraldi E, Scollo M, Zaramella C, et al. *A simple flow-driven method for online measurement of exhaled NO starting at the age of 4 to 5 years.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1828-1832.
- 111.** Silkoff PE, Bates CA, Meiser JB, Bratton DL. *Single-breath exhaled nitric oxide in preschool children facilitated by a servo-controlled device maintaining constant flow.* Pediatr Pulmonol 2004; 37: 554-558.
- 112.** Buchvald F, Bisgaard H. *FeNO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from age of 2 yr.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 699-704.
- 113.** Wildhaber JH, Hall GL, Stick SM. *Measurement of exhaled nitric oxide with the single-breath technique and positive expiratory pressure in infants.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 74-78.
- 114.** Martinez T, Weist A, Williams T, et al. *Assessment of exhaled nitric oxide kinetics in healthy infants.* J Appl Physiol 2003; 94: 2384-2390.
- 115.** Baraldi E, Dario C, Ongaro R, et al. *Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1284-1288.
- 116.** Latzin P, Kuheni CE, Baldwin DN, et al. *Elevated exhaled nitric oxide in newborns of atopic mothers precedes respiratory symptoms.* Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 1292-1298.
- 117.** Hunt J. *Exhaled breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease.* J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 28-34.
- 118.** Kharitonov S, Barnes PJ. *Exhaled markers of pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1693-1722.
- 119.** Brunetti L, Francavilla R, Tesse R, et al. *Exhaled breath condensate pH measurement in children with asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis.* Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 422-427.
- 120.** Bodini A, D'Orazio C, Peroni D, et al. *Biomarkers of neutrophilic inflammation in exhaled air of cystic fibrosis children with bacterial airway infections.* Pediatr Pulmonol 2005; 40: 494-499.
- 121.** Horvath I, Barnes P, Hunt J. *ATS/ERS Task Force. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions.* Eur Respir J 2005; 26: 523-548.
- 122.** Baraldi E, Ghiro L, Piovani V, et al. *Safety and success of exhaled breath condensate collection in asthma.* Arch Dis Child 2003; 88: 358-360.
- 123.** Gessner C, Kuhn H, Seyfarth H-J, et al. *Factors influencing breath condensate volume.* Pneumologie 2000; 55: 414-419.
- 124.** Griese M, Latzin P, Beck J. *A noninvasive method to collect nasally exhaled air condensate in humans of all ages.* Eur J Clin Invest 2001; 31: 915-920.
- 125.** Moeller A, Franklin P, Hall G, et al. *Measuring exhaled breath condensate in infants.* Pediatr Pulmonol 2006; 41: 184-187.
- 126.** Vogelberg C, Würfel C, Knoetsch A, et al. *Exhaled breath condensate pH in infants and children with acute and recurrent wheezy bronchitis.* Pediatr Pulmonol 2007; 42: 1166-1172.

- 127.** Martinez F. *What have we learned from the Tucson Children's Respiratory study?* *Pediatr Resp Rev* 2002; 3: 193-197.
- 128.** Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, et al. *Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate: correlation with physiologic properties in asthmatic patients.* *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 84-90.
- 129.** Carraro S, Rezzi S, Raniero D, et al. *Metabonomics applied to exhaled breath condensate in childhood asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 986-990.
- 130.** Nicholson J, Lindon J, Holmes E. *'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data.* *Xenobiotica* 1999; 29: 1181-1189.
- 131.** Barbato A, Magaratto M, Crivellaro M, et al. *The use of pediatric bronchoscope, flexible and rigid, in 51 European Centers.* *Eur Respir J* 1997; 10: 1761-1766.
- 132.** *Guidelines for the elective use of conscious sedation, deep sedation and general anaesthesia in pediatric patients. Committee on drugs, section on anaesthesiology.* *Pediatrics* 1985; 76: 317-321.
- 133.** de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. *Bronchoalveolar lavage in children.* *Eur Respir J* 2000; 15: 217-231.
- 134.** Green CG, Eisenberger J, Leong A, et al. *Flexible endoscopy of the pediatric airway.* *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 233-235.
- 135.** Wood R. *Pitfalls in the use of flexible bronchoscope in pediatric patients.* *Chest* 1990; 97: 199-203.
- 136.** Snijders D, Cattarozzi A, Panizzolo C, et al. *Investigation of children with chronic nonspecific cough: any clinical benefit of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage?* *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 462-467.
- 137.** Barbato A, Panizzolo C, Gheno M, et al. *Bronchoalveolar lavage in asthmatic children: evidence of neutrophil activation in mild-to-moderate persistent asthma.* *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 73-77.
- 138.** Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. *Airway inflammation in childhood asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 798-803.
- 139.** Payne DN, Rogers AV, Adelothe E, et al. *Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 78-82.
- 140.** Saglani S, Payne DN, Zhu J, et al. *Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers.* *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 858-864.
- 141.** Jeffery P, Holgate S, Wenzel S. *Methods for the assessment of endobronchial biopsies in clinical research. Application to studies of pathogenesis and the effects of treatment.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1-17.
- 142.** Payne D, McKenzie SA, Stacey S, et al. *Safety and ethics of bronchoscopy and endobronchial biopsy in difficult asthma.* *Arch Dis Child* 2001; 84: 423-426.
- 143.** Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, et al. *Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit?* *Eur Respir J* 2006; 27: 29-35.

*Coordinamento**Eugenio Baraldi*

La terapia del respiro sibilante

Treatment of wheezing

Accettato per la pubblicazione il 2 settembre 2008.

Terapia e prevenzione farmacologica del respiro sibilante nel lattante e nel bambino in età prescolare

Eugenio Baraldi¹, Gea Bonetto¹, Michele Miraglia del Giudice², Luigi Terracciano³, Renato Cutrera⁴

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; ²Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli; ³Divisione di Pediatria, Ospedale "Melloni", Milano; ⁴Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Il respiro sibilante è una patologia con un'elevata incidenza in età prescolare e quasi il 50% dei bambini presenta almeno un episodio di *wheezing* prima di raggiungere i 6 anni di età. Tuttavia l'eterogeneità del quadro clinico, sia nell'andamento temporale che nei fattori scatenanti, rende difficile standardizzare un protocollo terapeutico per questa condizione. Mancano inoltre buoni livelli di evidenza sulla fisiopatologia di questa manifestazione clinica e sull'efficacia delle diverse opzioni terapeutiche, soprattutto per quanto riguarda misure di prevenzione e controllo a lungo termine (1, 2).

L'approccio terapeutico al *wheezing* comprende la terapia dell'episodio isolato, il controllo dei sintomi intercritici e la prevenzione della ricorrenza degli episodi qualora la frequenza e/o la gravità degli stessi siano tali da richiederlo (3-7).

Terapia della riacutizzazione

β_2 -agonisti a breve durata d'azione

I β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione sono, anche per il lattante ed il bambino in età prescolare, i farmaci di scelta per la terapia della fase acuta del broncospasmo (3-7). I recettori β_2 -adrenergici sono infatti presenti fin dalla nascita e appaiono svolgere le stesse funzioni che nelle età successive, sebbene sia noto che nei lattanti possono verificarsi anche risposte di tipo paradossale (8, 9). Trial clinici randomizzati controllati in bambini di età prescolare hanno dimostrato l'azione broncodilatatrice dei β_2 -agonisti, il loro effetto protettivo verso stimoli broncocostrittivi ed un miglioramento del quadro di broncospasmo dopo la somministrazione (10, 11). I β_2 -agonisti somministrati per via inalatoria sono generalmente ben tollerati ed effetti collaterali quali tremori, palpitazione ed agitazione possono essere presenti (12).

L'utilizzo di β_2 -agonisti per via orale è analogamente efficace, anche se con un tempo di latenza superiore; esso è gravato tuttavia da un maggior numero di effetti collaterali rispetto alla via inalatoria e non trova comunemente indicazione d'impiego (13). Anche la somministrazione per via endovenosa è gravata dalla possibile comparsa di effetti collaterali; ciononostante nell'accesso grave di broncospasmo acuto, qualora si renda necessaria una frequenza di inalazioni plurioraria, sembra poter offrire un'efficacia maggiore rispetto alla via inalatoria (14).

Ipratropio bromuro

Una revisione sistematica che ha valutato l'efficacia dell'ipratropio bromuro per via inalatoria nei bambini di età prescolare ha evidenziato alcuni benefici

nei pazienti che ricevevano ipratropio associato ai β_2 -agonisti rispetto a quelli che assumevano questi ultimi in monoterapia nelle riacutizzazioni importanti. La tollerabilità del farmaco è buona e non sono stati segnalati effetti collaterali legati alla sua somministrazione (15).

Corticosteroidi per via inalatoria

L'uso degli steroidi per via inalatoria nella fase acuta del broncospasmo nel bambino in età prescolare è controverso. Revisioni sistematiche hanno mostrato che elevati dosaggi di budesonide (1600-3200 $\mu\text{g}/\text{die}$) possono offrire qualche beneficio clinico nel *wheezing* in corso di infezione virale con una riduzione fino al 50% della necessità di usare steroidi per via sistemica, senza però una riduzione dell'ospedalizzazione né della durata dei sintomi (16).

Corticosteroidi per via sistemica

Un breve ciclo di terapia con steroidi per via sistemica è comunemente considerato dagli esperti efficace nel ridurre la gravità di un episodio di *wheezing* anche nel lattante e nel bambino di età prescolare, anche se non tutti gli studi sono concordi nel confermarlo.

Ad esempio, la prassi di consigliare ai genitori di iniziare la terapia steroidea per via orale, qualora notino segni di *distress* respiratorio in corso di broncospasmo, non ha mostrato efficacia in termini di riduzione di ricoveri ospedalieri, di visite mediche, *score* clinico e uso di broncodilatatori (17).

Nei pazienti ospedalizzati invece, i corticosteroidi per via orale si sono dimostrati efficaci consentendo una dimissione in tempi sette volte più rapidi ed un'incidenza di recidive cinque volte inferiore nei tre mesi successivi alla dimissione rispetto alla somministrazione di placebo. Analogamente, il loro impiego si è rivelato in grado di ridurre la severità del quadro nei casi di broncospasmo moderato-grave anche nei bambini di età prescolare non ospedalizzati (3, 4, 6, 7, 18, 19). Un breve ciclo di steroidi *per os* è quindi consigliato in caso di riacutizzazioni nei bambini con storia di broncospasmo in età prescolare (3, 7).

Strategie farmacologiche preventive e terapia di fondo

I potenziali benefici auspicabili da una terapia farmacologica di fondo sono quelli di ridurre la frequenza degli episodi di broncospasmo, di controllare

eventuali sintomi persistenti tra un episodio e l'altro e di garantire lo sviluppo ottimale della funzionalità polmonare.

Corticosteroidi per via inalatoria

L'uso dei corticosteroidi per via inalatoria (ICS) è stato valutato sia nei bambini che presentano episodi isolati di broncospasmo associati ad infezioni virali delle vie aeree, che in bambini con respiro sibilante scatenato da fattori multipli (infezioni respiratorie virali, esposizione ad allergeni, fumo di sigaretta, sforzo fisico) o che manifestano persistenza di sintomi riferibili a broncoostruzione tra un episodio e l'altro. L'utilizzo degli ICS nel *wheezing* ricorrente indotto da fattori scatenanti multipli ha consentito una riduzione dei sintomi, della frequenza di riacutizzazioni, dell'iperreattività bronchiale ed un miglioramento dei parametri di funzionalità polmonare nei bambini in età prescolare, in misura tuttavia minore rispetto all'età scolare ed adulta (3, 5-7). È presente comunque una grande variabilità di risposta interindividuale, sebbene sembri che il gruppo con fattori di rischio per lo sviluppo di asma in età scolare (dermatite atopica, rinite allergica, eosinofilia) abbia una probabilità maggiore di rispondere alla terapia, pur non essendo gli studi unanimemente concordi in questo senso (7, 19-22).

L'efficacia degli ICS come terapia di prevenzione nel *wheezing* ricorrente associato ad infezioni virali, qualora la frequenza o la gravità siano tali da suggerire un intervento preventivo, è invece molto più dubbia. Uno studio, condotto tuttavia su una popolazione di ridotta numerosità, che ha analizzato gli effetti di una profilassi con 400 $\mu\text{g}/\text{die}$ di budesonide non ha evidenziato riduzione né della frequenza né della gravità degli episodi di broncospasmo associato ad infezione (19, 23).

Gli ICS in età prescolare, sia nei bambini con respiro sibilante ricorrente associato ad infezioni virali che in quelli con respiro sibilante scatenato da fattori multipli, non hanno dimostrato invece alcuna efficacia nel modificare la storia naturale della malattia, ovvero nel ridurre il rischio di persistenza di *wheezing* in età scolare (22, 24, 25).

La relazione dose-effetto degli ICS in età prescolare è meno definita che nelle età successive. Da uno studio è emerso infatti un aumento della risposta legato all'aumento del dosaggio fino a 200 μg di fluticasone propionato/die, mentre studi condotti con dosi crescenti di budesonide

non hanno unanimemente dimostrato un aumento di risposta all'aumentare del dosaggio (26-28). Per quanto riguarda gli effetti collaterali, alcuni trial clinici hanno segnalato un rallentamento della velocità di crescita nei bambini di età prescolare in terapia con ICS (fluticasone propionato 200 µg/die), sebbene non tutte le evidenze siano concordi in tale senso (22, 29). Sono necessari studi a lungo termine per verificare l'impatto che questo eventuale rallentamento della crescita possa avere sulla statura adulta, dato che analoghi rallentamenti registrati in bambini più grandi non risultavano incidere sulla statura adulta finale (30). Una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è stata registrata solo in pazienti in terapia con dosaggi elevati (superiori a 400 µg/die di beclometasone-equivalente), mentre non sono stati riportati casi di cataratta, fratture o riduzione della densità ossea neanche in corso di terapie prolungate. L'uso abituale di distanziatori per la somministrazione della terapia steroidea rende inoltre rara la comparsa di effetti collaterali locali quali raucedine e mugugno (29).

In sintesi nei bambini in età prescolare con respiro sibilante ricorrente scatenato da fattori multipli e sintomi persistenti, la terapia con steroidi inalatori si è rivelata efficace, seppur in misura minore rispetto al bambino più grande (3-7, 19). La possibile complicità di un rallentamento della velocità di crescita giustifica in questa fascia d'età una maggior cautela nell'uso protratto degli ICS. Un approccio empirico seguito da molti esperti nei bambini con respiro sibilante ricorrente scatenato da fattori multipli è quello di prescrivere un *trial* di 3 mesi di terapia, da sospendere in caso di mancato successo, senza incrementare ulteriormente il dosaggio, ma procedendo eventualmente con approfondimenti diagnostici. Anche in caso di scomparsa del sintomo è indicato un tentativo di sospensione della terapia, per vedere se si sia verificata una risoluzione del *wheezing* che, come è noto, può avere carattere transitorio. Nel *wheezing* associato ad infezioni virali un *trial* con steroidi inalatori può essere giustificato qualora gli episodi siano molto frequenti o vi sia familiarità per asma (7).

Antileucotrieni

L'unico antagonista recettoriale dei cisteinil-leucotrieni autorizzato in età prescolare (dall'età di 6 mesi) è il montelukast ad un dosaggio giornaliero

di 4 mg. Tale farmaco è in grado di ridurre l'iperreattività bronchiale e di esercitare un effetto protettivo nei confronti della broncoostruzione indotta da stimoli fisici (iperventilazione con aria fredda e secca) (31).

Nel *wheezing* associato ad infezioni virali, uno studio ha mostrato come l'utilizzo quotidiano di montelukast abbia permesso di ridurre il numero delle riacutizzazioni, mentre l'analisi di un suo utilizzo intermittente, al primo manifestarsi dei sintomi di raffreddore, ha evidenziato una riduzione delle visite d'urgenza, sebbene non del tasso di ospedalizzazione, della durata dei sintomi e l'uso di broncodilatatori o steroidi per via sistemica (32, 33).

Nei bambini con *wheezing* indotto da fattori scatenanti multipli e sintomi persistenti, l'utilizzo del montelukast consente un miglior controllo dei sintomi ed una riduzione del numero di riacutizzazioni (34). Il suo impiego si è dimostrato quindi efficace sia nei bambini con *wheezing* legato alle infezioni virali che in quello scatenato da fattori multipli (6, 7). Non sono stati segnalati effetti collaterali rilevanti in seguito all'assunzione di montelukast in età prescolare; occasionalmente vengono riferiti cefalea, dolori addominali o *rash* cutanei (34).

Un recente studio ha confrontato l'efficacia del montelukast rispetto a quella degli steroidi per via inalatoria (fluticasone somministrato con nebulizzatore) in un numeroso gruppo di bambini di età 2-8 anni con asma lieve persistente. Non sono state trovate differenze fra i due gruppi per l'*end-point* primario che era, nell'ambito delle 52 settimane di studio, il tempo trascorso prima che vi fosse la necessità di dare farmaci antiasmatici aggiuntivi. Tuttavia il numero delle riacutizzazioni e la necessità di cicli di terapia steroidea per via sistemica era inferiore nel gruppo trattato con budesonide (35). Nei bambini in età prescolare con riacutizzazioni frequenti già in terapia di fondo con steroidi non ben controllati gli esperti consigliano di associare il montelukast prima di aumentare la dose di steroide (3, 5, 6).

β₂-stimolanti a lunga durata d'azione

Il formoterolo ed il salmeterolo hanno dimostrato di possedere azione broncodilatatrice e broncoprotettiva nei bambini di età prescolare (36, 37). Tuttavia mancano studi randomizzati

controllati sull'effetto della terapia inalatoria combinata di broncodilatatori e steroidi e dati sufficienti sul profilo di sicurezza di tali farmaci in questa fascia di età.

Altri farmaci

L'impiego di antistaminici per via orale non è attualmente raccomandato nei bambini di età prescolare con *wheezing*. Sebbene infatti emerga da una meta-analisi che l'utilizzo di ketotifene è leggermente superiore al placebo nel ridurre l'impiego di broncodilatatori, tuttavia l'interpretazione di tali conclusioni richiede cautela perché la maggior parte degli studi inclusi presentano limiti metodologici ed inoltre i dati positivi registrati negli studi condotti negli anni Ottanta non sono stati confermati in trial successivi (38). L'utilizzo profilattico di cetirizina non si è dimostrato in grado di prevenire la "marcia" da dermatite atopica ad asma in bambini, sebbene qualche effetto protettivo o ritardante sia stato evidenziato nel sottogruppo di bambini sensibilizzati ad inalanti (39).

Una meta-analisi che ha valutato l'impiego di ipratropio bromuro come terapia continuativa nei bambini con sintomi broncostruttivi persistenti non ha riscontrato evidenze sufficienti a consigliarne l'impiego (40).

Il disodio cromoglicato è l'unico cromone che sia stato studiato nei bambini di età prescolare e non sono stati segnalati effetti collaterali significativi in seguito alla sua assunzione. Tuttavia da una meta-analisi sono emersi dubbi sulla sua superiorità rispetto al placebo in questa fascia di età ed il suo impiego allo stato attuale non trova indicazione (41).

L'utilizzo della teofillina nel *wheezing* in età prescolare è stato valutato in pochi studi dalla casistica limitata. La sua efficacia sulla riduzione dei sintomi e della frequenza di riacutizzazioni appare limitata e, sebbene in questi trial non siano stati registrati effetti collaterali significativi, la maneggevolezza di questo principio attivo nella pratica clinica è limitata dalla stretta finestra terapeutica e dalle possibilità di interazioni farmacologiche (42).

Non sono disponibili dati sull'impiego dell'immunoterapia specifica e della vaccinazione antiinfluenzale nel lattante e nel bambino di età prescolare con *wheezing*.

Raccomandazioni

Terapia della riacutizzazione.

I β_2 -agonisti a breve durata d'azione somministrati per via inalatoria sono i farmaci di prima scelta per il trattamento della fase acuta anche per i bambini in età prescolare.

- Altre vie di somministrazione non trovano indicazioni di impiego nella pratica clinica, se non in casi selezionati (**Evidenza A**).
- L'associazione di ipratropio bromuro e β_2 -agonisti per via inalatoria può essere consigliato nei casi di broncospasmo moderato-grave (**Evidenza A, D**).
- Alte dosi di steroidi per via inalatoria offrono un lieve beneficio nella terapia del broncospasmo in fase acuta, tuttavia il costo è elevato rispetto al beneficio e non vi è pertanto usualmente indicazione ad un loro impiego (**Evidenza A**).
- Un ciclo di terapia steroidea per via orale è indicato per bambini che presentino un episodio di broncospasmo moderato-grave (**Evidenza A**).
- Non vi è evidenza di benefici di un ciclo di corticosteroidi per via orale iniziato in base al giudizio dei genitori (**Evidenza A**).

Terapia di mantenimento

- Nel *wheezing ricorrente indotto da fattori scatenanti multipli*, nei bambini di età prescolare, gli steroidi per via inalatoria trovano efficace impiego. La dose massima consigliata è di 400 $\mu\text{g}/\text{die}$ di beclometasone-equivalente e, qualora non vi sia risposta al trattamento, si raccomanda di non incrementare il dosaggio, bensì di valutare ulteriori accertamenti e diagnosi differenziali (**Evidenza A**). Anche un ciclo di terapia con montelukast, in monosomministrazione quotidiana al dosaggio di 4 mg, può essere considerato in questo gruppo di bambini (**Evidenza A**).
- Nel *wheezing ricorrente associato ad infezioni virali* vi è indicazione all'utilizzo del montelukast, sia per cicli di qualche settimana che con una modalità di utilizzo intermittente, somministrandolo per qualche giorno al primo manifestarsi dei sintomi di raffreddore (**Evidenza A,A**). Qualora la frequenza degli episodi sia elevata o vi sia familiarità per asma, vi può essere l'indicazione a provare anche l'efficacia di un ciclo di terapia con steroidi inalatori (**Evidenza D**).

- In considerazione della frequente risoluzione spontanea del problema del *wheezing* in età prescolare, dopo un periodo di trattamento va comunque sospesa la terapia di mantenimento per valutare l'andamento della patologia fuori trattamento (**Evidenza D**).
- La crescita staturale deve essere monitorata periodicamente nei bambini di età prescolare che fanno uso regolare di steroidi inalatori (**Evidenza A**).
- L'uso di β_2 -agonisti a lunga durata d'azione non è raccomandato nei bambini di età prescolare (**Evidenza D**).
- L'impiego di antistaminici, anticolinergici come farmaci di fondo, cromoni, derivati xantini, immunoterapia desensibilizzante e vaccinazione antinfluenzale non trova indicazione nel *wheezing* del bambino in età prescolare (**Evidenza A, D**).

Le modalità di somministrazione della terapia inalatoria: sfida ardua da affrontare

Ahmad Kantar¹, Francesca Santamaria²

¹Centro Diagnosi, Cura e Riabilitazione dell'Asma Infantile, Misurina (BL); ²Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli

e-mail: kantar@tin.it

La terapia inalatoria per le malattie polmonari ha il vantaggio di far arrivare il farmaco in un preciso sito permettendo un più rapido effetto terapeutico a dosi inferiori a quelle sistemiche. La terapia inalatoria di conseguenza presenta un vantaggioso rapporto *efficacia/effetti collaterali-costi* (43).

Uno svantaggio, tuttavia, è rappresentato dalla sua complessità rispetto alla terapia sistemica: innanzitutto, il farmaco erogato mediante aerosol viene rilasciato al polmone, un organo specializzato nella rimozione ed espulsione di materiali e corpi estranei. In secondo luogo, vi sono molti tipi di dispositivi per l'aerosolterapia, ognuno caratterizzato da peculiarità e limiti. Per selezionare il più adatto ed efficace per un certo farmaco e per uno specifico paziente, occorre approfondirne la conoscenza.

L'utilizzo della terapia inalatoria in età pediatrica sotto i 4 anni, risulta essere ancora più complesso rispetto all'uso in bambini di età superiore, poiché vanno considerate molteplici variabili in termini di anatomia, fisiologia e sviluppo. Affinché la terapia inalatoria risulti efficiente ed efficace e si ottenga un alto rapporto *efficacia/effetti collaterali-costi*, occorre anzitutto somministrare la giusta dose di farmaco al paziente e garantire che essa venga depositata a livello polmonare. Al momento della prescrizione della terapia inalatoria, il pediatra dovrebbe essere consapevole delle proprietà, della farmacocinetica, della farmacodinamica e dei principi fisici che sono alla base dell'aerosolterapia, nonché di tutti i fattori relativi al *paziente* e al *device* che ne influenzano l'efficienza e l'efficacia. La deposizione del farmaco inalato nel tratto respiratorio è determinata dalla complessa interazione tra il *device*, la formulazione del farmaco e il paziente (44).

Purtroppo l'ampia gamma di dispositivi disponibili non sempre agevola la scelta da parte del medico (45) che non trova nelle Linee Guida né indicazioni precise per la scelta del *device* per un determinato paziente, né come deve avvenire la selezione del *device* appropriato, che meglio soddisfi i bisogni di un individuo (46).

Caratteristiche anatomico-fisiologiche del lattante e dei piccoli bambini

In età pediatrica la proporzione relativa delle vie aeree, l'anatomia del polmone e delle alte vie aeree e la funzionalità polmonare sono elementi che variano sensibilmente, influenzando la deposizione e la risposta ai trattamenti per via inalatoria (47).

Rispetto agli adulti, i bambini presentano un diametro relativamente maggiore nelle prime vie aeree e il naso più di frequente risulta ostruito da secrezioni. Una moderata restrizione delle vie aeree può aumentare notevolmente la resistenza, provocando un flusso turbolento e quindi una deposizione dell'aerosol ad un livello più centrale. Il pattern respiratorio influisce notevolmente sulla deposizione del farmaco: un bambino che presenta una prolungata espirazione tenderà ad inalare meno aerosol, mentre in un bambino che piange la deposizione e l'inspirazione veloce diminuiscono a causa dell'impatto inerziale, provocando una deposizione del farmaco a un livello più centrale (48, 49). Tutti questi fattori possono giustificare l'ampia variabilità della deposizione polmonare e

degli effetti farmacologici nei bambini. Ne consegue che una maggiore deposizione polmonare, se appropriatamente indirizzata alle vie aeree, dovrebbe produrre un maggior beneficio clinico. Questo è il caso dei broncodilatatori inalatori per i quali l'efficacia è correlata ad una caratteristica curva dose-risposta alla quantità depositata nei polmoni. La dose di farmaco rilasciata a livello polmonare, la sua distribuzione nelle diverse regioni parenchimali e il modo in cui il farmaco raggiunge il sito d'azione possono essere influenzati da una più o meno importante ostruzione delle vie aeree. Ad esempio, nella bronchiolite la scarsa risposta alla terapia inalatoria (con broncodilatatore, con steroide) in questo caso potrebbe essere ascritta, almeno in parte, all'inadeguato raggiungimento del farmaco delle vie aeree periferiche (50).

L'interfaccia tra il bambino e l'aerosol e il pattern respiratorio sono due elementi critici tra loro strettamente correlati.

Al fine di inalare un'adeguata dose di farmaco, deve essere garantita l'efficienza dell'interfaccia: quella usata più comunemente è la mascherina facciale che necessariamente dovrà aderire perfettamente al viso per impedire o ridurre le dispersioni (51). Benché le Linee Guida generalmente stabiliscano che il respiro a volume corrente sia efficace tanto quanto una profonda inspirazione seguita da una breve apnea, questo assunto è basato su pochi studi eseguiti solamente con β_2 -agonisti. Poiché questi farmaci vengono utilizzati a dosi che generalmente superano o si avvicinano alla curva dose-risposta, questi studi presentano dei limiti e non forniscono risultati significativi. La relazione tra dose inalata e dose polmonare è strettamente dipendente dal pattern respiratorio/inalatorio adottato dal bambino e da altri fattori individuali, più che dalle caratteristiche stesse del *device*.

Nel lattante, le dosi rilasciate a livello polmonare utilizzando i comuni dispositivi, sebbene siano "inefficienti", sono approssimativamente correlate alle dosi riferite agli adulti, adeguate al peso corporeo (52, 53); la deposizione nelle alte vie aeree risulta particolarmente elevata utilizzando la mascherina ed è generalmente maggiore rispetto agli adulti.

Scelta del device: considerazioni da fare

Nella selezione del *device* occorre vagliare alcuni importanti fattori, tra cui le proprietà del dispositivo e dell'interfaccia associate alle considerazioni in merito alla sicurezza della somministrazione di

alcuni farmaci, quali ad esempio i corticosteroidi. Come per i bambini grandi, anche nei bambini piccoli occorre garantire l'utilizzo di un *device* che essi siano in grado di usare e che assicuri l'erogazione della più bassa dose terapeutica.

La maggior parte dei dispositivi per la terapia inalatoria è stata concepita e realizzata per il loro utilizzo nell'età adulta e per bambini più grandi. È importante però considerare come i problemi di *compliance* e di variabilità della dose rilasciata con la terapia inalatoria presenti vengano enfatizzati nell'età pediatrica. Oltre a ciò esiste un'unica serie di considerazioni da fare nella scelta di un dispositivo idoneo ai bambini: nell'ampia varietà di apparecchi per aerosol attualmente disponibili, solamente pochi rispondono ai requisiti indispensabili per questa fascia d'età. I bambini più piccoli (0-4 anni) sono in grado di inalare il farmaco esclusivamente a volume corrente tramite una mascherina: questo condiziona la scelta del nebulizzatore o dell'erogatore pre-dosato (pMDI) con distanziatore o camera d'inalazione con valvole (VHC) per l'età pediatrica.

I problemi diventano esponenziali quando questi dispositivi sono utilizzati per i neonati.

Nella pratica pediatrica, in particolare con i neonati e i bambini più piccoli, l'aerosolterapia è comunemente somministrata mediante un nebulizzatore dotato di mascherina.

I pMDI-VHC (pressurized Metered Dose Inhaler and Valved Holding Chamber) rappresentano delle valide alternative alla nebulizzazione, anche per questa particolare età. Essi presentano infatti indiscutibili vantaggi: la convenienza, la velocità di somministrazione, la versatilità, la precisione e la riproducibilità della dose, l'appropriato diametro mediano aerodinamico di massa (MMAD), nonché il costo relativamente basso della cura. Per le malattie respiratorie dei bambini quindi, è raccomandabile erogare i farmaci inalatori mediante pMDI-VHC, anche se tale metodica può subire gli effetti di diversi fattori: il volume interno, il tipo di valvole, lo spazio morto tra la valvola inspiratoria ed espiratoria, l'elettrostaticità, le modalità di svuotamento e d'inalazione, la combinazione farmaco-*device*. Diversi studi in età pediatrica hanno messo in evidenza come la deposizione polmonare sia dipendente dall'età del paziente e come questa incida in modo particolare qualora vengano utilizzati dispositivi inadeguati. Di recente sono stati pubblicate Linee Guida pratiche basate sull'evidenza sull'uso dei distanziatori in età pediatrica (54).

Interfaccia aerosol-bambino

Il principale fattore nella determinazione della dose effettivamente erogata tramite pMDI-VHC (oppure da altra fonte di aerosol) al naso/bocca del lattante e del bambino è sicuramente la mascherina. Ciononostante, il suo ruolo in questo processo non è stato precedentemente ben caratterizzato e gli studi di comparazione tra diversi modelli di mascherina sono esigui. Fino allo scorso decennio veniva riportato solo occasionalmente che la mascherina avrebbe potuto rappresentare un ostacolo all'erogazione dell'aerosol e solo di recente l'interazione bambino-mascherina è stata portata all'attenzione della comunità scientifica (55).

Tra i fattori che incidono sull'uso adeguato della mascherina vi è anche la pressione che viene applicata da chi esegue la somministrazione e il grado di collaborazione del bambino. Generalmente i bambini in un primo momento accettano l'applicazione della mascherina, per poi divincolarsi e piangere durante i tentativi di esercitare una pressione sul viso. È necessario quindi rendere la manovra meno traumatica affinché il bambino si abitui, per garantire una buona aderenza con qualunque tipo di mascherina a disposizione (51, 56). Allo scopo di migliorare la *compliance* dei piccoli pazienti, sono stati messi in commercio dei *device* in grado di incentivare la collaborazione grazie ad un sistema sonoro e visivo. La loro reale efficacia, tuttavia, resta ancora controversa (57, 58).

Un altro fattore importante relativo alle mascherine è lo spazio morto: la quantità di farmaco contenuta nel volume di aria in comune tra i tratti inspiratori ed espiratori, verrà dispersa durante l'espirazione e non contribuirà all'incremento della dose rilasciata a livello polmonare. Più piccolo è lo spazio morto nella mascherina e/o nel sistema di valvole, maggiore sarà la proporzione della dose nella VHC che verrà inalata con ogni atto respiratorio. Lo stesso avviene se lo svuotamento della camera d'inalazione viene fatto in un tempo ridotto, migliorando l'efficacia generale dell'aerosol e incrementando il dosaggio a livello polmonare. Ciò è particolarmente importante nei neonati e nei lattanti (meno di un anno) e nei bambini che presentano un basso volume corrente e/o un'alta frequenza respiratoria dovuta a malattie cardiopolmonari o ad acidosi metabolica. Il volume corrente varia da 10-20 mL nei neonati con 30-40 atti respiratori al minuto, a 25-100 mL nei bambini fino ai 18 mesi d'età.

È doveroso distinguere tra lo spazio morto fisico della mascherina e lo spazio morto fisiologico e funzionale: quando una mascherina viene fatta aderire al viso, la diversa pressione applicata causa una compressione della mascherina e quindi una variabile riduzione dello spazio morto (56, 59).

Purtroppo, le mascherine per i lattanti e i bambini sono create semplicemente ridimensionando il modello utilizzato per gli adulti, prestando scarsa attenzione ai bisogni e alle peculiarità dei pazienti pediatrici. Durante il primo respiro il bambino, avendo un volume corrente molto basso, teoricamente riesce a svuotare solamente lo spazio morto della mascherina. Anche se successivamente questo spazio viene gradualmente riempito dall'aerosol proveniente dalla camera della VHC, la dose di farmaco che realmente viene inalata rimane esigua. Per ovviare a questo inconveniente è raccomandabile capovolgere la camera d'inalazione per aprire le valvole e spruzzare successivamente il farmaco in modo da riempire anche lo spazio morto con l'aerosol.

Un altro fattore che giustifica la scarsa disponibilità di farmaco per l'inalazione con mascherina nel lattante, consiste nel fatto che l'aerosol all'interno della mascherina è sempre diluito dall'aria espirata dal bambino, pertanto ne risulta ridotta la sua concentrazione.

La configurazione di una camera d'inalazione destinata ai lattanti dovrebbe essere dotata di una valvola che si attiva efficacemente anche a flussi molto bassi mentre lo spazio morto tra la valvola e il paziente dovrebbe essere minimizzato attraverso la conformazione ideale della mascherina (60). Di recente, per ottimizzare l'effetto di broncodilatatori nel respiro sibilante, sono stati proposti una camera di inalazione senza valvole (61) e l'uso di un distanziatore dotato di mascherina verticale allo scopo di far aprire la valvola (62) ed entrambe hanno registrato una buona risposta clinica.

Per la determinazione della dose di farmaco che realmente raggiunge le vie aeree, è fondamentale che la camera d'inalazione sia adatta al lattante: infatti a bassi volumi respiratori, la deposizione del farmaco è migliorata da una più alta concentrazione di aerosol nel distanziatore (56). Per contro, occorre considerare che dosi multiple di farmaco erogate da pMDI non sono esenti da problemi poiché producono un'alta concentrazione di propellente che teoricamente dovrebbe evaporare, ma che può al tempo stesso produrre effetti

collaterali. Un buon metodo per ovviare a questo inconveniente è quello di posizionare verticalmente il *device* in modo che le valvole si aprano in virtù della forza di gravità, nonostante i flussi respiratori troppo bassi, e rimangano aperte per il tempo necessario (Figura 1).

Le variazioni di pattern respiratorio invece non incidono sulla dose inalata con la nebulizzazione, dove la mascherina funge da riserva per il getto di aerosol. Le mascherine fornite con i nebulizzatori generalmente presentano il vantaggio di essere dotate di prese d'aria ma lo svantaggio di non essere sufficientemente morbide da permettere un'adeguata aderenza al viso. Conseguentemente, la fuoriuscita di aerosol attraverso i fori e le fessure tra il volto e la mascherina causano una diluizione del farmaco con l'aria dell'ambiente.

Anche se l'aerosol realmente inalato dipende dalla concentrazione del farmaco nell'aria presente all'interno della mascherina (60, 63), studi sulla deposizione del farmaco che utilizzano aerosol radiomarcati, tecniche farmacocinetiche indirette e tradizionali dimostrano che anche nei bambini e nei lattanti il farmaco può raggiungere adeguatamente le vie aeree periferiche, anche se la dose

che viene effettivamente depositata è estremamente bassa rispetto alla dose nominale, spesso inferiore all'1% nei lattanti.

Comportamento dei bambini durante l'inalazione

Sulla relazione tra il comportamento dei lattanti durante l'inalazione e la deposizione del farmaco nelle vie aeree esistono solamente informazioni "aneddotiche". Durante il pianto, la deposizione polmonare di salbutamolo pMDI mediante VHC (Aerochamber; Trudell Medical International, ON, Canada) può essere molto inferiore rispetto alla dose nominale durante il respiro a volume corrente (51, 64).

Più il bambino è agitato, maggiore è la deposizione extratoracica di aerosol. Il pianto e l'urlo sono caratterizzati da una prolungata espirazione seguita da una rapida e brusca inspirazione: l'alta velocità del flusso inspiratorio provoca un maggior impatto inerziale del farmaco nella gola e frequenti deglutizioni. Mentre la deposizione del broncodilatatore nelle prime vie aeree e nel tratto gastrointestinale potrebbe non avere nei lattanti

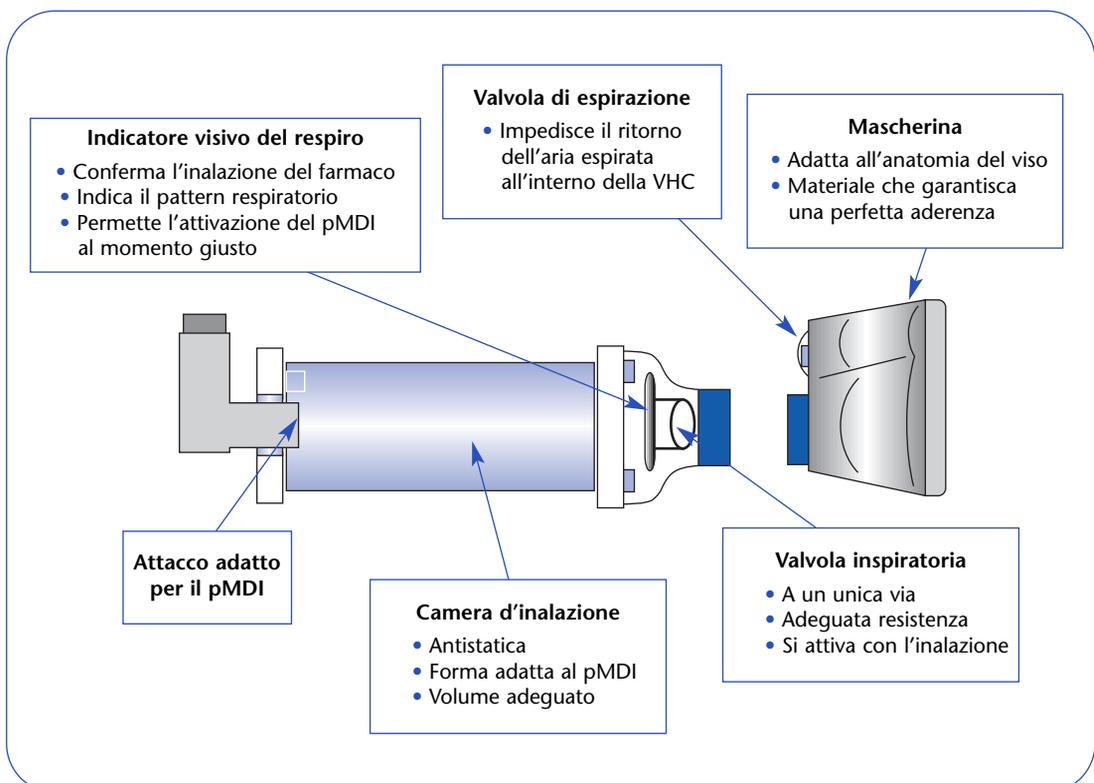


Figura 1 Schema di struttura di distanziatore.

alcuna rilevanza clinica, durante terapia inalatoria con corticosteroidi non va trascurato il rischio di assorbimento sistemico e di maggiori effetti collaterali.

I risultati dei pochi studi che hanno valutato l'efficacia della terapia aerosolica durante il sonno, anche confrontando sonno spontaneo e sonno indotto, appaiono al momento molto poco chiari (65, 66), suggerendo che sono necessari ulteriori studi per dimostrare l'efficacia della terapia inalatoria ad un bambino che dorme.

Novità o "ritorno al futuro"?

Nel passato sono state sperimentate e utilizzate con successo "cappe", tende e cannule nasali per la somministrazione di ossigeno nei neonati e nei lattanti. La tenda (*hood*) è stata creata per ovviare al problema della tollerabilità e si è dimostrata utile per la terapia inalatoria nei lattanti. Questo sistema di nebulizzazione è un'alternativa economica e allettante al tradizionale nebulizzatore con mascherina, anche perché può essere utilizzato nei casi di scarsa collaborazione dei bambini, durante il sonno per evitare il più possibile il pianto e l'agitazione (67).

Oltre ad essere di più facile esecuzione e di migliore tollerabilità, la terapia aerosolica somministrata mediante l'utilizzo delle tendine si è dimostrata essere tanto efficace quanto la nebulizzazione con mascherina anche se, ovviamente, nel primo caso è più facile da eseguire e viene meglio tollerata e accettata sia dai genitori che dai bambini (68). La cappa inoltre può limitare la contaminazione ambientale, come hanno dimostrato Wahlin et al. nell'erogazione di ribavirina ai lattanti con bronchiolite da virus respiratorio sinciziale (69).

Tuttavia è importante notare che con la somministrazione mediante tenda, un'ampia quota di farmaco non raggiunge il sistema respiratorio. Inoltre la possibilità che il farmaco inalato si depositi sul viso e in particolare negli occhi, fa emergere alcuni interrogativi in merito alla sicurezza di tale metodica. Un'elevata quantità di farmaco viene

persa ulteriormente a causa dell'impatto, della sedimentazione e della diffusione all'interno della tendina, pertanto risulta imprevedibile la reale concentrazione di farmaco nell'aria inalata. L'utilizzo di questa modalità di somministrazione impone di stabilire quale sia la posizione idonea del capo durante il sonno, poiché alcune posizioni sono sfavorevoli all'inalazione.

Uno studio molto recente ha valutato l'impiego delle cannule nasali nell'aerosolterapia. Esse sembrerebbero efficaci nei neonati e lattanti, ma sono attese ulteriori conferme (70).

Conclusione

I *device* e le formulazioni farmacologiche comunemente disponibili non garantiscono una adeguata efficienza dell'erogazione di aerosol nei bambini di età <4 anni: i fattori più determinanti sono rappresentati dalla scarsa collaborazione, dalle caratteristiche anatomiche delle vie aeree e dal *pattern* respiratorio. L'aumento dei diametri e il miglioramento del *pattern* respiratorio con l'aumentare dell'età e lo sviluppo favoriscono la deposizione a livello delle vie aeree inferiori.

Un'ottimale deposizione polmonare nei lattanti e bambini >4 anni può essere assicurata da un aerosol con particelle di diametro (MMAD) inferiore a 2,4 μ m (71).

L'efficienza nel rilascio e l'ottimale deposizione del farmaco dovrebbero aumentare l'efficacia clinica e quindi ridurre i costi del trattamento, in particolare quando vengano utilizzati farmaci costosi. Oltre all'adeguatezza del *device* e delle dimensioni delle particelle, anche la formulazione farmacologica deve essere adattata alle esigenze dei bambini: concentrazioni più alte nelle formulazioni, possono diminuire il tempo d'inalazione e quindi favorire la *compliance* del bambino.

La scelta di una combinazione ideale di *device*-farmaco e l'interfaccia *device*-bambino sono essenziali per soddisfare tutti questi requisiti.

Bibliografia

1. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, et al. *Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life*. Clin Exp Allergy 2003; 33: 573-578.
2. Hess J, de Jongste JC. *Epidemiological aspects of paediatric asthma*. Clin Exp Allergy 2004; 34: 680-685.
3. GINA Report, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2007 (downloaded from www.ginasthma.com on December 6 2007).
4. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the management of asthma*. Thorax 2003; 58 (suppl 1):i1-i94.
5. Expert Panel Report 3. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program. 2007.
6. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *The European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report*. Allergy 2008; 63: 5-34.
7. Brand LP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. ERS Task Force Report. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children - an evidence based approach*. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1119.
8. Prendiville A, Green S, Silverman M. *Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors*. Thorax 1987; 42: 100-104.
9. Hofhuis W, van der Wiel EC, Tiddens HA, et al. *Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze*. Arch Dis Child 2003; 88: 246-249.
10. Nielsen KG, Bisgaard H. *Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 554-559.
11. Holmgren D, Bjure J, Engstrom I, et al. *Transcutaneous blood gas monitoring during salbutamol inhalations in young children with acute asthmatic symptoms*. Pediatr Pulmonol 1992; 14: 75-79.
12. Skoner DP, Greos LS, Kim KT, et al. *Evaluation of the safety and efficacy of levosalbutamol in 2-5 year-old patients with asthma*. Pediatr Pulmonol 2005; 40: 477-486.
13. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. *Treatment of recurrent wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone*. Eur J Pediatr 1996; 155: 512-516.
14. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. *Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children*. Lancet 1997; 349: 301-305.
15. Everard ML, Bara A, Kurian M, et al. *Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years*. Cochrane Database Syst Rev 2003; 3: CD003535.
16. McKean M, Ducharme F. *Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood*. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD001107.
17. Vuillermin P, South M, Robertson C. *Parent initiated oral corticosteroid therapy for children with intermittent wheezing illness in children*. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD005311.
18. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. *Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2003: CD002886.
19. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. *Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children*. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 407-420.
20. 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.
21. Hofhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, et al. *Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 328-333.
22. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma*. N Eng J Med 2006; 354: 1985-1997.
23. Wilson N, Sloper K, Silverman M. *Effect of continuous treatment with topical corticosteroids on episodic viral wheeze in preschool children*. Arch Dis Child 1995; 72: 317-320.

- 24.** Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. *Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing.* N Engl J Med 2006; 354: 1998-2005.
- 25.** Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. *Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised controlled study.* Lancet 2006; 368: 754-762.
- 26.** Bisgaard H, Gillies J, Groenwald M, Maden C. *International Study Group. 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.
- 27.** Baker JW, Mellon M, Wald J, et al. *A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily For treatment of persistent asthma in young children and infants.* Pediatrics 1999; 103: 414-421.
- 28.** Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, et al. *Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort respules) in young children with inhaled steroid-dependant, persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 789-796.
- 29.** Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, et al. *Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing.* Pediatrics 2004; 113: e87-e94.
- 30.** Agertoft L, Pedersen S. *Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma.* New Engl J Med 2000; 343: 1064-1069.
- 31.** Hakim F, Vilzoni D, Adler A, et al. *The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children.* Chest 2007; 13: 180-186.
- 32.** Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. *Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5 year old children with intermittent asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 315-322.
- 33.** Robertson CF, Price D, Henry R, et al. *Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomised controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 323-329.
- 34.** Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. *Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years.* Pediatrics 2001; 108: e48.
- 35.** Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, et al. *Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1043-1049.
- 36.** Nielsen KG, Bisgaard H. *Bronchodilation and bronchoprotection in asthmatic preschool children from formoterol administered by mechanically actuated dry-powder inhaler and spacer.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 256-259.
- 37.** 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.
- 38.** Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, et al. *Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children.* Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD001384.
- 39.** Warner JO. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months'treatment and 18 months'posttreatment follow-up.* ETAC Study group. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 929-937.
- 40.** McDonald NJ, Bara AI. *Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age.* Cochrane Database Syst Rev 2005; 20: CD001279.
- 41.** van der Wouden JC, Tasche MJ, Bernsen RM, et al. *Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children.* Cochrane Database Syst Rev 2003; 3: CD002173.
- 42.** Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. *Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children.* Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD 002885.
- 43.** Zanen P, Laube BL. *Targeting the lungs with therapeutic aerosols.* In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC (eds). "Drug delivery to the lung". New York; Marcel Dekker 2002; 162: 211-268.
- 44.** Smaldone GC. *Assessing new technologies: Patient-device interactions and deposition.* Respir Care 2005; 50: 1151-1158.

- 45.** Hess DR. *Aerosol delivery devices in the treatment of asthma*. *Respir Care* 2008; 53: 699-723.
- 46.** Dhand R, Rau JL, Smaldone GC, et al. *Allergy, and Immunology Physicians/American College of Asthma, American College of Chest. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines*. *Chest* 2005; 127: 335-371.
- 47.** Everard ML. *Inhaler devices in infants and children: Challenges and solutions*. *J Aerosol Med* 2004; 17: 186-195.
- 48.** Iles R, Lister P, Edmunds AT. Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants. *Arch Dis Child* 1999; 81: 163-165.
- 49.** Anhoj J, Thorsson L, Bisgaard H. *Lung deposition of inhaled drugs increases with age*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1819-1822.
- 50.** Paediatric Society of New Zealand. *Best Practice Evidence Bases Guideline. Wheeze and chest infection in infants under 1 year. 2005* (online: <http://www.paediatrics.org.nz>. Access date: 06/30/2008)
- 51.** Erzinger S, Schuepp KG, Brooks-Wildhaber J, et al. *Facemasks and aerosol delivery in vivo*. *J Aerosol Med* 2007; 20: S78-S84.
- 52.** Wildhaber JH, Janssens HM, Piérart F, et al. *High-percentage lung delivery in children from detergent-treated spacers*. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29: 389-393.
- 53.** Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, et al. *Inhalation therapy in asthma: Nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children*. *J Pediatr* 1999; 135: 28-33.
- 54.** Boccaccino A, Cerimoniale G, Cutrera R, et al. (Commissione Asma della SIAIP). *Linee Guida pratiche basate sull'evidenza sull'uso dei distanziatori nel trattamento dell'asma bronchiale infantile edizione 2008*. *Riv Immunol Allergol Pediatr* 2008; 1: 22-40.
- 55.** Everard ML, Clark AR, Milner AD. *Drug delivery from holding chambers with attached facemask*. *Arch Dis Child* 1992; 67: 580-585.
- 56.** Janssens HM, Tiddens HAWM. *Facemasks and aerosol delivery by metered dose inhaler-valved holding chamber in young children: A tight seal makes the difference*. *J Aerosol Med* 2007; 20: S59-S65.
- 57.** Chaney G, Clements B, Landau L, et al. *A new asthma spacer device to improve compliance in children: a pilot study*. *Respirology* 2004; 9: 499-506.
- 58.** Burgess SW, Sly PD, Cooper DM, Devadason SG. *Novel spacer device does not improve adherence in childhood asthma*. *Pediatric Pulmonology* 2007; 42: 736-739.
- 59.** Shah SA, Berlinski AB, Rubin BK. *Force-dependent static dead space of face masks used with holding chambers*. *Respir Care* 2006; 51: 140-144.
- 60.** Smaldone GC, Sangwan MS, Shah A. *Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols*. *J Aerosol Med* 2007; 20: S66-S77.
- 61.** Mallol J, Barrieto L, Girardi G, et al. *Bronchodilator effect of fenoterol and ipratropium bromide in infants with acute wheezing: use of MDI with a spacer device*. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 352-356.
- 62.** O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. *Spacer device with face mask attachment for giving bronchodilators to infants with asthma*. *BMJ* 1989; 298: 160-161.
- 63.** Nikander K, Berg E, Smaldone GC. *Jet nebulizers versus pressurized metered dose inhalers with valved holding chambers: Effects of the facemask on aerosol delivery*. *J Aerosol Med* 2007; 20: S46-S58.
- 64.** Tal A, Golan H, Grauer N, et al. *Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction*. *J Pediatr* 1996; 128: 479-484.
- 65.** Janssens, HM, van der Wiel, EC, Verbraak, AF et al. *Aerosol therapy and the fighting toddler: is administration during sleep an alternative?* *J Aerosol Med* 2003; 16: 395-400.
- 66.** Esposito-Festen J, Ijsselstijn H, Hop W, et al. *Aerosol therapy by pressured metered-dose inhaler-spacer in sleeping young children. To do or not to do?* *Chest* 2006; 130: 487-492.
- 67.** Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, et al. *Nebuliser hood compared to mask in wheezy infants: aerosol therapy without tears!* *Arch Dis Child* 2003; 88: 719-723.

68. Amirav I, Oron A, Tal G, et al. *Aerosol delivery in respiratory syncytial virus bronchiolitis: hood or face mask?* J Pediatr 2005; 147: 627-631.

69. Wåhlin B, Malmström B, Soop M, et al. *A paediatric canopy system for aerosol administration and minimized environmental pollution.* Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40: 932-939.

70. Bhashyam AR, Wolf MT, Marcinkowski AL, et al. *Aerosol delivery through nasal cannulas: an in vitro study.* J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2008; 21: 181-188.

71. Schüepf KG, Jauernig J, Janssens HM, et al. *In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants.* J Aerosol Med 2005; 18: 225-235.

*Coordinamento**Elena Galli, Salvatore Tripodi*

La prevenzione del respiro sibilante

Prevention of wheezing

Accettato per la pubblicazione il 2 settembre 2008.

La prevenzione primaria

Elena Galli¹, Giuseppe Baviera¹, Paolo Meglio¹, Assunta Pezulo², Elena Arabito¹, Nunzia Maiello²

¹U.O. Immuno-Allergologia dell'Età Evolutiva, Centro Ricerche, Ospedale "S. Pietro, Fatebenefratelli", Roma; ²Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli

e-mail: gllne00@uniroma2.it

Nuovi studi epidemiologici e clinici stanno sfidando il concetto secondo cui la sensibilizzazione allergica e le conseguenti manifestazioni cliniche possono essere prevenute evitando l'esposizione agli allergeni, supportati dalla teoria che "l'epidemia" allergica sia più che altro causata da una ridotta esposizione a certi stimoli infettivi e microbici (1).

Gli interventi per prevenire il respiro sibilante in età prescolare pongono al ricercatore una questione complessa, e cioè se sia etico decidere *a priori* chi debba essere sottoposto o meno ad interventi preventivi quali ad esempio quelli dietetici (*in primis*, alimentare o meno il bambino con latte materno, eliminare alcuni alimenti dalla dieta del bambino o della nutrice). Di conseguenza, solo in pochi casi si potrà raggiungere un elevato livello di evidenza nelle raccomandazioni pratiche.

La dieta ipoallergenica in gravidanza

Gli studi sino ad ora effettuati non supportano un effetto protettivo sulla malattia atopica in generale di una dieta ipoallergenica nelle gravide di figli a rischio (2, 3).

Il latte materno

Le evidenze circa un effetto protettivo del latte materno nei confronti dell'asma sono controverse (3). I risultati di alcuni studi dimostrano che l'allattamento al seno esclusivo (condotto per periodi molto variabili: meno di 3 mesi; 3 mesi; 4 mesi; 9 mesi) è protettivo sulla comparsa di asma in epoche successive (4-7). Altri studi hanno invece negato tale effetto (8, 9), anche se in tutti rimane controversa l'influenza della familiarità per atopia. Le conclusioni definitive sono rese ancora più difficili dall'introduzione di ulteriori interventi sui pazienti, quali misure ambientali antiacaro e/o eliminazione di allergeni alimentari dalla dieta della nutrice e/o del bambino, che potrebbero costituire *bias* non trascurabili (10-12). In definitiva, sebbene molti studi indichino un ruolo protettivo del latte materno nei confronti dell'asma, altri considerano il latte materno persino un fattore di rischio, specie a lungo termine e se coesistono familiarità atopica e/o asma materna. Controverso è anche se l'allattamento al seno sia efficace nel diminuire la frequenza degli episodi di respiro sibilante, spesso associati alle infezioni respiratorie nei bambini più piccoli (< 4 anni) (13, 14). Tuttavia, allo stato attuale delle conoscenze e considerati i molteplici benefici del latte materno, esso va consigliato e promosso in tutti i bambini, con o senza familiarità allergica.

La dieta ipoallergenica durante l'allattamento al seno

La cosiddetta "dieta ipoallergenica" durante l'allattamento al seno implica l'eliminazione dalla dieta materna di alimenti quali latte vaccino, uovo, pesce, frutta secca, cioccolato. Tale lista non

è standardizzata e spesso, da questo punto di vista, gli studi non sono fra loro confrontabili. Gli Autori di una recente revisione sistematica, che ha purtroppo potuto prendere in considerazione un solo studio metodologicamente corretto, hanno concluso che la dieta ipoallergenica della madre nutrice non riduce il rischio asma nella prole e pertanto attualmente non va consigliata (2).

I fattori infettivi

L'ipotesi igienica suggerisce che, in un periodo critico nello sviluppo del sistema immunitario, in assenza di esposizione a stimoli infettivi, si determini uno sfavorevole bilancio Th1/Th2 e, di conseguenza, si sia soggetti ad un maggior rischio per lo sviluppo in epoche successive di malattie allergiche e asma. Secondo tale ipotesi, l'atopia può essere prevenuta da un appropriato stimolo infettivo del tessuto linfoide associato all'intestino (GALT), il principale sito in cui è indotta la tolleranza contro un antigene. Diverse sono le strategie di intervento volte ad utilizzare "fattori protettivi", tra cui i più promettenti sembrano essere i CpG motifs, brevi catene di DNA batterico, riconosciute dai Toll-Like receptor 9 (15). In questa linea, tra i fattori protettivi è segnalato anche un uso più restrittivo di antibiotici e antipiretici.

Studi longitudinali hanno evidenziato che batteri intracellulari (ad esempio Salmonella non tifoide e Micobacterio saprofitico) possono proteggere dalla sensibilizzazione atopica e da allergie respiratorie (16, 17), così come le infezioni da elminti in modelli animali (18). Anche l'esposizione ad animali da fattoria o domestici, la frequentazione di asili nido o la coabitazione in famiglie molto numerose, sembrano esercitare lo stesso effetto protettivo sulla sensibilizzazione allergica. Studi recenti hanno meglio delucidato questi effetti, dimostrando come l'effetto protettivo delle oti nei primi anni di vita è dovuto al fatto che quest'ultime sono spesso sostenute da batteri che stimolano in modo predominante i linfociti Th1 (19). L'inalazione di alte concentrazioni di endotossine batteriche induce sintomi a carico delle vie aeree e stato di malattia, ma l'esposizione ambientale ad esse sembra essere protettiva, nel bambino piccolo, verso lo sviluppo di atopia ed asma con un meccanismo di "upregolazione" dei linfociti Th1 e di "downregolazione" dell'immunità Th2.

Studi di coorte eseguiti in Europa hanno dimostrato che i bambini che vivono nelle fattorie e con regolare contatto con il bestiame accusano una ridotta prevalenza di asma e atopia (20).

Controversi sono i risultati degli studi eseguiti per valutare l'effetto della frequentazione, da parte di bambini piccoli, dell'asilo nido dove i livelli di endotossine sono più alti che nelle case. Molti Autori riportano che l'esposizione alle endotossine può essere protettiva verso l'atopia e ridurre il respiro sibilante nei bambini ad alto rischio (21, 22). Ciò appare però in contrasto con uno studio norvegese che dimostra come le infezioni respiratorie nelle prime età della vita non proteggono contro lo sviluppo di asma, rinite e sensibilizzazione allergica, bensì incrementano il rischio di asma all'età di 10 anni (23).

I vaccini con micobatteri

L'evidenza di relazione tra infezione micobatterica e malattia atopica è basata su studi osservazionali cross-sezionali discordanti tra loro e non univoci nello stabilire una relazione inversa tra esposizione micobatterica e malattia atopica (24). Un recente studio prospettico evidenzia che una singola dose di vaccino BCG somministrata a 6 settimane di vita in bambini di razza caucasica ad alto rischio non è associata a riduzione significativa di prevalenza di malattie allergiche nel corso dei primi due anni di vita (25).

L'acaro della polvere

È noto che in soggetti geneticamente predisposti la precoce esposizione ad allergeni favorisce una sensibilizzazione verso gli stessi. Perciò è naturale ipotizzare che l'allontanamento degli allergeni possa risultare utile al fine di ridurre l'incidenza e la prevalenza di patologie atopiche. Efficaci misure generali di controllo ambientale per l'acaro comprendono l'uso di coprimaterassi e copricuscini impermeabili, il lavaggio della biancheria da letto con acqua calda ($\geq 55^{\circ}\text{C}$) e la riduzione dell'umidità ambientale. I risultati degli studi pubblicati, in parte sintetizzati nella *tabella 1*, attestano che questo tipo di prevenzione ad intervento unico non è efficace, anche se sarebbero necessari periodi di follow-up più lunghi per stabilire con certezza la loro validità (10, 26- 31). La maggior parte degli interventi ad approccio multiplo (*Tabella 1*) ha mostrato effetti benefici superiori a quelli con approccio singolo e la mancanza di efficacia in alcuni studi potrebbe essere legata ad una bassa compliance (32). Gli studi con intervento multiplo richiedono sicuramente un follow-up clinico superiore ai 5 anni, in particolar modo per la valutazione della

Tabella 1 Sintesi dei risultati dei principali studi randomizzati controllati sulla prevenzione primaria antiacaro.

Autore	Ashad (32)	Corver (28)	Chang-Yeung (30)	Marks (33)	Woodcock (26)	Horak (27)	Schonberger (31)
Anno	2007	2006	2005	2006	2004	2004	2005
Denominazione	Wight Isle Study	PIAMA Study	CAPPS Study	CAPS Study	MAAS Study	SPACE Study	PREVASC study
Tipologia	Studio prospettico prenatale randomizzato di coorte	Studio prospettico prenatale randomizzato di coorte	Studio prospettico prenatale randomizzato di coorte	Studio prospettico prenatale randomizzato di coorte	Studio prospettico prenatale randomizzato di coorte	Studio multinazionale prospettico prenatale randomizzato di coorte	Studio prospettico prenatale randomizzato di coorte
Outcomes	Sviluppo di asma, malattie allergiche e sensibilizzazione	Sviluppo di asma, malattie allergiche e sensibilizzazione	Sviluppo di asma, malattie allergiche, test alla metacolina e sensibilizzazione	Sviluppo di asma, malattie allergiche e sensibilizzazione	Sviluppo di asma, malattie allergiche e sensibilizzazione	Sviluppo di asma, malattie allergiche e sensibilizzazione all'acaro	Sviluppo di asma, malattie allergiche e sensibilizzazione
Intervento	Dieta e profilassi ambientale	Profilassi ambientale	Dieta e profilassi ambientale	Dieta (+ grassi ω 3) e profilassi ambientale	Profilassi ambientale	Dieta e profilassi ambientale	Dieta e profilassi ambientale
Allattamento incoraggiato	Si + dieta materna	Non riportato	Si	Non riportato	Non riportato	Si	Si
Profilassi ambientale	Coprimaterasso + acaricidi	Coprimaterasso	Coprimaterasso + acaricidi + no fumo + no animali	Coprimaterasso + acaricidi + no animali	Coprimaterasso + aspirapolvere HEPA + acaricidi + pavimento in vinile + lavaggi alte temperature	Coprimaterasso + aspirapolvere + lavaggi alte temperature + no fumo + no animali	Coprimaterasso + aspirapolvere + lavaggi alte temperature + no fumo + no animali
Dieta ipoallergenica in gravidanza	Non riportato	Non riportato	Non riportato	Non riportato	Non riportato	Non riportato	Non riportato
Follow-up	1, 2, 4, 8 anni	4 anni	7 anni	18 mesi, 3-5 anni	1, 3 anni	6, 12, 18, 24 mesi	2 anni
Drop-out (%)	0	Non specificato	14	14 a 3 anni	16,7 ad 1 anno	19	7
Risultati	Asma persistente, DA, rinite significativamente meno frequente nel gruppo in profilassi. Maggiore sensibilizzazione ad inalanti nel gruppo di controllo	Nessuna differenza tra trattati e controlli	Riduzione di asma nel gruppo in profilassi. Nessuna differenza per rinite, DA, test alla metacolina e sensibilizzazione	Nessuna differenza a 5 anni tra trattati e controlli	Nessuna differenza in wheezing. Nel gruppo in profilassi migliore funzionalità polmonare ma aumentata sensibilizzazione	Nessuna differenza in wheezing ad 1 anno, riduzione della sensibilizzazione all'acaro. A 2 anni nessuna differenza per wheezing e sensibilizzazione	Nessuna differenza tra trattati e controlli.

prevenzione dell'asma poiché, come è noto, nei primi anni di vita il respiro sibilante è primariamente di origine infettiva, mentre solo secondariamente riflette l'asma allergico. È possibile ipotizzare che futuri interventi preventivi multipli richiedano di essere tarati sullo specifico corredo genetico delle madri e dei fenotipi dei lattanti per essere più efficaci. Da sottolineare comunque che le evidenze attualmente disponibili, pur non conclusive, suggeriscono tuttavia l'esistenza di una "finestra di opportunità" durante il primo anno di vita laddove interventi preventivi ambientali e/o di stimolazione di eventuali fattori protettivi potrebbero avere un impatto importante a lungo termine nel bambino ad alto rischio.

I probiotici

Ad oggi non è stata riportata l'efficacia del *Lactobacillus GG* nel prevenire specificatamente l'asma e alcuni studi hanno fallito nel dimostrare un miglioramento clinico di asma già in atto (33). In fase di valutazione è anche il ruolo dei probiotici (oligosaccaridi non digeribili, fermentabili che stimolano la crescita delle specie *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*) sul microbiota intestinale (34). Peraltro, alcuni probiotici contengono latte e possono causare anafilassi in bambini con grave allergia alle proteine del latte vaccino (35). Al momento, esiste un'insufficiente evidenza nel consigliare l'uso dei probiotici nella prevenzione primaria dell'allergia (36).

Raccomandazioni

- Non esiste alcuna dimostrazione di effetto protettivo della dieta ipoallergenica in gravidanza
- Allo stato attuale delle conoscenze il latte materno, considerati i suoi molteplici benefici, va consigliato e promosso in tutti i bambini, con o senza familiarità allergica
- La dieta ipoallergenica della madre nutrice non riduce il rischio asma nella prole e pertanto attualmente non va consigliata
- La frequentazione precoce al nido è consigliata anche se non sono noti gli aspetti dell'esposizione al nido che realmente influenzano il rischio di allergia e quanto conti la suscettibilità dell'ospite
- I vaccini con micobatteri non svolgono un ruolo protettivo

- Gli interventi preventivi multipli (ambientali e dietetici) sono consigliabili nei neonati ad alto rischio nel primo anno di vita
- Al momento, esiste un'insufficiente evidenza nel consigliare l'uso dei probiotici nella prevenzione primaria dell'allergia

Prevenzione secondaria e terziaria in età prescolare

Salvatore Tripodi¹, Claudia Alessandri², Alessandro Fiocchi³, Diego Peroni⁴, Giuseppe Pingitore⁵

¹U.O.S.D. Allergologia Pediatrica, Ospedale "Sandro Pertini", Roma; ²Centro di Allergologia Clinica e Sperimentale, IDI-IRCCS, Roma; ³UOC Pediatria, Ospedale "Macedonio Melloni", Milano; ⁴Università degli Studi, Clinica Pediatrica, Verona; ⁵UOC Pediatria, Ospedale "G.B. Grassi", Roma

e-mail: salvatore.tripodi@fastweb.it

Prevenzione secondaria

Sebbene l'utilizzo di chetotifene sia superiore al placebo nel ridurre l'impiego di broncodilatatori (37), i due primi studi che hanno utilizzato tale farmaco per le sue capacità preventive sulle manifestazioni allergiche e dell'asma in bambini con, rispettivamente, dermatite atopica (DA) o familiarità per asma o rinite atopica presentano numerosi e pesanti difetti metodologici (38, 39). Nei soggetti trattati l'insorgenza di asma era comunque significativamente meno frequente rispetto ai soggetti che avevano assunto placebo, e cioè 13.1% vs 41.6% nello studio di Iikura et al. [$p < 0.001$; NNT (Number Needed to Treat) = 3,5 95% CI 2,49-7,68] (38), e 9% vs 35% in quello di Bustos et al. ($p = 0.003$; NNT = 3,8 95% CI 2,7-11,3) (39). In uno degli studi non sono stati riportati i criteri con cui è stata diagnosticata la DA né uno score validato di severità di DA (38). Entrambi sono criticabili per la scarsa precisione della metodologia della randomizzazione e della cecità degli osservatori. Un successivo trial, internazionale multicentrico, prospettico, randomizzato, doppio cieco contro placebo (sponsorizzato dalla UCB) è lo studio

ETAC (the Early Treatment of the Atopic Child) in cui è stato usato un altro antistaminico, la cetirizina, per 18 mesi in lattanti (età 12-24 mesi) affetti da DA la cui severità era valutata tramite lo SCORAD, e con almeno un familiare di 1° grado allergico (40). Lo studio ha confermato la sicurezza del farmaco pur utilizzato a dosaggio alto e continuativamente per ben 18 mesi. L'analisi dell'*Intention-To-Treat* globale non ha dimostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'insorgenza di asma con l'eccezione del sottogruppo di lattanti con IgE-specifiche positive per graminacee e per acari della polvere in cui l'asma si era verificata, rispettivamente, nel 27,8% vs il 58,8% del placebo ($p=0.002$; NNT=3,2; 95% CI 1,97-12,63), e nel 28,6% vs 51,5% del placebo ($p=0.005$; NNT= 4,4 95% CI 2,61-17,97). Purtroppo tali risultati scaturiscono dall'analisi a posteriori dei sottogruppi, ma ciò vuol dire che detti pazienti non sono stati randomizzati in precedenza sulla base di tale caratteristica e ciò può comportare un importante *bias* di selezione che può condizionare i risultati. Le analisi di sottogruppo servono a pianificare ulteriori studi che tengano conto di eventuali nuove ipotesi emerse nel corso del trial. Ed in effetti è quello che è stato fatto con uno studio di durata analoga, iniziato nel 2001, l'EPAAC (Early Prevention of Asthma in Atopic Child) che ha utilizzato la levocetirizina in bambini affetti da DA e stratificati in partenza sulla base delle sensibilizzazioni a graminacee o acari (41). Purtroppo i risultati dello studio sulla prevenzione dell'asma non sono stati ancora resi noti, anche se lo studio si è ormai concluso da alcuni anni, e gli unici dati pubblicati sono solo quelli sulla sicurezza del farmaco (42).

Prevenzione terziaria

Ad oggi non c'è alcuno studio sulla prevenzione del respiro sibilante in età prescolare tramite immunoterapia specifica (ITS).

L'approccio farmacologico per la prevenzione terziaria dell'asma di fatto rientra nella terapia della malattia, cui si rimanda all'apposito capitolo della *consensus*.

Conclusioni: A tutt'oggi non c'è alcuno studio, metodologicamente robusto, che consenta di consigliare l'uso di alcun farmaco per la prevenzione secondaria dell'asma in età prescolare.

Prevenzione allergeni indoor (acari, muffe, scarafaggi)

Prevenzione secondaria/terziaria

Numerosi lavori hanno dimostrato l'esistenza di un rapporto tra esposizione agli allergeni ambientali e successivo sviluppo di sensibilizzazione allergica (43, 44) e tra concentrazione ambientale degli allergeni e gravità dei sintomi asmatici (44, 45).

Le Linee Guida GINA (Global Initiative for Asthma) per l'età pediatrica, aggiornate nel 2006, suggeriscono che, per migliorare il controllo dell'asma e ridurre la necessità di farmaci al bisogno, i pazienti dovrebbero evitare l'esposizione a fattori di rischio che causano i loro sintomi di asma (46). Le Linee Guida della British Thoracic Society, aggiornate a luglio 2007, affermano che "evitare il contatto con gli allergeni ambientali può essere utile nel ridurre la gravità della malattia", ma concludono che le misure di controllo ambientale contro gli acari della polvere, sulla base degli studi disponibili, non sembrano rappresentare un sistema efficace per ottenere dei benefici e, pertanto, non andrebbero consigliate routinariamente (47). Le conclusioni contenute nelle Linee Guida scaturiscono principalmente dai risultati di una revisione sistematica che include solo 13 studi pediatrici di cui la maggior parte eseguita in bambini di età superiore a 5 anni (48). Purtroppo, gli studi che hanno incluso anche alcuni bambini di età inferiore ai 5 anni non consentono di estrapolare i dati relativi a tali età (49-52).

Al fine di verificare l'esistenza di trial randomizzati controllati pubblicati dopo la pubblicazione della revisione sistematica abbiamo effettuato una ricerca su Cochrane, PubMed, Embase e CINHALL considerando rilevanti gli studi clinici randomizzati che avessero preso in esame i vari metodi di profilassi ambientale, in relazione alla loro efficacia nel ridurre i sintomi asmatici e/o il respiro sibilante in bambini di età compresa fra 2 e 5 anni, a prescindere dall'esistenza di sensibilizzazioni allergiche, e diagnosticati come tali dal medico curante. Sulla base di detti criteri abbiamo potuto selezionare pochi studi, ognuno, tuttavia, con difetti metodologici che li rendono di difficile valutazione. Nello studio di Carter et al., nel quale il miglioramento ottenuto nella popolazione trattata è di modesta entità, si registra un elevato *drop-out* dei pazienti arruolati (19%), ed inoltre, la validità dei risultati è penalizzata dalle peculiarità della popolazione costituita da bambini viventi in condizioni di povertà, per

metà sensibilizzati agli allergeni dello scarafaggio (53). Nello studio di Morgan et al., effettuato in bambini con età media di 7.6 anni, l'intervento adottato è molto complesso, ambientale (coperture per il letto, filtri HEPA, purificatori d'aria, insetticidi ed esche per blatte, divieto di fumare) ed educazionale (54). Lo studio è di buona qualità ed i risultati ottenuti abbastanza rilevanti, ma la tipologia dell'intervento, che non corrisponde a quanto viene messo in atto nella pratica comune, e le caratteristiche dei pazienti rendono i risultati non applicabili alla popolazione oggetto del presente documento. Anche per lo studio di Krieger et al., che appare molto simile nel disegno sebbene in aperto e con un *drop-out* del 22%, si possono fare analoghe considerazioni (55). I bambini sono stati arruolati a partire da un'età di 4 anni, ma non è estrapolabile il numero dei bambini di età inferiore a 5 anni. Del tutto inutilizzabili sono i risultati del recente lavoro di Williams, privo di potenza sia a causa del basso numero di pazienti arruolati (meno della metà di quelli previsti), sia a causa dell'elevatissimo *drop-out* (56).

Per quanto riguarda il ruolo delle muffe, Kerckmar et al. (57) hanno condotto un trial per valutare quanto la morbilità dell'asma in bambini dei centri urbani potesse effettivamente ridursi in seguito ad una serie di interventi ambientali rivolti a ridurre le cause dell'umidità e i livelli di muffe nelle case. Sono stati inclusi nello studio bambini di 2-17 anni; l'intervento si basava su un programma complesso e costoso di bonifica ambientale, mentre il gruppo di controllo riceveva solo dei consigli su come migliorare la qualità dell'aria della casa. Lo studio è stato effettuato in aperto. Il trial non è riuscito a dimostrare che la bonifica ambientale dall'umidità e dalle muffe delle abitazioni di bambini asmatici fosse in grado di ridurre i sintomi di broncospasmo e le prestazioni mediche acute per asma.

Conclusioni: Non si possono trarre indicazioni definitive e utilizzabili nella pratica clinica circa l'efficacia delle misure di prevenzione ambientale "indoor", al fine di ridurre i sintomi asmatici e/o il respiro sibilante in bambini di età prescolare.

Prevenzione allergeni indoor (animali domestici)

Prevenzione secondaria

Misure drastiche in grado di diminuire la quantità di allergeni presenti nel microclima domestico andrebbero imposte solamente se si dimostrasse

la loro efficacia. Gatto e cane sono gli animali domestici più frequentemente chiamati in causa come responsabili di manifestazioni allergiche. Per gli allergeni del gatto è utile ricordare che:

- la loro concentrazione aumenta di circa 5 volte quando l'animale è nella stanza, ma l'allergene è rinvenibile nell'abitazione e nel materasso, anche in assenza dell'animale per un meccanismo di trasporto passivo permanendo per 5-10 anni, nonostante l'allontanamento del gatto

- l'inalazione di piccole dosi di allergene aumenta la broncoreattività.

- studi di tipo prospettico indicano un rapporto lineare, nella prima infanzia, tra dose di esposizione e sensibilizzazione.

Un primo studio osservazionale condotto in bambini asmatici in età prescolare conviventi con animali da compagnia ha dimostrato che i pazienti affetti da asma grave erano maggiormente esposti al gatto e al fumo di tabacco rispetto a quelli con asma lieve-moderato, pur con una differenza statisticamente non significativa (58). Il fenomeno non era documentabile in modo analogo per il cane.

Una revisione sistematica del 2003, successivamente aggiornata al 2006 ha verificato se la funzionalità respiratoria migliora a seguito della realizzazione di alcuni interventi specifici quali:

1. Rimozione dell'animale dalla casa con o senza la pulizia della stessa, paragonata con la permanenza dell'animale nell'abitazione.
2. Permanenza dell'animale, paragonata con permanenza dell'animale e impiego di filtri HEPA (High Efficiency Particulate Air)
3. Permanenza dell'animale e impiego di un filtro generico, paragonato con la permanenza dell'animale e l'uso di un placebo al posto del filtro.
4. Permanenza dell'animale e impiego di detergenti chimici per la casa o per l'animale, paragonato con la permanenza dell'animale e l'impiego di falsi detergenti chimici (59).

Purtroppo la revisione ha valutato solo due trial randomizzati controllati effettuati in un numero piuttosto esiguo di soggetti, peraltro di età superiore a 5 anni. In uno dei due, in aggiunta ai filtri per l'aria, venivano impiegate anche fodere impermeabili copri-materasso e copri-cuscino. Le conclusioni sono state che le misure adottate non comportavano benefici. Inoltre, anche lavare il gatto o il cane, usare particolari spray, o impiegare detergenti chimici per ridurre la quantità di allergeni, sono misure di scarsa utilità (59).

Nel 2006 la European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) su 9.812 pazienti, bambini ed adulti ha verificato se la presenza di asma potesse influenzare la decisione di tenere in casa un animale (60). Lo studio non appare omogeneo: coinvolge più paesi europei, non prende in considerazione fattori quali il fumo di sigaretta, il numero di conviventi, l'introduzione al nido, etc.; il suo *outcome* non è costituito dall'efficacia della prevenzione secondaria. Tuttavia, considerando la fascia di età compresa da 0 a 4 anni, si può evidenziare come l'allontanamento selettivo del gatto dall'abitazione, in caso di comparsa di asma o di allergia, comporti un relativo miglioramento dei sintomi. La tendenza, per chi soffre d'asma, indipendentemente dal paese di appartenenza, è quella di continuare a non avere gatti in casa negli anni successivi soprattutto se i propri genitori non sono asmatici. Non viene invece messa in atto nessuna prevenzione se i genitori a loro volta soffrono di allergia/asma. Per il cane il comportamento risulta simile, ma il dato non raggiunge una significatività statistica. Analogo atteggiamento si deduce dallo studio ISAAC, condotto su circa 3.000 studenti delle scuole elementari: le famiglie con bambini sensibilizzati e/o sintomatici evitano la permanenza dell'animale in casa (61).

Sulla base di tali dati ci sentiamo di concludere che la prevenzione secondaria potrebbe essere poco efficace perché:

- a. la diminuzione dell'allergene potrebbe non raggiungere livelli soddisfacenti e potrebbe essere vanificata dalla presenza dell'allergene a scuola e/o in altri ambienti.
- b. la presenza di cosensibilizzazione ad altri inalanti potrebbe falsare qualsiasi risultato.
- c. la coesistenza di virus respiratori responsabili di infezioni ricorrenti, facilitate dal sovraffollamento, dal fumo, da altri inquinanti, dalla precoce scolarizzazione, potrebbe rappresentare un importante bias per la valutazione dei risultati.

Prevenzione terziaria

Gli studi riguardanti la prevenzione terziaria (immunoterapia specifica) sono scarsi, del tutto assenti quelli in età prescolare.

Conclusioni: Pur in assenza di numerosi studi clinici randomizzati, si può concludere che una prevenzione secondaria, basata sull'allontanamento dell'animale, può migliorare i sintomi ma non essere risolutiva, e che sono necessari ulteriori studi per giungere a conclusioni soddisfacenti.

Prevenzione inquinanti indoor ed outdoor

Prevenzione secondaria/terziaria

Parecchi studi longitudinali hanno dimostrato una associazione significativa tra fumo di tabacco nei genitori, specie nella madre, ed incidenza di broncospasmo ed asma in età pediatrica (62, 63). Questa associazione è significativa fino ai sei anni di età (62).

Di estrema importanza è la considerazione che il fumo della madre in gravidanza determina una significativa riduzione della funzionalità polmonare nel neonato e nella prima infanzia ed è associato con episodi di broncospasmo ricorrente ed aumentato numero di infezioni delle basse vie respiratorie (64).

È anche evidente l'esistenza di una relazione di causa-effetto tra esposizione ad inquinanti dell'ambiente esterno e riacacerbazioni della patologia respiratoria in pazienti con patologia asmatica già conclamata (65). Comunque il possibile ruolo degli inquinanti nello sviluppo di atopia ed asma sembra essere meno chiaro e richiede ulteriori studi.

Dati su modello animale peraltro sembrano indicare che l'esposizione materna al particolato (diossido di titanio o particelle di combustione diesel) durante la gravidanza possa amplificare la risposta infiammatoria a livello polmonare. Tale reazione è molto modesta al di fuori della gravidanza. Inoltre l'esposizione agli inquinanti determina una aumentata suscettibilità ad allergie nei neonati con aumento della reattività bronchiale e dell'infiammazione della mucosa bronchiale (66).

Diversi studi hanno evidenziato come l'esposizione ad inquinanti ambientali specie legati al traffico veicolare sia inversamente correlata allo sviluppo del polmone nei bambini esposti. In 1.759 bambini esposti a diversi livelli di inquinamento nell'ambiente in cui vivevano, è dimostrato che il deficit di FEV₁ era associato ad esposizione a diossido d'azoto, vapori acidi e particolato (67). È dimostrato che i livelli di inquinamento hanno degli effetti negativi cronici sullo sviluppo polmonare ma che questi effetti sembrano essere reversibili se il livello di esposizione cambia nel corso della vita del bambino. Uno studio recente di coorte ha evidenziato come nei primi 4 anni di vita l'entità dell'inquinamento da traffico sia correlata con maggiore incidenza di broncospasmo, con più numerosi episodi di infezioni delle alte vie respiratorie,

con maggiore prevalenza di sensibilizzazione allergica, evidente peraltro solo per allergeni alimentari e non per inalanti (68).

Un ruolo potrebbe essere svolto dagli inquinanti *indoor* che oltre al fumo di sigaretta possono essere presenti nell'ambiente in cui vive il bambino. Dentro l'ambiente domestico la formaldeide, le materie plastiche, i solventi presenti nelle vernici ed altri componenti che rientrano nei componenti organici volatili (i cosiddetti VOC) sono stati considerati per un eventuale ruolo pro-infiammatorio. In due recenti *review* si sottolinea come per alcuni fattori come la formaldeide l'associazione in termini di rischio di riesacerbazioni di broncospasmo sia dimostrata; non è dimostrata invece per una serie di altri composti (69, 70). Non è al momento dimostrabile un'associazione che possa far pensare ad un effetto adiuvante sullo sviluppo di allergie.

Per quanto riguarda la vera e propria applicazione di manovre di prevenzione secondaria o terziaria contro l'esposizione ad inquinanti ambientali, ben pochi studi sono presenti in letteratura. Siamo ancora in una fase in cui i lavori pubblicati si basano sull'identificazione degli inquinanti e sul ruolo che essi possono svolgere nella patologia respiratoria.

Ci sono ancora segnalazioni come quella dell'European Federation of Allergy (EFA) che focalizzano sul ruolo degli inquinanti ambientali all'interno degli edifici (71). Ancora una volta però gli Autori danno una revisione dei costi/benefici delle misure per migliorare l'ambiente *indoor*, producono una possibile mappatura degli inquinanti all'interno degli edifici, raccomandano una strategia comune, ma non danno alcuna evidenza di come queste misure di prevenzione influiscano realmente sulla patologia respiratoria.

Conclusioni: Numerosi studi dimostrano il ruolo degli inquinanti *outdoor* ed *indoor*, specie il fumo materno, sullo sviluppo di asma in età pediatrica; purtroppo non ci sono studi di intervento che dimostrino la reale efficacia del loro evitamento.

Prevenzione dietetica

Studi epidemiologici suggeriscono tale ipotesi, ma in letteratura non esistono lavori che evidenzino una correlazione tra dieta e respiro sibilante nei primi 5 anni di vita. Abbiamo studi in popolazione

aperta che suggeriscono che vari fattori dietetici siano correlati allo sviluppo di asma sia tra i bambini (72-79) sia tra gli adulti (80, 81). L'unico lavoro eseguito in letteratura al riguardo è uno studio sperimentale induttivo, con questionari clinici somministrati ai genitori di bambini di età media di 4,08 +/- 0,8 anni, in cui la definizione della misura di interesse (la dieta mediterranea) è fondata su un sistema di *score* arbitrario e basato sul *recall* alimentare fornito dai genitori stessi (82). Si tratta di uno studio che non consente di valutare l'influenza della dieta mediterranea sul respiro sibilante, e che fornisce la prevalenza della dieta mediterranea in una popolazione di bambini in età prescolare con e senza respiro sibilante. I bambini che assumono maggiormente alimenti considerati facenti parte della dieta mediterranea presenterebbero meno sintomi.

In letteratura sono presenti altri lavori che correlano la dieta con il respiro sibilante, ma alcuni riguardano età diverse da quelle considerate, altri non si occupano della dieta come prevenzione secondaria o terziaria, altri non trattano della dieta come prevenzione secondaria o terziaria del respiro sibilante. Si può pertanto concludere che non esistono dati basati sull'evidenza che consentano di affermare che la dieta sia un fattore protettivo nella prevenzione secondaria o terziaria del respiro sibilante.

Per valutare la reale influenza della dieta nella prevenzione secondaria o terziaria sono necessarie indagini più strutturate a tale riguardo.

Una dieta equilibrata (quale la dieta mediterranea ovvero una dieta ricca di antiossidanti) potrebbe avere benefici indiretti sulla prevenzione secondaria e terziaria del respiro sibilante, interferendo su altre patologie croniche, ma a tale riguardo non vi sono evidenze scientifiche a nessun livello.

Tutti gli altri studi citati o non riguardano l'età indicata o non riguardano la prevenzione secondaria o terziaria in età comprese tra 0 e 5 anni, o non riguardano la dieta come prevenzione secondaria. Le ipotesi suggerite sono sul campo, come attestano le numerose *review* (83-85), ma ad oggi restano tali.

Conclusioni: La dieta non ha influenza sulla prevenzione secondaria e terziaria del respiro sibilante in età prescolare. In questa fascia di età non è pertanto giustificata la prescrizione di una dieta, sia di integrazione e soprattutto d'eliminazione

Bibliografia

1. Hamelmann E, Beyer K, Gruber C, et al. *Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection?* Clin Exp Allergy 2008; 28: 233-245.
2. Kramer MS, Kakuma R. *Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, 3: CD000133.
3. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW et al. *Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas.* Pediatrics 2008; 121: 183-91.
4. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. *Breastfeeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies.* J Pediatr 2001; 139: 261-6.
5. Haby MM, Peat JK, Marks GB, et al. *Asthma in preschool children: prevalence and risk factors.* Thorax 2001; 56: 589-95.
6. Kull I, Wickman M, Lilja G, et al. *Breast feeding and allergic diseases in infants - a prospective birth cohort study.* Arch Dis Child 2002; 87: 478-81.
7. Wickman M, Melén E, Berglund N, et al. *Strategies for preventing wheezing and asthma in small children.* Allergy 2003; 58: 742-7.
8. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. *Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood.* Thorax 2001; 56: 192-7.
9. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. *Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study.* Lancet 2002; 360: 901-7.
10. Schönberger HJ, Dompeling E, Knottnerus JA, et al. *The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma.* Eur Respir J 2005; 25: 660-70.
11. Kuiper S, Maas T, van Schayck CP, et al. *The primary prevention of asthma in children study: design of a multifaceted prevention program.* Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 321-31.
12. Arshad HS, Bateman B, Matthews SM. *Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study.* Thorax 2003; 58: 489-493.
13. Kull I, Almqvist C, Lilja G, et al. *Breastfeeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life.* J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 755-760.
14. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, et al. *Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT). A Randomized Trial in the Republic of Belarus.* JAMA 2001; 285: 413-420.
15. Creticos PS, Schroeder JT, Immune Tolerance Network Group et al. *Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis.* N Engl J Med 2006; 355: 1445-55.
16. Rook GA, Adams V, Hunt J, et al. *Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders.* Springer Semin Immunopathol 2004; 25: 237-55.
17. Pelosi U, Porcedda G, Tiddia F et al. *The inverse association of salmonellosis in infancy with allergic rhinoconjunctivitis and asthma at school-age: a longitudinal study.* Allergy 2005; 60: 626-629.
18. Wilson MS, Taylor MD, Balic A, et al. *Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells.* J Exp Med 2005; 202: 1199-1212.
19. Ramsey CD, Gold DR, Litonjua AA, et al. *Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in children .* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 150-156.
20. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. *Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey.* Lancet 2001; 358: 1129-1133.
21. Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Aberg N. *Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age.* Allergy 2006; 61: 447-453.
22. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al. *Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1239-43.

- 23.** Nafstad P, Brunekreef B, Skrondal A, Nystad W. *Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort.* Pediatrics 2005; 116: 255-62.
- 24.** Obihara CC, Bollen CW, Beyers N, Kimpen JLL. *Mycobacterial infection and atopy in childhood: A systematic review.* Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 551-559.
- 25.** Steenhuis TJ, van Aalderen WMC, Bloksma N, et al. *Bacille-Calmette-Guerin vaccination and the development of allergic disease in children: a randomized, prospective, single-blind study.* Clin Exp Allergy 2008; 38: 79-85.
- 26.** Woodcock A., Lowe LA, Murray CS et al. *Early life environmental control.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 433-439.
- 27.** Horak F, Matthews S, Ihorst G, et al. *Effect of mite-impermeable encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study: 24 months results of the Study of Prevention of Allergy in children in Europe.* Clin Exp Allergy 2004; 34: 1220-122.
- 28.** Corver K, Marjan Kerkhof M, Jessica E. et al. *House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: Follow up of the PIAMA-study.* Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 329-36.
- 29.** Chang-Yeung M, Ferguson A, Watson et al. *The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age.* J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 49-55.
- 30.** Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, et al. *Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: The Isle of Wight prevention study.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 307-313.
- 31.** Marks GB, Miharshahi S, Kemp AS, et al. *Prevention of asthma during the first five years of life: a randomized controlled trial.* J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 53-61.
- 32.** Miharshahi S, Webb K, Almqvist C, Kemp AS for the CAPS study. *Adherence to allergy prevention recommendations in children with a family history of asthma.* Pediatr Allergy Immunol 2008. [Epub ahead of print]
- 33.** Prescott SL, Bjorkstein B. *Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases.* J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 255-62.
- 34.** Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. *Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 192-198.
- 35.** Morisset M, Astier C, Moneret-Vautrin DA, et al. *Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 746-747.
- 36.** Osborn DA, Sinn KJ. *Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity.* Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD006475.
- 37.** Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, et al. *Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children.* Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD001384.
- 38.** Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, et al. *Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis.* Ann Allergy 1992; 68: 233-6.
- 39.** Bustos GJ, Bustos D, Bustos GJ, Romero O. *Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study.* Clin Exp Allergy 1995; 25: 568-73.
- 40.** ETAC Study Group. *Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double blind randomised placebo controlled trial: first results of ETAC.* Pediatr Allergy Immunol 1998; 9: 116-24.
- 41.** Diepgen TL. *Introducing EPAAC.* In: Proceedings of the World Congress on Paediatric Dermatology, Cancun 2001.
- 42.** Simons FE; *Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group.* *Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study.* Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 535-42.
- 43.** Huss K, Adkinson NF Jr, Eggleston PA, et al. *House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin tests responses in the Childhood Asthma Management program.* J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 48-54.

- 44.** Jaakkola JJK, Hwang B-F, Jaakkola N. *Home dampness and molds, parental atopy, and asthma childhood: a six-year population-based cohort study.* Environ Health Perspect 2005; 113: 357-361.
- 45.** Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. *Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study.* Lancet 2006; 368: 763-70.
- 46.** On line: http://www.ginasma.it/materiale/2007/gina_pg_b.pdf. Access date: 06/30/2008.
- 47.** On line: http://www.brit-thoracic.org.uk/c2/uploads/asthma_fullguideline2007.pdf. Access date: 06/30/2008.
- 48.** Gøtzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. *House dust mite control measures for asthma.* Cochrane Database of Syst Rev 2004; 4: CD001187.
- 49.** Burr ML, Dean VD, Merrett TG, et al. *Effects of anti-mite measures on children with mite-sensitive asthma: a controlled trial.* Thorax 1980; 35: 506-512.
- 50.** Burr ML, Dean VD, Merrett TG, et al. *Effect of a change to mite-free bedding on children with mite-sensitive asthma: a controlled trial.* Thorax 1980; 35: 513-514.
- 51.** Warner JA, Marchant JL, Warner JO. *Double blind trial of ionisers in children with asthma sensitive to the house dust mite.* Thorax 1993; 48: 330-335.
- 52.** Frederick JM, Warner JO, Jessop WJ, et al. *Effect of a bed covering system in children with asthma and house dust mite hypersensitivity.* Eur Respir J 1997; 10: 361-366.
- 53.** Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A, Platts-Mills TAE. *Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children.* J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 732-7.
- 54.** Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. *Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma.* N Engl J Med 2004; 351: 1068-80.
- 55.** Krieger JW, Takaro TK, Song L, Weaver M. *The Seattle County Homes Project: a randomized, controlled trial of a community health worker intervention to decrease exposure to indoor asthma triggers.* Am J Publ Health 2005; 95: 652-659.
- 56.** Williams SG, Brown CM, Falter KH, et al. *Does a multifaced environmental intervention alter the impact of asthma on inner-city children?* J Natl Med Assoc 2006; 98: 249-260.
- 57.** Kercksmar CM, Dearborn DG, Schluchter M, et al. *Reduction in asthma morbidity in children as a result of home remediation aimed at moisture sources.* Environ Health Perspect 2006; 114: 1574-1580.
- 58.** Melen E, Wickman M, Nordvall S.L, et al. *Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children.* Allergy 2001; 56: 646-652 .
- 59.** Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. *Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; 1: CD002989.
- 60.** Svanes C, Zock JP, Antò J, et al. *Do asthma and allergy influence subsequent pet keeping? An analysis of childhood and adulthood.* J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 691-8.
- 61.** Anyo G, Brunekreef B, de Meer G et al. *Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children.* Clin Exp Allergy 2002; 32: 361-366.
- 62.** Strachan DP, Cook DG. *Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies.* Thorax 1998; 53: 204-12.
- 63.** Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life.* New Engl J Med 1995; 332: 133-8.
- 64.** Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, et al. *The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function.* Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1129-35.
- 65.** Brunekreef B, Dockery DW, Krzyzanowski M. *Epidemiologic studies on short-term effects on low levels of major ambient air pollution components.* Env Health Perspectives 1995; 103: 3-13.
- 66.** Fedulov AV, Leme A, Yang Z, et al. *Pulmonary exposure to particles during pregnancy causes increased neonatal asthma susceptibility.* Am J Respir Cell Mol Biol 2008; 38: 57-67.

- 67.** Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age.* N Engl J Med 2004; 351: 1057-67.
- 68.** Brauer M, Hoek G, Smit HA, et al. *Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort.* Eur Respir J 2007; 29: 879-88.
- 69.** Mendell MJ. *Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review.* Indoor Air 2007; 17: 259-77.
- 70.** Nielsen GD, Larsen ST, Olsen O, et al. *Do indoor chemicals promote development of airway allergy?* Indoor Air 2007; 17: 236-55.
- 71.** Franchi M, Carrer P, Kotzias D, et al. *Working towards healthy air in dwellings in Europe.* Allergy 2006; 61: 864-8.
- 72.** Halken S. *Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention.* Pediatr Allergy Immunol 2004; 15 Suppl 16: 4-5, 9-32.
- 73.** Okoko BJ, Burney PG, Newson RB, et al. *Childhood asthma and fruit consumption.* Eur Respir J 2007; 29: 1161-8.
- 74.** Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, et al. *Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children.* SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment). Thorax 2000; 55:283-8.
- 75.** Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, et al. *Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete.* Thorax 2007; 62: 677-83.
- 76.** Willers SM, Devereux G, Craig LC, et al. *Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children.* Thorax 2007; 62: 773-9.
- 77.** Farchi S, Forastiere F, Agabiti N, et al. *Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children.* Eur Respir J 2003; 22: 772-80.
- 78.** Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. *Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma.* J Asthma 2005; 42: 513-8.
- 79.** Devereux G, McNeill G, Newman G, et al. *Early childhood wheezing symptoms in relation to plasma selenium in pregnant mothers and neonates.* Clin Exp Allergy 2007; 37: 1000-8.
- 80.** Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, et al. *Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1823-8.
- 81.** Garcia V, Arts IC, Sterne JA, et al. *Dietary intake of flavonoids and asthma in adults.* Eur Respir J 2005; 26: 449-52.
- 82.** Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Alfonseda Rojas JD, et al. *Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children.* J Pediatr 2008; 152: 823-8.
- 83.** Ram FS, Ducharme FM, Scarlett J. *Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy.* Cochrane Database Syst Rev 2007; 2: CD003795.
- 84.** Devereux G. *Early life events in asthma-diet.* Pediatr Pulmonol 2007; 42: 663-73.
- 85.** Friedman NJ, Zeiger RS. *The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma.* J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1238-48.

Congressi

Congresses

OTTOBRE 2008

XXXVIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia Pediatrica

Matera 1-4 ottobre 2008

Segreteria scientifica:

Consiglio Direttivo e Segretario Generale SICP

Segreteria organizzativa:

AIM Congress- AIM Group,

Tel. 055. 23388.1

Fax 055. 2480246

E-mail: sicp2008@aimgroup.it

Neonati in TIN - scelte difficili; risvolti etici, psico-relazionali ed emotivi

Roma 10-11 ottobre 2008

Segreteria scientifica:

Scuola di Formazione "Il sole a mezzanotte"- Via del Nuoto, 11 Roma

Segreteria organizzativa:

Fondazione Maruzza Lefebvre D'Ovidio Onlus

Tel. 06. 3290609

Fax 06. 36292743

E-mail: segreteria@maruzza.org

64° Congresso Nazionale SIP tra Scienza e Famiglia, il Valore della Comunicazione

Genova 15-18 ottobre 2008

Segreteria organizzativa:

AIM Congress

Tel. 055. 233881

Fax 055. 2480246

www.aimgroup.eu/2008/sip/

La tosse nel bambino: oltre le solite cose

Udine 25 ottobre 2008

Segreteria scientifica:

Mario Canciani, Sonia Zanon, Gorlato Gaia- Dipartimento di Patologia e Medicina Sperimentale Clinica- Clinica di Pediatria- Policlinico Universitario- Ple S.M. Misericordia

Segreteria organizzativa:

Canciani Mario, Tiziana Guerrera

Tel. 0432. 559244/1

Fax 0432. 559258

E-mail: mario.kanzian@med.uniud.it

NOVEMBRE 2008

27 Congresso Antibioticoterapia in Età Pediatrica

Milano 6-7 novembre 2008

Segreteria scientifica

Clinica Pediatrica I Università di Milano IRCCS

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico,

Mangiagalli e Regina Elena

Segreteria organizzativa

M.C.A. Events srl

Tel. 02. 34934404

Fax 02. 34934397

E-mail: info@mcaevents.org

Il respiro sibilante nel lattante e nel bambino in età prescolare tra difficoltà diagnostiche e dubbi terapeutici

Napoli, 8 Novembre 2008

Segreteria scientifica:

Francesca Santamaria

e-mail: Santamar@unina.it

Novità in Tema di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica

Genova 14-15 novembre 2008

Segreteria scientifica:

Giovanni Arturo Rossi Divisione di Pneumologia Istituto G. Gaslini

Segreteria organizzativa:

iDea congress

Tel. 06. 36381573

Fax 06. 36307682

E-mail: info@ideacpa.com

DICEMBRE 2008

Thesis 2008 - Percorsi interattivi e formativi pediatrici

Napoli 11 - 13 dicembre 2008

Segreteria organizzativa:

iDea congress

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com



**DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA
UNIVERSITÀ FEDERICO II, Napoli**

**Società Italiana di Pediatria, Sezione Campania
Federazione Italiana Medici Pediatri,
Sezione Provinciale di Napoli**

in collaborazione con



IL RESPIRO SIBILANTE NEL LATTANTE E NEL BAMBINO IN ETÀ PRESCOLARE TRA DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE E DUBBI TERAPEUTICI

**Presidente
Armido Rubino**

8 novembre 2008

**Aula Magna Partenope
Centro Congressi Federico II
Napoli**

CON IL PATROCINIO DI

**Società Italiana di Pediatria
Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili**

SEDE DEL CONGRESSO

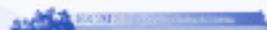
**Aula Magna Partenope
Centro Congressi Federico II
Via Partenope 36 - Napoli**

SEGRETERIA SCIENTIFICA

**Francesca Santamaria
Angelo F. Capristo
Antonio Corrao
Fulvio Turrà
Massimo Ummarino**

ELENCO RELATORI e MODERATORI

**Generoso Andria, Napoli
Rachele Antignani, Napoli
Eugenio Baraldi, Padova
Angelo Barbato, Padova
Attilio L. Boner, Verona
Angelo F. Capristo, Napoli
Luigi Cioffi, Napoli
Fulvio Esposito, Napoli
Michele Miraglia del Giudice, Napoli
Giovanni A. Rossi, Genova
Armido Rubino, Napoli
Massimo Ummarino, Napoli**



**Il Corso di Aggiornamento rientra nel programma di
Educazione Continua in Medicina del Ministero
della Salute.
Rif. N. 13810 - 8034865**

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Theoremas.r.l.

20124 Milano - Viale Andrea
Doria, 17
80131 Napoli - Via Jannelli, 256



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

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

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

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

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

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

NORME GENERALI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

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

RICHIESTA ESTRATTI

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

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

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

- 25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00
- 25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00
- 25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

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

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale
- per 75 copie, sconto del 10% sul totale
- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

ABBONAMENTI

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

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

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

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



Domanda di ammissione per nuovi Soci

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

DATI PERSONALI

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

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

- Universitario Ospedaliero Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

- Professore Ordinario Professore Associato Ricercatore Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

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

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

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

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avenuto versamento (quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:
Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria Conto Milano**
È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 80,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

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

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Congresso SIMRI 2008 e dintorni

- 1** Il respiro disfunzionale nel bambino
Dysfunctional breathing in children
E. Fasoli, et al.
- 2** Il bambino allergico-asmatico a scuola:
un problema ancora tutto da risolvere
*The allergic-asthmatic child at school:
an open issue*
G. Baviera, et al.
- 3** TBC: nuove indagini diagnostiche
TBC: new diagnostic tests
L. Richeldi, et al.
- 4** Tosse: approccio diagnostico
Cough: the diagnostic approach
L. Tenero, et al.
- 5** Tosse: la terapia
Cough: the treatment
G. Marseglia, et al.
- 6** Quando il polmone ci suggerisce una immunodeficienza ...
When the lung is suggesting immunodeficiency ...
C. Azzari, et al.
- 7** Asma e infezioni
Asthma and infections
A. Battistini