



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 8, n. 32

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

SIMRI 2008 e dintorni

BOLOGNA
5-7 giugno 2008
UNIVERSITA'
degli **STUDI**

XII Congresso Nazionale
della Società Italiana
per le Malattie
Respiratorie Infantili

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Il respiro disfunzionale nel bambino <

Il bambino allergico-asmatico a scuola:
un problema ancora tutto da risolvere <

L'infezione tubercolare nel bambino:
il contributo dei nuovi test immunologici <

Approccio diagnostico alla tosse <

La terapia della tosse <

E possibile che l'assunzione di
paracetamolo sia un fattore di rischio
per lo sviluppo di asma? <

Quando il polmone ci suggerisce
un'immunodeficienza... <

Asma e infezioni <

XIII Convegno della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili



15 - 17 Ottobre 2009
Centro Congressi
Hotel Royal Continental - Napoli

Presidenti del Congresso

Angelo F. Capristo
Francesca Santamaria

Presidente SIMRI

Giovanni A. Rossi

Segreteria Scientifica

Carlo Capristo
Fabio Decimo
Sara De Stefano
Nunzia Maiello
Michele Miraglia del Giudice
Silvia Montella

Comitato Scientifico

Consiglio Direttivo SIMRI

Segreteria Organizzativa



iDea congress

Via della Farnesina, 224 - 00194 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

Il Congresso seguirà le procedure presso il Ministero della Salute per l'attribuzione dei crediti di "Educazione Continua in Medicina" E.C.M.

INDICE**SUMMARY**

Editoriale	5
Il respiro disfunzionale nel bambino	7
<i>G. De Luca, E. Fasoli, L. Tenero, G. Paiola, A. Boner</i>	
Il bambino allergico-asmatico a scuola: un problema ancora tutto da risolvere	15
<i>G. Baviera, L. Capra, A. De Martino, L. Sinisi, S. Frateiacchi, M. Zanchetti</i>	
L'infezione tubercolare nel bambino: il contributo dei nuovi test immunologici	26
<i>B. M. Bergamini, L. Richeldi</i>	
Approccio diagnostico alla tosse	36
<i>L. Tenero, G. Paiola, G. Piacentini</i>	
La terapia della tosse	41
<i>G. L. Marseglia, A. Marseglia, M. Leone, D. Caimmi, S. Caimmi, A. Licari</i>	
Quando il polmone ci suggerisce un'immunodeficienza...	45
<i>E. Laudani, C. Canessa, F. Ghiori, C. Azzari</i>	
RUBRICA: journal club	
È possibile che l'assunzione di paracetamolo sia un fattore di rischio per lo sviluppo di asma?	53
<i>E. Opocher, S. Bressan, M. Gabelli, E. Baraldi</i>	
RUBRICA: per riflettere	
Asma e infezioni	58
<i>A. Battistini</i>	
Congressi	66
Sommario Volume 8	70
Indice degli Autori	72
Indice delle parole chiave	75
Articoli del prossimo numero	80

Pneumologia Pediatria

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

Volume 8, n. 32 - Dicembre 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)

Cutreria 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

Anno di stampa 2009

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)

SIMRI 2008 e dintorni...

Anche quest'anno usciamo con un numero della Rivista che riporta alcuni contributi dell'ultimo Convegno della SIMRI, giunto alla 12^o edizione e svoltosi a Bologna nel mese di Giugno 2008.

Abbiamo chiesto ai colleghi che hanno presentato argomenti inediti per la nostra Rivista di scrivere un articolo tra cui annoveriamo anche un contributo da una tavola rotonda sul tema del bambino allergico-asmatico a scuola. La tavola rotonda, coordinata da Giuseppe Baviera, riporta, in risposta a precise domande, le riflessioni degli intervenuti al convegno su questa delicata tematica. Il problema interessa un numero consistente di bambini, anche se per aspetti diversi e di diversa gravità, e, dal punto di vista di chi se ne deve fare carico, diverse figure professionali. Il quadro che ne esce dimostra come siamo ancora lontani dalla soluzione, anzi come vengano prospettate diverse soluzioni, non sempre compatibili tra di loro, come le soluzioni proposte necessitano di essere valutate anche in rapporto alla loro fattibilità, come probabilmente si debba tenere conto anche di differenze nelle realtà locali. La conclusione è che la SIMRI, anche con l'aiuto di altre società scientifiche e FEDERASMA, "possa svolgere un ruolo di portavoce e mediazione tra le necessità di salute dei bambini e le istituzioni che tali bisogni debbono definire e tutelare".

Gli altri contributi al numero vertono su argomenti di interesse prettamente clinico e fra questi due contributi, di Giorgio Piacentini e colleghi dell'Università di Verona e di Gianluigi Marseglia e colleghi dell'Università e Policlinico S. Matteo di Pavia, sull'approccio diagnostico e terapeutico alla tosse; un problema comune, ma che necessita di una rivisitazione e sistematizzazione per un approccio più "evidence-based" che spesso difetta nella pratica clinica.

Il gruppo di Attilio Boner della Clinica Pediatrica di Verona ci presenta un articolo nel quale si prendono in rassegna i vari tipi di respiro disfunzionale guidandoci attraverso i punti cardine della diagnosi differenziale e del trattamento di tali condizioni che spesso sono sottostimate o non diagnosticate correttamente.

Barbara Bergamini e Luca Richeldi dell'Università di Modena hanno contribuito con un'ampia revisione sulla malattia tubercolare in età pediatrica, proponendo in particolare una messa a fuoco sulle caratteristiche dei nuovi test diagnostici.

Chiara Azzari e collaboratori dell'Università di Firenze propongono un articolo dal titolo un po' provocatorio "Quando il polmone ci suggerisce un immunodeficienza...", che introduce il concetto di come non solo un quadro clinico polmonare possa (e debba) suggerire al pediatra e al pneumologo la presenza di una immunodeficienza ma anche orientare verso un immunodeficit specifico.

Infine, proponiamo due rubriche. La prima riporta un articolo di Enrico Opocher e del gruppo "Journal Club" del Dipartimento di Pediatria di Padova, nel quale viene presentata una analisi evidence-based di un recente articolo uscito su Lancet relativo alla relazione tra assunzioni di paracetamolo e comparsa di asma. Nella seconda rubrica, "Per riflettere" la Prof.ssa Augusta Battistini ci propone una discussione critica sul rapporto esistente tra asma e infezioni respiratorie e sulle ripercussioni di tale rapporto sulla gestione terapeutica dell'asma in età pediatrica.

Certi di presentare un numero interessante e ricco dal punto di vista scientifico, auguriamo a tutti una buona lettura.

Eugenio Baraldi
e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Franca Rusconi
f.rusconi@meyer.it

Giuseppina De Luca, Erica Fasoli, Laura Tenero, Giulia Paiola e Attilio Boner

Clinica Pediatrica Università degli Studi di Verona

Il respiro disfunzionale nel bambino

Dysfunctional breathing in children

Parole chiave: respiro disfunzionale, sindrome da iperventilazione, disfunzione delle corde vocali, tosse psicogena, respiro sibilante, asma.

Keywords: *dysfunctional breathing, hyperventilation syndrome, vocal cord dysfunction, psychogenic cough, wheezing, asthma.*

Riassunto. I disturbi respiratori disfunzionali sono spesso sottostimati perché possono presentarsi con una sintomatologia clinica sovrapponibile a quella delle più comuni patologie organiche.

La sindrome da iperventilazione si manifesta con polipnea, respirazione superficiale e sensazione di mancanza d'aria, mentre sintomi quali vertigini, cardiopalmo, astenia, parestesie alle mani e cefalee ricorrenti sono di più raro riscontro. Gli attacchi acuti, di durata variabile da pochi minuti ad alcune ore, sono favoriti da uno stato ansioso ma possono essere indotti anche dall'esercizio fisico, nel qual caso possono dare origine ad un quadro pseudo-asmatico. È possibile comunque che l'iperreattività bronchiale e la sindrome da iperventilazione coesistano, con il conseguente rischio che si instauri un circolo vizioso per cui i sintomi asmatici, aggravando l'ansia del paziente, favoriscono indirettamente l'insorgenza del disturbo respiratorio disfunzionale, in grado a sua volta di peggiorare la severità della patologia organica.

La disfunzione delle corde vocali (DCV) può manifestarsi, anche in assenza del classico stridore, con un respiro sibilante inspiratorio ed espiratorio simile a quello caratteristico dei soggetti asmatici. Elementi utili alla corretta valutazione del quadro clinico comprendono la dispnea prevalentemente inspiratoria, la mancata risposta al broncodilatatore, l'appiattimento variabile della curva flusso-volume in fase inspiratoria, la valutazione diretta delle corde vocali attraverso la laringoscopia e l'assenza di peggioramento clinico dopo la sospensione della terapia anti-asmatica.

La tosse psicogena va sospettata quando il sintomo scompare di notte o si manifesta in bambini particolarmente ansiosi o che presentano comportamenti che richiamano i disturbi da conversione; naturalmente, trattandosi di un sintomo aspecifico, potenzialmente spia di molteplici patologie polmonari organiche, la diagnosi rimane di esclusione.

Lo stress psicologico può causare anche dolore toracico, l'unico disturbo respiratorio disfunzionale che può insorgere anche di notte, rendendo difficile l'interpretazione della diagnosi differenziale con le numerose ed importanti patologie organiche di cui questo sintomo può essere la manifestazione. Data la natura disfunzionale o psicogena di questi disturbi, il trattamento è essenzialmente di tipo psicologico e psicoterapico, ed è costituito sostanzialmente da rassicurazione del paziente, tecniche di rilassamento (come il training autogeno e l'auto-ipnosi) e terapia comportamentale; al contrario, il trattamento farmacologico è generalmente inefficace, per cui va limitato a casi selezionati.

Accettato per la pubblicazione il 20 novembre 2008.

Corrispondenza: Dott.ssa Giuseppina De Luca. Ospedale Policlinico "G. Rossi" di Borgo Roma, Reparto Pediatria, P.le L.A. Scuro 10, 37137 Verona; e-mail: giuseppinadeluca@interfree.it

Introduzione

In età pediatrica *pattern* anormali della respirazione possono causare lo sviluppo di sintomi caratteristici e interferire con la qualità di vita come è stato dimostrato per gli adulti (1). Infatti il 29% dei pazienti adulti affetti da asma hanno sintomi suggestivi di respirazione disfunzionale (1). Per i bambini e gli adolescenti, è stato dimostrato che i disturbi respiratori di tipo funzionale contribuiscono in modo considerevole alla morbilità e, data la difficoltà di diagnosi e trattamento, possono

determinare delle frustrazioni nel medico (2). I tipici segni clinici che accompagnano i disturbi respiratori di tipo funzionale nei bambini sono: difficoltà respiratoria o dispnea, tosse e starnuti, vari rumori respiratori, ristrettezza della gola e del torace, dolore e paura.

La diagnosi di disturbo respiratorio di tipo funzionale può essere a volte difficile e richiedere diverso tempo, dal momento che i sintomi spesso sono sovrapponibili a quelli dovuti a malattie di

tipo organico (come ad esempio l'asma bronchiale) e non vi è un singolo test diagnostico standardizzato. Ne deriva che il disordine respiratorio di tipo funzionale viene sottodiagnosticato e questo determina da una parte la somministrazione di terapie inutili e potenzialmente dannose e dall'altra un'alta frequenza di cronicizzazione dei disturbi che sottendono a tale disordini (3).

Tipi di disfunzione respiratoria

Sindrome da iperventilazione

Iperventilazione significa eccessiva respirazione, tuttavia spesso non viene percepita come tale dai pazienti e dal medico (4). I sintomi che i pazienti lamentano più frequentemente sono respiro troppo frequente, respiro corto o mancanza di aria (3); altri riferiscono vertigini, cardiopalmo, debolezza, parestesie alle mani (3). Infine, alcuni bambini presentano cefalee ricorrenti (5). I pazienti o i loro genitori parlano di "momenti" o "attacchi" (3). L'iperventilazione di origine emotiva può essere la causa più frequente di ipocapnia e di alcalosi respiratoria, ma le complicazioni classiche come la tetania sono rare (4).

La durata degli attacchi varia da soggetto a soggetto; infatti in molti bambini i sintomi durano soltanto per pochi minuti, mentre in altri per molte ore (3). L'età d'insorgenza è tipicamente intorno ai 13-14 anni; l'incidenza tra le femmine è doppia rispetto ai maschi. L'ansia sembra essere la principale causa, con preoccupazioni riguardo la sessualità e la salute (3, 6).

Un problema clinico è che la sindrome da iperventilazione e l'asma bronchiale spesso coesistono (7, 8) determinando lo sviluppo di un circolo vizioso: infatti l'iperventilazione e l'iperreattività bronchiale coesistente portano allo sviluppo di sintomi asmatici che, a loro volta, aumentano l'ansia che può indurre iperventilazione (9). La dispnea durante l'esercizio fisico può essere attribuita all'iperventilazione indotta dall'esercizio, senza alcuna evidenza di asma bronchiale (10).

Anche se la sindrome da iperventilazione è relativamente benigna, la sua mancata diagnosi può portare ad esami medici non necessari (5), spesso senza che gli specialisti siano in grado di identificare una causa organica che spieghi i sintomi lamentati dal paziente (8). Si dovrebbe tenere in mente che una aumentata frequenza respiratoria può non essere sinonimo di iperventilazione e che i neonati

e i bambini respirano ad una frequenza maggiore rispetto agli adolescenti e agli adulti, probabilmente per una maggiore attività metabolica (11).

I sintomi acuti di questa sindrome possono generalmente essere trattati facendo respirare il soggetto dentro un sacchetto di carta (3), mentre solo in alcuni casi è richiesta la somministrazione di sedativi o tranquillanti. Il trattamento di base rimane tuttavia la rassicurazione e l'educazione del paziente. Di grande aiuto nel far capire al paziente la natura fisiologica dei sintomi, può essere fare eseguire una iperventilazione volontaria per circa due minuti dietro la suggestione determinata dalla presenza del medico (3, 5). Tuttavia, la prognosi della sindrome da iperventilazione nei bambini e negli adolescenti non sembra essere particolarmente buona perché è stato riportato che oltre il 40% dei pazienti mostra dei sintomi persistenti nell'età adulta (6).

Disfunzione delle corde vocali

Negli ultimi decenni sono stati riportati in letteratura numerosi casi di ostruzione delle vie aeree superiori e di stridore inspiratorio che non rispondono al trattamento aggressivo (12): a suo tempo diagnosticati come di origine psicogena o ostruzione funzionale delle vie aeree superiori (13, 14), stridore funzionale o psicogeno (15-19) o discinesia disfunzionale della laringe (20), oggi la maggior parte di questi casi potrebbe essere classificata come disfunzione delle corde vocali (DCV).

Recentemente, infatti, vi è stata una crescente documentazione di casi di funzione parossistica delle corde vocali (un'alterazione della normale respirazione in cui la glottide si apre durante l'inspirazione e le corde vocali si avvicinano durante l'espirazione), causa di dispnea nei bambini, negli adolescenti (21-31) e nei neonati (32, 33).

Questa disfunzione delle corde vocali può essere scatenata da fattori come lo stress psicologico, ad esempio il divorzio dei genitori, i conflitti genitori-figli e l'ansia di non riuscire a soddisfare le aspettative dei genitori (21, 29), ma anche dall'esercizio fisico (24) o dall'iperventilazione.

L'episodio acuto di DCV può portare a *distress* respiratorio grave, tachicardia e l'uso dei muscoli accessori, con attacchi che possono variare da pochi minuti a giorni. L'auscultazione del torace rivela la presenza di respiro sibilante inspiratorio ed espiratorio, ma non necessariamente il tipico stridore. Data la similarità del carattere del rumore

inspiratorio causato dalla adduzione patologica delle corde vocali al respiro sibilante dei pazienti asmatici, la diagnosi di DCV è spesso trascurata perfino in ospedale (21).

La diagnosi di DCV può essere fatta in base ad alcuni elementi come: (I) dispnea prevalentemente inspiratoria (in assenza di infezioni delle vie respiratorie superiori); (II) mancata risposta alla terapia con broncodilatatori; (III) appiattimento variabile della curva flusso-volume suggestiva di un restringimento extratoracico delle vie aeree; (IV) valutazione dipendente dal ciclo respiratorio delle corde vocali durante una laringoscopia eseguita sotto anestesia locale; (V) mancato peggioramento dopo l'interruzione della terapia anti-asmatica. La DCV è stata spesso erroneamente diagnosticata come asma bronchiale (24, 29, 34), ma in alcuni casi vi può essere una combinazione delle due patologie (35). In molti pazienti la diagnosi di asma bronchiale potrebbe essere scartata. Attraverso una identificazione corretta dei pazienti con DCV possono essere evitati un trattamento farmacologico non necessario, l'intubazione o la tracheotomia (35); se da una parte gli attacchi acuti possono essere trattati con una lieve sedazione, dall'altra è necessario un approccio multidisciplinare per la gestione di fondo dei disturbi (29).

Nei bambini piccoli lo stridore inspiratorio è più spesso un disordine di tipo organico ed è dovuto alla laringomalacia, un rumore funzionale causato dalla lassità della cartilagine della laringe che si risolve nel primo anno di vita. In aggiunta alla broncoscopia, l'esecuzione di prove respiratorie con curva flusso-volume può aiutare a correlare lo stridore inspiratorio ad uno dei disordini ostruttivi delle vie aeree (36).

Tosse psicogena

La tosse è un sintomo molto comune in età pediatrica e si manifesta anche in bambini apparentemente sani (37); sebbene essa abbia una funzione protettiva importante, la sua persistenza è spesso un segnale di una anomalia sottostante (2).

Una tosse secca cronica è frequentemente indice di iperreattività bronchiale, a volte chiamata "asma inapparente", che generalmente si presenta con sintomi notturni e mattutini e può essere scatenata da infezioni del tratto respiratorio superiore, esercizio fisico e allergia ai pollini. Tra le cause di tosse cronica, l'asma è quella che più frequentemente si presenta ai pediatri e

a specialisti come l'otorinolaringoiatra (38). Per trattarla è necessario ricorrere ad un'adeguata terapia antinfiammatoria.

Non tutti i casi di tosse e di respiro sibilante però sono dovuti alla iperreattività bronchiale o all'asma (39). Una tosse che persiste anche per mesi senza un'origine organica può essere definita come "tosse psicogena", o "tosse involontaria". La tosse ha un carattere tipo *croup* prodotto da una inspirazione seguita da una rapida espirazione esplosiva, determinando una tosse abbaiante (2, 40, 41). I pazienti lamentano la sensazione di avere qualcosa in gola o di avere un fastidio (2); spesso però il disagio è maggiormente avvertito da genitori e dagli insegnanti (40), piuttosto che dai pazienti stessi, perché la tosse interferisce con le attività scolastiche in classe (42). Questa forma di tosse spesso inizia in concomitanza ad una infezione delle vie aeree superiori o ad una bronchite (40, 41, 43), quindi se si manifesta tra ottobre e gennaio (periodo in cui nell'emisfero nord inizia la stagione della tosse) vi può essere un ritardo nella diagnosi (41, 42).

I sintomi di queste forme di tosse tuttavia persistono anche dopo la fase acuta, ma con caratteristiche diverse, per un periodo che si estende da alcuni mesi fino ad un anno (40). Inoltre i sintomi possono peggiorare in presenza del medico o di altre persone (2), per poi sparire durante il sonno (40-44). La tosse psicogena comunque non è una malattia lieve e può addirittura causare la frattura delle costole (45). Il comportamento dei pazienti pediatrici affetti da tosse psicogena presenta le caratteristiche dei disturbi da "conversione" (43) con uno stato sottostante di ansia (42, 46).

L'anamnesi dovrebbe comunque prendere anche in considerazione la questione delicata del fumo (40). Inoltre, siccome l'asma può manifestarsi come tosse cronica senza respiro sibilante, dovrebbero essere eseguiti dei test di funzionalità polmonare sia a riposo che dopo provocazione (46). Nei pazienti affetti da tosse psicogena, sembrano essere utili un approccio terapeutico di tipo comportamentale (47) e, in qualche caso, la somministrazione di lidocaina (48).

Dispnea psicogena (il soggetto che sospira)

Il sospiro consiste in una profonda inspirazione con l'espansione dei polmoni alla capacità vitale, seguita da una lenta espirazione ed è una normale risposta fisiologica, necessaria in modo periodico al

corpo per prevenire il collasso degli alveoli legato alle forze di tensione superficiale durante i periodi di respirazione superficiale (49). Da alcuni Autori è descritto come una inspirazione ed espirazione udibile sotto l'influenza di emozioni (2). Questi sospiri non sono associati ad un'aumentata frequenza ventilatoria (49).

Nella caso della dispnea, i pazienti lamentano respiri corti associati a difficoltà respiratoria o incapacità di ottenere un respiro soddisfacente o un respiro completo (2, 49). Un attacco tipico consiste in una serie di inspirazioni profonde, senza un aumento della frequenza respiratoria (49). Non si registra una dispnea oggettiva sebbene i pazienti lamentino una difficoltà respiratoria. Il termine dispnea si riferisce ad una necessità di respirare maggiormente (49). Tuttavia un attacco può alla fine determinare un *distress* soggettivo e l'attivazione dei muscoli accessori dell'inspirazione, mimando un'asma bronchiale. In molti casi i pazienti appaiono molto ansiosi e possono riferire un senso di costrizione alla gola e al torace (49). L'esame fisico e gli esami di laboratorio appaiono normali e spesso quindi la diagnosi deve essere fatta sulla base dell'anamnesi. La diagnosi risulta più semplice se il paziente, durante la visita, sospirando profondamente, riesce a confermare la somiglianza di tale pattern di respirazione con quello di un attacco acuto, anche se di minor severità (49). In alcuni casi, la dispnea e l'asma bronchiale possono coesistere creando maggiori problemi diagnostici. Non sono tuttavia disponibili al momento studi a lungo termine per stabilire la storia naturale di questo disordine (2).

Il tic di schiarirsi la gola

Spesso i giovani pazienti emettono rumori respiratori derivanti dalle secrezioni presenti nella gola, laringe e trachea tali da impressionare i genitori. Sembra che questi bambini non sentano la necessità di ripulirsi la gola in modo ripetuto e regolare, ma questi sintomi non rappresentano una malattia.

Nei bambini più grandi, invece, schiarirsi la gola può rappresentare un tic che disturba e che richiede un trattamento come procedure di rafforzamento (50, 51). Il termine "discrinia" usato talvolta per indicare una predisposizione di alcuni individui a produrre una aumentata secrezione bronchiale può descrivere alcune componenti organiche della sintomatologia psicogenica.

Dolore toracico

Il dolore toracico si presenta in bambini di tutte le età (54), circa il 50% dei casi interessano bambini al di sotto dei 12 anni (55, 56) nei quali più verosimilmente questo sintomo è legato ad una causa organica (57), mentre negli adolescenti è associato a disturbi psicologici (54). Anche se raramente è dovuto ad una grave patologia di tipo organico, può essere comunque fonte di preoccupazione da parte del paziente e dei familiari (54-56). Frequentemente, il dolore toracico è causato da problemi respiratori, come ad esempio la tosse persistente o l'asma (58). Il 10% dei casi di dolore toracico in età pediatrica è invece dovuto a problemi psicologici (56). È stato dimostrato infatti che molti bambini con dolore toracico hanno vissuto, parallelamente alla comparsa del dolore, una recente situazione di stress (56, 59, 60); anche l'ansia può manifestarsi con questo sintomo (54).

Al contrario di quanto si realizza nel caso degli altri disturbi funzionali, il dolore toracico può causare disturbi del sonno (59) ed è spesso un sintomo cronico che dura per oltre 6 mesi (60).

Essendoci molte cause organiche che possono essere alla base del dolore toracico è necessario attuare procedure diagnostiche in modo accurato soprattutto prima di definire il dolore toracico come di origine psicogena.

Starnuti parossistici

Gli starnuti sono una risposta fisiologica finalizzata a rimuovere gli agenti irritanti dalla mucosa nasale (2). Starnuti parossistici o intrattabili sono un'entità non rara (2, 53, 62-67). Tuttavia le conoscenze sulla prevalenza degli starnuti parossistici a livello di popolazione sono poche e la maggior parte delle informazioni sono limitate a casi isolati (2); le femmine adolescenti sono le più colpite (2, 67). I pazienti presentano una storia di ripetuti attacchi persistenti di starnuti (oltre 30-100 al minuto) con ogni attacco che dura per ore (2). Tipicamente, durante questi episodi i pazienti tengono gli occhi aperti, cosa inusuale nel riflesso fisiologico dello starnuto (2, 65). Essi non appaiono provati e sono in grado di conversare, mangiare e svolgere le loro attività senza alcuna difficoltà (2). Tuttavia i sintomi non vengono documentati durante il sonno (2, 65, 67). Fattori precipitanti sono frequentemente identificati e spesso vi è alla base un'alterazione psicologica (2). La prognosi sembra buona se vengono attuate misure terapeutiche (63, 65).

Procedure diagnostiche

Da un punto di vista clinico ci sono dei criteri che possono essere utili nel porre diagnosi differenziali fra i sintomi provocati da disordini respiratori di tipo funzionale e quelli provocati invece da malattie organiche.

Se viene sospettato un disordine respiratorio di tipo funzionale solitamente vengono eseguite le seguenti procedure diagnostiche: una anamnesi approfondita, una valutazione della funzionalità polmonare, un RX del torace e infine una consulenza psicologica.

In accordo con il quadro clinico, il sospetto diagnostico e il livello dei sintomi, approfondite procedure diagnostiche dovrebbero prevedere una emogasanalisi, un test di provocazione bronchiale non specifico, un tampone faringeo, test sierologici e una endoscopia. Alcuni Autori suggeriscono l'ipnosi come strumento nella diagnosi di disfunzione delle corde vocali (68).

A volte, i pazienti adolescenti che vengono sottoposti ad una valutazione approfondita e prolungata possono trovare difficile credere di non avere una malattia grave e adottare un ruolo di "malato", allontanandosi dalle loro regolari attività (5).

Opzioni terapeutiche

Interventi psicologici

Rassicurazione

Lo strumento più importante per ridurre i sintomi respiratori osservati in assenza di una significativa anomalia di tipo organico in bambini ed adolescenti è la rassicurazione del paziente da parte dei medici e dei familiari, a volte semplicemente mostrando loro che i valori ottenuti dalle indagini diagnostiche sono nella norma.

In tal senso, l'uso di termini specifici che siano efficaci nel ridurre la paura è fondamentale; spesso alcuni incontri con lo psicologo, che forniscono una rassicurazione di tipo professionale possono ridurre la sintomatologia.

Tecniche di rilassamento

Il *training* autogeno e altre tecniche di rilassamento possono influenzare in modo positivo il pattern patologico respiratorio e ridurre la frequenza respiratoria; il rilassamento può anche diminuire

l'ansia. In molti studi la *self*-ipnosi si è dimostrata efficace nell'affrontare bambini e adolescenti con dispnea cronica con una funzionalità polmonare normale (69-71) e per la DCV (68). Inoltre è stato dimostrato che l'ipnosi attenua la reazione cutanea all'istamina (72).

Terapia comportamentale

Dopo un primo approccio diagnostico si può decidere di utilizzare questo tipo di terapia. Soprattutto nel caso della tosse psicogena, i genitori dovrebbero essere istruiti ad evitare di porre troppa attenzione ai sintomi del paziente, perché questo atteggiamento può aggravare il disturbo (70).

Psicoterapia

Terapia respiratoria: il training della voce o la terapia della parola possono aiutare i bambini e gli adolescenti a diventare consapevoli del loro pattern respiratorio ed ad imparare ad utilizzare il loro respiro e le corde vocali in un modo appropriato.

Farmacoterapia

L'obiettivo più importante è ridurre o evitare l'uso della terapia farmacologica, anche perché questa di solito determina la necessità da parte del paziente di produrre sintomi. Questo è particolarmente vero per l'applicazione dell'ossigeno che non dovrebbe essere utilizzato nel trattamento dei disordini respiratori funzionali. Al contrario, rispetto alla dispnea organica nella quale la sedazione è controindicata e può essere presa in considerazione solo se la paura soggettiva è maggiore rispetto alla dispnea oggettiva, può essere a volte utile nell'interrompere la dispnea psicogena o funzionale.

Conclusioni

Dovrebbero essere fatti importanti sforzi per diagnosticare ad uno stadio precoce i sintomi funzionali che potrebbero essere confusi con disordini allergici nei bambini e negli adolescenti in modo da ridurre o eliminare i danni e prevenire la focalizzazione sui sintomi e sulla malattia, permettere una migliore qualità di vita, evitare l'assunzione di farmaci potenzialmente dannosi, evitare lo stress dei pazienti e delle famiglie.

Bibliografia

1. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. *Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey.* BMJ 2001; 5; 322: 1098-1100.
2. Butani L, O'Connell EJ. *Functional respiratory disorders.* Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 91-99; quiz 99-101.
3. Enzer NB, Walker PA. *Hyperventilation syndrome in childhood. A review of 44 cases.* J Pediatr 1967; 70: 521-532.
4. Joorabchi B. *Expressions of the hyperventilation syndrome in childhood: studies in management, including an evaluation of the effectiveness of propranolol.* Clin Pediatr (Phila) 1977; 16: 1110-1115.
5. Hanna DE, Hodgens JB, Daniel WA Jr. *Hyperventilation syndrome.* Pediatr Ann 1986; 15: 708-712.
6. Herman SP, Stickler GB, Lucas AR. *Hyperventilation syndrome in children and adolescents: long-term follow-up.* Pediatrics 1981; 67: 183-187.
7. Keeley D, Osman L. *Dysfunctional breathing and asthma. It is important to tell the difference.* BMJ 2001; 322: 1075-1076.
8. Stoop A, de Boo T, Lemmens W, Folgering H. *Hyperventilation syndrome: measurement of objective symptoms and subjective complaints.* Respiration 1986; 49: 37-44.
9. Gardner WN, Bass C, Moxham J. *Recurrent hyperventilation tetany due to mild asthma.* Respir Med 1992; 86: 349-351.
10. Hammo AH, Weinberger MM. *Exercise-induced hyperventilation: a pseudoasthma syndrome.* Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82: 574-578.
11. Kerem E. *Why do infants and small children breathe faster?* Pediatr Pulmonol 1996; 21: 65-68.
12. Barnes SD, Grob CS, Lachman BS, et al. *Psychogenic upper airway obstruction presenting as refractory wheezing.* J Pediatr 1986; 109: 1067-1070.
13. Kissoon N, Kronick JB, Frewen TC. *Psychogenic upper airway obstruction.* Pediatrics 1988; 81: 714-717.
14. Nagai A, Yamaguchi E, Sakamoto K, Takahashi E. *Functional upper airway obstruction. Psychogenic pharyngeal constriction.* Chest 1992; 101: 1460-1461.
15. Carbone J, Litman RS. *Psychogenic stridor: a cause of acute upper airway obstruction.* J Am Osteopath Assoc 1999; 99: 209-210.
16. Lacy TJ, McManis SE. *Psychogenic stridor.* Gen Hosp Psychiatry 1994; 16: 213-223.
17. Rogers JH. *Functional inspiratory stridor in children.* J Laryngol Otol 1980; 94: 669-670.
18. Skinner DW, Bradley PJ. *Psychogenic stridor.* J Laryngol Otol 1989; 103: 383-385.
19. Wareing MJ, Mitchell D. *Psychogenic stridor: diagnosis and management.* J Accid Emerg Med 1997; 14: 330-332.
20. Renz V, Hern J, Tostevin P, Hung T, Wyatt M. *Functional laryngeal dyskinesia: an important cause of stridor.* J Laryngol Otol 2000; 114: 790-792.
21. Alpert SE, Dearborn DG, Kercksmar CM. *On vocal cord dysfunction in wheezy children.* Pediatr Pulmonol 1991; 10: 142-143.
22. Bahrainwala AH, Simon MR, Harrison DD, et al. *Atypical expiratory flow volume curve in an asthmatic patient with vocal cord dysfunction.* Ann Allergy Asthma Immunol. 2001; 86: 439-443.
23. Kattan M, Ben-Zvi Z. *Stridor caused by vocal cord malfunction associated with emotional factors.* Clin Pediatr (Phila) 1985; 24: 158-160.
24. Kayani S, Shannon DC. *Vocal cord dysfunction associated with exercise in adolescent girls.* Chest 1998; 113: 540-542.
25. Landwehr LP, Wood RP 2nd, Blager FB, Milgrom H. *Vocal cord dysfunction mimicking exercise-induced bronchospasm in adolescents.* Pediatrics 1996; 98: 971-974.
26. Logvinoff MM, Lau KY, Weinstein DB, Chandra P. *Episodic stridor in a child secondary to vocal cord dysfunction.* Pediatr Pulmonol 1990; 9: 46-48.
27. Meltzer EO, Orgel HA, Kemp JP, et al. *Vocal cord dysfunction in a child with asthma.* J Asthma 1991; 28: 141-145.

- 28.** Nastasi KJ, Howard DA, Raby RB et al. *Airway fluoroscopic diagnosis of vocal cord dysfunction syndrome.* Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78: 586-588.
- 29.** Niggemann B, Paul K, Keitzer R, Wahn U. *Vocal cord dysfunction in three children-misdiagnosis of bronchial asthma?* Pediatr Allergy Immunol 1998; 9: 97-100.
- 30.** Poirier MP, Pancioli AM, DiGiulio GA. *Vocal cord dysfunction presenting as acute asthma in a pediatric patient.* Pediatr Emerg Care 1996 J; 12: 213-214.
- 31.** Sette L, Pajno-Ferrara F, Mocella S, et al. *Vocal cord dysfunction in an asthmatic child: case report.* J Asthma 1993; 30: 407-412.
- 32.** Cunningham MJ, Eavey RD, Shannon DC. *Familial vocal cord dysfunction.* Pediatrics 1985; 76: 750-753.
- 33.** Heatley DG, Swift E. *Paradoxical vocal cord dysfunction in an infant with stridor and gastroesophageal reflux.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1996; 34: 149-151.
- 34.** Pacht ER, St John RC. *Vocal cord dysfunction syndrome and "steroid-dependent" asthmatics.* Chest 1995; 108: 1772-1773.
- 35.** Elshami AA, Tino G. *Coexistent asthma and functional upper airway obstruction. Case reports and review of the literature.* Chest 1996; 110: 1358-1361.
- 36.** Filippone M, Narne S, Pettenazzo A, Zacchello F, Baraldi E. *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; 16: 1795-1800.
- 37.** Munyard P, Bush A. *How much coughing is normal?* Arch Dis Child 1996; 74: 531-534.
- 38.** Holinger LD. *Chronic cough in infants and children.* Laryngoscope 1986; 96: 316-322.
- 39.** Keeley DJ, Silverman M. *Issues at the interface between primary and secondary care in the management of common respiratory disease. 2: Are we too ready to diagnose asthma in children?* Thorax 1999; 54: 625-628.
- 40.** Milner AD. *Psychogenic cough in childhood.* Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 290: 1847-1848.
- 41.** Weinberg EG. *'Honking': Psychogenic cough tic in children.* S Afr Med J 1980. 9; 57: 198-200.
- 42.** Kravitz H, Gomberg RM, Burnstine RC, Hagler S, Korach A. *Psychogenic cough tic in children and adolescents. Nine case histories illustrate the need for re-evaluation of this common but frequently unrecognized problem.* Clin Pediatr (Phila) 1969; 8: 580-583.
- 43.** Gay M, Blager F, Bartsch K, et al. *Psychogenic habit cough: review and case reports.* J Clin Psychiatry 1987; 48: 483-486.
- 44.** Schwartz G. *Psychogenic cough.* Am J Emerg Med 1998; 16: 617-618.
- 45.** Lorin MI, Slovis TL, Haller JO. *Fracture of ribs in psychogenic cough.* N.Y. State J Med 1978; 78: 2078-2079.
- 46.** Shuper A, Mukamel M, Mimouni M, et al. *Psychogenic cough.* Arch Dis Child 1983; 58: 745-747.
- 47.** Lavigne JV, Davis AT, Fauber R. *Behavioral management of psychogenic cough: alternative to the "bedsheet" and other aversive techniques.* Pediatrics 1991; 87: 532-537.
- 48.** Sherman JM. *Breaking the cycle: lidocaine therapy for habit cough.* J Fla Med Assoc 1997; 84: 308-309.
- 49.** Perin PV, Perin RJ, Rooklin AR. *When a sigh is just a sigh ... and not asthma.* Ann Allergy 1993; 71: 478-480.
- 50.** Butler DJ, Turkat NW. *Great expectorations. A case of psychogenic throat clearing and expectoration.* Arch Fam Med. 1995; 4: 647-649.
- 51.** Wagaman JR, Miltenberger RG, Williams DE. *Treatment of a vocal tic by differential reinforcement.* J Behav Ther Exp Psychiatry 1995; 26: 35-39.
- 52.** Hogan MB, Wilson NW. *Tourette's syndrome mimicking asthma.* J Asthma 1999; 36: 253-256.
- 53.** Vogel DH. *Otolaryngologic presentation of tic-like disorders.* Laryngoscope 1979; 89: 1474-1477.
- 54.** Selbst SM, Ruddy RM, Clark BJ, et al. *Pediatric chest pain: a prospective study.* Pediatrics 1988; 82: 319-323.

- 55.** Selbst SM. *Chest pain in children*. Pediatrics 1985; 75: 1068-1070.
- 56.** Selbst SM. *Pediatric chest pain: a prospective study*. Clin Pediatr (Phila) 1990; 29: 615.
- 57.** Driscoll DJ, Glicklich LB, Gallen WJ. *Chest pain in children: a prospective study*. Pediatrics 1976; 57: 648-651.
- 58.** Nudel DB, Diamant S, Brady T, et al. *Chest pain, dyspnea on exertion, and exercise induced asthma in children and adolescents*. Clin Pediatr (Phila) 1987; 26: 388-392.
- 59.** Asnes RS, Santulli R, Bemporad JR. *Psychogenic chest pain in children*. Clin Pediatr (Phila) 1981; 20: 788-791.
- 60.** Pantell RH, Goodman BW Jr. *Adolescent chest pain: a prospective study*. Pediatrics 1983; 71: 881-887.
- 61.** Rowland TW, Richards MM. *The natural history of idiopathic chest pain in children. A follow-up study*. Clin Pediatr (Phila) 1986; 25: 612-614.
- 62.** Aggarwal J, Portnoy J. *Intractable sneezing with a specific psychogenic origin*. Ann Allergy 1986; 56: 345-346.
- 63.** Bergman GE, Hiner LB. *Psychogenic intractable sneezing in children*. J Pediatr 1984; 10: 496-498.
- 64.** Co S. *Intractable sneezing: case report and literature review*. Arch Neurol 1979; 3: 111-112.
- 65.** Keating MU, O'Connell EJ, Sachs MI. *Intractable paroxysmal sneezing in an adolescent*. Ann Allergy 1989; 62: 429-431.
- 66.** Kofman O. *Paroxysmal sneezing*. Can Med Assoc J 1964; 91: 154-157.
- 67.** Wiener D, McGrath K, Patterson R. *Factitious sneezing*. J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 741-742.
- 68.** Anbar RD, Hehir DA. *Hypnosis as a diagnostic modality for vocal cord dysfunction*. Pediatrics 2000; 106: E81.
- 69.** Anbar RD. *Self-hypnosis for management of chronic dyspnea in pediatric patients*. Pediatrics 2001; 107(2): E21.
- 70.** Elkins GR, Carter BD. *Hypnotherapy in the treatment of childhood psychogenic coughing: a case report*. Am J Clin Hypn 1986; 29: 59-63.
- 71.** Smith MS. *Acute psychogenic stridor in an adolescent athlete treated with hypnosis*. Pediatrics 1983; 72: 247-248.
- 72.** Zachariae R, Jorgensen MM, Egekvist H, Bjerring P. *Skin reactions to histamine of healthy subjects after hypnotically induced emotions of sadness, anger, and happiness*. Allergy 2000; 5: 734-740.
- 73.** Watson TS, Sterling HE. *Brief functional analysis and treatment of a vocal tic*. J Appl Behav Anal 1998; 31: 471-474.
- 74.** Bye MR. *Use of a peak flow meter for positive feedback in psychogenic cough*. Pediatrics 2000; 10: 852-853.

Giuseppe Baviera¹, Lucetta Capra², Annamaria De Martino³, Luciana Sinisi⁴, Sandra Frateiacchi⁵, Mario Zanchetti⁶

¹Pediatra di famiglia, Roma; ²U.O. di Pediatria, A.O.U. di Ferrara; ³Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Roma; ⁴Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale; ⁵FEDE-RASMA e ALAMA - Associazione Laziale Asma e Malattie Allergiche; ⁶Facoltà di Giurisprudenza, Università "Carlo Cattaneo", Milano.

Il bambino allergico-asmatico a scuola: un problema ancora tutto da risolvere

The allergic-asthmatic child at school: a problem which still needs to be solved

Parole chiave: asma a scuola, ambiente e salute, educazione, insegnanti, pronto soccorso, legislazione

Keywords: *asthma at school, environment and health, education, teachers, first aid, legislation*

Riassunto. Nel corso del XII Congresso Nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili, una sessione è stata dedicata al trattamento dell'asma e dell'allergia a scuola. Dagli interventi che si sono susseguiti, abbiamo tratto una serie di domande che abbiamo rivolto ai partecipanti alla sessione per avere un parere sulla attuale realtà e sulle prospettive future per un ambiente scolastico sempre più a misura di bambino allergico-asmatico. Dalle risposte ottenute emerge un quadro quanto mai vario di possibilità di interventi in cui le società scientifiche potrebbero svolgere un ruolo di portavoce e di mediazione tra i bisogni dei bambini e le istituzioni che tali bisogni debbono definire e tutelare.

Accettato per la pubblicazione il 20 novembre 2008.

Corrispondenza: Dott. Giuseppe Baviera, Via dei Capocci 37, 00184 Roma; e-mail: g.baviera@iol.it

Dal primo ingresso in un edificio scolastico, in una età che varia dai 6 mesi ai 6 anni, il bambino trascorre circa un terzo della sua vita in un ambiente che dovrebbe tutelarlo, oltre che ovviamente renderlo istruito e pronto all'ingresso nella società lavorativa. Se però, da un parte la tutela che riguarda gli infortuni o l'abbattimento delle barriere architettoniche per i disabili ha raggiunto notevoli livelli qualitativi, non si può dire altrettanto per la tutela della salute di quei bambini, che presentando patologie quali le malattie allergiche o l'asma, non "appariscenti" o non emotivamente coinvolgenti, sono considerati "normali". Eppure essi rappresentano ben il 20%-25% della popolazione infantile e, se anche volessimo restringere i numeri ai più gravi, essi rappresenterebbero ancora circa il 1%-2% del totale dei bambini—una cifra che merita tutte le attenzioni ed il rispetto che si hanno per le altre patologie come gli handicap neuro-psico-motori, per i quali si è fatto e si continua a fare molto in ambito scolastico.

Durante il recente Congresso Nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), una sessione è stata proprio dedicata al trattamento dell'asma e dell'allergia a scuola. Dagli interventi che si sono susseguiti, abbiamo tratto una serie di domande che abbiamo rivolto ai partecipanti alla sessione per avere un quadro di pareri, quanto più ampio possibile, sulla attuale realtà e sulle prospettive future di un ambiente scolastico sempre più a misura di bambino allergico-asmatico.

Dott.ssa Lucetta Capra

Responsabile Ambulatorio Allergologico. U.O. di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Pensa che l'istituzione di presidi sanitari scolastici sia di qualche utilità nella gestione dei bambini allergici a scuola?

"Si consideri che il numero di bambini e ragazzi in età scolare affetti da patologia cronica è in aumento

in tutto il mondo occidentale ed in Italia la patologia allergica colpisce dal 10% al 20% dei ragazzi (1). Nei *media* non passa settimana che non si affronti questo argomento a grande diffusione, soprattutto per fare il punto su terapie vecchie e nuove, per ricordare il legame di queste patologie con il clima e l'inquinamento e, quindi, per sottolineare l'importanza delle politiche ambientali nella salute degli individui. Molto meno si parla dell'impatto di queste politiche sanitarie sulle patologie, sulla vita a scuola dei ragazzi con patologia e sulle possibilità gestionali della Scuola che trova a farsi carico di alunni con problemi sanitari. Eppure i ragazzi trascorrono a scuola un grande numero di ore e la buona qualità della vita di un ragazzo affetto da patologia allergica non può prescindere dal coinvolgimento della scuola (2).

Purtroppo il 'ridimensionamento' previsto per la spesa sanitaria coinvolgerà pesantemente i servizi dedicati ai pazienti con malattia cronica, quindi mi sembra poco realistico pensare di risolvere i problemi dei bambini allergici a scuola auspicando l'istituzione di presidi sanitari scolastici permanenti. Credo che questo fosse poco realistico anche in scenari più rosei dell'attuale, sebbene una proposta di legge in tal senso fosse stata formulata nel corso della precedente legislatura, da un consigliere regionale del Lazio (3)".

Pensa allora che l'utilizzo di personale infermieristico all'interno dell'edificio scolastico sia utile nella gestione di problematiche allergiche degli alunni?

"Bisogna innanzitutto premettere che, in un paese che soffre una cronica carenza di personale infermieristico, pare improbabile che si possano reperire infermieri dedicati esclusivamente alla gestione dei problemi sanitari a scuola.

Dopo queste doverose, per quanto tristi, premesse, penso tuttavia che anche nel nostro paese ci siano lo spazio e alcuni strumenti per migliorare la situazione dei pazienti allergici nella vita quotidiana a scuola. Purtroppo, la regionalizzazione delle politiche sanitarie e scolastiche non renderà omogenea l'erogazione dei servizi; ciò non toglie che le voci dei medici e delle associazioni dei pazienti possano influire sulle scelte delle singole agenzie sanitarie e scolastiche regionali".

Ritiene che il personale scolastico possa invece avere un ruolo nella gestione di questi bambini?

"Il personale scolastico deve essere coinvolto nelle problematiche dell'alunno con patologia ed ha il

diritto di ricevere informazioni corrette, coerenti e aggiornate. Gli specialisti ed i pediatri di libera scelta devono fornire queste informazioni, essere disponibili alla verifica e ai chiarimenti in un lavoro che non si esaurisce in un incontro, ma è un contatto continuo, uno scambio di informazioni ed osservazioni, una verifica delle criticità. La medicina di comunità rappresenta un buon tramite fra specialisti, pediatri di fiducia, famiglia e Scuola. Nelle realtà in cui essa è presente, gli infermieri che svolgono il loro lavoro negli ambulatori allergologici sono abituati a compiti educativi e hanno (o meglio, dovrebbero avere) un ruolo fondamentale, accanto ai medici, nella formazione del personale scolastico, nelle dimostrazioni pratiche dell'uso dei presidi sanitari, nella verifica delle competenze acquisite dai ragazzi e/o dal personale scolastico impegnato nell'assistenza agli alunni allergici, nel monitoraggio degli eventi; questo impegno dovrebbe essere riconosciuto dalle Aziende nell'ambito dell'orario lavorativo. Penso anche che un ruolo analogo potrebbe essere svolto dalle assistenti sanitarie che da sempre adempiono a compiti di informazione e formazione sanitaria e sorveglianza dei bisogni di salute all'interno della scuola. Il *Department of Health and Human Services* statunitense raccomanda nel suo rapporto 'Healthy People 2010' (4) la presenza di una assistente sanitaria ogni 750 studenti, con variazioni che possono dipendere dal tipo di comunità e relativi bisogni. In rete sono ormai disponibili diversi protocolli d'intesa per la somministrazione dei farmaci a scuola e una varietà di pubblicazioni su esperienze di formazione del personale scolastico (5, 6): questo materiale può essere adattato e utilizzato in realtà diverse, purché ci sia la disponibilità a creare una rete di competenze che collabori alla gestione del bambino allergico (e con altra patologia cronica) a scuola, dove non ci sia rivalità ma piuttosto la coesistenza di varie competenze condivise".

Dott.ssa Annamaria De Martino

Dirigente Medico. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Nella gestione del bambino allergico asmatico a scuola, quali sono le responsabilità ed i compiti delle istituzioni?

"Il dirigente scolastico, in qualità di datore di lavoro, è titolare di una posizione di garanzia per la tutela della salute e della sicurezza di tutti gli studenti e del personale scolastico, con l'obbligo quindi di

garantire il diritto di studiare e lavorare in un ambiente confortevole, igienico e sicuro. Sotto il profilo più strettamente medico, per il controllo della salute intesa come benessere psicofisico degli studenti, le responsabilità ricadono in primo luogo nel servizio medico competente del distretto di appartenenza della scuola. Di fatto, però, le funzioni di 'controllo dello stato di salute di ogni scolaro' nonché le 'prestazioni sanitarie di medicina preventiva e di urgenza', originariamente del medico scolastico (DPR n. 264/1961, ancora vigente), sono attualmente attribuite al pediatra di famiglia, sulla base dell'accordo collettivo nazionale per i pediatri di libera scelta. Non esiste in Italia una norma che autorizzi esplicitamente il personale non sanitario presente nella scuola a prestare assistenza sanitaria e somministrare farmaci durante l'orario scolastico. Nella pratica, quindi, la gestione sanitaria del bambino allergico-asmatico e la somministrazione di farmaci a scuola resta ancora un problema difficoltoso e non risolto, principalmente a causa di ostacoli di tipo normativo e organizzativo. Tali ostacoli limitano di fatto il diritto alla salute e all'istruzione degli studenti portatori di queste o altre patologie croniche, come il diabete infantile, che obbligano i familiari a grandi sacrifici umani ed economici, perché costretti ad abbandonare il posto di lavoro per assistere il proprio bambino durante l'orario scolastico. I principali problemi nascono in caso di emergenze sanitarie, dove è richiesto l'intervento di personale sanitario qualificato in grado di riconoscere e valutare prontamente la criticità della situazione ed intervenire tempestivamente con idonee procedure di assistenza e soccorso. Le reazioni allergiche gravi, infatti, possono insorgere entro poco tempo dall'esposizione al fattore causale ed evolvere rapidamente verso un quadro clinico grave, mettendo a rischio la vita del piccolo paziente se non si interviene con l'immediata somministrazione di farmaci salvavita e/o l'immediato trasporto del paziente nel più vicino ospedale".

Nel controllo e nella gestione di episodi allergici gravi durante l'orario scolastico, quali compiti possono essere svolti dal responsabile della scuola?

"Considerato che un bambino allergico che ha già avuto un episodio di anafilassi corre il rischio di andare incontro a nuovi episodi nella sua vita, la prima misura da adottare a scuola è di tipo preventivo. Il primo compito del responsabile scolastico, quindi, è individuare la eventuale presenza nella scuola di alunni allergici a rischio ed identificare il

possibile fattore causale a cui questi bambini non dovranno essere esposti. Il passo successivo è definire ed attuare nella struttura scolastica tutte le misure possibili ed efficaci per minimizzare e controllare i rischi, comprese quelle riguardanti la sicurezza dei pasti erogati, onde evitare l'esposizione del soggetto allergico all'allergene implicato.

Qualora nella scuola venisse individuato uno studente allergico a rischio, il responsabile scolastico dovrebbe stilare, con l'aiuto del pediatra di famiglia, delle Linee Guida o raccomandazioni specifiche rivolte sia a tutto il personale della scuola (insegnanti, bidelli, addetti alle pulizie, alle mense) che agli stessi scolari allergici ed ai loro compagni. Sarebbe anche utile avere alcune ore di educazione sanitaria e formazione, rivolte soprattutto al personale addetto alla preparazione e manipolazione dei cibi ed alla sorveglianza durante i pasti e nei momenti di ricreazione per informarli sui fattori di rischio e le relative misure da adottare".

Perché la prevenzione ambientale nelle scuole è importante?

"È dimostrato che l'inquinamento degli ambienti *indoor* (casa, scuola, uffici, etc.) si associa ad un maggior rischio di irritazioni, sintomi respiratori acuti, iperreattività bronchiale, infezioni respiratorie, e sensibilizzazione allergica. Nei primi anni di vita le esposizioni ambientali possono influenzare il sistema immunitario verso una risposta di tipo allergico. Sulla base di tali evidenze, è necessario che siano applicate tutte le misure per ridurre le concentrazioni *indoor* di inquinanti chimici e di allergeni, al fine di contrastare l'insorgere di disturbi respiratori e allergici e contenerne gli effetti.

Mentre a casa i bambini allergici sono protetti dalle misure di prevenzione ambientale rigorosamente applicate dai genitori, a scuola purtroppo essi sono spesso costretti a vivere in ambienti inquinati e non idonei alle loro esigenze. Recenti indagini in Italia ed in altri paesi Europei (7) confermano che generalmente nelle scuole i bambini ed i ragazzi respirano aria inquinata soprattutto in relazione a livelli elevati di PM₁₀, CO₂, muffe e allergeni, con importanti conseguenze sul sistema respiratorio. Le condizioni igienico-ambientali di molte strutture scolastiche italiane sono lontano dall'essere quelle ideali, anche per i bambini sani, a causa di problemi igienici, alla cattiva manutenzione degli edifici e degli impianti, per la scarsa aerazione degli ambienti ed altri motivi. Molti inquinanti

originano da fonti interne: dai materiali da costruzione e di arredo, dai sistemi di riscaldamento, dalle attività scolastiche, dalla cottura dei cibi nelle mense, dai prodotti usati per la pulizia degli ambienti, etc.; altri invece provengono dall'esterno, soprattutto se l'edificio scolastico è situato in una zona ad elevato traffico. Inoltre, nelle aule scolastiche possono essere presenti derivati da acari e da animali domestici (trasportati dall'ambiente domestico adesi agli abiti dei bambini) o anche pollini e spore provenienti dagli spazi esterni della scuola. Per questo motivo, quando nella scuola è presente un bambino allergico è importante attuare periodicamente un programma di bonifica ambientale, prevedendo interventi mirati al tipo di allergene che si intende eliminare e attuare protocolli operativi per le operazioni di pulizia e manutenzione, sia degli ambienti interni, sia degli spazi esterni della struttura scolastica".

Contrastare le malattie allergiche e l'asma infantile e garantire una vita normale ai bambini allergici, sia nel contesto familiare che sociale: quali le politiche e la programmazione a livello nazionale?

"Le malattie allergiche e l'asma infantile sono malattie croniche ad alto impatto sociale ed uno tra i principali problemi di sanità pubblica del nostro paese.

La lotta a queste malattie si realizza in primo luogo attraverso interventi finalizzati alla prevenzione primaria e secondaria, come la lotta al fumo e la lotta agli inquinanti presenti negli ambienti di vita e di lavoro. Le principali azioni da compiere nel campo della prevenzione sono l'attivazione di programmi intersettoriali di riduzione del rischio ambientale e professionale e la promozione della diagnosi precoce; interventi di informazione, comunicazione e di educazione sulla lotta ai principali agenti causali e sui comportamenti positivi per ridurre i rischi; informazione, sensibilizzazione e coinvolgimento diretto dei medici, in particolare del medico di medicina generale e dei pediatri di libera scelta; prevenzione e trattamento della disabilità.

Il Piano Sanitario 2006-2008, in linea con la strategia Europea SCALE (*Science Children Awareness Legislation Evaluation*) in materia di ambiente e salute, ha dato un notevole impulso alla prevenzione delle malattie croniche, sia in ambito sanitario che ambientale, riservando un'attenzione particolare ai bambini, in quanto più vulnerabili degli adulti alle esposizioni ambientali. Tra le priorità, il Piano propone interventi per migliorare la qualità

dell'aria degli ambienti confinati ed in modo particolare nelle scuole, ambienti dove i bambini trascorrono dalle 4 alle 8 ore al giorno per almeno 10 anni.

Per favorire l'attuazione di questo obiettivo del Piano, un gruppo di lavoro nazionale ha appena ultimato la revisione e l'aggiornamento delle 'Linee Guida per la prevenzione ambientale nelle scuole dei fattori di rischio *indoor* per asma e allergia', messe a punto dalla Commissione *Indoor* del Ministero della Sanità. Il documento, una volta concordato con le Regioni, potrà acquisire la veste giuridica di 'accordo' per essere recepito nei piani e regolamenti regionali.

Le iniziative di prevenzione e promozione della salute nelle scuole hanno una grande importanza nel contrastare e prevenire le malattie croniche dell'infanzia e le conseguenze socio-sanitarie, ma da sole esse non bastano a garantire al bambino affetto da una patologia cronica una vita normale nel suo contesto familiare e sociale. È necessario, infatti, superare anche gli ostacoli giuridici, tecnico-organizzativi e gestionali che di fatto ostacolano il miglioramento dell'assistenza sanitaria in ambito scolastico e limitano le garanzie di sicurezza e di tutela della salute degli studenti affetti da patologie croniche, come l'allergia-asma. Il problema più urgente è superare le note carenze di tipo normativo, con l'emanazione di una normativa nazionale che stabilisca regole chiare e precise in tale materia e renda possibile la terapia farmacologica in ambiente scolastico. Ciò garantirebbe di fatto a tutti i bambini, allergici e non, il diritto allo studio e alla salute, la continuità dell'assistenza e risparmi economici. Parallelamente, andrebbero sviluppate anche iniziative volte a promuovere modelli integrati tra centri specialistici, ospedali e pediatri di famiglia e gli altri professionisti dell'assistenza territoriale, come quella psicologica e sociale nella Scuola. Il pediatra di famiglia può svolgere funzioni importanti per migliorare la gestione a scuola dei bambini affetti da allergia-asma, attraverso la compilazione del libretto sanitario pediatrico individuale, la stesura di protocolli personalizzati per la terapia farmacologica, protocolli personalizzati per la prevenzione sanitaria e ambientale, l'educazione sanitaria, la sorveglianza sanitaria dei bambini allergici a rischio; inoltre, può divenire l'anello di unione tra la scuola e l'organizzazione distrettuale sanitaria.

In questa direzione, al fine di realizzare concretamente l'integrazione tra l'istituzione scolastica, i servizi sanitari territoriali ed i pediatri di libera scelta, alcune Regioni hanno stipulato accordi o protocolli d'intesa con i diversi soggetti coinvolti nella prevenzione e assistenza socio-sanitaria a livello territoriale".

Dott.ssa Luciana Sinisi

ISPRA, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale

C'è più di un evidenza scientifica che indica quanto è stretta l'associazione tra qualità dell'aria e le malattie respiratorie infantili, specie le acute, e le allergopatie. La "gestione" dell'aria che respiriamo in strada, a casa, a scuola e in ufficio rientra quindi pienamente nella prevenzione primaria. Quanto è un problema la qualità dell'aria?

"Prima di tutto è un problema quantitativo. In Italia –dove non ci discostiamo molto dalla media Europea– circa il 75% della popolazione vive in aree urbane. È da anni ormai che non si parla più solo di metropoli ma anche del fenomeno delle cosiddette *mega cities* in cui sovrappollamento, complessa gestione dei servizi primari, della mobilità, dell'energia concorrono a pieno titolo come determinanti ambientali di salute, specie per le popolazioni vulnerabili come bambini, anziani e malati cronici.

Le emissioni da traffico e riscaldamento in città possono essere considerate le fonti principali di inquinanti tossici in città. Anche se la qualità dell'aria in molte città è migliorata (e lo è se compariamo i valori a quelli di oltre dieci anni fa!), nella migliore situazione ambientale siamo comunque esposti a livelli costanti di inquinamento. Ad oggi, anche a seguito della introduzione delle nuove benzine, gli inquinanti più critici per i centri urbani sono il particolato (PM, da *particulate matter*, in particolare quello inferiore a 10 micrometri, milionesimi di metro, detto 'PM10'), l'ozono e lo smog fotochimico, mentre si è mediamente ridotto l'impatto delle emissioni di monossido di carbonio e di benzene; permangono criticità per quanto riguarda il biossido di azoto".

Cosa si può fare o andrebbe fatto? E chi ne risponde? Quali i ruoli?

"Sulla qualità dell'aria cosiddetta *outdoor*, quella degli ambienti aperti per capirsi, molto è stato fatto e si sta facendo. L'impegno non è solo nazionale,

ma europeo. Sono stati introdotti limiti più restrittivi –una nuova Direttiva europea è alle porte– e sono stati finalmente considerati anche altri inquinanti importanti nel monitoraggio ambientale. La questione salute è centrale nelle politiche ambientali di gestione degli inquinanti in aria, ovvero di quelle sostanze che, tramite i processi di dispersione, trasporto e trasformazione, alterano la normale qualità dell'aria e costituiscono un potenziale pericolo diretto o indiretto per la salute dell'uomo, per gli ecosistemi e i beni materiali. Le informazioni sull'inquinamento atmosferico provengono da misurazioni delle concentrazioni in aria delle specie inquinanti effettuate attraverso le stazioni delle reti di rilevamento della qualità dell'aria e con l'ausilio della modellistica di dispersione e trasformazione degli inquinanti in atmosfera. Queste reti obbediscono a criteri stabiliti a livelli europei e sono prevalentemente gestite sul territorio dalle Agenzie Regionali di protezione ambientale. I dati di concentrazione degli inquinanti nelle nostre città è anche oggi disponibile su internet (banca dati BRACE) sul sito del SINAnet, il sistema informativo ambientale della nostra Agenzia.

Altro discorso, meno ottimistico, è quello sulle fonti di emissioni degli inquinanti. Usare meno la macchina e pretendere un migliore servizio pubblico è una buona 'autodifesa' per la qualità della nostra aria. La chiave è la gestione locale, oltre alle soluzioni tecnologiche a basso impatto ambientale. Però, esistono dei *però*".

Quali? E quali i possibili miglioramenti?

"Per esempio i così detti inquinanti biologici, gli 'amati' pollini. Sappiamo che con i cambiamenti climatici si sono allungate le stagioni, molte specie fioriscono con largo anticipo, alcune sono nuove perché hanno trovato un clima favorevole e quindi aumenta la popolazione allergica, la tossicità dei pollini è esacerbata da ozono ed alcuni inquinanti da traffico. I medici sanno quanto queste allergie influiscono sulla qualità della vita, specie dei bambini in età scolastica. Non esiste comunque nessuna disciplina normativa che comprenda questi inquinanti biologici. Esistono osservatori e stazioni di rilevazione validissimi, ma sono di tipo progettuale, legate alla sensibilità degli amministratori più che ad una sensibilità legislativa".

Quanto aiuterebbe la prevenzione delle allergie?

"Fermare i pollini è impossibile, ma potrebbe aiutare probabilmente l'efficacia della pianificazione delle

terapie allergiche, la pianificazione della ricerca biomedica in questo campo; penso ad un sistema di monitoraggio ambientale connesso - realmente connesso - alle attività cliniche e dei servizi sanitari di trattamento e prevenzione delle allergie. Con lo sguardo ai cambiamenti climatici dal punto di vista ambientale anche piccole azioni locali, come ad esempio una gestione 'aggiornata' ai nuovi scenari di fioritura del verde in città, nei giardini scolastici, negli spazi incolti (pensiamo al fenomeno dell'Ambrosia) possono aiutare a prevenire crisi allergiche evitabili".

Curare un giardino può far diminuire le crisi di allergia a scuola?

"A scuola ogni intervento è benvenuto, anche se la faccenda è complessa. Giuridicamente la scuola come molti ambienti confinati 'soffre' di uno status giuridico non chiaro. Per semplificare: la qualità dell'aria dentro le nostre case non obbedisce alle stesse norme di cui abbiamo parlato rispetto all'aria *outdoor*. Solo di recente la ricerca e l'attenzione dei legislatori si sono dedicati all'*indoor*. Questo ha comportato anche una diversa sensibilità da parte di tutti. Ci sentiamo più sicuri a casa, ma forse non è così.

Ma torniamo alle allergie e alle scuole. Sappiamo che esistono molte fonti di inquinanti irritativi ed allergizzanti: dai detergenti usati per pulire le aule, al traffico che circonda la scuola (specie quello delle macchine dei genitori che si accavallano all'entrata e all'uscita!), al giardino incolto pieno di Ambrosia o Parietaria. Cosa fare? Alcune azioni interessano tutti e sono le stesse che valgono in generale per la prevenzione dell'inquinamento (abolizione o riduzione delle fonti di rilascio degli inquinanti) ma altre riguardano popolazioni molto vulnerabili, quali i bambini allergici.

Si è parlato nel Convegno della necessità di rivedere il ruolo della medicina scolastica nella gestione delle crisi allergiche e personalmente, soprattutto guardando ai rischi ambientali e climatici che non sembrano essere mitigabili significativamente nel breve periodo, la ritengo un'opportunità importante per la tutela della salute dei bambini e, non in ultimo, della tranquillità dei genitori. Non dimentichiamo che l'asma per esempio è tra le prime cause di assenza scolastica nei bambini o quanto la performance scolastica di un bambino possa essere influenzata dalla malattia allergica.

Sig.ra Sandra Frateiacci

Presidente FEDERASMA - Presidente ALAMA - Associazione Laziale Asma e Malattie Allergiche

Sappiamo che nel corso di questi anni la sua Associazione e FEDERASMA Onlus hanno fortemente operato affinché fosse presentata la proposta di legge 'Istituzione di Presidi Sanitari Scolastici e norme per la prevenzione ed il controllo delle malattie allergiche e dell'asma bronchiale' (8) che considerate come il primo passo, nella Regione Lazio, per una rete di assistenza dei bambini asmatici e allergici a scuola.

Perché Lei e le Associazioni di pazienti che rappresenta hanno promosso e sostenuto la proposta di legge presentata lo scorso 15 novembre 2007 presso il Consiglio regionale del Lazio?

"Perché i genitori di bambini affetti da allergia ed asma in situazione di gravità e potenzialmente a rischio di vita chiedono con forza che i loro bambini possano frequentare la scuola avendo la certezza di essere assistiti, in caso di necessità, da personale qualificato che sappia riconoscere i sintomi della reazione allergica, sappia gestirne con competenza l'evoluzione e sia abilitato alla somministrazione dei necessari farmaci salvavita (9). È per questo che siamo molto soddisfatti di questa proposta di legge presentata nella regione Lazio che risponde alle richieste che da molti anni e con molta insistenza l'Associazione Laziale Asma e Malattie Allergiche e Federasma Onlus, la Federazione Italiana delle Associazioni a Sostegno dei Malati Asmatici e Allergici, sollecitano alle Istituzioni locali e nazionali e che rispecchia profondamente i principi promossi nella Carta dei Diritti del Cittadino allergico e asmatico adottata dall'Assemblea Generale di Federasma Onlus nel giugno del 1998 (10). Riteniamo che questa proposta di legge abbia in sé una grande forza, quella di essere dalla parte del cittadino ed in particolare dalla parte dei cittadini più deboli, i bambini; ma ciò che riteniamo importante sottolineare è che è una legge a tutela non solo dei bambini allergici e asmatici ma a tutela di tutta la popolazione scolastica affetta da malattie croniche e/o rare che necessitano di assistenza qualificata durante l'orario scolastico (11, 12)".

In che modo questa legge aiuta i bambini affetti da malattie allergiche e asma?

"In primo luogo perché, come ho già evidenziato, prevede la presenza a scuola per tutto l'orario scolastico di personale sanitario che possa intervenire

con tempestività, competenza e responsabilità per assistere il bambino/ragazzo che manifesta reazioni allergiche e asmatiche gravi. Ricordiamo che queste patologie, largamente diffuse nella popolazione pediatrica, possono essere potenzialmente pericolose per la vita. L'insorgenza di una reazione allergica grave deve essere trattata in modo appropriato e tempestivo da personale sanitario in grado di riconoscere il tipo di reazione in corso e la sua gravità, di scegliere i farmaci più adeguati per contrastarla e di somministrarli immediatamente nell'attesa che le strutture di emergenza possano intervenire (13).

In secondo luogo, pone l'attenzione sull'ambiente e sulle abitudini comportamentali; la qualità dell'aria nelle scuole viene messa in primo piano quale strumento per evitare l'insorgenza o l'aggravamento dell'asma e/o dell'allergia (14). L'obiettivo da realizzare è quindi quello di creare un ambiente scolastico sano dove far vivere i nostri bambini. Vivere in un ambiente scolastico sano è un diritto di tutti i bambini e non solo dei bambini affetti da malattie allergiche ed asma.

Altro punto estremamente importante è che la legge prevede la formazione del personale sanitario e del personale scolastico, congiuntamente all'informazione e alla comunicazione a tutte le figure coinvolte nella gestione e nell'integrazione dei bambini affetti da queste patologie. Questi elementi giocano un ruolo importante nell'influenzare i comportamenti e le scelte di corretti stili di vita perché promuovono nella società quei cambiamenti che sono alla base del miglioramento della qualità della vita del malato asmatico e allergico ed in particolare, nella scuola, permettono ai bambini affetti da queste patologie di vivere una vita che sia il più possibile serena e normale insieme ai loro coetanei".

Lei parla di "serenità" e "normalità" ma molti pensano che la presenza di personale sanitario a scuola "ospedalizzi" la Scuola facendo venir meno quel senso di normalità che lei rivendica, cosa risponde loro?

"Rispondo che è un falso problema, la tutela della salute del bambino e la certezza dell'appropriatezza dell'assistenza necessaria a contrastare tempestivamente la reazione allergica e/o asmatica sono alla base di questa proposta di legge che non vuole ospedalizzare la Scuola ma aiutarla realmente a soddisfare le esigenze di salute di coloro che nella scuola studiano e lavorano".

Pensa che la proposta di legge prosegua il suo iter e abbia una larga condivisione politica e sociale?

"Sì, ci auguriamo che venga sostenuta da tutte le forze politiche e sociali perché pone con chiarezza le basi per garantire nella realtà una rete di assistenza che mette al centro del sistema salute il cittadino. Garantire una sanità vicina al cittadino e alla sua quotidianità è uno degli obiettivi strategici del riordino del nostro Sistema Sanitario Nazionale che prevede interventi per il miglioramento della qualità e della sicurezza dei servizi sanitari. Sono certa che tutti concorderanno con noi che la scuola è la quotidianità del bambino, è il luogo di apprendimento e socializzazione ed è il luogo dove il bambino passa la maggior parte della sua giornata. È per questo che ribadiamo come sia indispensabile garantire, anche durante l'orario scolastico, appropriati interventi di assistenza e di primo soccorso necessari a salvare la vita a questi bambini, così come del resto è stato più volte, nel corso degli ultimi 10 anni, riconosciuto dalla giurisprudenza (15). Come genitori, come Associazioni di tutela dei pazienti affetti da queste patologie e come società civile non possiamo permettere che questo tipo di interventi continuino ad essere delegati alla buona volontà e disponibilità del personale scolastico in termini di volontariato ed è per questo che stiamo lavorando affinché questa legge venga portata avanti anche a livello nazionale.

Parallelamente nelle more dell'approvazione della legge promuoviamo e sosteniamo iniziative mirate ad ottenere l'istituzione di presidi sanitari scolastici per soddisfare le esigenze terapeutiche di bambini in situazione di gravità ed è con soddisfazione che a seguire il primo presidio insediatosi ad Ostia (RM) nello scorso anno scolastico quest'anno la A.S.L. RMD e il XIII Municipio hanno deliberato l'apertura di ben altri 4 presidi in altrettante scuole del Municipio (16).

Inoltre, a sostegno della validità della legge, stiamo portando avanti un progetto di monitoraggio delle richieste di assistenza sanitaria scolastica che ci giungono da tutta Italia attraverso le segnalazioni delle famiglie alle nostre associazioni regionali e alla nostra Federazione anche attraverso il nostro numero verde (tel: 800.12.32.13); la raccolta di queste informazioni potrà darci un quadro reale, anche se approssimativo, delle esigenze delle famiglie. Parallelamente stiamo mettendo a punto un progetto attraverso il quale ci proponiamo di raccogliere

dati sugli interventi effettuati presso le scuole italiane da parte delle strutture sanitarie preposte all'emergenza/urgenza (tutte le chiamate pervenute al 118 per assistenza sanitaria a scuola e accessi in Pronto Soccorso) con l'obiettivo di tentare una prima valutazione e confronto, in termini di costo/beneficio tra l'attuale modalità di gestione delle richieste di assistenza in emergenza provenienti dalle scuole rispetto alla presenza di presidi sanitari scolastici con i compiti ad essi attribuiti dalla proposta di legge presentata nella regione Lazio".

Avv. Prof. Mario Zanchetti

Ordinario di Diritto Penale e Preside della Facoltà di Giurisprudenza, Università "Carlo Cattaneo" - LIUC; partner Studio Legale Fornari - Pulitanò - Zanchetti, in Milano

Alla luce dell'attuale normativa italiana quale possibilità hanno i genitori di bambini allergici e asmatici in situazione di gravità, a rischio di attacchi acuti di asma e shock anafilattico, che potrebbero avere un decorso potenzialmente fatale, di veder garantito il diritto dei loro figli a frequentare la scuola avendo la garanzia di un appropriato ed immediato intervento per la scelta dei farmaci salvavita da somministrare e la loro somministrazione in funzione della gravità e dell'evoluzione della reazione allergica in corso?

"L'inquadramento giuridico della questione non può prescindere al disposto della Costituzione che, all'art. 32 dispone: *'la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività'*.

Studiare in un ambiente confortevole, igienico e sicuro è un diritto dello studente, sancito anche dalla *'Carta dei Servizi Scolastici'* - titolo III - D.P.C.M. 7 giugno 1995 (G.U. nr. 138 del 15/06/95).

Anche il Testo Unico sulla Sicurezza (d.lgs. 81/2008) impone obblighi in materia d'igiene e sicurezza in capo al datore di lavoro, che per la scuola è il Dirigente scolastico di ciascun istituto. Tale figura, qualora le competenze interne all'istituto siano insufficienti a garantire la sicurezza e l'igiene, è sottoposto all'obbligo di rivolgersi a eventuali competenze esterne, quali, ad esempio, le locali A.S.L.

Il D.P.R. n. 264/1961, recante *'Disciplina dei servizi e degli organi che esercitano la loro attività nel campo dell'igiene e della sanità pubblica'*, titolo III, disciplina i servizi di medicina scolastica. In particolare l'art. 9 dispone che *'la tutela della salute della*

popolazione scolastica e la vigilanza sull'igiene delle scuole, degli istituti di educazione ed istruzione e delle istituzioni parascolastiche spettano al Ministero della Sanità, d'intesa con il Ministero della Pubblica Istruzione e con il Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale'. Secondo l'art. 11, *'la vigilanza igienica delle scuole e la tutela sanitaria della popolazione scolastica vengono esercitate con servizi medico-scolastici a carattere prevalentemente profilattico e con servizi specialistici'*.

In materia di salute nelle scuole, è quindi possibile riconoscere la sussistenza di due responsabilità concorrenti:

- quella del dirigente scolastico, tenuto a richiedere all'amministrazione di intervenire per garantire una sicura e sana struttura;

- quella del servizio medico-sanitario, responsabile, invece, del profilo più strettamente medico, inteso come benessere psico-fisico di ciascun studente.

L'obbligo di intervento del personale scolastico, docente e non, dinanzi ad una crisi respiratoria e/o allergica di uno studente, è però limitato alla sola chiamata dei soccorsi. Questo perché - a tutt'oggi il nostro ordinamento non prevede nessuna legge che imponga a tali soggetti di intervenire attivamente e specificamente (ad esempio utilizzando i nebulizzatori aerosol) nei confronti di uno studente in stato di crisi respiratoria".

Il personale docente o non docente che opera all'interno dell'ambiente scolastico a cosa va incontro da un punto di vista legale in caso di mancata somministrazione di un farmaco salvavita ad un alunno nei seguenti casi?

a. La scuola non è stata informata della patologia dell'alunno.

Ovviamente in questo caso il personale scolastico (docente o non) deve intervenire nella situazione d'urgenza attivandosi diligentemente per ottenere i soccorsi necessari. Qualora la procedura d'urgenza sia rispettata, avverso l'istituto ed il personale non può essere mosso alcun addebito di responsabilità".

b. La scuola è stata informata ma non ha personale interno volontario alla somministrazione dei farmaci e pertanto comunica alla famiglia la propria impossibilità ad intervenire.

"Il Dirigente Scolastico, ex d.lgs. 81/2008, ha il dovere di predisporre le misure di tutela della salubrità dei luoghi, nonché di avvisare le competenti autorità sanitarie locali della presenza di

eventuali casi di studenti affetti da patologie respiratorie. Al di fuori di questi obblighi e del sopramenzionato dovere di chiamare i soccorsi nell'ipotesi di crisi respiratoria di uno studente, il personale scolastico (docente e non) non ha alcun dovere di intervento, a causa della carenza di poteri in materia.

Deve infatti considerarsi che l'istituzione di un obbligo a carico di un soggetto determinato non può mai prescindere dalla verifica che questa persona sia in possesso delle specifiche competenze e conoscenze atte ad evitare il verificarsi dell'evento lesivo. Affinché il personale scolastico possa essere considerato responsabile e dunque obbligato ad agire nelle circostanze soprascritte, è dunque necessario che gli specifici corsi di intervento sanitario siano obbligatoriamente previsti (nel piano di studio accademico di scienze della formazione oppure nel quadro della formazione permanente), e siano tali da garantire l'effettivo possesso di competenze e conoscenze sanitarie.

Al presente si ritiene che tale soluzione difficilmente sarà adottata dal legislatore, soprattutto per la difficoltà ravvisabile nella formazione specifica sanitaria in ambito accademico di soggetti del tutto profani in materia".

c. La scuola è stata informata ed ha personale interno volontario (non sanitario) disponibile alla somministrazione, al quale viene fornito il piano terapeutico personalizzato del bambino sul quale intervenire.

"La presenza di personale interno volontario (non sanitario) disponibile alla somministrazione potrebbe originare un obbligo di intervento attivo. Sotto il profilo giuridico è necessario un *distinguo*, a seconda che sia o meno ravvisabile a capo di questi soggetti una posizione di garanzia. Tale nozione indica l'assunzione (ex art. 40 del codice penale) da parte di un soggetto del ruolo di garante, nello specifico caso, della salute dello studente. Deve tuttavia evidenziarsi che tale obbligo è richiesto dalla legge solo nell'ipotesi in cui un soggetto sia in possesso dei necessari poteri di intervento, quelle nozioni in materia che gli consentano di apportare le cure necessarie.

Di talché, solo il personale interno provvisto di quelle specifiche competenze atte ad intervenire direttamente in caso di crisi respiratorie (ad esempio nel caso in cui sappia utilizzare e dosare il nebulizzare aerosol) sarà obbligato ad attivarsi in tali casi, indipendentemente dal carattere volontario

della propria prestazione: la legge, infatti stabilisce che anche l'assunzione volontaria di una posizione di garanzia obbliga il garante a far tutto il possibile per impedire l'evento lesivo.

Nel caso in cui, invece, il personale interno non abbia alcuna conoscenza in materia, l'unico obbligo incombente sarà quello di chiamare urgentemente i soccorsi (per le stesse motivazioni di cui *supra*, concernenti la posizione del personale scolastico). Conseguentemente, il fatto di aver fornito il piano terapeutico personalizzato del bambino sul quale intervenire rileva solo nell'ipotesi di personale interno volontario in possesso di nozioni paramediche specifiche. La conoscenza della patologia specifica di uno studente non può che incidere, sotto il profilo giuridico, nella richiesta di una maggior attenzione nel monitorare e controllare i soggetti a rischio di tali disturbi.

All'uopo è importante sottolineare che il personale volontario, specificamente formato, potrà (anzi dovrà) agire, ma il suo intervento non potrà estendersi nel compimento di atti tipici del medico, in forza della carenza di titolo abilitativo, pena l'accusa di esercizio abusivo della professione medica (ex art. 348 del codice penale). Il che significa che, in concreto, questo personale volontario potrà intervenire in casi di estrema urgenza praticando quegli atti tipicamente richiesti in caso di crisi respiratoria (ad esempio, il menzionato utilizzo del nebulizzatore), ma in nessun caso potrà effettuare atti che richiedano specifiche competenze mediche, come ad esempio, diagnosticare una patologia ad un soggetto che sia stato colpito da malore".

d. La scuola è stata informata ed ha personale interno volontario disponibile alla somministrazione al quale non viene fornito il piano terapeutico personalizzato del bambino sul quale intervenire.

"Quanto alla posizione giuridica rivestita dal personale interno volontario, si rinvia al punto precedente. In questa sede, si evidenzia solamente che nell'ipotesi in cui non sia fornito il piano terapeutico personalizzato sul quale agire, il soggetto avrà l'obbligo di intervenire solo qualora le sue conoscenze in materia siano tali da permettergli di riconoscere la patologia respiratoria cui è affetto il bambino durante la crisi e, conseguentemente, di scegliere il relativo farmaco. In caso contrario, non dovrà fare null'altro che chiamare urgentemente i soccorsi".

e. La scuola è stata informata e non avendo personale interno disponibile chiede alle strutture sanitarie di provvedere alla fornitura di personale qualificato per soddisfare le esigenze dell'alunno.

“Tale situazione richiama gli obblighi descritti ai precedenti punti 1 e 2 b): il Dirigente Scolastico di ciascun istituto, qualora le competenze interne all'istituto siano insufficienti a garantire la sicurezza e l'igiene, e dunque a garantire la salute degli studenti, ha l'obbligo di rivolgersi a eventuali competenze esterne, specifiche, in grado di sopperire a questa carenza, quali, ad esempio, le locali A.S.L. A tal punto saranno le locali A.S.L. che, informate circa la sussistenza di situazioni 'a rischio', dovranno predisporre gli interventi all'uopo necessari”.

f. Può configurarsi una responsabilità dei genitori nel caso in cui, consapevoli dei rischi alla salute ai quali il bambino potrà andare incontro nell'ambiente scolastico e consapevoli che nessuno somministrerà i farmaci in caso di necessità lasciare il proprio figlio in custodia della scuola?

“Come principio generale dell'ordinamento, i genitori sono responsabili delle scelte effettuate per il minore, anche con riguardo alla tutela della sua salute. Pertanto, ove esponga colpevolmente o

consapevolmente a rischi il minore, potranno essere chiamati a rispondere delle conseguenze lesive alla salute del medesimo. In ambito penale, l'art. 40 c.p. stabilisce che *'Non impedire un evento che si ha l'obbligo giuridico di impedire, equivale a cagionarlo'*. La legge certamente istituisce una posizione di garanzia a capo di ciascun genitore che, assumendo il ruolo di garante, ha il dovere di proteggere la salute e/o la vita del proprio figlio: il che importa anche l'obbligo di comunicare all'istituzione scolastica particolari patologie e/o disturbi di cui è affetto il minore, sì da permettere al personale scolastico di organizzarsi per poter intervenire nel migliore dei modi, a seconda del caso di ciascun studente. Ricordiamo che per i minori in età di scuola dell'obbligo i genitori hanno il dovere di mandare i propri figli a scuola: l'unico modo per temperare il dovere di garantire l'istruzione dei figli e quello di garantire la salute è appunto quello di informare la scuola delle particolari condizioni di salute del bambino che possono esporlo a un rischio e discutere con la scuola gli interventi necessari. Se la scuola non è in grado di farvi fronte, l'A.S.L. dovrà far sì che i minori frequentino la scuola dell'obbligo in condizioni di sicurezza per la propria salute”.

Bibliografia

1. www.sidria.net (Studio Italiano sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e Ambiente).
2. Hillemeier M M, Gusic M E, Bai Y. *Rural and Urban Children with Asthma: are School Health Services meeting Their Needs?* Pediatrics 2006; 118: 1097-1103.
3. Disponibile al sito: www.federasma.org.
4. U.S. Department of Health and Human Services. *Healthy People 2010: Understanding and Improving Health. Objectives for Improving Health. 2nd ed, Volume I and II.* Washington, DC: US Government Printing Office; 2000.
5. Disponibile al sito: www.ioeasma.it/scuole_in_rete.htm.
6. Disponibile al sito: www.iomispiro.it.
7. Studio HESE (Health Effects of School Environment) 2004-2005.
8. Regione Lazio, Legislatura VIII, Consiglio regionale del Lazio, Proposta di Legge N. 342 del 15 novembre 2007 - Istituzione di Presidi Sanitari Scolastici e norme per la prevenzione ed il controllo delle malattie allergiche e dell'asma bronchiale.
9. Cavagni G, Frateiaci S. *Tutela dei bambini allergici ed asmatici a scuola: la pianificazione di interventi di urgenza da parte del personale scolastico.* Atti 10° Congresso Nazionale SIMRI-Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili 2006.

10. Disponibile al sito: www.federasma.org.

11. 3° e 4° rapporto CRC - Gruppo di lavoro per la convenzione dei diritti dell'infanzia e dell'adolescenza.

12. CnAMC - V,VI e VII rapporto sulle politiche della cronicità - anni 2005, 2006, 2007

13. Giovanni Cavagni, Sandra Frateiaci, Laura Reali, Alberto G. Ugazio - *"Il Giornata del Bambino Allergico - conoscere, comprendere, operare per un ambiente sano e sicuro per il bambino allergico"* Roma 9 Febbraio 2007.

14. Linee Guida per la tutela e la promozione della salute negli ambienti confinati. G.U. n. 276 del 27 novembre 2001, supplemento ordinario N. 252 Conferenza permanente per i rapporti tra

lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Gruppo di Lavoro per la revisione e l'aggiornamento delle "Linee Guida per la prevenzione ambientale nelle scuole dei fattori di rischio indoor per asma e allergia".

15. Ordinanza cautelare (art. 700) del Tribunale del Lavoro di Roma sentenza 2779/2002 e successiva sentenza definitiva: dispositivo n. 809 del 15-01-2004; Tribunale di Santa Maria Capua Vetere - Sezione Lavoro R.G. n. 12287/04, R.Ord. n.846/04; Tribunale di Ancona - Sezione I, R.G. n. 199196/05.

16. Protocollo d'intesa Asl RmD-Municipio XIII per dotare gli Istituti scolastici di presidi sanitari. Roma, 29 settembre 2008. Disponibile al sito: www.comune.roma.it.

Barbara Maria Bergamini¹, Luca Richeldi²

A.O.U. Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia: ¹Dipartimento Integrato Materno-Infantile; ²Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Patologie dell'Apparato Respiratorio

L'infezione tubercolare nel bambino: il contributo dei nuovi test immunologici

Tuberculosis infection in children: role of the new T-cell based assays

Parole chiave: tubercolosi, bambino, Mantoux, Interferon- γ , test diagnostici

Keywords: tuberculosis, children, Mantoux, Interferon- γ , diagnostic tests

Riassunto. Negli ultimi decenni si è verificato un incremento dei casi di tubercolosi anche in aree tradizionalmente ritenute a bassa prevalenza di malattia, in particolare tra i giovani adulti recentemente immigrati. Questo fattore rappresenta un rischio di maggiore diffusione dell'infezione tra i bambini. I soggetti in età pediatrica, in particolare quelli al di sotto dei 5 anni di età, rappresentano un gruppo ad alto rischio di sviluppare malattia se infettati dal *M. tuberculosis*; peraltro, la diagnosi in questo gruppo di età presenta notevoli difficoltà per l'aspecificità del quadro clinico-radiologico e la bassa resa dei test microbiologici. I bambini ed i ragazzi a rischio di infezione tubercolare latente devono essere pertanto precocemente individuati ed opportunamente trattati.

Fino a pochi decenni or sono, l'unico test disponibile per individuare i soggetti con infezione tubercolare latente era il test cutaneo tubercolinico (o test di Mantoux), che però presenta notevoli limiti, in particolare mostra scarsa sensibilità (nei pazienti immunodepressi) e scarsa specificità (nei soggetti vaccinati con BCG). Sono stati recentemente sviluppati test basati sul rilascio di interferone- γ che hanno dimostrato di avere buona sensibilità ed elevata specificità anche nei gruppi più a rischio. È prevedibile quindi che l'applicazione di questi nuovi strumenti diagnostici in ambito pediatrico possa contribuire ad una più accurata individuazione dei soggetti con infezione tubercolare contribuendo quindi a ridurre la diffusione della malattia nella popolazione generale.

Accettato per la pubblicazione il 20 novembre 2008.

Corrispondenza: Dott.ssa Barbara Maria Bergamini, Clinica Pediatrica, Dipartimento Integrato Materno-Infantile, A.O.U. Policlinico di Modena- Via del Pozzo 71, 41100 Modena; e-mail: barbamaria.bergamini@unimore.it

Introduzione

La tubercolosi ha rappresentato una delle patologie di maggiore impatto sociale nei secoli recenti e, nonostante il progressivo declino osservato nei paesi sviluppati a partire dalla metà dell'800, ancora oggi costituisce la prima causa di morte per singolo agente infettivo.

Si calcola che circa un terzo della popolazione mondiale sia infetto da *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e, secondo le cifre fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2005 i casi di tubercolosi (TB) erano 8,8 milioni, dei quali 1,3 milioni in soggetti sotto i 15 anni (1). La stragrande maggioranza

dei casi si verifica nei paesi in via di sviluppo, in particolare nell'Africa sub-sahariana dove la co-infezione con il virus dell'HIV ha determinato un drammatico aumento dell'incidenza e della mortalità (2).

Particolarmente problematiche sono anche alcune regioni asiatiche quali India e Cina ed i paesi sovietici nei quali il crollo dei sistemi sanitari interni ha favorito il diffondersi di ceppi farmaco-resistenti in seguito all'inadeguato trattamento dei casi di malattia (3). Nei paesi a bassa prevalenza tubercolare, compresa l'Italia, il progressivo declino secolare della patologia tubercolare ha subito un arresto

a partire dagli anni '80 con un successivo lieve incremento del numero di casi segnalati. Questa inversione di tendenza è stata favorita da svariati fattori: l'invecchiamento della popolazione, l'aumento dei casi di immunodeficienza terapeutica o per HIV e l'aumento dell'immigrazione da paesi ad alta prevalenza di TB (4). Un ulteriore elemento critico è rappresentato dalla progressiva riduzione dell'interesse nei confronti della patologia tubercolare, considerata a torto "in via di estinzione", e dal conseguente smantellamento delle strutture preposte alla sorveglianza ed al contenimento della patologia.

I flussi migratori da paesi ad alta endemia tubercolare costituiscono probabilmente il fattore di maggior impatto per quanto riguarda il diffondersi dell'infezione tra i bambini. Alla fine degli anni '80 la maggior parte dei casi di malattia si verificavano in soggetti italiani nella fascia di età oltre i 65 anni. Questi pazienti avevano contratto l'infezione in gioventù, in un periodo in cui anche in Italia l'infezione da MTB era diffusa, e avevano sviluppato malattia in tarda età per patologie intercorrenti; questi casi davano origine a piccole epidemie familiari con coinvolgimento solo marginale di bambini. Attualmente la maggior parte dei casi contagiosi si verificano, invece, in soggetti di recente immigrazione nella fascia di età tra i 15 e i 44 anni, cioè in un periodo della vita caratterizzato da una maggiore possibilità di rapporto con bambini in ambito familiare e sociale (5). La sorgente del contagio nei bambini è rappresentata infatti da adulti o adolescenti con TB bacillifera nell'ambito familiare o sociale. Se il bambino infetto o ammalato ha meno di 3 anni è altamente probabile che il caso indice sia uno dei genitori o un altro parente convivente. Nelle età successive aumentano le probabilità che la sorgente dell'infezione sia all'esterno della famiglia.

La trasmissione avviene per via aerogena attraverso minutissime particelle (*droplet nuclei*) emesse dall'individuo affetto da TB bacillifera attraverso la tosse o la vocalizzazione. Tali particelle hanno un diametro aerodinamico di massa che ne consente sia la permanenza in sospensione per qualche ora, sia la penetrazione fino ai tratti distali delle vie aeree (1-5 μ). La probabilità di contrarre infezione in seguito all'esposizione ad un paziente contagioso dipende sostanzialmente dalla quantità di bacilli sospesi nell'aria ambiente (quindi dalla concentrazione di bacilli nell'espettorato del paziente, dall'intensità della tosse e dal tipo di ambiente in cui

avviene il contatto) e dalla durata del contatto stesso. Forme extra-toraciche di TB non rappresentano un rischio di trasmissione se non in occasione di particolari indagini strumentali in grado di liberare micobatteri e sospenderli nell'aria ambiente. La trasmissione per ingestione di latte infetto (*M. bovis*) e quella cutaneo-mucosa rappresentano attualmente una quota insignificante di casi di infezione anche nei paesi poveri. Temibile, ma rarissima è la TB prenatale (da infezione placentare) o perinatale (trasmissione al momento o subito dopo il parto).

Un bambino ammalato di TB ha necessariamente contratto l'infezione da poco tempo (solitamente i sintomi si manifestano entro un anno dal contagio). Per questa ragione un caso di TB in un bambino viene considerato un "evento sentinella", che segnala la presenza di una TB contagiosa nell'*entourage* del piccolo paziente, caso che andrà attivamente e prontamente ricercato. Più in generale, la numerosità dei casi di TB in soggetti di età pediatrica viene considerata come un indicatore dell'efficacia delle strategie di controllo della malattia tubercolare in una determinata popolazione.

Una volta avvenuto il contagio, molti sono i fattori che influiscono sulla probabilità che il bambino sviluppi o meno malattia: stato immunologico, condizioni di nutrizione, vaccinazione con Bacillo di Calmette-Guérin (BCG) e, soprattutto, l'età. Il rischio in assoluto più elevato si riscontra nei lattanti e nei bambini sotto l'anno di vita che si ammalano nel 50%-75% dei casi e che inoltre presentano un'alta incidenza di forme disseminate e di meningite. Il rischio rimane elevato fino ai due anni di vita, ma già dopo l'anno si riduce l'impatto delle forme disseminate. Negli anni successivi, il rischio di malattia decresce e nei bambini in età scolare è paragonabile, o addirittura inferiore, a quello degli adulti: 5% nei primi due anni dall'infezione, 7%-10% nei restanti anni di vita (6-8). Per ragioni non ancora completamente chiarite nel periodo adolescenziale si osserva un nuovo innalzamento del rischio di malattia a seguito di una recente prima infezione; in questa fascia di età, inoltre, non sono infrequenti casi di TB secondaria per riattivazione di infezioni contratte anni prima, in particolare in ragazzi di recente immigrati (9). I bambini con stati di immunocompromissione o malnutriti sono soggetti ad un rischio paragonabile a quello dei lattanti (7, 10).

La relativa immaturità della risposta immune che caratterizza i primissimi anni di vita rappresenta

pertanto un fattore che incide considerevolmente sulla capacità di contenimento dell'infezione da parte del soggetto esposto e rende ragione del maggior rischio di malattia e di disseminazione in lattanti e bambini piccoli. Nei primi anni di vita sono stati documentati svariati difetti dell'immunità innata e specifica (tra cui ridotto *killing*, difettosa presentazione dell'antigene, ridotta polarizzazione Th1) che comportano una minore efficienza nel combattere l'infezione da patogeni intracellulari quali il MTB (11). La progressiva maturazione della risposta immune rende l'ospite capace di contenere i micobatteri nei foci della risposta iniziale, ma non di eradicarli; si realizza quindi la condizione di infezione tubercolare latente (ITBL) che persiste tutta la vita e che espone il soggetto al rischio di riattivazione.

L'inoculazione di vaccino BCG rappresenta un potente stimolo Th1 che in parte corregge la difettosa risposta T-cellulare e determina una maggior capacità di contenimento dell'infezione (11-13). Il BCG somministrato alla nascita offre una significativa, sebbene non completa, protezione nei confronti delle devastanti forme di TB disseminata tipiche del primo anno di vita. L'effetto positivo sul sistema immune sembra coinvolgere altri patogeni intracellulari, come è suggerito dall'osservazione di una minore mortalità complessiva nel primo anno di vita nei bambini BCG vaccinati. Questo effetto "non-specifico" del BCG si mantiene dopo correzione per diversi confondenti quali lo stato HIV, condizioni di vita ed altre vaccinazioni a cui i bambini erano stati sottoposti (14).

La TB intratoracica

L'età del paziente influisce sia sulla probabilità di progressione che sulle manifestazioni cliniche della malattia tubercolare. Le forme di TB primaria proprie del bambino comportano manifestazioni cliniche e radiologiche sostanzialmente differenti rispetto a quelle "classiche" da riattivazione tipiche dell'adulto e dell'adolescente.

All'insediamento dei micobatteri consegue la formazione del classico complesso primario di Ranke (alveolite, linfangite, linfoadenite mediastinica); nel parenchima e nei linfonodi si sviluppano la flogosi granulomatosa e la necrosi caseosa che, nei casi favorevoli, evolvono verso la guarigione con fibrosi e calcificazione, con persistenza dei micobatteri all'interno delle lesioni. Alla formazione del

complesso primario si associa frequentemente una diffusione linfo-ematogena per lo più occulta, che nei lattanti è appunto responsabile dei quadri di malattia disseminata (meningite e miliare) che si manifestano entro 1-2 mesi dall'infezione.

La reazione infiammatoria è più pronunciata a livello dei linfonodi che del parenchima, ed è questa la principale caratteristica che differenzia il bambino dall'adulto. La vivace flogosi ed il massivo aumento di volume dei linfonodi mediastinici sono responsabili di ostruzione parziale o completa delle vie aeree che conducono ad iperinflazione o atelettasia dei segmenti a valle. Lo sviluppo di necrosi a carico di un linfonodo a contatto con le vie aeree può determinare la formazione di granulomi aggettanti nel lume o erodere la parete con passaggio di materiale infetto nel bronco che causa una ampia gamma di quadri di interessamento polmonare. In forme avanzate di malattia vi può essere l'erosione di altre strutture mediastiniche quali il pericardio, il nervo frenico o l'esofago. Se il focus primario risiede nel lobo superiore, i linfonodi interessati saranno quelli paratracheali, mentre verranno coinvolti quelli ilari se il focus è a carico dei lobi inferiori o del lobo medio (15).

Solo nei bambini nel primo anno di vita e negli immunocompromessi la sede del focus parenchimale può divenire la sede principale del processo patologico per lo scarso contenimento della moltiplicazione dei micobatteri nel punto di deposizione. Il danno parenchimale progressivo porta a quadri di consolidazione che possono complicarsi con cavitazione ed erosione bronchiale, pleurica o pericardica (TB polmonare progressiva). I quadri radiologici che si osservano nei bambini con TB sono quanto mai vari e, nelle fasi precoci di malattia, non caratteristici. Nel sospetto di una patologia TB andrà sempre richiesta una radiografia in entrambe le proiezioni per meglio evidenziare l'impegno linfonodale, elemento suggestivo anche se non dirimente.

La sintomatologia classica caratterizzata da febbre, astenia, sudorazione notturna, dimagrimento, tosse ed emoftoe in età pediatrica è presente praticamente solo negli adolescenti. Nei bambini più piccoli le manifestazioni respiratorie sono attenuate e prevalgono lo scadimento delle condizioni generali e la tachipnea. Nel bambino più grandicello possono essere presenti tosse, *wheezing* localizzato o diffuso (compressione bronchiale), rantoli localizzati e febbre, talvolta anche elevata.

Tali sintomi sono purtroppo assolutamente aspecifici, propri delle comuni flogosi delle vie aeree così frequenti in questa età.

Nei paesi ad alte risorse come il nostro, è infrequente che la diagnosi avvenga a stadi di malattia particolarmente avanzati, grazie alla rigorosa ricerca dei contatti dei casi denunciati e al facile accesso alle strutture sanitarie. Viceversa, circa l'80% delle diagnosi avviene in bambini pressoché asintomatici indagati per contatto con caso contagioso o per recente immigrazione (15). In sintesi, nel bambino ci troviamo di fronte a quadri clinico-radiologici piuttosto aspecifici; generalmente il dato che maggiormente orienta verso una eziologia tubercolare è quello "epidemiologico" di un contatto con un caso noto di TB o di provenienza da paesi ad alta endemia.

La conferma microbiologica è l'altro aspetto dolente della diagnosi di TB nel bambino: ottenere un campione di espettorato da esaminare è molto difficile nel bambino e praticamente impossibile nel lattante. In tali condizioni si ricorre al sondaggio gastrico eseguito di primo mattino con raccolta delle secrezioni inghiottite durante la notte. I migliori risultati si ottengono con 3 gastroaspirati per 3 giorni successivi. Su questi campioni vengono effettuati l'esame diretto dell'espettorato (disponibile in 24-48 ore, semplice e poco costoso) e la coltura con antibiogramma (richiede 20-40 giorni, occorre un laboratorio attrezzato). Essendo la TB primaria tipicamente paucibacillare, la resa di questi test nei bambini è complessivamente deludente; nell'adolescente, viceversa, si ottiene un isolamento colturale in un altissima percentuale di casi.

L'esame diretto dell'espettorato o del lavaggio gastrico consiste nella ricerca al microscopio ottico di bacilli alcool acido resistenti dopo colorazione con il metodo di Ziehl-Neelsen o con microscopio a fluorescenza dopo colorazione con auramina-rodamina. Solo i campioni con alta concentrazione di micobatteri risultano positivi; si calcola che un test positivo corrisponda ad una carica micobatterica di almeno $5 \times 10^3/\text{ml}$. La probabilità di ottenere un esame diretto positivo nei bambini con TB clinicamente accertata è di appena il 10%-15%. Nell'adolescente, che presenta frequentemente forme cavitari, il test è invece positivo nel 90%-100% dei casi e tale dato rimarca l'alta contagiosità di questi casi.

L'esame colturale positivo rappresenta il *gold standard* della diagnosi di tubercolosi attiva e rende

possibile accertare la sensibilità ai farmaci nel caso specifico. Sebbene più sensibile e specifico dell'esame diretto, la probabilità di isolare il micobatterio nei bambini non supera il 30%-40% dei casi (15). Un rendimento migliore rispetto ai test microbiologici eseguiti su gastroaspirato è stato riportato con la tecnica dell'espettorato indotto con aerosol di soluzione salina al 5% (16). La procedura induce tosse profonda ed espettorazione, condizioni che aumentano il rischio di trasmissione al personale sanitario o ad altri pazienti e deve pertanto essere eseguita in locali appositi (pressione negativa) da personale esperto con protezioni adeguate.

Se la coltura da lavaggio broncoalveolare aumenti o meno la resa degli accertamenti microbiologici è ancora oggetto di discussione; l'invasività della tecnica ne fa riservare l'uso ai casi con complicanze endo-bronchiali o nei quali è molto importante isolare il micobatterio per valutare la sensibilità ai farmaci (mancata identificazione del caso indice, sospetto di farmaco-resistenza) (17, 18).

Occorre comunque tenere presente che a causa della lenta crescita del micobatterio, il risultato della coltura è atteso anche con le nuove tecnologie su terreno liquido non prima di 20 giorni. Occorrono complessivamente 40 giorni per la conferma della negatività. I test molecolari basati sull'amplificazione del DNA micobatterico (*Polymerase Chain Reaction* o PCR) hanno una sensibilità del 40%-60% in casistiche pediatriche, pertanto superiore a quella delle tecniche colturali. Sebbene siano stati segnalati limiti sia tecnici che di interpretazione, i test molecolari (disponibili in qualche giorno) rappresentano un supporto di rilievo ed offrono la possibilità di abbreviare notevolmente i tempi della conferma del sospetto diagnostico (19-21).

L'infezione da MTB è ovviamente condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo di malattia tubercolare. La documentazione di una Mantoux positiva in un contesto clinico suggestivo infatti può avvalorare il sospetto diagnostico, ma non consente di fare diagnosi. In questo ambito, comunque, il limite principale della Mantoux (test cutaneo tubercolinico, TCT) è l'alta incidenza di anergia che si riscontra in particolare nei pazienti con forme disseminate, nei bambini sotto i 3 anni e negli immunocompromessi. In letteratura viene riportato che il 10%-14% dei bambini immunocompetenti con TB confermata risulta TCT-negativo al momento della diagnosi (18, 22);

tale percentuale aumenta notevolmente nei bambini piccoli o non immunocompetenti (23, 24). Pertanto, a fronte di un sospetto diagnostico fondato, non è possibile escludere una eziologia tubercolare sulla sola base di una Mantoux negativa.

L'infezione tubercolare latente

Nei paesi a bassa prevalenza, i cardini delle strategie di controllo e prevenzione della diffusione della TB sono la diagnosi precoce delle malattie attive (per ridurre i casi di contagio), e la ricerca attiva dei casi di ITBL nei gruppi a rischio (per evitare nuovi casi in futuro) (4). Da tempo sono state sospese le strategie di ricerca dei casi di TB latente attraverso *screening* di popolazione, mentre viene indicata la valutazione delle categorie a rischio (25). I soggetti maggiormente a rischio di infezione sono rappresentati indubbiamente dai bambini venuti a contatto con casi attivi di TB, rispetto alla quale i servizi di igiene pubblica devono mettere in atto una pronta e rapida ricerca dei contatti di ogni caso di malattia attiva segnalato.

In questi bambini occorre escludere tempestivamente una malattia in atto e valutare una condizione di infezione. L'alta percentuale di evoluzione a malattia a breve distanza dal contagio e i tempi necessari per lo sviluppo della ipersensibilità ritardata impongono nei soggetti sotto i 15 anni di iniziare la profilassi con isoniazide anche in caso di accertamenti iniziali negativi per infezione (chemioprolassi preventiva). Un controllo a distanza di 8-12 settimane dalla sospensione del contatto indirizzerà la futura condotta terapeutica: in caso di "conversione" la profilassi sarà prolungata per 9 mesi complessivi (chemioprolassi), in caso di persistente negatività il farmaco verrà sospeso.

Altri gruppi di popolazione a rischio di esposizione al MTB sono i bambini e gli adolescenti provenienti da paesi ad alta endemia o che vi abbiano soggiornato per periodi prolungati e, più in generale, quelli che vivono o hanno vissuto in famiglie o comunità a rischio (25-27). Lo *screening* di questi soggetti viene tradizionalmente eseguito con il TCT che, fino a pochi anni fa, era l'unico strumento disponibile per accertare una condizione di infezione in un soggetto non ammalato. Questi gruppi di popolazione, tuttavia, provengono da paesi in cui è prassi vaccinare con BCG e nei quali sono diffuse le infezioni sub-cliniche da micobatteri non tubercolari (MNTB). Entrambe queste condizioni sono in grado di indurre reattività aspecifiche al

TCT e creano difficoltà di interpretazione del test (28). Il TCT prevede l'inoculazione intradermica di 5 UI di *purified protein derivative* (PPD) sulla superficie volare dell'avambraccio. Il PPD è un cocktail di circa 200 antigeni a basso peso molecolare ottenuto da colture di micobatteri in terreno liquido. Vi sono contenuti antigeni comuni ad altri micobatteri, in particolare ai ceppi di *M. bovis* usati per l'allestimento del BCG ed ai MNTB (29). In ragione dell'alto tasso di falsi negativi (determinati da condizioni che compromettono la risposta immune in via transitoria o permanente) e falsi positivi (legati principalmente a vaccinazione BCG ed infezione da MNTB) il *cut-off* del TCT varia in relazione al grado di rischio di esposizione e di sviluppo di malattia (Tabella 1). Valori di reazione ≥ 5 mm vengono infatti considerati positivi (Tabella 2) in bambini con sospetta TB, immunocompromessi o a contatto con un caso bacillifero il *cut-off* di 10 e 15 mm vengono suggeriti man mano che il rischio di esposizione e di malattia decrescono (30).

I nuovi test diagnostici per l'infezione tubercolare

La limitata sensibilità e la ridotta specificità del TCT vengono annoverate tra le cause principali dello scarso risultato delle strategie di controllo della patologia nei paesi industrializzati. Sono stati recentemente sviluppati nuovi test in vitro per la diagnosi di infezione tubercolare (Tabella 3) basati sul rilascio di interferone- γ (*Interferon-Gamma Release Assays*, IGRA) che risultano più sensibili e più specifici del TCT e che permettono di superare altri inconvenienti del test cutaneo.

L'interferone- γ (IFN- γ) è la citochina chiave della risposta specifica T-cellulare nei confronti degli antigeni tubercolari; i nuovi test, con due diverse metodiche, misurano l'IFN- γ liberato in risposta ad una stimolazione con antigeni specifici del MTB.

Sono attualmente commercializzati due test: il T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Regno Unito) ed il QuantiFERON-TB Gold In-Tube (Cellestis, Australia). Il test T-SPOT.TB (TS.TB) è stato sviluppato in Inghilterra alla fine degli anni '90 ed è stato approvato per l'utilizzo diagnostico in vitro in Europa ed è stato anche approvato per l'uso clinico dalla Food and Drug Administration americana. La metodica prevede innanzitutto l'isolamento ed il controllo di vitalità delle cellule mononucleate da sangue periferico. Un numero standardizzato di tali cellule (2.5×10^5) viene immesso in pozzetti sul

Tabella 1 Fattori associati a falsa negatività del test cutaneo tubercolinico.

Fattori correlati al paziente
<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni virali recenti (morbillo, varicella, parotite, HIV) • Vaccinazioni recenti con virus vivi (morbillo, parotite, polio, varicella) • Infezioni batteriche (febbre tifoide, brucellosi, pertosse, leptospirosi) • Tubercolosi recente (12 w) o ad andamento travolgente (meningite, miliare) • Patologie metaboliche (insufficienza renale cronica) • Stati di ipoproteinemia quali la malnutrizione • Patologie degli organi linfoidi (linfoma, leucemia cronica, Hodgkin, sarcoidosi) • Farmaci (corticosteroidi e altri agenti immunosoppressivi) • Età (<2 anni e anziani) • Stress (interventi chirurgici, ustioni, malattie mentali, GVHD)
Fattori correlati al reagente (tubercolina)
<ul style="list-style-type: none"> • Impropria conservazione • Impropria diluizione • Denaturazione chimica • Contaminazione
Fattori correlati all'esecuzione del test
<ul style="list-style-type: none"> • Iniezione sottocutanea • Somministrazione di una quantità ridotta • Ritardo nella somministrazione rispetto alla diluizione

Tabella 2 Definizione di reazione positiva al test cutaneo tubercolinico nel bambino, lattante ed adolescente, indipendentemente da eventuale vaccinazione con BCG.

≥5 mm
<ul style="list-style-type: none"> • Bambini con sospetta malattia tubercolare • Bambini in stretto contatto con persone con malattia tubercolare nota o sospetta • Bambini che ricevono terapia immunosoppressiva (comprese dosi immunosoppressive di steroidi) o con condizioni di immunosoppressione (compresa HIV)
≥10 mm
<ul style="list-style-type: none"> • Bambini ad aumentato rischio di forma disseminata: <ul style="list-style-type: none"> - <4 anni - con malattie ematopoietiche o croniche, malnutrizione • Bambini a maggior rischio di esposizione a casi di TB: <ul style="list-style-type: none"> - nati in, o con genitori provenienti da, zone ad alta endemia tubercolare - esposti ad adulti ad aumentato rischio di infezione e malattia tubercolare che hanno soggiornato in regioni del mondo ad alta prevalenza di TB
≥15 mm
<ul style="list-style-type: none"> • Bambini >4 anni senza fattori di rischio per malattia o esposizione

cui fondo sono stratificati anticorpi anti-IFN- γ . L'aggiunta di antigeni specifici determina, nel caso siano presenti linfociti presensibilizzati, il rilascio di IFN- γ che verrà legato dagli anticorpi sul fondo. Il

successivo sviluppo colorimetrico dà luogo a spot neri che corrispondono al punto in cui era presente un linfocito che ha rilasciato IFN- γ (metodica ELISpot). Due pozzetti vengono impiegati per i

Tabella 3 Caratteristiche del test cutaneo tubercolinico e dei nuovi test a confronto.

	T-SPOT.TB	QuantiFERON-TB	TCT
Antigeni	ESAT-6 e CFP10	ESAT-6, CFP10 e TB7.7	PPD
Controllo interno positivo	Sì	Sì	No
Standardizzazione dei reagenti	Sì	Sì	No
Possibile effetto booster	No	No	Sì
Visita di ritorno	No	No	Sì
Tempo per risultato	16-20 ore	16-20 ore	48-72 ore
Interpretazione	Oggettiva	Oggettiva	Soggettiva
Letture	Spot Forming Units	Unità di IFN- γ	mm
Metodo	ELISpot	ELISA	Reazione cutanea
Substrato del test	Cellule mononucleate (in vitro)	Sangue intero (in vitro)	Cute (in vivo)
Sistema di lettura	Conta degli spot (con lente o lettore automatizzato)	Misura della densità ottica con lettore automatizzato	Palpazione dell'infiltrato
Cross-reattività con BCG	No	No	Sì
Cross reattività con MNTB	No*	No*	Sì

*possibile cross-reattività con *M. marinum*, *M. kansasii* e *M. szulgai*.

due antigeni del MTB ed altri due per i controlli positivo e negativo. La quantità di sangue richiesta per tale test varia da 4 mL nei bambini sotto i 6 anni (periodo di fisiologica inversione della formula) a 8 mL in quelli più grandi.

Il test QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-IT) è stato messo a punto alla fine degli anni '80 ed è stato approvato per l'uso clinico sia in Europa che negli Stati Uniti. La metodica non prevede l'isolamento ed il conteggio delle cellule mononucleate, ma utilizza sangue intero che viene raccolto direttamente in 3 piccole provette (1 mL ciascuna) che contengono già gli antigeni specifici (3 antigeni insieme in una provetta) o i controlli negativo e positivo. Dopo opportuna incubazione e centrifugazione il plasma può essere separato e processato con metodica ELISA oppure refrigerato in attesa del successivo dosaggio dell'IFN- γ . Questo semplifica le procedure di laboratorio e rende il test più maneggevole anche quando non sia disponibile un laboratorio attrezzato che analizzi il campione immediatamente.

I test IGRA rappresentano una reale innovazione nell'ambito della diagnostica della patologia tubercolare da decenni. I campi di applicazione di questi test sono tutti quelli classici in cui è stata finora applicato il TCT: diagnosi di infezione tubercolare

sia attiva che latente, diagnostica della malattia tubercolare, *tracing* dei contatti e *screening* di popolazioni a rischio (31). Il principale punto di forza risiede nella tipologia di antigeni attualmente utilizzati: ESAT6 e CFP10 nel TS.TB ai quali si aggiunge la proteina TB 7.7 nel QFT-IT. Queste proteine infatti vengono espresse solo dal MTB, mentre non sono presenti nei ceppi di *M. bovis* utilizzati per l'allestimento del BCG e nella stragrande maggioranza dei MNTB. La risposta al test è pertanto specifica di infezione da MTB, eliminando così le principali possibili interferenze. L'alta specificità rende i nuovi test particolarmente utili nello *screening* dei pazienti a rischio di infezione latente per provenienza da paesi endemici o soggiorno in tali paesi. Si tratta infatti, come accennato, di popolazioni ad alta prevalenza di vaccinazione BCG ed infezione da MNTB nelle quali una risposta positiva (≥ 10 mm) è frequente anche in assenza di infezione (18). Nella nostra esperienza, un certo numero di bambini o ragazzi con TCT positivo è risultato negativo ai nuovi test, ed è stato pertanto possibile evitare un discreto numero di profilassi improprie, mentre altri pazienti con TCT inferiore a 10 mm sono in realtà risultati infetti.

La sensibilità dei test IGRA è stata studiata in soggetti con TB con coltura positiva dimostrando di

essere almeno altrettanto sensibili del TCT (80%-97%) e molto più specifici (90%-100%) (32-34). L'ambito più importante nel quale gli IGRA dimostrano la netta superiorità rispetto al TCT è quello relativo alla ricerca dell'infezione nei soggetti immunocompromessi e nei bambini piccoli. Proprio in questi pazienti, il TCT mostra il più alto tasso di anergia, mentre i nuovi test mantengono una elevata accuratezza (23, 35-38). Come accennato, entrambe le metodiche (ELISpot ed ELISA) prevedono l'utilizzo di un controllo negativo ed un controllo positivo. Quest'ultimo ha lo scopo di testare la capacità dei linfociti del paziente a rispondere agli stimoli ed è rappresentato da un mitogeno aspecifico (fitoemoagglutina o PHA). In caso di mancata risposta al controllo positivo il test viene considerato "indeterminato" (o "invalido"), pertanto non interpretabile. Ad un risultato indeterminato viene attribuito il significato di una potenziale depressione immunitaria o "anergia". Un controllo di questo tipo non è presente nel TCT e non è pertanto possibile discriminare tra mancata reattività cutanea per "vera negatività" o per anergia. L'incidenza degli indeterminati è risultata più elevata nei pazienti immunocompromessi e nei bambini piccoli testati con la metodica QuantiFERON (in particolare con la versione precedente QuantiFERON-TB Gold) rispetto al TS.TB che mantiene una buona performance anche in queste situazioni (39, 40). In una casistica

di 41 neonati valutati con TS.TB presso il Policlinico di Modena non sono stati riscontrati test indeterminati (41). È probabile che la differenza di *performance* tra le due metodiche sia da attribuire al fatto che il TS.TB, contrariamente alla metodica dei QuantiFERON, prevede la conta e la verifica della vitalità delle cellule mononucleate. Il notevole numero di studi pubblicati fino ad ora ha spinto diverse organizzazioni di salute pubblica ad includere i nuovi test nelle Linee Guida per la prevenzione e la cura della tubercolosi. I Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) americani suggeriscono la completa sostituzione del TCT con gli IGRA, strategia che mostrerebbe un buon rapporto costo/beneficio nelle popolazioni a rischio d'infezione ed alta incidenza di vaccinazione con BCG in ragione del prevedibile risparmio di interventi diagnostici e di trattamenti inutili (31). Le Linee Guida inglesi del Royal College of Physicians suggeriscono invece il mantenimento del TCT affiancato ai test IGRA per la conferma dei test cutanei positivi o per l'utilizzo in pazienti in cui è prevedibile un TCT con risultato non affidabile per rischio d'anergia (42). Attualmente non è ancora possibile affermare con sicurezza quale sia la strategia migliore in ambito pediatrico, ma è certo che i bambini, in ragione della loro vulnerabilità se infettati dal MTB, potranno ottenere grandi benefici dalla diffusione dell'utilizzo appropriato dei nuovi test nella pratica clinica.

Bibliografia

1. World Health Organization Global tuberculosis control surveillance, planning, financing. *WHO report 2007* (WHO/TB/2007 376). Geneva; 2007.
2. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. *The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic*. Arch Intern Med 2003; 163: 1009-1021.
3. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. *Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis*. J Infect Dis 2006; 194: 479-485.
4. Broekmans JF, Migliori GB, Riederet HL, et al. *European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group*. Eur Respir J 2002; 19: 765-775.
5. Ministero della salute, Repubblica Italiana. *Epidemiologia della tubercolosi in Italia (anni 1995-2005)*; 2007.

6. Rieder H. Annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2005; 25: 181-185.
7. Starke JR. *Tuberculosis in children*. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 353-364.
8. Marais BJ. *Tuberculosis in children*. *Pediatr Pulmon* 2008; 43: 322-329.
9. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, et al. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Pediatr* 2005; 25: 79-86.
10. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of disease of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of the pre-chemotherapy literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 392-402.
11. Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, et al. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 658-674.
12. Marchant A, Goetghebuer T, Ota MO, et al. Newborns develop a Th1-type immune response to *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin vaccination. *J Immunol* 1999; 163: 2249-2255.
13. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
14. Garly ML, Martins CL, Balé C, et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa. A non-specific beneficial effect of BCG? *Vaccine* 2003; 21: 2782-2790.
15. Starke JR. *Tuberculosis*. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, eds. *Nelson. Trattato di Pediatria*, XV edizione. Torino, Italy: Minerva Medica; 1997: 819-831.
16. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005; 365: 130-134.
17. Singh M, Moosa NVA, Kumar L, et al. Role of gastric lavage and bronchoalveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Indian Pediatric* 2003; 37: 947-951.
18. Khan EA, Starke JR. *Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods*. *Emerging Infect Dis* 1995; 1: 115-123.
19. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, et al. *Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction*. *Pediatrics* 1996; 97: 155-160.
20. Fauville-Dufaux M, Waelbroeck A, De Mol P et al. *Contribution of the polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous infections in children*. *Eur J Pediatr* 1996; 155:106-111.
21. Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, et al. *Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children*. *J Pediatr* 1995; 126: 703-709.
22. Steiner P, Rao M, Victoria MS, et al. *Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children with culture positive for Mycobacterium tuberculosis (tuberculin-negative tuberculosis)*. *Am J Dis Child* 1980; 134: 747-750.
23. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al. *Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study*. *Lancet* 2004; 364: 2196-2203.
24. Starke JR, Taylor-Watts KT. *Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas*. *Pediatrics* 1989; 84(1): 28-35.
25. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. *Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents*. *Pediatrics* 2004; 114: 1175-1201.
26. Froehlich H, Ackerson LM, Morozumi PA. *Targeted Testing of Children for Tuberculosis: validation of a risk assessment questionnaire*. *Pediatrics* 2001; 107: E54.
27. Nelson LJ, Jereb JA, Castro KG. *New guidelines about latent tuberculosis infection in children and adolescent: a welcome advancement*. *Pediatrics* 2004; 114: 1084-1086.
28. Wang L, Turner MO, Elwood RK, et al. *A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements*. *Thorax* 2002; 57: 804-809.
29. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. *The tuberculin skin test*. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 968-975.

- 30.** American Thoracic Society. *Diagnostics Standards and Classification of Tuberculosis in adults and children*. Am J Resp Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395.
- 31.** Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for using the QuantiFERON TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis Infection*. Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54: 49-55.
- 32.** Pai M, Kalantri S, Dheda K. *New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis, part I*. Expert Rev Mol Diagn 2006; 6: 413-422.
- 33.** Lalvani A, Millington A. *T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection*. Curr Opin Infect Dis 2007; 20: 264-271.
- 34.** Pai M, Zwerling A, Menzies D. *Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update*. Ann Intern Med 2008; 149: 1-8.
- 35.** Lawn SD, Bangani N, Vogt M, et al. *Utility of interferon-gamma ELISPOT assay response in highly tuberculosis exposed patients with advanced HIV infection in South Africa*. BMC Infect Dis 2007; 7: 99.
- 36.** Piana F, Ruffo Codecasa L, et al. *Use of T-SPOT in latent tuberculosis infection diagnosis in general and immunosuppressed populations*. New Microbiol 2007; 30: 286-290.
- 37.** Richeldi L, Luppi M, Losi M, et al. *Diagnosis of occult tuberculosis in hematological malignancy by enumeration of antigen-specific T cells*. Leukemia 2006; 20: 379-381.
- 38.** Matulis G, Jüni P, Villiger PM, et al. *Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay*. Ann Rheum Dis 2008; 67: 84-90.
- 39.** Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. *Routine hospital use of a commercial whole blood interferon-gamma assay for tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:631-635.
- 40.** L Richeldi, K Ewer, Losi M, et al. *T Cell-Based Tracking of Multidrug Resistant Tuberculosis Infection after Brief Exposure*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 288-295.
- 41.** Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. *Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study*. Lancet 2006; 367: 1328-1334.
- 42.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. Available at: <http://www.nice.org.uk>.
- 43.** Richeldi L. *An update on the diagnosis of tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 736-742.

Laura Tenero, Giulia Paiola, Giorgio Piacentini

Clinica Pediatrica Università degli Studi di Verona

Approccio diagnostico alla tosse

Cough: the diagnostic approach

Parole chiave: tosse, diagnosi, bambino

Keywords: cough, diagnosis, children

Riassunto. La tosse è un sintomo comune nel bambino e, sostanzialmente, rappresenta un meccanismo riflesso di difesa dell'organismo. Essa è caratterizzata da un'iniziale fase inspiratoria a cui segue un'espiazione forzata a glottide chiusa che consente l'espulsione all'esterno di eventuali secrezioni o corpi estranei presenti nell'albero tracheobronchiale ed è associata ad un suono caratteristico.

In relazione alla durata della manifestazione del sintomo, si tende a classificare la tosse in acuta, cronica, ricorrente e prolungata.

Accettato per la pubblicazione il 20 novembre 2008.

Corrispondenza: Prof. Giorgio Piacentini, Clinica Pediatrica Policlinico G.B. Rossi, Ple L.A. Scuro 37134 Verona; e-mail: giorgio.piacentini@univr.it

Introduzione

La tosse è un sintomo comune nei bambini e si può associare a numerose situazioni a carico dell'apparato respiratorio (1). Essa rappresenta un meccanismo riflesso di difesa dell'organismo caratterizzato da un'iniziale fase inspiratoria a cui segue un'espiazione forzata a glottide chiusa che consente l'espulsione all'esterno di eventuali secrezioni o corpi estranei presenti nell'albero tracheobronchiale ed è associata ad un suono caratteristico.

L'identificazione ed il trattamento delle cause sottostanti al sintomo stesso rappresentano un'assoluta priorità nella diagnostica differenziale delle patologie respiratorie nel bambino. Infatti, oltre al significato prettamente clinico, nei bambini una tosse persistente può essere anche motivo di stress, avere un forte impatto sul riposo, sulla performance scolastica e sulle abilità nel gioco, recare disturbo al riposo dei familiari ed interferire con le attività scolastiche.

L'insieme di questi aspetti genera, ovviamente, apprensione dei genitori dei soggetti che manifestano tale sintomo (2, 3).

L'inquadramento della tosse secondo le più recenti Linee Guida

Secondo le Linee Guida più recenti (4), i principali parametri di valutazione relativi all'inquadramento del bambino con tosse sono rappresentati da: età di insorgenza del sintomo, caratteristiche della tosse, cause, periodicità, durata ed, infine, associazione con altre manifestazioni come, ad esempio, il respiro sibilante (*wheezing*) (5, 6, 7).

Al fine di un inquadramento adeguato è necessario formulare specifiche domande ai genitori in modo da ricevere il maggior numero di informazioni utili per svolgere un percorso diagnostico accurato (*Tabella 1*) (4).

Da un punto di vista classificativo su base temporale la tosse può essere distinta nei seguenti fenotipi: acuta, cronica, ricorrente e prolungata.

Tosse acuta

La tosse "acuta" presenta un'insorgenza recente, con sintomatologia manifestatasi entro le ultime tre settimane.

La tosse acuta è generalmente causata da infezioni virali del tratto respiratorio superiore (URTI),

Tabella 1 Quesiti diagnostici nella tosse acuta. Tradotta da Recommendations for the assessment and British Thoracic Society Guidelines Thorax [4].

Domande	Caratteristiche	Diagnosi più comuni
È un'infezione acuta delle vie aeree superiori?	Sintomi da raffreddore	Semplice raffreddore con tosse suggerisce la presenza di una tracheite e/o bronchite
È una sindrome di croup?	Stridore associato a tosse "abbaiante" e "croup" Nei casi più lievi può essere presente solo la tosse "abbaiante"	<ul style="list-style-type: none"> • Croup virale • Croup intermittente e ricorrente • Tracheite batterica
Sono presenti altre caratteristiche che suggeriscono una malattia delle vie aeree inferiori?	Tachipnea, distress respiratorio con aumentato lavoro respiratorio, segni toracici (crepitii/respiro sibilante) e febbre	<ul style="list-style-type: none"> • Polmonite • Bronchiolite • Asma
Vi sono sintomi che suggeriscono l'ingestione di un corpo estraneo?	Insorgenza improvvisa o testimonianza di un episodio di soffocamento	Corpo estraneo inalato. La broncoscopia è indicata per la diagnosi e la rimozione
Vi sono sintomi che suggerisce un'allergia ai pollini?	Tosse associata a sintomi di rinite allergica nella stagione dei pollini Tale tosse viene descritta come tosse per "schiarirsi la gola"	Tosse da rinite allergica Potrebbe suggerire anche un'inflammatione allergica tracheobronchiale
È presente qualcosa che suggerisce la presenza di un disturbo respiratorio cronico?	Difetti di crescita, dita a bacchetta di tamburo, rientramenti toracici, deformità del torace, caratteristiche di atopia	Tosse cronica

talora associata a bronchite. Tuttavia, devono essere tenuti in considerazione nella diagnosi differenziale infezioni del tratto respiratorio inferiore, allergia respiratoria, inalazione di corpi estranei o la tosse può essere una prima manifestazione di malattia cronica sottostante.

La tosse in soggetti con URTI in età scolare può manifestarsi con 7-10 episodi l'anno (8, 9), in genere autolimitanti e non complicati da febbre, tachipnea e segni toracici.

La tosse acuta associata a raffreddamento può impiegare circa 2-4 settimane per risolversi completamente, mentre la gravità e la frequenza dei colpi di tosse tende a ridursi progressivamente già a partire dalla seconda settimana (10).

La maggior parte dei soggetti con tosse acuta, associata ad una semplice infezione virale delle vie respiratorie superiori, solitamente non richiedono ulteriori indagini.

Qualora esista un sospetto di inalazione di un corpo estraneo, tuttavia, è assolutamente necessario

considerare l'esecuzione di una broncoscopia in regime di urgenza per consentire identificazione e rimozione (4).

Nei soggetti che manifestano segni di interessamento del tratto respiratorio inferiore, tosse progressiva ed incessante, emottisi o sintomi di un disordine respiratorio cronico, non diagnosticato precedentemente, è sicuramente consigliata l'esecuzione di una radiografia del torace.

Da un punto di vista terapeutico, in realtà, non è ancora stato dimostrato nessun trattamento specifico efficace e per il trattamento della tosse acuta in assenza di una causa ben determinata (4, 11, 12).

Tosse cronica

La tosse viene definita "cronica" quando si protrae per almeno otto settimane.

Frequentemente questo tipo di manifestazione si associa a bronchiti ricorrenti (tosse ricorrente) o sindromi post virali (tosse subacuta).

Gli agenti patogeni responsabili di queste infezioni sono: rhinovirus (32%), *Bordetella pertussis* (17%) e RSV (11%), ma anche altri quali *Mycoplasma*, *Chlamydia* e adenovirus (4, 13, 14).

La frequenza e la gravità della tosse tendono comunque ad aumentare anche in occasione di infezioni subentranti del tratto respiratorio superiore. Infatti, alcuni bambini sono soggetti a frequenti e ricorrenti episodi di infezioni delle vie aeree superiori (8-10 episodi/anno, soprattutto in inverno) e ad ogni nuova infezione si associa tosse che può durare anche più di 7 giorni, con il risultato di una sintomatologia pressoché continua durante la stagione invernale.

Una tosse cronica insorta in età neonatale richiede indagini diagnostiche di approfondimento poiché le cause possono essere differenti: fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva, infezioni contratte nell'utero durante la gravidanza o nel periodo perinatale, malformazioni congenite o una fistola tracheo-esofagea (15).

I momenti fondamentali per una diagnosi accurata sono rappresentati da una dettagliata anamnesi e un attento esame clinico del bambino. Il percorso diagnostico, nel caso di tosse cronica, prevede l'esecuzione di una radiografia del torace nella maggior parte dei soggetti.

Sono inoltre consigliate la valutazione della funzionalità respiratoria attraverso la spirometria e la valutazione della cellularità bronchiale mediante la tecnica dello sputo indotto in tutti i bambini in grado di eseguire questi test.

I test allergologici (*skin prick test* o RAST) possono essere utili nel determinare se un bambino sia atopico o meno ed identificare possibili rischi relativi ad asma bronchiale (4). Un approfondimento allergologico è di particolare importanza, sia da un punto di vista diagnostico che terapeutico, nei casi in cui la tosse sia associata all'esposizione ad aereo-allergeni, al fine di valutare un'eventuale concomitanza del sintomo in caso di esposizione a specifici allergeni e, una volta stabilita tale associazione, di prevenire l'esposizione agli stessi (16, 17). Un caso particolare è rappresentato dai bambini che presentano tosse di natura "psicogena", che trovano beneficio dalla psicoterapia. Il processo di diagnosi differenziale che consente di formulare l'ipotesi di tosse psicogena prevede un rigoroso esame delle possibili cause organiche e spesso si basa sull'osservazione diretta della manifestazione del sintomo nel singolo soggetto, valutandone la

fenomenologia in relazione alla presenza di fattori di stress, della presenza di genitori o insegnanti e accertandosi dell'andamento durante le ore notturne, quando generalmente il sintomo non si presenta (18).

Tosse ricorrente e tosse prolungata

La tosse "ricorrente" si manifesta ripetutamente, con una frequenza maggiore a due episodi all'anno, ha una durata di circa 7-14 giorni e generalmente non è associata ad episodi di raffreddamento. Molti bambini con sindrome asmatica o altre patologie importanti sottostanti, quali la fibrosi cistica, hanno tosse ricorrente con manifestazioni durante le esacerbazioni (19, 20).

La tosse "prolungata" rappresenta una categoria di confine tra tosse acuta e cronica. Essa talvolta è definita tosse anche "subacuta".

La maggior parte degli episodi di tosse che durano più di 3 settimane sono correlati ad un'infezione virale transitoria o a pertosse. Tuttavia è necessario un periodo di osservazione, da 3 a 8 settimane, per stabilire se sono necessarie ulteriori indagini diagnostiche, che sono comunque d'obbligo se la sintomatologia non è completamente regredita dopo 6-8 settimane.

Approccio clinico al bambino con tosse

Da un punto di vista clinico, in considerazione di quanto sopra esposto relativamente al sintomo tosse, le categorie diagnostiche più frequentemente in causa in un bambino con tosse si possono riassumere in:

- bronchiti virali ricorrenti
- tosse postvirale
- pertosse o patologie simili
- tosse asmatica
- rinite allergica
- tosse psicogena

Tra le ipotesi meno frequenti, ma non per questo meno importanti, nel percorso diagnostico differenziale devono sempre essere tenute nell'opportuna considerazione l'inalazione di un corpo estraneo, la bronchiolite obliterante, le patologie polmonari croniche neonatali ed eventuali cause di natura extrarrespiratoria, in particolare cardiaca o gastrointestinale. Infatti, anche il reflusso gastroesofageo, con o senza vomito può essere, occasionalmente, associato al sintomo tosse.

È, inoltre, importante indagare la presenza di patologie respiratorie negli altri componenti della famiglia e, allo stesso tempo, cercare di ottenere una descrizione il più possibile precisa del sintomo ed individuare eventuali cause di scatenamento della tosse. Ad esempio, l'esercizio fisico è un elemento frequentemente scatenante la tosse nell'asma mentre la tosse postprandiale potrebbe far sospettare una sindrome da aspirazione.

Un altro importante elemento da valutare è la possibile assunzione da parte del paziente di farmaci che potrebbero avere come effetto collaterale lo sviluppo di tosse. Tra questi, ad esempio, gli ACE-inibitori, di più frequente impiego in età adulta rispetto al bambino (21, 22).

Qualora la persistenza del sintomo induca a considerare il sospetto di una patologia respiratoria cronica l'orizzonte diagnostico si aprirà a patologie quali:

- fibrosi cistica
- discinesia ciliare primitiva
- deficienza immunitaria
- bronchite batterica protratta
- aspirazione bronchiale ricorrente
- tubercolosi

- disordini anatomici (broncomalacia) o malformazioni polmonari

- patologia polmonare interstiziale (4).

In questi casi le tecniche da impiegarsi nel processo di diagnosi differenziale sono specifiche per le diverse malattie: il test del sudore, la misurazione dell'ossido nitrico nasale o la Mantoux, ma anche la radiografia del torace, lo sputo indotto, la valutazione dell'attività immunitaria, la spirometria, la TAC e la broncoscopia.

Conclusione

La caratterizzazione del fenotipo della tosse nel singolo paziente è essenziale nella pratica clinica e rappresenta un momento essenziale nella comprensione della storia naturale di una eventuale patologia sottostante, dei suoi meccanismi di fondo, del ruolo dell'ambiente e dei fattori genetici nello sviluppo patogenetico.

La definizione dettagliata di un fenotipo attraverso la valutazione della sintomatologia e l'esame clinico permettono di giungere in modo più rapido alla diagnosi e di intraprendere, successivamente, un trattamento terapeutico specifico ed efficace.

Bibliografia

1. Okkes M, Oskam SK, Lamberts H. *The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians.* J Fam Pract 2002; 51: 31-36.
2. Cornford CS, Morgan M, Ridsdale L. *Why do mothers consult when their children cough?* Family Pract 1993; 10: 193-196.
3. Kai J. *What worries parents when their preschool children are acutely ill, and why: a qualitative study.* BMJ 1996; 313: 983-986.
4. Shields M, Bush A, Everard M, et al. *Management of cough in children. Recommendations for the assessment and British Thoracic Society Guidelines.* Thorax published online 28 Sept 2007; doi:10.1136/thx.2007.077370.
5. Archer LN, Simpson H. *Night cough counts and diary cough scores in asthma.* Arch Dis Child 1985;60:473-474.
6. Chang AB, Newman RG, Carlin J, et al. *Subjective scoring of cough in children: parental completed vs child completed diary cards vs an objective method.* Eur Respir J 1998; 11:462-466.
7. Chang AB, Gaffney JT, Eastburn MM, et al. *Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings.* Respir Res 2005;6:3.
8. Monto AS. *Studies of the community and family: acute respiratory illness and infection.* Epidemiol Rev 1994;16: 351-373.
9. Leder K, Sinclair MI, Mitakakis TZ, et al. *A community based study of respiratory episodes in*

Melbourne, Australia. Aust N Z LJ Public Health 2003; 27: 399-404.

10. Shields MD. *Diagnosing chronic cough in children.* Thorax 2006;61:647-648.

11. Christakis DA, Wright JA, Taylor JA, Zimmerman FJ. *Association between parental satisfaction and antibiotic prescription for children with cough and cold symptoms.* Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 774-777.

12. Scott NCH. *Management and outcome of winter upper respiratory tract infections in children aged 0-9 years.* BMJ 1979; 1: 29-31.

13. Versteegh FG, Weverling GJ, Peeters MF, et al. *Community-acquired pathogens associated with prolonged cough in children: a prospective cohort study.* Clin Microbiol Infect 2005; 10: 801-807.

14. Hallander HO, Gnarpe J, Gnarpe H, Olin P. *Bordetella pertussis, bordetella parapertussis, mycoplasma pneumoniae and persistent cough in children.* Scand J Infect Dis 1999; 31: 281-286.

15. Miles Weinberger and Mutasim Abu-Hasan. *Pseudo-asthma: When Cough, Wheezing, and Dyspnea are not asthma.* Pediatrics 2007; 120:855-864.

16. Somerville M, MacKenzie I, Owen P, Miles D. *Housing and health: does installing heating in their homes improve the health of children with asthma?* Public Health 2000; 114: 434-439.

17. Charlton A. *Children's coughs related to parental smoking.* BMJ 1984; 288.

18. McGarvey LP, Warke TJ, McNiff C, et al. *Psychogenic cough in a schoolboy: evaluation using an ambulatory cough recorder.* Ped Pulmonol 2003; 36: 73-75.

19. Sherrill DL, Guerra S, Minervini MC, et al. *The relationship of rhinitis to recurrent cough and wheezing: a longitudinal study.* Respiratory Medicine 2005; 99: 1377-1385.

20. Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, Robertson CF. *Airway hyperresponsiveness and cough receptor sensitivity in children with recurrent cough.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1935-1939.

21. von Vigier RO, Mozzettini S, Truttmann AC, et al. *Cough is common in children prescribed converting enzyme inhibitors.* Nephron 2000; 84: 98.

22. Bianchetti MG, Cafilisch M, Oetliker OH. *Cough and converting enzyme inhibitors.* Eur J Pediatr 1992; 151: 225-226.

Gian Luigi Marseglia, Alessia Marseglia, Maddalena Leone, Davide Caimmi, Silvia Caimmi, Amelia Licari

Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia

La terapia della tosse

Cough therapy in children

Parole chiave: tosse, bambini, farmaci antitosse

Keywords: cough, children, over-the-counter medications (OTC)

Riassunto. La tosse rappresenta una comunissima causa di visita medica sia nel bambino che nell'adulto. Essa è di solito espressione di un fenomeno acuto, solitamente di un'infezione virale dell'apparato respiratorio che si autolimita nel tempo. Quando la tosse diventa persistente e gli episodi sono di lunga durata, o quando assume caratteri di cronicità, la tosse è un problema diagnostico in taluni casi anche molto difficile.

È essenziale quindi una corretta diagnosi differenziale delle cause che provocano la tosse nel bambino. Inoltre, il trattamento ottimale della tosse nel bambino dovrebbe essere sempre quello diretto verso la specifica eziologia e il meccanismo fisiopatologico che ne sta alla base.

Per quanto riguarda l'uso dei farmaci antitosse in età pediatrica, quasi tutte le revisioni sistematiche, Linee Guida e raccomandazioni che si sono occupate dell'argomento sono infatti concordi nello sconsigliarne l'uso in età pediatrica.

Accettato per la pubblicazione il 20 novembre 2008.

Corrispondenza: Prof. Gian Luigi Marseglia, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Ple Golgi 2, 27100 Pavia; e-mail: gl.marseglia@smatteo.pv.it

Introduzione

La tosse in quanto segno semeiologico rappresenta essenzialmente un meccanismo di difesa la cui funzione è quella di espellere i corpi estranei inalati e di rimuovere secrezioni prodotte in eccesso nelle vie respiratorie. La tosse in quanto sintomo riveste un ruolo particolarmente importante in età pediatrica, sia perché è piuttosto comune, ma ancor più perché molto spesso rappresenta, nel bambino, l'unico segno di una patologia a carico delle vie respiratorie; altre volte, invece, può anche rappresentare il sintomo di patologie localizzate in altri distretti. Una conoscenza approfondita dei meccanismi alla base della tosse può pertanto aiutare a formulare una corretta diagnosi ed ad iniziare il trattamento più adeguato (1).

Epidemiologia e fattori di rischio

La tosse colpisce fino al 25% dei bambini in età prescolare e scolare; si stima che solo negli Stati Uniti per questo motivo vengano effettuate circa 16 milioni di visite pediatriche ogni anno (2). Tale

sintomo si può presentare, come in effetti accade il più delle volte, come episodio acuto, ma anche in maniera cronica. Queste due forme di tosse devono essere considerate in modo distinto, in quanto differiscono per epidemiologia, eziopatogenesi e trattamento.

Per quanto riguarda la tosse in forma acuta, essa è generalmente scatenata da un'infezione delle vie respiratorie e la durata della sintomatologia è inferiore alle 3 settimane. D'altra parte, nella forma cronica, il sintomo tosse è presente per almeno 8 settimane; essa è spesso causa di disturbo notevole nel bambino (interruzione del sonno, vomito) e di stress per tutta la famiglia, e riconosce molteplici cause (3).

I principali fattori di rischio associati alla tosse cronica sono rappresentati principalmente da un basso livello socio-economico e dall'esposizione alla polvere. Anche l'esposizione al fumo, in particolare modo in quei casi in cui è la madre del nostro piccolo paziente a fumare, determina un incremento nella prevalenza di tosse cronica nel

bambino; ovviamente, poi, in quei casi in cui entrambi i genitori siano fumatori, la prevalenza di tosse cronica sale al 50% per la suddetta popolazione (4, 5).

Eziologia

Una delle principali cause di tosse acuta nel piccolo paziente pediatrico è senza dubbio rappresentata dall'inalazione di un corpo estraneo. In generale episodi acuti possono essere associati a diverse patologie, ma soprattutto a infezioni virali e batteriche. Da non dimenticare, poi, la possibilità di una tosse psicogena, che tuttavia si presenta più spesso come forma cronica.

Le principali cause di tosse cronica in età pediatrica sono rappresentate dalle infezioni, dall'asma, dallo scolo nasale posteriore (*post-nasal drip*), sintomo peraltro riconducibile a rinite allergica e/o a rinosinusite di origine infettiva, dal reflusso gastroesofageo (RGE), dall'esposizione al fumo passivo e agli irritanti. Cause meno comuni sono invece l'inalazione di corpo estraneo, la fibrosi cistica, le anomalie congenite (comprese le discinesie ciliari), le bronchiectasie, la presenza di masse mediastiniche e la tosse psicogena.

Nell'approccio al bambino con tosse non bisogna dimenticare che fino ai 3 anni d'età il bambino non è in grado di espettorare e quindi deglutisce il muco che si produce principalmente nelle alte vie aeree. Esistono quindi delle cause scatenanti che sono peculiari in rapporto all'età del bambino e per questo si rimanda al capitolo sulla diagnosi in altra sede di questo volume.

Terapia

Nella maggior parte dei casi, la tosse acuta viene trattata senza consultare il medico, attraverso una terapia puramente sintomatica, grazie all'utilizzo di farmaci da banco (*over-the-counter medications, OTC*). La terapia della tosse cronica, invece, non può prescindere dalla diagnosi, in quanto essa è solo un sintomo, la cui terapia è sempre causale. Soprattutto per la tosse acuta, ed escludendo i casi di tosse causati da malattie specifiche, ci si può trovare nella necessità di trattare un piccolo paziente semplicemente con un farmaco antitosse, in parte cedendo alle richieste dei genitori, in parte ritenendo di favorire così una migliore qualità del riposo notturno al bambino. Questi farmaci comprendono (*Tabelle 1, 2*):

Tabella 1 Classi farmaceutiche più utilizzati in età pediatrica in caso di tosse acuta.

Anti tosse	
Codeina	derivato oppioide ad azione centrale; sopprime il riflesso della tosse con un effetto diretto sui centri midollari
Destrometorfano	analogo della codeina; non possiede attività analgesica ma mantiene attività antitussiva; non viene considerato stupefacente in quanto non determina dipendenza o tolleranza. Alle dosi terapeutiche non inibisce la clearance mucociliare e non produce depressione del sistema nervoso centrale
Levodropropizina	antitussivo non narcotico ad azione periferica
Antistaminici	
Difenidramina, Clorfeniramina	anti-H1, agiscono bloccando i recettori H1 a livello della mucosa nasale con riduzione della permeabilità vascolare e della produzione di muco. Efficacia controversa
Decongestionanti	
Pseudoefedrina, Fenilefrina	agenti simpaticomimetici che determinano vasocostrizione a livello della mucosa nasale con riduzione della congestione nasale
Espettoranti	
Guaifenesina	determina aumento del volume e riduzione della viscosità delle secrezioni, agendo sul sistema mucociliare, aumentandone anche la capacità di clearance
Acetilcisteina, Carbocisteina	attivi sul sistema mucociliare; esercitano effetti mucoregolatori, citoprotettivi ed antifiammatori

- Farmaci contro la tosse (sedativi, espettoranti e mucolitici)

- Decongestionanti nasali

- Antistaminici di prima generazione.

L'utilizzo di tali farmaci, specialmente in quei casi in cui vengano inavvertitamente superate le dosi consigliate o in cui la somministrazione è effettuata in pazienti nel primo o nel secondo anno di vita, non è scevro da effetti collaterali. Uno studio statunitense del 2004 ha riportato che, per quanto riguarda la popolazione pediatrica, in un anno ci sono circa 90.000 chiamate al 911 (il Servizio di Emergenza) e 3 morti accidentali associate all'uso di farmaci da banco antitussivi, oltre a più di 7.000 accessi al Pronto Soccorso (6). Un altro studio americano, iniziato nel 1999 e conclusosi nel 2006, si è occupato di calcolare l'effettivo consumo di questi farmaci, su un campione di 4.267 soggetti di età inferiore ai 18 anni (2). In una data settimana, il 10,1% dei bambini ha fatto uso di un farmaco da banco: nella maggioranza dei casi si trattava di decongestionanti nasali, seguiti da antistaminici di prima generazione, da antitussivi e da espettoranti; l'assunzione di questi farmaci è risultata più alta nella fascia d'età compresa tra 2 e 5 anni, seguita dalla fascia di età inferiore ai 2 anni. Da questo studio è stato dedotto che circa 1 bambino su 10 negli Stati Uniti assume uno di questi farmaci nell'arco di una settimana. Viene inoltre sottolineato che gli effetti collaterali più spesso compaiono quando vengono somministrati a bambini di età inferiore ai 2 anni (2).

A questo punto appare davvero lecito chiedersi se l'utilizzo di un farmaco antitosse OTC sia realmente un atto terapeutico "evidence based".

Ad oggi, l'uso dei farmaci antitosse in pediatria non è sostenuto da prove importanti, né dal punto di vista del numero degli studi, né, soprattutto, delle conclusioni che dagli stessi studi emergono.

Già nel 1997, le raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics (AAP) che riguardano l'uso di sedativi della tosse come codeina e destrometorfano, i più acquistati fra gli OTC, mettono in luce che il loro uso non controllato può mascherare eventuali sintomi di una patologia che andrebbe invece diagnosticata e curata e che può inoltre essere gravato da effetti collaterali anche gravi (Tabella 3). Peraltro, tali farmaci non si sono neppure dimostrati efficaci nel migliorare i sintomi e la qualità di vita di bambini affetti da tosse acuta non specifica (6, 7, 8).

Tabella 2 Principali farmaci antitussigeni.

Azione centrale narcotici	
Codeina	Diidrocodeina
Azione centrale non narcotici	
Butamirato Clobutinolo Cloperastina	Destrometorfano Dimemorfano Morclofone
Azione periferica	
Dropropizina Levodropropizina	Oxolamina

Tabella 3 Effetti collaterali dei farmaci antitussigeni.

Centrali narcotici	
Depressione respiratoria Apnea Nausea Vomito Stipsi	Palpitazioni Vertigini Torpore Cefalea Vertigini
Non narcotici e periferici	
Nausea Piroisi Dispepsia Diarrea Vomito Astenia	Sonnolenza Cardiopalmo Palpitazioni Rash cutanei Alterazioni ematiche Alterazioni epatiche

Nel 2007, in Italia, l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ricevuto alcune segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi, che si sono verificate a seguito dell'uso topico di decongestionanti nasali ad attività simpaticomimetica, in bambini di età inferiore ad 1 anno. Partendo da questo segnale di allarme e considerato il largo utilizzo che si fa in Italia di questi farmaci, l'AIFA ha ritenuto opportuno, avviando una procedura di revisione del profilo beneficio/rischio in età pediatrica, intraprendere un provvedimento restrittivo per limitare l'uso di queste molecole nei bambini al di sotto dei 12 anni. Questa fascia di età è infatti stata considerata quella più a rischio, in quanto più rappresentata nelle segnalazioni di reazioni avverse a livello nazionale ed internazionale (9). Nel 2007, le Linee Guida della British Thoracic Society riportano un'efficacia degli OTC, degli antistaminici e dei decongestionanti pari a quella del placebo in età pediatrica nel trattamento della

tosse acuta, con associati, tuttavia, possibili effetti avversi (10).

La recentissima revisione sistematica degli studi pediatrici effettuata da Schroeder et al. sottolinea che le evidenze disponibili a riguardo derivano da un esiguo numero di studi di piccole dimensioni, sulle base dei quali non è possibile raccomandare l'uso dei farmaci da banco per la tosse come prima scelta terapeutica per i bambini con tosse acuta (11). In particolare, dai risultati degli studi eseguiti sui bambini risulta che i sedativi della

tosse, gli antistaminici, i decongestionanti e le associazioni antitosse/broncodilatatori non hanno efficacia superiore al placebo. Inoltre, non sono presenti studi sull'uso degli espettoranti (11).

Pertanto, se l'unico criterio di scelta nell'utilizzo di questa terapia fosse l'evidence-based medicine, lo spazio per tale utilizzo sarebbe ben limitato. Quasi tutte le revisioni sistematiche, Linee Guida e raccomandazioni che si sono occupate dell'argomento sono infatti concordi nello sconsigliarne l'uso in età pediatrica.

Bibliografia

1. Irwin Rs, Boulet LP, Cloutier MM et al. *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom*. Chest 1998; 114: 133S-181S.
2. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. *Cough and cold medications use by US children, 1999-2006: results from the Slone Survey*. Pediatrics 2008; 122: e323-e329.
3. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. Chest 2006; 129(5): 1132-1141.
4. Shann F. *How often do children cough?* Lancet 1996; 348: 699-700.
5. Charlton A. *Children coughs related to parental smoking*. BMJ 1984; 288: 1647-1649.
6. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL, Budnitz DS. *Adverse events from cough and cold medications in children*. Pediatrics 2008; 121: 783-787.
7. Woo T. *Pharmacology of cough and cold medicines*. J Pediatr Health Care 2008; 22: 73-79.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on drugs. *Use of codeine and dextromethorphan-containing cough remedies in children*. Pediatrics 1997; 99: 918-920.
9. Bartolozzi G. *Uso dei farmaci contro la tosse e il raffreddore negli Stati Uniti dal 1999 al 2006*. Medico e Bambino pagine elettroniche 2008; 11(8). Disponibile al sito: <http://www.medicoebambino.com>.
10. Shields M, Bush A, Everard ML et al. British Thoracic Society Guidelines. Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax published online 2007.
11. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. *Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1.

Emanuela Laudani, Clementina Canessa, Federica Ghiori, Chiara Azzari

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Firenze, A.O.U. "A. Meyer", Firenze

Quando il polmone ci suggerisce un'immunodeficienza...

When the lung suggests a primary immunodeficiency...

Parole chiave: bronchiectasia, agammaglobulinemia X-linked, immunodeficienza comune variabile, deficit anticorpale, immunodeficienza severa combinata

Keywords: bronchiectasis, X-linked-agammaglobulinemia, common variable immunodeficiency, antibody defect, severe combined immunodeficiency

Riassunto. Il primo sintomo di immunodeficienza primitiva è spesso rappresentato dalle infezioni. Queste possono colpire qualunque organo o apparato ma, in tutte le casistiche che analizzano pazienti con immunodeficienza primitiva, le infezioni dell'apparato respiratorio (alte o basse vie) sono tra i quadri più comuni nelle complicanze infettive. In tutte le sindromi con immunodeficit possono essere presenti complicanze infettive polmonari, ma i quadri clinici possono manifestarsi in maniera così peculiare da suggerire un'immunodeficit specifico. La presenza di bronchiectasie è tipica di tutti i quadri con deficit anticorpali (ad esempio, a-gammaglobulinemia associata al cromosoma X, immunodeficienza comune variabile, sindrome da iper-IgM), la presenza di pneumatoceci può indirizzare ad una sindrome da iper-IgE, le infezioni da *Aspergillus fumigatus* possono suggerire difetti dell'immunità cellulare. È qui esaminato il quadro clinico associato ad alcune tra le principali immunodeficienze primitive.

Accettato per la pubblicazione il 10 novembre 2008.

Corrispondenza: Prof.ssa Chiara Azzari, Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, Ospedale pediatrico "A. Meyer", V.le Pieraccini 24, 50139 Firenze; e-mail: c.azzari@meyer.it

Introduzione

Le immunodeficienze primitive comprendono un insieme eterogeneo di malattie geneticamente determinate, caratterizzate da difetti congeniti nella differenziazione e/o nella funzione del sistema immunitario. Fatta eccezione per il deficit di IgA, si tratta complessivamente di patologie rare. Una caratteristica comune a tutte le immunodeficienze primitive è l'abnorme suscettibilità alle infezioni, le cui caratteristiche forniscono spesso elementi utili per individuare la natura del difetto immunologico.

In particolare nei deficit dell'immunità umorale sono predominanti le infezioni batteriche da germi piogeni, come *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus*. L'apparato respiratorio è sicuramente il più colpito, come risulta chiaro dall'analisi di varie casistiche

di pazienti con immunodeficienza comune variabile (CVID) e con agammaglobulinemia associata al cromosoma X (o XLA); in ordine di frequenza di infezioni l'apparato respiratorio è seguito poi dall'apparato gastroenterico e dalla cute.

Grazie all'introduzione negli anni Ottanta della terapia sostitutiva con immunoglobuline somministrate per via endovenosa (IVIG), le infezioni sinopolmonari, così come le polmoniti gravi acute, si sono drasticamente ridotte nei pazienti ipo-agammaglobulinemici.

Purtroppo la riduzione numerica degli episodi infettivi acuti non ha impedito anche in pazienti correttamente trattati il manifestarsi di complicanze respiratorie croniche quali sinusopatia cronica, bronchite cronica, bronchiectasie, insufficienza respiratoria cronica. Queste, a loro volta, possono

presentare esacerbazioni infettive, favorite dal mantenimento di un circolo vizioso infezione-flogosi, secondario all'incapacità di eradicazione degli agenti patogeni.

Prenderemo qui in considerazione soltanto alcune delle immunodeficienze primitive, in particolare quelle che con maggiore frequenza danno manifestazioni polmonari sia a breve che a lungo termine. Inoltre faremo anche cenno al deficit di IgA, che sebbene dia con minore frequenza complicanze a livello polmonare, costituisce l'immunodeficienza primitiva osservata con maggiore frequenza nella popolazione generale.

Immunodeficienza comune variabile e agammaglobulinemia associata al cromosoma X (o malattia di Bruton)

L'immunodeficienza comune variabile (CVID) e l'agammaglobulinemia associata al cromosoma X sono immunodeficienze primitive clinicamente simili tra loro per parte della sintomatologia e per i patogeni batterici coinvolti nella comparsa di malattie infettive, ma differenti per età di insorgenza, distribuzione tra i sessi e spesso anche per gravità delle infezioni (1).

L'immunodeficienza comune variabile è una sindrome caratterizzata da ipogammaglobulinemia che interessa i vari isotipi di immunoglobuline. Esistono molte forme di CVID, con difetto genetico diverso e talora ancora sconosciuto. Ne consegue che il quadro clinico e le alterazioni immunitarie sono spesso estremamente eterogenee. I linfociti B sono di solito presenti, in qualche caso in numero ridotto, ma sono incapaci di differenziarsi correttamente in plasmacellule produttrici immunoglobuline.

Nella maggior parte dei casi la CVID è sporadica, mentre in circa il 25% dei pazienti ha una familiarità positiva per difetto selettivo di IgA.

La malattia colpisce in eguale misura entrambi i sessi, con età di esordio dei sintomi tra la seconda e la terza decade di vita (2, 3), l'incidenza è compresa tra 1:25.000 ed 1:66.000 nati vivi (4, 5).

I sintomi di esordio sono nella maggior parte dei pazienti dovuti alla deficitaria risposta anticorpale nei confronti di piogeni e sono caratterizzati da infezioni batteriche recidivanti delle vie respiratorie e dell'apparato gastrointestinale. Non è raro che il paziente con CVID venga seguito anche per anni per la patologia respiratoria prima che, con il dosaggio delle immunoglobuline sieriche, venga posta la diagnosi di immunodeficienza.

In altri pazienti, l'esordio clinico può essere atipico con manifestazioni spesso associate alla CVID, quali la presenza di splenomegalia, linfadenopatia, presenza di granulomi non caseosi, malassorbimento con perdita di peso e diarrea, malattie croniche infiammatorie dell'intestino o patologie autoimmuni (anemia perniciosa, anemia emolitica, trombocitopenia, neutropenia) (3). Proprio a causa dell'estrema variabilità del quadro clinico, la diagnosi viene spesso posta con un ritardo medio di 4 anni dall'esordio (6). Al momento della diagnosi i livelli sierici di IgG sono spesso <160mg/dL, i livelli di IgM <30mg/dL, i livelli di IgA <10mg/dL (2). In alcuni pazienti, in cui la diagnosi è stata formulata solo dopo una lunga storia clinica di infezioni batteriche recidivanti, è possibile dimostrare già alla prima osservazione esiti permanenti, quali la presenza di bronchiectasie, quadri di broncopneumopatia cronica fino a condizioni di insufficienza respiratoria, che rendono più difficile il successivo controllo clinico e terapeutico.

In uno studio condotto da Oksenhendler et al., al momento della diagnosi il 70% circa dei soggetti presentava almeno una infezione polmonare, il 38% almeno un episodio di bronchite, il 36% almeno un episodio di sinusite ed il 31% almeno un episodio di polmonite, ed il 14% aveva già bronchiectasie (7). In molti casi gli episodi di polmonite sono gravi, conducendo verso l'atelettasia cronica, le bronchiectasie, la fibrosi polmonare ed in qualche caso verso l'insufficienza respiratoria (8). Le bronchiectasie sono il risultato di un processo cronico di infezione/infiammazione, con conseguente degenerazione strutturale della parete bronchiale, dilatazione delle vie aeree, a sua volta responsabile di una maggiore suscettibilità alle infezioni (9). Gli agenti maggiormente coinvolti nella comparsa di infezioni sono i batteri capsulati (tra cui lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*) (8), verso i quali è necessaria l'azione delle immunoglobuline. Lo *Pseudomonas aeruginosa* e lo *Staphylococcus aureus* causano la maggior parte delle infezioni nei pazienti con bronchiectasie, mentre lo *S. pneumoniae* e l'*H. influenzae* sono capaci di causare infezione anche in assenza di bronchiectasie (2, 3); le infezioni da *Pneumocystis carinii* e da *Mycobacterium tuberculosis* sono meno frequenti, vista la presenza di un'attività residua delle cellule T (2). In fase avanzata di malattia, è stata riscontrata la presenza, in alcuni pazienti, di enfisema

localizzato alle basi polmonari associato alla presenza di aree di bronchiectasie (6), spesso localizzate a livello del lobo inferiore destro (2, 10). Talvolta, in corso di indagini radiografiche, si riscontrano cicatrizzazioni parenchimali, opacità a vetro smerigliato, ispessimento della pleura, aree di atelettasia e di fibrosi (2, 10). Complessivamente, un'alta percentuale di pazienti mostra anomalie strutturali polmonari se la valutazione viene effettuata tramite tomografia computerizzata (10). Un'altra causa comune di malattia cronica polmonare è rappresentata dall'interstiziopatia granulomatosa con progressiva dispnea, la cui eziologia è sconosciuta (4). Una condizione di malattia ostruttiva con limitazione cronica al flusso d'aria è stata riscontrata anche in fase precoce (2), con riduzione del $FEV_1 < 80\%$ e del rapporto FEV_1/FVC (2); la malattia restrittiva sembra intervenire, invece, solo in fase avanzata. Nel 60% dei pazienti è stata, inoltre, riscontrata una riduzione della diffusione polmonare del monossido di carbonio (DL_{CO}), chiaro segno di danno polmonare cronico (2).

Il trattamento dei pazienti con CVID si basa sulla somministrazione sostitutiva di immunoglobuline per via endovenosa o sottocutanea, terapia antibiotica al bisogno e fisioterapia respiratoria associata, ove possibile, ad un'adeguata attività fisica.

Per quanto riguarda la terapia sostitutiva con immunoglobuline per via endovenosa si somministrano solitamente 400 mg/kg ogni 3-4 settimane, in modo da mantenere i livelli sierici di IgG > 500 mg/dL. È stato dimostrato, infatti, che il mantenimento di tali livelli sierici determina, in un'ampia percentuale di pazienti, la riduzione della comparsa di infezioni acute polmonari e l'evoluzione verso patologie croniche (5, 6). In corso di terapia sostitutiva, inoltre, l' FVC ed il FEV_1 tendono a mantenersi stabili (2). Secondo alcuni Autori un'ulteriore riduzione degli episodi infettivi e delle complicanze a lungo termine potrebbe essere ottenuta mantenendo i livelli sierici di IgG a valori > 600 mg/dL (8, 9).

Più recentemente è stata introdotta la terapia sostitutiva con immunoglobuline per via sottocutanea, che può essere effettuata dal paziente stesso al proprio domicilio. Il dosaggio delle immunoglobuline per via sottocutanea è simile, come quantitativo somministrato, al dosaggio delle immunoglobuline per via endovenosa e si propone lo stesso obiettivo di livelli sierici di IgG. La somministrazione però deve essere frazionata in

più sedute, usualmente settimanali. La terapia, sembra ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti e presenta indubbi vantaggi di praticità e probabilmente una maggior stabilità dei livelli di immunoglobuline sieriche.

Per quanto riguarda la terapia antibiotica, questa non viene effettuata continuativamente a scopo profilattico, ma come pronta terapia degli episodi infettivi. È importante effettuare una scelta attenta del farmaco, basandosi anche sulla conoscenza degli agenti infettivi maggiormente coinvolti, ed alternare gli antibiotici da utilizzare, somministrandoli a dosi e tempi adeguati alla patologia in atto. Ciò permetterà di ridurre la selezione di microrganismi resistenti, evenienza non rara vista la frequenza con cui questi soggetti devono sottoporsi a trattamento antibiotico (4). Infine, un'adeguata fisioterapia respiratoria effettuata con la PEP *mask* che, consentendo un buon drenaggio anatomico lobare (6), migliora la qualità della vita del paziente e, spesso, interrompe il circolo vizioso infezione/inflamazione alla base delle complicanze croniche.

Da quanto detto risulta chiara la necessità di una diagnosi precoce, che possa permettere un tempestivo inizio dell'intervento terapeutico (9).

Agammaglobulinemia legata al cromosoma X

L'agammaglobulinemia legata al cromosoma X è una malattia genetica rara, con un'incidenza stimata di circa 1:200.000 nati vivi (11). Essa è caratterizzata da un disordine della maturazione delle cellule B, con livelli circolanti di cellule B $< 1\%$ ed ipogammaglobulinemia (12). È stato dimostrato che la malattia è causata da diverse mutazioni che interessano il gene, localizzato sul braccio lungo del cromosoma X, codificante per la tirosina chinasi di Bruton (*BTK*) (11, 13), probabilmente coinvolta in diversi stadi della differenziazione della cellula B (1). Poiché nelle femmine eterozigoti, portatrici della mutazione su un solo cromosoma X, le cellule B utilizzano solamente il gene con il *BTK* normale, i soggetti che presentano il quadro clinico caratteristico di questa sindrome sono i maschi che hanno ricevuto dalla madre eterozigote il cromosoma con il gene alterato mentre le femmine (portatrici) sono completamente sane. Il 50%-60% dei pazienti ha una storia familiare per XLA, mentre per ciò che riguarda la restante percentuale si tratta di casi sporadici secondari a probabile mutazione *de novo* del gene. Il riscontro della mutazione a carico del gene *BTK* permette di confermare

la diagnosi ipotizzata sulla base della clinica ed eventualmente di una storia familiare positiva per malattia di Bruton (11).

La maggior parte dei bambini affetta da questa sindrome rimane in buona salute per i primi 6-9 mesi di vita grazie alla presenza in circolo di anticorpi IgG trasmessi dalla madre (12, 13); successivamente si ha la comparsa di infezioni protratte e resistenti (12), causate da organismi piogeni extracellulari quali streptococchi ed *Haemophilus*.

Da uno studio italiano su una larga coorte di pazienti con malattia di Bruton è emerso che il 68,5% dei pazienti presenta, alla diagnosi, infezioni a carico delle vie aeree e che il 38,5% presenta sintomi ricorrenti o cronici di bronchite associata ad ispessimento bronchiale, atelettasie e bronchiectasie (12). La malattia di Bruton è spesso associata ad altri gravi quadri clinici quali piodermite, linfadenite suppurativa superficiale, osteomielite ed artrite.

Nel 5% dei pazienti si è riscontrata anche la comparsa di meningite batterica prima della diagnosi; encefaliti causate da virus (solitamente echovirus) possono manifestarsi anche durante la terapia sostitutiva (12). Fatta eccezione per le meningoencefaliti da echovirus, nel complesso, il quadro clinico è molto simile al quadro tipico della CVID; nei pazienti prima dell'inizio del trattamento le infezioni sono solitamente più gravi ed il rischio di complicanze è maggiore.

A causa del diffuso utilizzo di antibiotici che possono mascherare la malattia di base, la diagnosi può essere ritardata anche di anni, quando un danno cronico polmonare, nella maggior parte dei casi bronchiectasie (11, 13), può essersi già instaurato (13). Negli ultimi anni, però, la maggior conoscenza di queste malattie e la possibilità dei laboratori di accedere ad un esame semplice e poco costoso come il dosaggio delle immunoglobuline sieriche ha consentito di anticipare significativamente l'età alla diagnosi, tant'è vero che in Italia dagli anni Settanta ad oggi, l'età media dei pazienti alla diagnosi è scesa dai 16 a 2 anni circa (12).

La diagnosi precoce è di cruciale importanza per poter iniziare la terapia sostitutiva con immunoglobuline, la quale a sua volta permette di prevenire o ridurre la severità delle infezioni polmonari, principale causa di morte nei pazienti con XLA. Nonostante il trattamento con immunoglobuline, che come per i pazienti con CVID mira a mantenere una concentrazione plasmatica di IgG compresa tra 500 e 600mg/dL, la malattia polmonare

cronica e la progressione del danno sono comunque possibili (12, 13).

Anche in corso di XLA un controllo adeguato delle manifestazioni polmonari viene effettuato all'occorrenza tramite antibiotici (sia cefalosporine che macrolidi, utilizzati anche per la loro capacità antinfiammatoria [5, 9]), e broncodilatatori (10). Un'adeguata fisioterapia respiratoria disostruente (9) è fondamentale non solo nella terapia ma soprattutto nella profilassi delle complicanze broncopolmonari.

Altre immunodeficienze primitive

L'immunodeficienza severa combinata

L'immunodeficienza severa combinata (SCID) è una sindrome caratterizzata dall'anomalo sviluppo e funzione sia dei linfociti T che dei B, ed in certi casi anche delle cellule NK (1), con conseguente danno funzionale sia dell'immunità cellulo-mediata che dell'immunità umorale. Ne esistono molteplici forme: la malattia può essere ereditata con modalità autosomica recessiva, con modalità *X-linked*, oppure essere sporadica. Attualmente sono stati identificati diversi difetti molecolari che nella maggior parte dei casi riguardano lo sviluppo e la funzione dei linfociti T. Tuttavia, poiché i segnali forniti dai linfociti T sono necessari per la funzione dei linfociti B, le gravi anomalie dei primi compromettono inevitabilmente lo sviluppo ed il mantenimento di un'adeguata immunità umorale.

I sintomi tipici della SCID sono le gravi infezioni ricorrenti, soprattutto delle vie respiratorie e del tratto gastrointestinale, la diarrea cronica e lo scarso accrescimento (14). Solitamente i sintomi hanno inizio già durante il periodo neonatale, talvolta la loro comparsa può essere ritardata dalla presenza di anticorpi materni in circolo.

L'assenza dell'immunità sia cellulo-mediata che umorale rende suscettibili i piccoli pazienti a candidosi orale o mucocutanea, ad infezioni opportunistiche causate da microrganismi normalmente non patogeni, come lo *Pneumocystis carinii* o l'*Aspergillus fumigatus*.

Anche le infezioni con i comuni patogeni tipo il virus respiratorio sinciziale, il virus della varicella zoster, l'herpes simplex, i virus influenzali o parainfluenzali, il rotavirus, l'adenovirus ed il virus della parotite possono essere per loro fatali, così come la vaccinazione con virus vivi attenuati (13).

In questi pazienti, l'interessamento polmonare in alcuni casi può essere la prima manifestazione della sindrome mentre in altri casi può presentarsi quando la diagnosi è stata già formulata; la malattia polmonare costituisce, comunque, una causa comune di morbilità e di mortalità in questi pazienti. Talvolta la contemporanea infezione da parte di agenti batterici e virali (15) può essere fatale, così come l'evoluzione in bronchiolite obliterante.

Le infezioni ricorrenti e la loro persistenza portano rapidamente a rallentamento della velocità di crescita ed a malnutrizione, per cui, una volta effettuata la diagnosi, è necessario mettere in atto adeguate strategie terapeutiche.

La terapia di prima scelta è rappresentata dal trapianto di cellule staminali da un donatore consanguineo HLA compatibile (13). Il ripristino dell'immunità cellulare si osserva entro pochi mesi, mentre il livello delle immunoglobuline mostra una ripresa più tardiva, con il ritorno alla normalità in 1-3 anni in caso di successo del trapianto. Fin quando non si ha il completo ripristino della funzionalità delle difese umorali è opportuno effettuare una terapia sostitutiva con somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa. In attesa del trapianto, invece, i bambini vengono solitamente trattati con antibiotici ed antifungini per la profilassi e la terapia delle infezioni.

L'immunodeficienza con iper-IgM

L'immunodeficienza con iper-IgM è poco comune, costituendo in Europa circa il 2% di tutte le immunodeficienze primitive (16). Essa ha alla base una mutazione del gene, localizzato sul braccio lungo del cromosoma X, codificante per il CD40L (17). Il CD40L è una molecola presente sulla superficie della cellula T necessaria nell'induzione dello *switch* isotipico dalla classe IgM alle classi IgG ed IgA. L'assenza di questa proteina determina nei pazienti di sesso maschile che hanno ereditato il gene mutato dalla madre ridotti livelli di IgA ed IgG, e normali o elevati livelli di IgM (1, 16). Non tutti i pazienti con iper-IgM, tuttavia, hanno una mutazione del CD40L; esiste, infatti, un certo numero di pazienti di entrambi i sessi con CD40L normale, e in questi casi il difetto sembra essere intrinseco alla cellula B.

Oltre il 75% dei pazienti con iper-IgM legata all'X sviluppa i sintomi dell'immunodeficienza durante il primo anno di vita (1) e la restante percentuale entro i 5 anni (16). I sintomi d'esordio sono

solitamente costituiti da infezioni piogene recidivanti. La polmonite e le infezioni delle vie aeree superiori, quali sinusite ed otite ricorrente, sono le manifestazioni cliniche più frequenti (1, 16). La maggior parte dei pazienti presenta anche diarrea ricorrente e protratta, infezione a carico del sistema nervoso centrale, sepsi, epatite, colangite sclerosante e cellulite. Nel 50% dei casi l'agente eziologico della polmonite è lo *Pneumocystis carinii*; la maggiore suscettibilità a questo patogeno può essere spiegata dalla difettosa funzionalità della cellula T legata al deficit molecolare descritto. Altri agenti patogeni comunemente coinvolti sono il citomegalovirus, l'adenovirus, l'herpes simplex I, il virus respiratorio sinciziale ed i virus parainfluenzali. Lo pneumococco, l'*Haemophilus influenzae* e lo stafilococco sono meno frequentemente coinvolti nella comparsa di infezioni (16).

La frequenza dei disordini autoimmuni è maggiore rispetto ad altre sindromi da deficit anticorpale, essi comprendono la trombocitopenia, l'artrite sieronegativa e le malattie infiammatorie intestinali (17).

In questi pazienti va effettuata terapia sostitutiva con immunoglobuline per via endovenosa o sottocutanea, allo stesso dosaggio utilizzato nei pazienti affetti da XLA e CVID, e terapia antibiotica al bisogno. Nonostante la terapia sostitutiva, spesso, la sopravvivenza di questi pazienti non supera i 25 anni. La causa di morte comprende le infezioni che insorgono in primissima età, le malattie epatiche e le neoplasie. Per questo motivo sarebbe opportuno effettuare precocemente, anche in questi pazienti, il trapianto di cellule staminali HLA-identiche (17).

Sindrome da Iper-IgE

Anche la sindrome da iper-IgE è relativamente rara; essa è caratterizzata dalla triade clinica: alti livelli sierici di IgE (>2000 IU/mL) (18), ascessi ricorrenti della cute da stafilococco, polmoniti frequenti che spesso causano lo sviluppo di pneumatoceci persistenti. Nella maggior parte dei casi si presenta come malattia sporadica, tuttavia sono descritte sia forme autosomiche recessive che dominanti. La forma autosomica dominante è caratterizzata dalla presenza di una iperestensibilità delle articolazioni, scoliosi (2/3 dei pazienti), osteoporosi e ritardo nell'eruzione dentaria. La forma autosomica recessiva è caratterizzata da infezioni virali ricorrenti, eosinofilia

elevata, complicanze neurologiche gravi anche fatali durante la fanciullezza, mentre le anomalie scheletriche e dentali possono essere anche assenti.

L'incidenza delle polmoniti è uguale sia nelle forme dominanti che nelle forme recessive; esse sono generalmente causate dallo *S. aureus*, *S. pneumoniae* ed *H. influenzae*. Lo pneumatocele è tipico della forma dominante, spesso segue la risoluzione di una polmonite batterica e frequentemente subisce una sovrainfezione da parte di *Pseudomonas aeruginosa* o da parte dell'*Aspergillus fumigatus* (16, 18); queste ultime vengono trattate con particolare difficoltà.

La causa dell'aumento delle IgE policlonali non è ancora chiara. I livelli di IgE, compresi tra i 10.000 ed i 100.000 IU/mL, non sono statici e subiscono fluttuazioni che non si associano a variazioni del quadro clinico.

Per ciò che riguarda le manifestazioni polmonari in questi pazienti, il trattamento si basa sulla somministrazione di antibiotici diretti verso agenti quali *S. aureus*, *H. influenzae*, e *S. pneumoniae*.

Deficit selettivo di IgA e delle sottoclassi di IgG

I deficit delle IgA e delle sottoclassi di IgG sono disordini frequenti capaci di causare morbilità soprattutto tra i 2 ed i 6 anni di vita.

Deficit di IgA

In Italia l'incidenza del deficit di IgA è stimata intorno ad 1:600; nella maggior parte dei casi si tratta di forme sporadiche, associate talvolta ad infezioni congenite intrauterine (citomegalovirus, toxoplasma, virus della rosolia). Con minore frequenza si individua una familiarità con modalità di trasmissione autosomica dominante a bassa penetranza o autosomica recessiva. Nella patogenesi è comunque implicato un blocco della differenziazione terminale dei linfociti B, a sua volta causato da un'alterata interazione tra i linfociti B e T.

I criteri che permettono di fare diagnosi di deficit selettivo di IgA sono: il riscontro di livelli sierici di IgA <7mg/dL, normali livelli delle altre classi di immunoglobuline (19), normali livelli di IgG prodotti in risposta alle vaccinazioni, normale presenza di meccanismi dell'immunità cellulo-mediata.

Circa 1/3 dei soggetti con deficit di IgA è asintomatico e non presenta patologie di rilievo (20). Negli altri casi si ha una maggiore tendenza a sviluppare

infezioni dell'apparato respiratorio (polmonite, sinusite ed otite media acuta), e dell'apparato gastroenterico, malattie autoimmuni (vitiligine, tiroidite autoimmune, artrite reumatoide), malattie allergiche (rinocongintivite ed asma) (21) e patologie neoplastiche. L'evoluzione della malattia è strettamente dipendente dall'eventuale patologia associata, talvolta anche in questi pazienti le broncopneumopatie possono esitare in complicanze polmonari croniche, quali le bronchiectasie. Talvolta il deficit di IgA può associarsi ad una riduzione dei livelli ematici delle sottoclassi IgG₂ ed IgG₄, in questo caso l'incidenza delle infezioni è maggiore.

Deficit di IgG

Per quanto riguarda invece il deficit isolato delle sottoclassi di IgG esso spesso può non essere individuato con il semplice dosaggio delle IgG totali, ciò perché, da una parte, le IgG₂, IgG₃ ed IgG₄ insieme costituiscono solo il 30%-40% delle IgG, dall'altra, il deficit di IgG₁ può non essere riconosciuto se si verifica un contemporaneo incremento di una o più delle altre sottoclassi di IgG.

Il significato biologico dei vari deficit delle sottoclassi IgG non è ancora completamente noto (1, 20).

La maggior parte dei pazienti con deficit di IgG₁ presenta un quadro clinico spesso simile a quello tipico dei pazienti con CVID, ciò perché le IgG₁ costituiscono circa il 66% di tutte le sottoclassi di IgG (20). Il deficit di IgG₂ può avere in alcuni pazienti un decorso asintomatico, per un probabile shift della risposta anticorpale verso un'altra sottoclasse di IgG, mentre in altri pazienti si nota una maggiore incidenza di infezioni da agenti capsulati (22, 23), essendo le IgG₂ coinvolte nella risposta contro i polisaccaridi di superficie. I pazienti con il deficit di IgG₂ sono, inoltre, incapaci di produrre anticorpi in seguito a vaccinazione con antigeni polisaccaridici purificati (ad esempio il vaccino antipneumococcico). Per quanto riguarda il deficit di IgG₃, esso è caratterizzato dalla comparsa di infezioni ricorrenti a carico dell'apparato respiratorio (ricordiamo che le IgG₃ intervengono nella risposta primaria contro agenti virali) (19, 22). Infine per quanto riguarda il deficit di IgG₄, esso è di incerto significato clinico, anche se spesso si associa a comparsa di infezioni dell'apparato respiratorio, ricorrenti e severe, ed a bronchiectasie.

Il trattamento dei bambini con deficit di IgA, più o meno associato al deficit di sottoclassi di IgG, si

basa sulla somministrazione di antibiotici in caso di manifestazioni di natura infettiva, e sulla fisioterapia per il drenaggio delle vie aeree in presenza di tosse produttiva cronica.

Nei pazienti con grave deficit di IgG si può impostare una terapia sostitutiva con immunoglobuline per via endovenosa, associata a terapie di supporto quali la somministrazione di antibiotici al bisogno e fisioterapia respiratoria.

Conclusioni

Da quanto illustrato risulta evidente che le manifestazioni polmonari, siano esse acute o croniche, sono presenti nella maggior parte delle immunodeficienze. Per questo motivo, di fronte ad un

paziente con malattie dell'apparato respiratorio, soprattutto se ricorrenti e di grave entità, dovrebbe essere effettuata anche un'analisi della funzionalità del sistema immunitario tenendo conto che alcuni parametri possono alterarsi negli anni e che la normalità ad esempio dei livelli di immunoglobuline nell'infanzia non significa che il paziente non possa sviluppare successivamente un difetto anche grave del sistema immunitario.

L'utilizzo di esami semplici e a costo relativamente basso ci consentono di confermare molti sospetti di difetto immunologico e questo è molto importante perché una diagnosi corretta e tempestiva permette di impostare in modo appropriato la terapia e di offrire, quindi, una migliore qualità della vita e migliori prospettive di sopravvivenza a lungo termine.

Bibliografia

- Behrman R, Kliegman R, Jenson H, eds. *Nelson. Trattato di Pediatria*. XVI edizione. Torino, Italy: Minerva Medica; 2002.
- Martínez Garcí M, Hernandez M, De Rojas M, et al. *Respiratory disorders in common variable immunodeficiency*. *Respir Med* 2001; 95: 191-195.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. *Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients*. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
- Blanco Quirós A, Solís Sanchez P, Garrote Andrados J, Arranz Sanz E. *Variable Immunodeficiency. Old questions are getting clearer*. *Allergol Immunopathol* 2006; 34: 263-275.
- Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighipour L, et al. *Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency*. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 114-120.
- Thickett K, Kumararatne D, Banerjee A, et al. *Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings*. *Q J Med* 2002; 95: 655-662.
- Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, Malphettes M, et al. *Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency*. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46: 1547-1554.
- Busse P, Razvi S, Cunningham-Rundles C. *Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency*. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001-1004.
- de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. *Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency*. *Int Immunopharmacol* 2004; 4:745-753.
- Kainulainen L, Varpula M, Liippo K et al. *Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 1031-1036.
- Chun J, Lee T, Song J, et al. *Analysis of Clinical Presentations of Bruton Disease: A Review of 20 Years of Accumulated Data from Pediatric Patients at Severance Hospital*. *Yonsei Med J* 2008; 49: 28-36.
- Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. *Clinical, Immunological, and Molecular Analysis in a Large*

Cohort of Patients with X-Linked Agammaglobulinemia: An Italian Multicenter Study. Clin Immunol 2002; 104: 221-230.

13. Buckley R. *Pulmonary complications of primary immunodeficiencies.* Paediatr Respir Rev 2004; 5: S225-S233.

14. Fischer A. *Severe combined immunodeficiencies (SCID).* Clin Exp Immunol 2000; 122: 143-149.

15. Deerojanawong J, Chang A, Eng P, et al. *Pulmonary Diseases in Children With Severe Combined Immune Deficiency and DiGeorge Syndrome.* Ped Pulmonol 1997; 24: 324-330.

16. Winkelstein J, Marino M, Ochs H et al. *The X-Linked Hyper-IgM Syndrome Clinical and Immunologic Features of 79 Patients.* Medicine 2003; 82: 373-384.

17. Etzioni A, Ochs HD. *The hyper IgM syndrome-an evolving story.* Pediatr Res. 2004; 56: 519-525.

18. Grimbacher B, Holland S, Puck J. *Hyper-IgE syndromes* Immunol Rev 2005;203: 244-250.

19. Conley M, Notarangelo L, Etzioni A. *Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies.* Clin Immunol 1999; 93:190-93197.

20. Kutukculer N, Karaca N, Demircioglu D, Aksu G. *Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency.* Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 167-173

21. Mzell D, Kotanko P, Hauer AC, et al. *Gender, age and seasonal effects on IgA deficiency: a study of 7293 Caucasians.* Eur J Clin Invest 2004; 34: 224-228.

22. Alexander R. *IgG subclass deficiency and the day-care generation.* Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 462-466.

23. Herrod HG. *Clinical significance of IgG subclasses.* Curr Opin Pediatr 1993; 5: 696-699.

Enrico Opocher, Silvia Bressan, Maria Gabelli, Eugenio Baraldi

Gruppo Journal Club, Dipartimento di Pediatria di Padova, Università degli Studi di Padova

È possibile che l'assunzione di paracetamolo sia un fattore di rischio per lo sviluppo di asma?

Is paracetamol use in infancy and childhood a risk factor for asthma?

Parole chiave: Paracetamolo, asma, fattore di rischio

Keywords: *Paracetamol, asthma, risk factor*

Riassunto. L'associazione tra assunzione di paracetamolo e sintomi asmatici è oggetto di grande interesse per la ricerca medica degli ultimi anni. La rivista *The Lancet* ha recentemente pubblicato sull'argomento uno studio multicentrico ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) i cui risultati dell'analisi multivariata su circa 100.000 bambini in età scolare dimostrano un'associazione significativa tra presenza di sintomi di asma ed assunzione di paracetamolo nel primo anno di vita (OR 1.46, IC 95% 1.36-1.56) e negli ultimi 12 mesi (OR 1.43, IC 95% 1.30-1.58), con un'associazione più forte per i pazienti con asma grave (OR 3.54, IC 95%, 3.05-4.11, per elevata assunzione di paracetamolo vs non assunzione). Il disegno di tale studio ed i relativi limiti intrinseci non permettono tuttavia di trarre conclusioni definitive. Studi longitudinali prospettici sono quindi necessari per chiarire il ruolo del paracetamolo quale fattore di rischio per lo sviluppo di asma.

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2008.

Corrispondenza: Dott. Enrico Opocher, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: eopocher@libero.it

Studi multicentrici pubblicati in questi ultimi mesi su riviste internazionali segnalano una possibile associazione tra un farmaco antipiretico di largo impiego, il paracetamolo, e l'insorgenza di sintomi asmatici, in particolare nell'età pediatrica scolare. I possibili meccanismi biologici alla base di questa associazione sembrano essere principalmente due: lo sviluppo di processi flogistici a livello delle vie aeree e la stimolazione di una risposta Th2-mediata, che favorisce l'espressione fenotipica delle malattie allergiche. Entrambi questi fenomeni sarebbero secondari al danno ossidativo conseguente al consumo dell'antiossidante glutazione. Il metabolismo del paracetamolo è essenzialmente epatico con prevalente formazione di metaboliti glicurono e solfo-coniugati; una piccola parte viene invece trasformata, attraverso il citocromo P450, in un composto altamente reattivo e tossico (*N*-acetyl-benzoquinoneimina, NAPQI)

neutralizzato dall'azione antiossidante del glutatione, il più importante agente antiossidante del polmone (1, 2). La possibilità che la deplezione di antiossidanti in risposta ad un incremento di fattori pro-ossidativi sia fra i meccanismi coinvolti nelle riacutizzazioni asmatiche viene già descritta da Corradi et al. (1) e Bibi et al. (3), che hanno misurato la concentrazione di antiossidanti nel condensato dell'aria espirata e su sangue rispettivamente, dimostrando in entrambi i casi una significativa riduzione dei livelli di glutatione nei bambini con attacco asmatico acuto rispetto a bambini con asma in buon controllo (4).

La rivista *The Lancet* ha recentemente pubblicato uno studio multicentrico ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (5) che analizza l'associazione tra assunzione di paracetamolo come antipiretico nella prima infanzia (in particolare nel primo anno di vita) e/o negli

ultimi 12 mesi ed il rischio di sviluppare asma, rino-congiuntivite od eczema in età scolare.

Questo studio epidemiologico di tipo trasversale (*cross-sectional*) è stato condotto su una popolazione pediatrica totale di circa 200.000 bambini, di età compresa tra i 6 e 7 anni, selezionati da un campione casuale di scuole in 73 centri di 31 paesi appartenenti a diverse aree geografiche.

I dati sono stati raccolti tramite questionari predefiniti, tradotti nelle diverse lingue e compilati dai genitori o tutori dei soggetti inclusi.

L'utilizzo del paracetamolo nel primo anno di vita è stato indagato chiedendo se tale farmaco venisse abitualmente somministrato in caso di febbre in tale periodo di tempo. Per quanto riguarda invece l'assunzione negli ultimi 12 mesi è stato definito un grado di utilizzo "elevato" se somministrato una o più volte al mese, "moderato" se una o più volte negli ultimi 12 mesi, o assente se non somministrato nel periodo di tempo considerato.

La presenza di asma è stata definita dalla risposta affermativa alla domanda: "Il suo bambino ha sofferto di respiro sibilante o fischi al torace negli ultimi 12 mesi?". L'asma è stata inoltre classificato come grave in presenza di *wheezing* almeno una o più notti alla settimana oppure *wheezing* con associata difficoltà a parlare o, infine, in caso di almeno quattro episodi di *wheezing* negli ultimi 12 mesi.

I risultati principali dello studio derivanti dall'analisi multivariata, possibile sui dati di circa 100.000 bambini, hanno dimostrato un *odds ratio* (OR) pari a 1.46 (95 % I.C. 1.36-1.56) per la presenza di sintomi asmatici tra i 6-7 anni di età nei soggetti a cui è stato somministrato paracetamolo come antipiretico nel primo anno di vita. Prendendo in considerazione tra le variabili possibilmente confondenti anche l'assunzione di paracetamolo negli ultimi 12 mesi, la stessa associazione si è dimostrata

ugualmente significativa con un OR pari a 1.26 (95%, IC 1.18-1.36). Non sono emerse particolari differenze nelle popolazioni dei diversi paesi.

Per quanto riguarda lo studio della possibile associazione tra l'utilizzo di paracetamolo negli ultimi 12 mesi e la presenza di sintomi asmatici a 6-7 anni d'età, l'analisi multivariata ha dimostrato un OR significativo pari a 1.61 (95 % IC 1.46-1.77) per un uso "moderato" ed un OR di 3.23 (95%, IC 2.91-3.60) per un uso "elevato" di paracetamolo rispetto a chi non l'ha utilizzato nello stesso periodo di tempo. Da questi risultati emerge, quindi, una correlazione "dose-effetto" con un maggiore rischio di sviluppare sintomi asmatici tra i 6-7 anni di età per quei soggetti che hanno fatto un uso "elevato" vs "moderato" di paracetamolo. L'assunzione di paracetamolo, sia nel primo anno che negli ultimi 12 mesi di vita, è infine risultata associata alla presenza di asma "severo" in età scolare. Una simile relazione statistica viene dimostrata anche per la presenza di rinite od eczema, entrambe manifestazioni di una diatesi allergica comune ai sintomi asmatici (*Tabella 1*).

Per quanto riguarda lo studio della possibile associazione tra l'utilizzo di paracetamolo negli ultimi dodici mesi e la presenza di sintomi asmatici a 6-7 anni d'età, l'analisi multivariata ha dimostrato un OR significativo pari a 1.61 (95%, IC 1.46-1.77) per un uso "moderato" ed un OR di 3.23 (95%, IC 2.91-3.60) per un uso "elevato" di paracetamolo rispetto a chi non l'ha utilizzato nello stesso periodo di tempo. Da questi risultati emerge, quindi, una correlazione "dose-effetto" con un maggiore rischio di sviluppare sintomi asmatici tra i 6-7 anni di età per quei soggetti che hanno fatto un uso "elevato" vs "moderato" di paracetamolo. L'assunzione di paracetamolo, sia nel primo anno che negli ultimi 12 mesi di vita, è infine risultata

Tabella 1 Associazione tra assunzione di paracetamolo ed asma. Modificata da Beasley et al. [5].

Analisi multivariata dei bambini con covariabili note	Odds Ratio (95 % I.C)
Paracetamolo nel primo anno di vita ed asma in età scolare (6-7 anni)	1,46 (1,36-1,56)
Paracetamolo nel primo anno di vita ed asma severo	1,43 (1,30-1,58)
Paracetamolo negli ultimi 12 mesi ed asma severo Media assunzione vs non assunzione	1,33 (1,15-1,53)
Elevata assunzione vs non assunzione	3,54 (3,05-4,11)

associata alla presenza di asma "severo" in età scolare. Un'associazione della stessa forza viene dimostrata anche per la presenza di rinite od eczema, entrambe manifestazioni di una diatesi allergica comune ai sintomi asmatici (Tabella 1).

Graham Barr del Columbia University Medical Center, sullo stesso numero di *Lancet* (6) commenta questo studio con un editoriale indicando tra i principali punti di forza la dimensione ampia del campione, i metodi e le definizioni di esito standardizzate e la consistenza dei risultati tra i diversi paesi e centri dove l'uso del paracetamolo, la prevalenza di asma e di altri fattori di rischio noti sono differenti.

Secondo gli Autori di ISAAC il campione è ben rappresentativo della popolazione in ragione di una percentuale ampia (85%) di risposte ai questionari provenienti dai diversi centri. Vi è tuttavia la possibilità di un "recall bias" ovvero che genitori di bambini asmatici, in particolare di quei bambini con forme più severe di malattia, ricordino meglio rispetto agli altri genitori di aver somministrato paracetamolo nel primo anno di vita.

Un altro limite evidenziato è la possibilità che i genitori di bambini asmatici abbiano la tendenza a somministrare più facilmente e frequentemente il paracetamolo rispetto a genitori di bambini per il resto sani.

La possibilità che il paracetamolo venga somministrato più frequentemente in corso di asma od infezioni virali delle prime vie respiratorie con una componente di *wheezing* sembra influenzare relativamente poco, secondo gli Autori dello studio ISAAC, i risultati alla luce dalle numerose altre indicazioni cliniche che portano all'uso di paracetamolo in corso di febbre nei diversi paesi. La possibilità di un'associazione inversa, in cui bambini asmatici hanno più frequentemente febbre e perciò assumono paracetamolo, secondo gli Autori, è improbabile vista la analoga associazione tra farmaco e altri sintomi quali eczema e rinocongiuntivite.

Tale fenomeno chiamato "reverse causation" viene preso in considerazione anche da Shaheen et al. in un recente studio caso-controllo multicentrico condotto in Europa su una popolazione di giovani adulti (20-45 anni) (7). Sembra improbabile, secondo gli Autori, che vi sia nella popolazione adulta una associazione inversa, per la quale chi soffre di sintomi asmatici assume più spesso farmaci contenenti paracetamolo.

Il fatto che i questionari siano stati compilati esclusivamente da genitori o tutori senza una supervisione o controllo di personale sanitario non permette tuttavia di escludere una scorretta interpretazione della definizione di asma, confondendo di fatto l'asma con episodi, anche ricorrenti, di infezioni virali delle prime vie respiratorie in bambini altrimenti sani.

Nonostante l'analisi multivariata estesa, condotta dagli Autori dello studio ISAAC, altri possibili fattori confondenti, quali malattie respiratorie di base, diversi livelli di igiene tra i paesi inclusi nello studio e l'uso di altri antipiretici (FANS in particolare) potrebbero influenzare in modo significativo questa associazione. Solo un *trial* randomizzato controllato (8) sembra dimostrare che l'uso del paracetamolo (vs ibuprofene) come antipiretico in età pediatrica sia associato ad un rischio aumentato di insorgenza di sintomi asmatici. Un tipo di studio trasversale, come l'ISAAC, "fotografa" in un istante un'associazione che potrebbe essere analoga nel tempo, ma non può dimostrare un nesso di causalità, né rappresentare una evidenza tale da influenzare decisioni terapeutiche.

Tuttavia i dati dello studio ISAAC, descritti da Beasley (5) e Shannen (7) rappresentano il contributo maggiore pubblicato in letteratura fino ad oggi, sull'associazione tra uso del paracetamolo ed insorgenza di asma.

Altri Autori hanno recentemente studiato l'assunzione di paracetamolo durante la gravidanza ed il possibile sviluppo di sintomi asmatici nei primi anni di vita: nello studio di Persky et al. (9) l'utilizzo del paracetamolo a partire dal secondo trimestre di gravidanza sembra un fattore di rischio per lo sviluppo di sintomi respiratori e "wheezing" nel primo anno di vita. Rebordosa et al. (10) hanno descritto una associazione significativa tra l'assunzione di paracetamolo nel primo trimestre di gravidanza e la presenza di sintomi asmatici e diagnosi di asma a 18 mesi ed a 7 anni di età.

Questi risultati sono di grande interesse in particolare per il settore pediatrico, dove l'utilizzo di paracetamolo è largamente diffuso, ma al momento non sono abbastanza consistenti per giustificare una modifica nella pratica clinica della terapia antipiretica in età pediatrica. Sono ben noti gli effetti benefici del paracetamolo così come i suoi effetti tossici ed il suo uso deve essere comunque razionale e giustificato da una chiara indicazione clinica.

Considerato tuttavia l'impiego consolidato e diffuso del paracetamolo come antipiretico ed antidolorifico, potrebbe rivelarsi utile la contemporanea assunzione di vitamine anti-ossidanti, ricordando comunque che nella maggioranza dei casi, in cui la febbre non si associ ad importante disagio per il bambino o non sia motivo di peggioramento dello

stato generale, gli antipiretici dovrebbero essere risparmiati (11).

Il ruolo del paracetamolo quale fattore di rischio per lo sviluppo di asma, tuttavia, potrà essere definitivamente chiarito solo da studi longitudinali prospettici su cui la ricerca dovrà cimentarsi nel prossimo futuro.

Note di statistica per la lettura dei risultati

Cosa sono Rischio, Rischio Relativo, Odds ed Odds Ratio (OR) ?

Il Rischio in termini statistici, cioè la probabilità che un evento od "outcome" si verifichi è rappresentato dal rapporto tra il numero di casi in cui l'evento si è verificato e numerosità della popolazione in cui vi è la possibilità che tale evento si verifichi. L'*odds* invece confronta la probabilità che un evento si verifichi rispetto alla probabilità che non si verifichi, in altre parole il rapporto tra il numero di casi in cui l'evento si è verificato ed il numero di quelli in cui non si è verificato ($Odds = Risk / 1 - Risk$). Un *odds* viene espresso con un numero che va da 0 (evento mai verificatosi) ad infinito (l'evento certo). Misure relative di un effetto, come l'*Odds Ratio* (OR) od il Rischio Relativo (RR) descrivono l'evento in un gruppo rispetto ad un altro (OR è il rapporto tra gli *odds* mentre il RR è il rapporto tra due rischi) [12].

Come si interpreta l'Odds Ratio?

Valori di OR <1 indicano che non vi è associazione tra la patologia considerata ed il fattore di rischio in esame, mentre OR >1 esprimono la possibilità che vi sia una associazione che è tanto più significativa quanto più il valore è superiore ad 1. In uno studio caso-controllo tra due gruppi a confronto (esposti vs non esposti) se la misura dell'associazione calcolata con l'OR è pari a 1.5, l'*odds* di un determinato evento nei soggetti esposti è maggiore di 1.5 volte rispetto all'*odds* nel gruppo dei non esposti. Quando l'OR viene interpretato come un RR possono insorgere inoltre errori. A differenza della misura del rischio relativo, il valore dell'OR risulta influenzato dalla frequenza di un evento nella popolazione. Quando un evento è raro, OR e RR sono approssimativamente uguali. Quando tuttavia un evento è relativamente frequente, *odds* e rischio che determinano rispettivamente OR e RR sono tra loro differenti, per cui il valore di OR tende a sovrastimare la possibile associazione [12].

Cosa è il "Recall Bias" ?

Il "Recall bias" o "reporting bias" costituisce un fattore di rischio maggiore per la validità interna di studi basati su dati riportati direttamente dai soggetti in studio (*self-reported*). I risultati di questi studi possono presentare una distorsione secondaria alla capacità dei soggetti di riportare con precisione l'esposizione passata ai fattori di rischio. In particolare soggetti affetti da una patologia hanno la tendenza ad una maggiore accuratezza nel documentare tale esposizione [13].

Bibliografia

1. Corradi M, Folesani G, Andreoli R, et al. *Aldehydes and Glutathione in Exhaled Breath Condensate of Children with Asthma Exacerbation*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 395-399.
2. Nuttall SL, Khan JN, Thorpe GH, et al. *The impact of therapeutic doses of paracetamol on serum antioxidant capacity*. J Clin Pharm Ther 2003; 28: 289-294.
3. Bibi H, Schlesinger M, Tabachnik E, et al. *Erythrocyte glutathione peroxidase activity in asthmatic children*. Ann Allergy 1988; 61: 339-340.
4. Eneli I, Sadri K, Camargo C Jr, Barr RG. *Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence*. Chest 2005; 127: 604-612.
5. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. *Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme*. The Lancet 2008; 372: 1039-1049.
6. Graham Barr R. *Does paracetamol cause asthma in children? Time to remove the guesswork*. The Lancet 2008; 372: 1011-1012.
7. Shaheen S, Potts J, Gnatiuc L, et al. *The relation between paracetamol use and asthma: a GA2LEN European case-control study*. Eur Respir J 2008; 32: 1231-1236.
8. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. *Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children*. Pediatrics 2002; 109: e20.
9. Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, et al. *Prenatal exposure to Acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life*. Ann Allergy Asthma Immunology, 2008; 101: 271-278.
10. Rebordosa C, Kogevinas M, Olsen J. *Acetaminophen use during pregnancy and risk of wheezing and asthma in childhood*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: A80.
11. Sahib A, El-Radhi M. *Why is the evidence not affecting the practice of fever management*. Arch. Dis. Child 2008; 93: 918-920.
12. Kremer L, Barrowman N. *Tips and tricks for understanding and using SR results - no 2: odds and odds ratio*. Evid-Based Child Health 2006; 1: 732-733.
13. Hassan E. *Recall Bias can be a Threat to Retrospective and Prospective Research Designs*. The Internet Journal of Epidemiology 2006; Vol 3 (2).

Augusta Battistini

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Parma

Asma e infezioni

Asthma and infections

Parole chiave: asma, infezioni respiratorie virali, infezioni respiratorie batteriche, polmonite, bronchiectasie

Keywords: *asthma, viral respiratory infections, bacterial respiratory infections, pneumonia, bronchiectasis*

Accettato per la pubblicazione il 10 Novembre 2008.

Corrispondenza: Prof.ssa Augusta Battistini, Prof. Ordinario Pediatria fr Università degli Studi di Parma;
Via Conservatorio 9, 43100 Parma, e-mail: aubattistini@tiscali.it

Considerare l'asma del bambino analoga a quella dell'adulto, e cioè una malattia cronica su base allergica, è un errore perché porta a trascurare il fondamentale ruolo delle infezioni. Questo a sua volta si ripercuote negativamente su gran parte della patologia respiratoria del bambino e quindi anche sull'impiego di tre farmaci fondamentali: gli steroidi e i broncodilatatori, per via inalatoria, e gli antibiotici, per os.

Seppur con ruoli diversi, entrano in gioco tutti i tre principali agenti infettivi:

1. *virus respiratori*, momento etio-patogenetico fondamentale non solo nella fase iniziale dell'asma ma responsabili in seguito anche di quasi tutti gli episodi broncoostruttivi acuti che a loro volta sono l'espressione più frequente e più tipica dell'asma del bambino, proprio per questo definita "episodica" (1).

2. *batteri atipici* il cui ruolo, sopravvalutato in passato, viene oggi ridimensionato;

3. *batteri respiratori comuni* (*Pneumococco*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) responsabili di patologie spesso associate all'asma come Bronchite Batterica Persistente, Polmonite e Bronchiectasie.

Virus respiratori e asma

Già negli anni Sessanta si parlava di "viral associated wheeze" e di "wheezy bronchitis", ma solo da pochi anni il wheezing entra a far parte integrante

dell'asma del bambino. Anche per questo il wheezing, oltre al sibilo, sottintende anche altri reperti tipici della broncoostruzione come dispnea, respiro rumoroso, tosse insistente-persistente.

A seconda dell'evoluzione viene suddiviso in tre fenotipi (2):

- a. *wheezing precoce transitorio*, si limita ai primi 3 anni di vita e interessa il 20% dei bambini;
- b. *wheezing precoce persistente*, persiste fino a 6 anni (14% dei bambini);
- c. *wheezing tardivo* inizia a partire dai sei anni (14% dei bambini).

All'inquadramento epidemiologico del wheezing si sono aggiunte le recenti acquisizioni fisio-patogenetiche sul ruolo dei virus nell'asma in genere (3):
- un'alterazione dell'immunità innata è alla base dell'episodio broncoostruttivo che, indipendentemente dall'età è quasi sempre scatenato da una infezione virale. Il rinovirus non solo può essere responsabile come il virus respiratorio sinciziale del primo episodio broncoostruttivo, ma continua ad essere la causa più frequente dei successivi episodi broncoostruttivi.

- alla base del "wheezing non atopico" vi è una predisposizione genetica responsabile sia del ridotto calibro delle vie aeree sia di una inefficiente risposta all'infezione virale. Questa ultima persiste nel tempo ed è responsabile del ricorrere di episodi broncoostruttivi in occasione di successive infezioni virali.

- predisposizione genetica alla patologia allergica e infezioni virali sono a loro volta responsabili del danno delle vie aeree e quindi della iperreattività bronchiale che sta alla base dell'asma persistente. Quest'ultima si realizza in età scolare nel soggetto non solo sensibilizzato ma anche esposto all'allergene, fermo restando che anche in questo caso l'episodio acuto è nella maggior parte dei casi sostenuto da un'infezione virale.

Anche le Linee Guida Pediatriche internazionali (4), pur rimanendo fedeli alla definizione di "asma" come flogosi cronica della mucosa bronchiale, ne estendono la diagnosi a:

- segni e sintomi respiratori che compaiono in presenza di infezioni virali;
- raffreddore che ripetutamente si "estende" al polmone o che persiste per più di 10 giorni;
- sintomi che rispondono alla terapia dell'asma e cioè ad un breve ciclo di Broncodilatatori + Steroidi per via inalatoria.

Il passaggio dalla classica asma allergica con infiammazione eosinofila della mucosa bronchiale ad un'asma che ingloba anche il *wheezing*, la bronchiolite, e perfino la bronchite (5), sta rivoluzionando i criteri diagnostici dell'asma. Questo spiega come anche al di sopra dei 3 anni vi sia ancora un 50% bambini che, pur trattati con farmaci antiasmatici, non sono mai stati diagnosticati come asmatici e spiega anche come la prevalenza dell'asma arrivi ad oscillare a seconda delle casistiche, dal 6% al 18% (5). La riluttanza ad allargare la diagnosi di asma alle forme virali (*wheezing non atopico*) viene giustificata dalla mancanza di specifici criteri diagnostici e anche dal timore di creare al bambino problemi assicurativi (6). Ma al di là di quest'ultimo problema, tipicamente nord-americano, resta il fatto che classificare il bambino con *wheezing* come un asmatico provoca una inutile preoccupazione nei famigliari per i quali l'asma si identifica ancora con una grave malattia cronica. D'altra parte però considerare il *wheezing* come qualcosa di diverso dall'asma rischia di sminuirne l'importanza con conseguente inadeguato utilizzo dei farmaci antiasmatici. Ed in effetti i bambini trattati con farmaci antiasmatici senza essere stati diagnosticati come asmatici hanno più disturbi respiratori nel sonno, più assenze da scuola e maggiori limitazioni all'attività fisica (7).

Nell'attesa di una presa di posizione da parte degli organi ufficiali (vedi "International Classification of Disease", 9th Revision) le soluzioni sono:

a. considerare, come in questa sede, equivalenti i termini asma e *wheezing* (5);

b. utilizzare insieme i due termini e parlare quindi di *asthma/wheezing* (8);

c. adottare la recente suddivisione in *wheezing non atopico* e asma persistente (3).

Ma al di là della questione semantica il punto fondamentale è che il *wheezing* o bronchite asmatica o bronchite spastica o flogosi bronchiale ostruttiva o comunque lo si voglia definire deve essere trattata in modo adeguato. Che questo non avvenga in Italia sembra dimostrato da due dati statistici fra loro contrastanti: se è vero che è alta la percentuale di bambini ai quali, indipendentemente dall'aver o meno una diagnosi di asma, viene prescritta una terapia antiasmatica (24% contro un 11% degli Stati Uniti) è anche vero però che nel 45% di questi bambini il trattamento si rivela del tutto insufficiente in quanto viene loro prescritta una sola confezione/anno di farmaci antiasmatici globalmente considerati (dai broncodilatatori agli steroidi agli anti-leucotrieni, etc.) (9). Il problema non sta quindi tanto nell'estendere la diagnosi di asma anche al *wheezing* e neppure in quello di trattare anche il bambino con *wheezing* con farmaci antiasmatici, quanto in quello di usare questi farmaci in modo razionale e aggiornato—e non con mezza fiala di beclometasone + 3-4 gocce di salbutamolo somministrati irregolarmente e con modalità antiquate e inadeguate. Il *wheezing* acuto, sia esso espressione del "*wheezing non atopico*" o consista in una esacerbazione nel decorso di un "*asma persistente*", va invece trattato come l'asma acuto. A sua volta anche un trattamento domiciliare comporta:

1. abbandonare l'aerosol classico a favore dello spray + distanziatore;

2. usare posologie che vanno da un minimo 300µg di salbutamolo (3 puff) tre volte al giorno + 200 µg di budesonide (1 puff) due volte al giorno fino ad un massimo di 400-500 µg di salbutamolo (4-5 puff) + 200 µg di budesonide (1 puff) 5-6 volte nelle 24 ore, inserendo negli episodi più gravi nei primi 3 giorni anche lo steroide *per os* (10).

Un trattamento ben condotto a dosaggi appropriati e per almeno 10-15 giorni riduce intensità e durata dei sintomi (sibili, dispnea, tosse, etc.) evitando così sia terapie antibiotiche e cortisoniche *per os* sia esami non solo inutili ma anche dannosi per lo stesso paziente. Ci riferiamo da un lato al rischio di diventare portatore di germi resistenti all'antibiotico e dall'altro di essere esposto ad inutili radiazioni da esami radiografici del torace.

Batteri atipici e macrolidi nell'asma

Una serie di motivi rende complessi i rapporti fra asma e batteri atipici (*Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*):

1. La diagnosi di infezione da batteri atipici (BA) è più complessa di quanto comunemente si ritenga, sia perché la *protein chain reaction* (PCR) richiede laboratori specializzati e non distingue i batteri uccisi da quelli vivi, sia perché solo un aumento delle IgG fra due prelievi documenta in modo inequivocabile una infezione da *Mycoplasma* (11).

2. Resta da stabilire se l'infezione da BA giochi un ruolo patogenetico nell'asma o non sia piuttosto un epifenomeno secondario all'infiammazione bronchiale tipica di questa malattia (12). Un'altra ipotesi è che la prevalenza dei Th2 a scapito dei Th1 tipica dell'asmatico riduca le difese nei confronti dei BA favorendone la sopravvivenza e trasformandoli da patotegeni in semplici "accompagnatori" (13).

3. Basare la diagnosi di infezione da batteri atipici sulla risposta positiva al macrolide può risultare fuorviante in quanto il miglioramento può essere dovuto non all'azione antibatterica del macrolide bensì alla sua attività immunomodulante (14). In particolare, la claritromicina potrebbe agire indirettamente interferendo sulla clearance dei cortisonici o aumentandone l'effetto sull'attivazione dei linfociti. Anche la telitromicina, un ketolide simile ai macrolidi, potrebbe agire nell'episodio acuto più come immunomodulante che come antibiotico (14). La problematica è nel suo insieme così complessa che "il dubbio potrebbe essere risolto solo grazie alla disponibilità di macrolidi senza attività antibatterica e quindi con esclusiva azione antiflogistica" (15).

Accanto ai possibili effetti positivi dei macrolidi bisogna però tenere conto anche dei loro effetti secondari (tossicità a livello epatico ma soprattutto aumento delle resistenze da parte di altri batteri). Proprio per questo motivo il rapporto costo-beneficio andrebbe ulteriormente studiato in quelle forme in cui i macrolidi potrebbero forse essere utili e cioè nell'episodio acuto e nell'asma persistente gravi (16). Per passare dal piano della ricerca a quello più pratico applicativo abbiamo fatto una ricerca per parole chiave (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, macrolidi, antibiotici) nelle 4 più importanti Linee Guida per l'asma:

1. Le Linee Guida GINA 2007 (17) dedicano al problema poche righe per segnalare la possibile tossicità dei macrolidi e per affermare che "il ruolo dei BA nella patogenesi e nel peggioramento dell'asma è attualmente incerto".

2. Nelle Linee Guida inglesi si legge: "Quando un episodio acuto è su base infettiva è probabile che sia virale: il ruolo dell'infezione batterica è stato sovrastimato (livello di evidenza massimo I++). Non è indicata una prescrizione antibiotica di routine nell'asma acuta" (18).

3. Nelle Linee Guida americane (14) gli antibiotici non sono raccomandati nel trattamento dell'asma acuto a meno che non vi siano patologie associate. Le infezioni batteriche da *Chlamydia* o da *Mycoplasma* raramente contribuiscono agli episodi acuti di asma.

4. Nelle GINA per l'asma del bambino (19) l'unica parola chiave che ha dato esito positivo è stata "antibiotici" a proposito dei quali si legge: "gli episodi di wheezing possono essere abbreviati e ridotti di intensità grazie ad un uso appropriato di farmaci antinfiammatori e broncodilatatori piuttosto che con gli antibiotici".

La complessità dei rapporti Asma-Batteri Atipici-Macrolidi e le indicazioni a limitare l'uso di questi ultimi antibiotici non sembrano essere state ben recepite dal pediatra. Negli Stati Uniti, da un lato si è verificata una riduzione delle visite mediche per asma con conseguente riduzione delle prescrizioni di antibiotici in genere (del 28% nel periodo 1995-2001) ma dall'altro si è verificato un aumento del 60% dell'uso dell'eritromicina e dell'800% dei cosiddetti macrolidi a largo spettro (claritromicina e azitromicina) (5). In Italia (20) non solo è più alto l'impiego degli antibiotici in genere (1 trattamento/anno per bambino asmatico contro 0,5 trattamenti/anno negli Stati Uniti) ma è anche più alta la percentuale dei macrolidi sul totale degli antibiotici utilizzati (60% contro un 40% degli Stati Uniti) (5). Se a questo si aggiunge la facilità di somministrazione (unica dose giornaliera), la brevità del trattamento e la sponsorizzazione da parte delle industrie farmaceutiche si capisce come in Italia claritromicina e azitromicina siano rispettivamente al 4° e 6° posto nella classifica degli antibiotici più prescritti in genere nel bambino mentre per quanto riguarda la spesa esse salgano addirittura al 2° e 3° posto (21).

Il risultato finale dell'elevato uso dei macrolidi come antibiotici anti-batteri atipici (vedi anche ingiustificata enfaticizzazione del ruolo dei batteri atipici nella polmonite) è il notevole aumento delle resistenze nei loro confronti: in Italia risulta resistente ai macrolidi il 40% degli pneumococchi

isolati nella popolazione generale ma si arriva ad un 65% nel caso di pneumococchi isolati nei bambini sotto i 3 anni (22, 23).

Di qui la necessità di riconsiderare con cautela l'uso dei macrolidi tenendo presente che i risultati positivi possono essere dovuti non tanto all'azione antibatterica quanto a quella antiflogistica. D'altra parte se è giustificato sfruttare l'azione immunomodulante o simil-cortisonica dei macrolidi in malattie gravi e senza alternative terapeutiche come la Fibrosi Cistica (vedi anche azione sul biofilm che protegge lo *Pseudomonas*) altrettanto non lo è per l'asma del bambino. Usare come antiflogistico un macrolide al posto dello steroide per via inalatoria può voler dire ritrovarsi domani senza antibiotici attivi verso i batteri respiratori comuni (24).

Malattie polmonari batteriche e asma

Bronchite batterica persistente

La bronchite batterica persistente (BBP) è stata recentemente legittimata come entità clinica grazie al riscontro di "batteri respiratori comuni" (*Pneumococco*, *Haemophilus Influenzae* e *Moraxella catarrhalis*) nel 40% dei lavaggi bronco-alveolare (BAL) di bambini con "tosse persistente" da più di 4 settimane (25). La BBP finisce così per rappresentare un ben definito quadro clinico che raggruppa al suo interno "suppurative lung disease", "chronic protracted bronchitis", "chronic purulent or suppurative bronchitis", "pre-bronchiectasie", "sindrome seno-bronchiale o *post-nasal drip syndrome*", queste ultime due recentemente ribattezzate "*upper airway disorders*" o "*upper airway cough syndrome*" (26).

Nella pratica corrente la diagnosi di BBP non si basa sul lavaggio bronco-alveolare ma sulla risoluzione della tosse entro 2 settimane dalla fine di uno o più cicli di terapia antibiotica (27).

Questo non esime dall'affrontare la complessa diagnostica differenziale, dato che la tosse è praticamente presente in tutta la patologia respiratoria. Sia le Linee Guida inglesi (28) che quelle statunitensi (29) suddividono la tosse in due grandi categorie "specificata" e "non specificata". Nella prima la presenza di peculiari reperti clinico-strumentali indirizza verso specifici quadri clinici: dall'asma alla fibrosi cistica dalla broncopneumopatia da aspirazione alla tosse psicogena, alla tubercolosi etc. In mancanza di specifici indizi e cioè nella "tosse non

specificata", le Linee Guida inglesi mettono come primo approccio un tentativo di terapia antiasmatica e quelle americane un trial con steroide per via inalatoria. Al di là della vecchia questione se l'asma possa esprimersi solo con tosse ("tosse equivalente di asma") (30), altre osservazioni stanno a favore di una terapia antiasmatica come criterio *ex iuvantibus*: **a.** l'ipersecrezione di muco, seppur sottovalutata, è frequente anche nell'asma tanto che questa è la diagnosi più probabile anche nel bambino con tosse catarrale, con o senza sibili, (31); **b.** i genitori spesso non riferiscono la presenza del sibilo anche perché nel 59% dei casi non sono in grado di identificarlo e questo spiega come la concordanza fra genitori e medici sia solo del 45% (32); **c.** la terapia antiasmatica oltre a non avere gli effetti collaterali degli antibiotici, in particolare l'aumento delle resistenze batteriche, da una risposta più rapida per cui una terapia antiasmatica può essere instaurata senza aspettare che sia trascorso un mese dall'inizio della tosse.

Come in qualsiasi diagnosi basata sul criterio *ex iuvantibus* è però indispensabile che tutti e due i tentativi terapeutici vengano eseguiti in modo ottimale. Per escludere che la tosse persistente sia riconducibile ad un asma è indispensabile sostituire l'aerosol classico con lo spray più distanziatore a un dosaggio orientativo di 300 µg di salbutamolo (3 puff) tre volte al giorno + 200 µg di budesonide (1 puff) due volte al giorno, per almeno 2-3 settimane (8, 33). Per confermare il sospetto di BBP è fondamentale basare la scelta dell'antibiotico non sui dati della letteratura internazionale ma sulle resistenze osservate nel proprio paese. In Italia vanno quindi esclusi i macrolidi in quanto inefficaci in oltre il 40% delle BBP da pneumococco (22, 23) La scelta deve quindi cadere o sull'amoxicillina eventualmente associata ad acido clavulanico (in caso di trattamento antibiotico negli ultimi 2-3 mesi) o su una cefalosporina tipo cefuroxime o cefpodoxime. Altrettanto importanti sono: il dosaggio, il numero di somministrazioni/die (vedi tre somministrazioni per l'amoxicillina associata o meno ad ac.clavulanico) e la durata del trattamento (almeno 10-15 giorni).

Se è vero che questo iter permette di differenziare una BBP da un ASMA di cui la tosse è apparentemente o realmente l'unico sintomo, è anche vero che spesso le due patologie coesistono nello stesso bambino. Da un lato più della metà dei bambini con BBP sono asmatici (54% di quelli

diagnosticati con BAL e 59% di quelli diagnosticati in base alla risposta positiva all'antibiotico [27, 34]). D'altra parte il 43%-61% di bambini con sibili resistenti ad una adeguata terapia anti-asma hanno una BBP (35, 36). Alla base della coesistenza di Asma e BBP vi sono fattori favorevoli comuni che andranno nel limite del possibile rimossi: dal fumo passivo all'inquinamento ambientale alla frequenza di grosse comunità infantili con conseguente frequenti infezioni virali → batteriche. Contemporaneamente bisogna però attuare in modo ottimale una terapia sia antiasmatica che antibiotica anche per non invischiare il bambino in un mare di indagini strumentali che spesso non risolvono ma anzi complicano l'iter diagnostico.

Polmoniti

Le polmoniti hanno in comune con l'ASMA non solo l'infezione virale ma probabilmente anche una predisposizione costituzionale a livello della struttura del polmone e del tono bronchiale. A favore di uno rapporto temporale fra le due patologie stanno le seguenti osservazioni:

1. chi ha avuto una polmonite nei primi 3 anni di vita, arrivato a 6-11 anni presenta una riduzione dei flussi espiratori che risponde, seppur parzialmente, ai broncodilatatori (37);
2. entro 6 anni da una polmonite il 45% dei bambini diventa asmatico incidenza nettamente superiore a quella della popolazione generale (38);
3. a sua volta un bambino con storia di sibili, ha maggiori probabilità di avere una polmonite tanto che nei paesi sottosviluppati l'asma, insieme alla tubercolosi, rappresenta la causa più frequente di polmonite persistente (39).

Altre ricerche dimostrano inoltre che le due patologie molto spesso coesistono: **a.** il 30%-67% dei bambini con polmonite e in particolare il 37% di quelli con polmonite pneumococcica ha un asma (40, 41, 42); **b.** l'80% di bambini con polmoniti ricorrenti ha sibili (43); **c.** più del 90% di bambini ricoverati per polmonite viene trattato con β_2 stimolanti (44); **d.** la presenza di sibili già segnalata nel 42% delle polmoniti dal personale paramedico può raddoppiare fino ad arrivare al 100% quando il bambino viene poi visitato dal medico (45).

In un bambino con polmonite andranno quindi sempre ricercati eventuali segni anamnestici e obiettivi a favore di un asma, valutando anche una risposta immediata al broncodilatatore (vedi in particolare miglioramento generalizzato del murmure

vescicolare dopo pochi minuti dalla somministrazione di 3-4 puff di salbutamolo). In presenza di segni a favore di un asma andrà quindi attuata, accanto alla terapia antibiotica, anche una terapia con broncodilatatori + steroidi somministrati con spray + distanziatore.

Oltre alla coesistenza polmonite-asma va però tenuta presente anche l'altra faccia della medaglia e cioè che nel 20%-30% delle Rx del torace di bambini con asma acuto sono presenti opacità parenchimali parailari e atelettasie, spesso interpretate erroneamente come polmoniti (46). Se a questo si aggiunge che nel bambino asmatico quasi tutte le opacità parenchimali sono atelettasie e non polmoniti si capisce l'opportunità di segnalare la eventuale concomitanza di un asma nelle Rx del torace richieste in corso di polmonite.

Bronchiectasie

Le bronchiectasie (escluse per definizione quelle da fibrosi cistica) e l'asma sono spesso associate nello stesso bambino. Da un lato il 49%-76% dei bambini con bronchiectasie ha un asma o presenta una risposta positiva al broncodilatatore (47, 48). Dall'altra parte il 19% -50% dei bambini con asma intrattabile o molto grave presenta bronchiectasie alla tomografia computerizzata (TAC) -reperto che giustificerebbe questo esame nelle asme più gravi (49).

La flogosi delle vie aeree tipica dell'asma potrebbe già di per sé essere responsabile della tendenza alla dilatazione bronchiale riscontrata nel 62% delle TAC degli asmatici ma solo nel 20% dei controlli (50). Tuttavia l'osservazione che le Bronchiectasie sono in grande maggioranza o secondarie ad un'infezione o di origine idiopatica (61%) e quindi anche in questo secondo caso probabilmente su base infettiva, fa ritenere che siano le patologie batteriche spesso associate all'asma a fare da ponte fra questa e le bronchiectasie (51). Ed in effetti la Bronchite Batterica Persistente porta spesso a Bronchiectasie (27) mentre la Polmonite ricorrente precede le Bronchiectasie nell'85% dei bambini (52).

L'esempio più tipico del legame Asma-Bronchiectasie è rappresentato dalla Sindrome del Lobo Medio caratterizzata da atelettasie e/o polmoniti persistenti e ricorrenti del lobo medio e della lingua. Questa sindrome è infatti nella maggior parte dei casi sostenuta da un asma e nello stesso tempo si complica spesso con bronchiectasie (53, 54).

L'insieme di queste osservazioni fa ritenere che la prevenzione delle bronchiectasie passi attraverso un trattamento ottimale non solo antibiotico ma se necessario anche antiasmatico sia della Bronchite Batterica Persistente che della Polmonite. Lo stesso ovviamente vale nel caso le bronchiectasie si siano già instaurate: accanto alla fisioterapia, all'attività fisica e all'antibiotico nelle riacutizzazioni, i broncodilatatori e soprattutto gli steroidi inalatori trovano infatti già un'indicazione nelle bronchiectasie dell'adulto (55, 56).

Conclusioni

I rapporti fra infezioni e asma hanno ripercussioni pratiche sintetizzabili in 3 punti:

1. riconoscere gli **episodi broncoostruttivi acuti virali** (*wheezing*) come l'espressione più frequente e più tipica dell'Asma del bambino non solo rivoluziona il vecchio concetto di malattia cronica su base allergica ma porta a trattare questi episodi come un asma acuto e cioè con broncodilatatori e steroidi per via inalatoria con modalità di somministrazione, dosi e durata di trattamento appropriati;
2. il fatto di ridimensionare il ruolo dei **batteri**

atipici nella patologia respiratoria e in particolare nell'asma e rendersi conto che i macrolidi possono agire non come antibatterici ma come antiflogistici induce a limitarne l'uso con il vantaggio di ridurre contemporaneamente l'aumento delle resistenze da parte dei comuni batteri respiratori;

3. l'osservazione che sia la **Bronchite Batterica Persistente** che la **Polmonite** si associano molto spesso all'asma deve far prendere in considerazione questa evenienza nel singolo paziente, e quindi anche l'eventuale opportunità di associare alla terapia antibiotica anche la terapia antiasmatica. Questo, non solo per facilitare la guarigione dei singoli quadri clinici, ma anche per evitare l'evoluzione verso **Bronchiectasie**. Un ulteriore vantaggio sarà anche quello di contenere il dilagare delle TAC del torace che malgrado l'elevato potere radiante (57) troverebbe indicazione in due situazioni relativamente frequenti, che potrebbero invece essere risolte con l'aggiunta di una adeguata terapia "antiasmatica". Ci riferiamo: a. alla tosse catarrale che persiste per più di 4 settimane e che malgrado più di 3 cicli di antibiotici/anno si risolve solo parzialmente o temporaneamente; b. due o più polmoniti che hanno richiesto ospedalizzazione (58).

Bibliografia

1. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, et al. *Budesonide/Formoterol maintenance plus reliver therapy*. Chest 2006; 130: 1733-1743.
2. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill D, et al. *Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1253-1258.
3. Martinez FD. *Le infezioni virali nel bambino con respiro sibilante*. Atti XII Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili. Bologna 2008.
4. GINA Global Initiative for Asthma. *Pocket Guide for Asthma management and prevention in children*. Revised 2006. Available at: <http://www.ginasthma.com/>.
5. Kozyrskyj AL, Dahl ME, Ungar WJ, et al. *Antibiotic treatment of wheezing in children with asthma: what is the practice?* Pediatrics 2006; 117: e1104-e1110.
6. Stempel DA, Spahn JD. *The economic impact of children dispensed asthma medication without an asthma diagnosis*. J Pediatr 2006; 148: 819-823.
7. Yeatt K, Shy C, Sotir M, et al. *Health consequences for children with undiagnosed asthma-like symptoms*. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157:540-4.
8. Cunningham S, Logan C, Lockerbie L, et al. *Effect of an integrated care pathway on acute Asthma/Wheeze in children attending hospital: Cluster randomized trial*. J Pediatr 2008; 152: 115-120.

9. Marchetti F, Longo G. *Antiasmatici*. R&P2004; 20: 252-260.
10. Northon SP, Pusic MV. *Effect of a clinical pathway on the hospitalisation rate of children with asthma: a prospective study*. Arch Dis Child 2007; 92: 60-66.
11. Johnston SL, Martin RJ. *Chlamydomphila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: A role in asthma pathogenesis?* Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1078-1089.
12. Sutherland ER, Martin RJ. *Asthma and Atypical Bacterial Infection*. Chest 2007; 132: 1962-1966).
13. Ronchetti R, Biscione GL, Ronchetti F, et al. *Why Chlamydia pneumoniae is associated with asthma and other chronic conditions? Suggestion from a survey in unselected 9 yr old schoolchildren*. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 145-150.
14. National Asthma Education and Prevention Program. *Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of Asthma 2007*. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.
15. Black PN. *Antibiotics for treatment of asthma*. Curr Opin Pharmacol 2007; 7: 266-271.
16. Johnston SL. *Macrolide antibiotics and asthma treatment*. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1233-1236.
17. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma and Management and Prevention Update GINA 2007*
18. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guidelines on the management of Asthma*. Thorax 2008; 63 (suppl): iv1-iv121.
19. Global Initiative for Asthma. *Pocket Guide for Asthma management and prevention in children*. Revised 2006: 7.
20. De Marchi A. *Asma acuto nel bambino a domicilio. Gestione dell'asma in fase acuta*. Diapositive XI Congresso SIMRI Milano 2007. Disponibili al sito <http://www.simri.it>.
21. Clavenna A, Bonati M. *Il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica italiana nelle cure primarie*. R&P 2004; 20: 224-244.
22. Schito GC, Marchese A. *Ruolo dei macrolidi nella terapia delle infezioni comunitarie*. GIMNOC. 2007; 11-Q1:1-24;
23. Principi N, Marchisio P, Marchese A et al. *Streptococcus pneumoniae nella popolazione pediatrica italiana: distribuzione dei sierotipi, resistenza agli antibiotici e riflessi sull'introduzione di vaccini coniugati*. GIMMOC 2001; 5: 75-88.
24. Dancer SJ. *Attention prescribers: be careful with antibiotics*. Lancet 2007; 369: 442-443.
25. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. Chest 2006; 129: 1132-1141.
26. Kemp A. *Does post-nasal drip cause cough in childhood?* Paediatr Respir Rev 2006; 7: 31-35.
27. Donnelly D, Critchlow A, Everard M, et al. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis*. Thorax 2007; 62: 80-84.
28. Shields MD, Bush A, Everard M, et al. *Recommendation for the assessment and management of cough in children*. Thorax 2008; 63 (suppl III): 1-15.
29. Chang AB, Glomb WB. *Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics*. Chest 2006; 129: 260S-283S.
30. Battistini A, Marvasi R. *La tosse persistente o cronica del bambino*. Pneumorama 2005; 11: 10-19.
31. Von Mutius E, Morgan WJ. *Acute, chronic and wheezy bronchitis*. In: Pediatric Respiratory Medicine. Taussig, LM, Landau, LI (Eds), Mosby, St Louis 1999. 547-555.
32. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: Protracted Bronchitis, Chronic Suppurative Lung Disease, and Bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 519-531.
33. Gupta A, McKean M. *Management of chronic non-specific cough in childhood*. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2007; 92: ep33-ep39.
34. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. *Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children*. Thorax 2006; 61: 694-698.

- 35.** Saglani S, Nicholson AH, Scallan M, et al. *Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit?* Eur Respir J 2006;27:29-35.
- 36.** Saito J, Harris WT, Gelfond J, et al. *Physiologic, bronchoscopic and bronchoalveolar lavage fluid finding in young children with recurrent wheeze and cough.* Pediatr Pulmonol 2006; 41: 709-719.
- 37.** Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. *Association of radiologically ascertained pneumonia before age 3 yr with asthmalike symptoms and pulmonary function during childhood: a prospective study.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1891-1897.
- 38.** Clark CE, Coote JM. *Asthma after childhood pneumonia: six year follow up study.* BMJ 2000; 320: 1514-1516.
- 39.** Lodha R, Puranik M, Chandra U, et al. *Persistent pneumonia in children.* Indian Pediatr 2003; 40: 967-970.
- 40.** Wubbel L, Muniz L, Ahemed A, et al. *Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children.* Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 98-104.
- 41.** Cabezuelo G, Vidal S, Abeledo A, Frontera P. *Causas subyacentes de neumonia recurrente [Underlying causes of recurrent pneumonia].* An Pediatr (Barc) 2005; 63: 409-412.
- 42.** Picas-Jufresa A, Lladó-Puigdemont A, Buñuel-Alvarez JC, Vila-Pablos C. *Recurrent community acquired pneumonia in young children: risk factor for the development of childhood asthma?* Aten Primaria 2006; 37:127-131.
- 43.** Heffelfinger JD, Davis TE, Gebrian B, et al. *Evaluation of children with recurrent pneumonia diagnosed by World Health Organisation criteria.* Pediatr Infect Dis J 2000; 21: 108-112.
- 44.** Battistini A, Pisi G, Bacchini E, et al. *Il bambino ricoverato in ospedale per polmonite acquisita in comunità: problemi diagnostici e terapeutici.* Pneumologia Pediatrica 2004;13: 48-56.
- 45.** Tabish H, Shamin A Q. *Comparison of standards versus double dose of amoxicillin in the treatment of non severe pneumonia in children aged 2-59 month: a multiple-centre, double blind, randomised trial in Pakistan.* Arch Dis Child 2007; 92: 291-297.
- 46.** Hedlund GL, Griscom NT, Cleveland RH, Kirk DR. *Respiratory system.* In: Practical Pediatric Imaging. Philadelphia: Ed. Kirks DR. 1998; 719-738.
- 47.** Eastham KM, Fall AJ, Eastham KM, Fall AJ. *The need to redefine non Cystic Fibrosis bronchiectasis in childhood.* Thorax 2004; 59: 324-327.
- 48.** Santamaria F, Montella S, Camera, et al. *Lung structure abnormalities, but normal lung function in pediatric bronchiectasis.* Chest 2006; 130: 480-486.
- 49.** Nuhoglu Y, Bahceciler N. *Thorax high resolution computerized tomography finding in asthmatic children with unusual clinical manifestation.* Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82: 311-314.
- 50.** Takemura M, Niimi A, Minakuchi M, et al. *Bronchial dilatation in asthma.* Chest 2004; 125: 1352-1358.
- 51.** Twiss T, Meltcalfe R, Edwards E, Byrnes C. *New Zealand national incidence of bronchiectasis "to high" for a developed country.* Arch Dis Child 2005; 90: 737-774.
- 52.** Singleton R, Morris A, Redding G, et al. *Bronchiectasis in Alaska Native children: causes and clinical courses.* Pediatr Pulmonol 2000; 29:182-187.
- 53.** Priftis KN, Mermiri D, Papadopoulou A, et al. *The role of time intervention Middle Lobe Syndrome in children.* Chest 2005; 128: 2504-2510.
- 54.** Serel BE, Nakipoglu F. *Middle Lobe Syndrome in children with asthma: review of 56 cases.* J Asthma 2004; 41: 411-417.
- 55.** O'Neill B, Bradley JM. *Subjective benefit of inhaled therapies in patients with bronchiectasis: a questionnaire study.* Int J Clin Pract 2004; 58: 4411-4413.
- 56.** Tino G. *Bronchiectasis.* Proceeding ATS 2006; 3: 558-559.
- 57.** Brody AS, Frush DP, Huda W, et al. *Radiation risk to children from computed tomography.* Pediatrics 2007; 120: 677-682.
- 58.** Byrnes C, Edwards E. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis.* Thorax 2007; 62: 922-923.

Congressi

Congresses

GENNAIO 2009

Patologia respiratoria da inquinamento ambientale: impatto sulla salute e qualità di vita

Bari 23-24 gennaio 2009

Organizzato da:

Associazione Scientifica Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Respiratorie, Associazione Italiana per lo Studio della Tosse

Segreteria organizzativa:

Meeting Planner srl

Tel. 080.9905360

E-mail: info@meeting-planner.it

Asthma Disease Management

San Francisco (Stati Uniti) 28-30 gennaio 2009

Organizzato da:

World Resaerch Group

Tel. +1. 646. 7238000

E-mail: register@worldrgr.com

FEBBRAIO 2009

Management of Childhood Asthma: Guidelines and Updates

Irbid (Giordania) 13 febbraio 2009

Organizzato da:

The Society of Respiratory Diseases For Children

Tel. +962. 777. 428495

E-mail: reskhay0@reskids.org

Incontri Pneumologici

Scanno (AQ) 12-15 febbraio 2009

Segreteria organizzativa:

FASI s.r.l

Tel. 06. 97605610

E-mail: info@fasiweb.com

La giornata del bambino allergico

Roma 13-14 febbraio 2009

Organizzato da:

U.O.C. di Allergologia Ospedale Pediatrico

Bambino Gesù

Tel. 06. 68592029

E-mail: congressi@opbg.net

MARZO 2009

MEAAAIC 2009

The first Middle East-Asia allergy asthma immunology congress

Dubai (Emirati Arabi) 26-29 marzo 2009

Segreteria organizzativa:

MCI

Tel. +971. 4. 341 5663

E-mail: MEAAAIC2009@mci-group.com

APRILE 2009

11° Congresso Nazionale SIAIP

Punti fermi e virgole mosse

Roma 15-18 aprile 2009

Organizzato da:

Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Segreteria organizzativa:

iDea congress Srl

Tel. 06. 36381573

E-mail: info@ideacpa.com

Info: www.siaip.it

MAGGIO 2009

Allergy & Asthma Symposium: Bridging Innate and Adaptive Immunity

Bruges (Belgio) 28-29 maggio 2009

Segreteria Organizzativa:

Abcam Events Team

Tel. +44. 223. 696000

E-mail: events@abcam.com

GIUGNO 2009

Corso di aggiornamento residenziale interattivo in pneumo-allergologia pediatrica

Simeri (CZ) 18-20 giugno 2009

Organizzato da:

Dipartimento di Pediatria "F. Fede" Il Università di Napoli

Segreteria organizzativa:

iDea congress Srl

Tel. 06. 36381573

E-mail: info@ideacpa.com

XI International Course on Pediatric Pneumology

Atene (Grecia) 28-30 giugno 2009

Organizzato da:

CIPP, International Course on Pediatric Pneumology

Te. +33. 497. 038 597

E-mail: cipp@cipp-meeting.com

Info: <http://www.cipp-meeting.com/>

OTTOBRE 2009

XIII Convegno della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Napoli 15-17 ottobre 2009

Organizzato da:

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Segreteria organizzativa:

iDea congress Srl

Tel. 06. 36381573

E-mail: info@ideacpa.com

DICEMBRE 2009

Certezze Scientifiche e Criticità Organizzative in Pneumologia

Milano 2-5 dicembre 2009

Organizzato da:

Unione Italiana per la Pneumologia e Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri

Segreteria organizzativa:

iDea congress Srl

Tel. 06. 36381573

E-mail: info@ideacpa.com

11° CONGRESSO NAZIONALE



SIAIP

Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Pediatrica

Punti fermi e Virgole mosse

Roma, 15 - 18 Aprile 2009
Centro Congressi Hotel Ergife

ALCUNI DEGLI ARGOMENTI CHE VERRANNO TRATTATI

- ▶ **DIAGNOSI MOLECOLARE DELLE ALLERGOPATIE**
- ▶ **I PANALLERGENI DELLA FRUTTA**
- ▶ **METODOLOGIA DEL TEST DI PROVOCAZIONE ORALE PER ALIMENTI**
- ▶ **CITOLOGIA NASALE E RINITE ALLERGICA**
- ▶ **LA RINITE ALLERGICA STEROIDO-DIPENDENTE**
- ▶ **ANALISI DELLE LINEE GUIDA ARIA PER LA GESTIONE DELLA RINITE**
- ▶ **GESTIONE DEL BAMBINO CON WHEEZING RICORRENTE NEI PRIMI 2 ANNI DI VITA**
- ▶ **I QUESTIONARI PER IL CONTROLLO DELL'ASMA**
- ▶ **L'ASMA TRA IL PEDIATRA DI FAMIGLIA E IL CENTRO SPECIALISTICO**
- ▶ **DIAGNOSI E TERAPIA DELLA TOSSE PERSISTENTE**
- ▶ **ANALISI DELLE LINEE GUIDA PER LA DERMATITE ATOPICA**
- ▶ **NOVITÀ SULLA RELAZIONE TRA ALLERGIA ALIMENTARE E DERMATITE ATOPICA**
- ▶ **LA TOLLERANZA AGLI ALIMENTI SPONTANEA E INDOTTA**
- ▶ **ALLERGIE MITICHE: AL POMODORO, ALLA FRAGOLA, AL CIOCCOLATO**
- ▶ **LA DEFINIZIONE DI ANAFILASSI E I FATTORI DI RISCHIO**
- ▶ **QUANDO SOMMINISTRARE E QUANDO PRESCRIVERE L'ADRENALINA**
- ▶ **LA GESTIONE DELLA ALLERGIA ALIMENTARE NELL'AMBULATORIO DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA**
- ▶ **LA PREVENZIONE DELLE ALLERGIE**
- ▶ **ALLERGIA AL LATICE**
- ▶ **ALLERGIA AI FARMACI PERIOPERATORI**
- ▶ **L'ORTICARIA CRONICA, UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLE SUE CAUSE**
- ▶ **L'ENTEROCOLITE ALLERGICA**
- ▶ **IMMUNOTERAPIA SPECIFICA: ISTRUZIONI PER L'USO**
- ▶ **L'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA DIVENTA FARMACO: QUALI PROSPETTIVE?**
- ▶ **IL FUTURO DELL'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA**
- ▶ **TERAPIA SOSTITUTIVA CON IMMUNOGLOBULINE PER VIA SOTTOCUTANEA**
- ▶ **LE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE NELLA PRATICA CLINICA**
- ▶ **L'ANTIBIOTICOPROFILASSI, UN APPROCCIO BASATO SULLE EVIDENZE**
- ▶ **RISULTATI DEL PROGETTO ICONA 2, SULLA SORVEGLIANZA DELLA PRATICA VACCINALE**
- ▶ **EPIDEMIOLOGIA DELLA INFEZIONE DA HPV, VACCINI DISPONIBILI E STRATEGIE GESTIONALI**
- ▶ **LA GESTIONE DEL BAMBINO ALLERGICO A SCUOLA**
- ▶ **LA CARTELLA ALLERGologica INFORMATIZZATA**
- ▶ **CERTIFICAZIONE DI QUALITÀ DEI CENTRI ALLERGologici**

Presidenti

Stefano Miceli Sopo
Francesco Paravati

Comitato Organizzatore

Mauro Calvani
Giuseppe Pingitore
Salvatore Tripodi

Comitato Scientifico

Consiglio Direttivo SIAIP

Consiglio Direttivo SIAIP

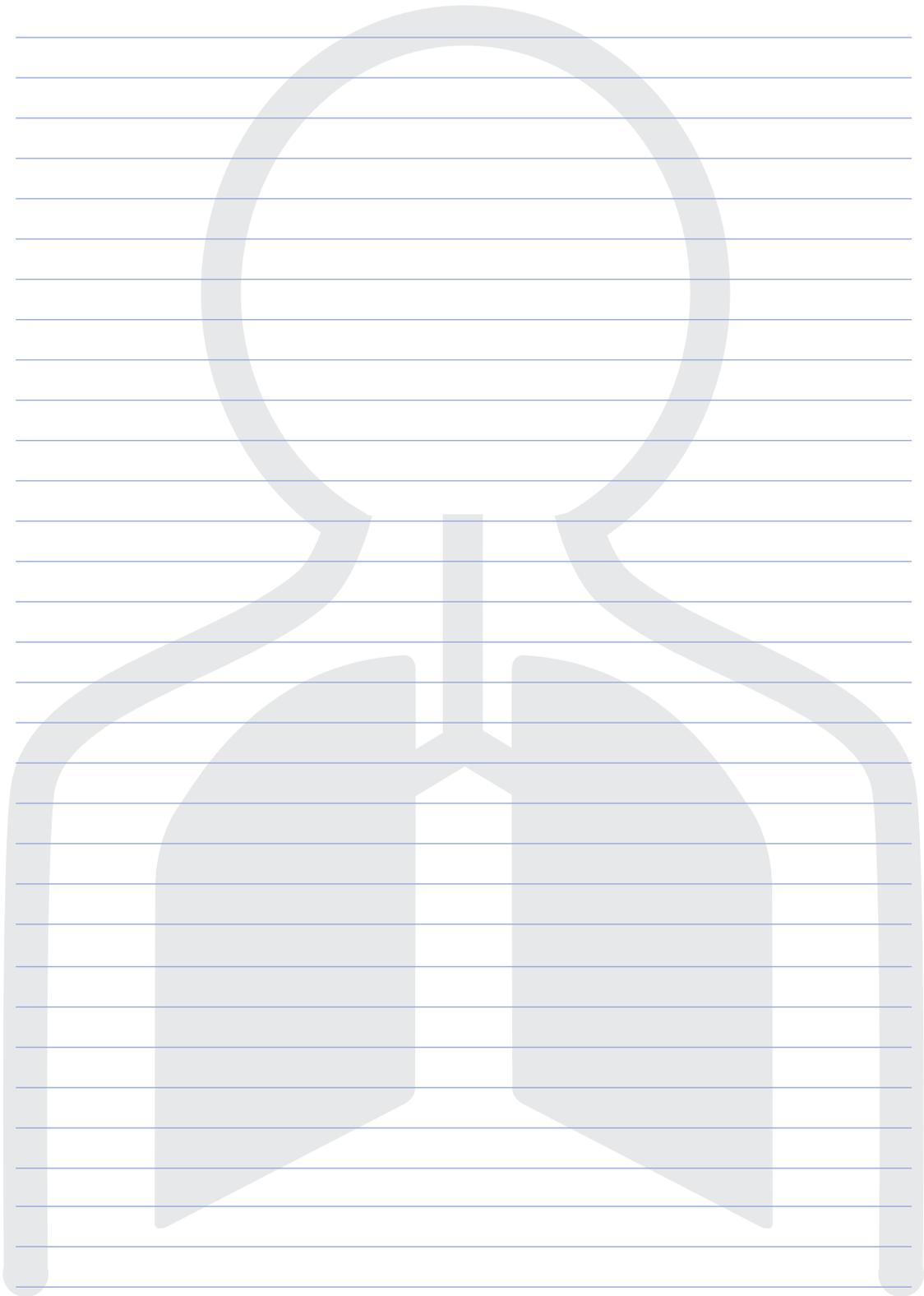
Presidente: Francesco Paravati
Vice Presidente: Roberto Bernardini
Tesoriere: Fabio Cardinale
Consiglieri: Gian Luigi Marseglia,
Stefano Miceli Sopo, Daniele Radzik, Guglielmo Scala
Revisori dei Conti: Giuseppe Baviera, Vincenzo Castella
Direttore RIAP: Alberto Eugenio Tozzi
Direttore sito web: Gian Luigi Marseglia
Segretario: Salvatore Barberi

Segreteria Organizzativa



iDea congress
Via della Farnesina, 224 - 00194 Roma
Tel. 06 36381573 Fax 06 36307682
E-mail: info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

Gli aggiornamenti del programma saranno consultabili sui siti:
www.siaip.it e www.ideacpa.com



Sommaro Volume 8

Volume n°8 Summary

Numero 29

Urgenze ed Emergenze Respiratorie

Gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica: Linee Guida della Società Italiana di pediatria

Acute Asthma in children: Guidelines from the Italian Society of Pediatrics

L. Indinnimeo, A. Barbato, R. Cutrera, F.M. De Benedictis, P. Di Pietro, M. Duse, P. Giannorio, GC Indirli, S. La Grutta, M. La Rosa, R. Longhi, S. Miceli Sopo, P. Miglioransi, M. Miraglia del Giudice, F. Monaco, D. Radzik, S. Renna, S. Zampogna

Quale aderenza alle raccomandazioni di una Linea Guida per la gestione della bronchiolite acuta? Risultati da uno studio multicentrico Italiano

Variations in practising bronchiolitis guideline recommendations: multicentric Italian study

S. Callegaro, B. Andreola, P. Mastroiacovo, L. Da Dalt

Infezioni batteriche severe delle alte vie aeree

Severe infections of the upper airways

B. Andreola, T. Zangardi, S. Callegaro, A. Pettenazzo, L. Mirri, C. Curtone, L. Da Dalt

Cosa può inalare il bambino? Sette anni di esperienza di un DEA pediatrico. Proposta di un protocollo diagnostico-terapeutico

What can a child aspirate? Seven consecutive years of experience of a paediatric ER. A new diagnostic-therapeutic algorithm

I. Sforzi, M. De Luca, L. Bussolin, R. Baggi, L. Mirabile, F. Mannelli

Trattamento in Pronto Soccorso del bambino con Apparent Life Threatening Events (ALTE)

Apparent Life Threatening Events in infant presenting to an Emergency Department

M.P. Villa, J. Paggiani, M. Evangelisti, F. Ianniello, S. Miano, A. Rizzoli

Problemi respiratori acuti nel bambino con necessità speciali

Acute respiratory problems in children with special needs

P. Biban, M. Benedetti, C. Guizzi, M. Soffiati, F. Zaglia, P. Bonetti, A. Serra, S. Marzini, P. Santuz

Utilizzo della maschera laringea nell'emergenza pediatrica

Laryngeal mask airway in Pediatric Emergency

D. Trevisanuto, N. Doglioni, M. Parlotto, M. Micaglio

Numero 30

Casi clinici per imparare

Una grave pleuropolmonite bilaterale in un paziente immunocompetente

Severe bilateral pneumonia with pleural effusion in an immunocompetent child

C. Pedace, A. Schiavino, M.G. Paglietti, I. Trenta, F. Stoppa, M. Marano, N. Pirozzi, R. Cutrera

Una lattante con febbre di origine sconosciuta

An Infant with Fever of Unknown Origin (FUO): a case report

E. Giacomoni, E. Gubellini, M. Mainetti, C. Malaventura, R. Burnelli

Un caso di sindrome di Jeune trattato con intervento di espansione toracica laterale

A case of Jeune syndrome treated with lateral thoracic expansion

F. Rusalen, P. Gamba, S. Carraro, E. Baraldi

Un caso di ARDS

An ARDS case

U. Pelosi, D. Firinu, L. Chia, R. Quagliano

Un asma inusuale

An unusual asthma

G. Beghi, A. Zenga, L. Terracciano, T. Sarratud, A. Focchi

Un caso di iperdistensione acuta del polmone sinistro

A case of acute hyperinflation of the left lung

S. Panigada, G. Losurdo, O. Sacco, M. Dorati, A. Amisano, G.A. Rossi, R. Giacchino

Immunodeficienza primitiva non convenzionale quale causa di broncopatia cronica ostruttiva con bronchiectasie: case report

Unconventional primary immunodeficiency causing chronic obstructive lung disease with bronchiectasis: case report

F. Cardinale, M.S. Loffredo, I. Chinellato, F. Cristofori, T. Tronci, A. Dellino, F. Di Domenico, M.F. Mastrototaro, A. Cappiello, F. Carella, A. Plebani, L. Armenio

Lettera al Direttore

Letter to Editor

V. Genchi, G. Carrera, A. Bertaina, A. Liberatore, G. Capilli

Numero 31

Consensus sul respiro sibilante nel bambino in età prescolare

SEZIONE 1

Epidemiologia del respiro sibilante in età prescolare

Epidemiology of wheezing in preschool age

F. Rusconi

SEZIONE 2

La diagnosi del respiro sibilante

Clinical and laboratory diagnosis of wheezing

A. Barbato

SEZIONE 3

La valutazione strumentale del respiro sibilante

Instrumental evaluation of wheezing

E. Lombardi, G. Piacentini, A. Boccaccino

SEZIONE 4

La terapia del respiro sibilante

Treatment of wheezing

E. Baraldi

SEZIONE 5

La prevenzione del respiro sibilante

Prevention of wheezing

E. Galli, S. Tripodi

Numero 32

Congresso SIMRI 2008 e dintorni

Il respiro disfunzionale nel bambino

Dysfunctional breathing in children

G. De Luca, E. Fasoli, L. Tenero, G. Paiola, A. Boner

Il bambino allergico-asmatico a scuola: un problema ancora tutto da risolvere

The allergic-asthmatic child at school: a problem which still needs to be resolved

G. Baviera, L. Capra, A. De Martino, L. Sinisi, S. Frateiaci, M. Zanchetti

L'infezione tubercolare nel bambino: il contributo dei nuovi test immunologici

Tuberculosis infection in children: role of the new t-cell based assays

B. Maria Bergamini, L. Richeldi

Approccio diagnostico alla tosse

Cough: the diagnostic approach

L. Tenero, G. Paiola, G. Piacentini

La terapia della tosse

Cough therapy in children

G.L. Marseglia, A. Marseglia, M. Leone, D. Caimmi, S. Caimmi, A. Licari

Quando il polmone ci suggerisce un'immunodeficienza...

When the lung suggests a primary immunodeficiency...

E. Laudani, C. Canessa, F. Ghiori, C. Azzari

RUBRICA: journal club

È possibile che l'assunzione di paracetamolo sia un fattore di rischio per lo sviluppo di asma?

Is paracetamol use in infancy and childhood a risk factor for asthma?

E. Opocher, S. Bressan, M. Gabelli, E. Baraldi

RUBRICA: per riflettere

Asma e infezioni

Asthma and infections

A. Battistini

Indice degli Autori

Authors Index

- Alessandri C**
n.31, 59
- Amisano A**
n.30, 31
- Andreola B**
n.29, 4, 21, 31
- Armenio L**
n.30, 36
- Azzari C**
n.32, 45
- Baggi R**
n.29, 40
- Baraldi E**
n.30, 3, 14; n.31, 34, 43;
n.32, 6, 53
- Barbato A**
n.29, 5; n.30, 46; n.31, 6,
17, 31; n.32, 17
- Battistini A**
n.32, 6, 58
- Baviera G**
n.31, 56; n.32, 5, 15
- Beghi G**
n.30, 26
- Benedetti M**
n.29, 60
- Bergamini B M**
n.32, 26
- Bernardi F**
n.31, 20
- Biban P**
n.29, 60
- Bodini A**
n.31, 31
- Boccaccino A**
n.31, 27
- Boner A**
n.32, 7
- Bonetti P**
n.29, 60
- Bonetto G**
n.31, 43
- Bressan S**
n.32, 53
- Brunetti L**
n.31, 31
- Burnelli R**
n.30, 10
- Bussonlin L**
n.29, 3, 21, 31
- Callegaro S**
n.29, 3, 21, 31
- Cappiello A**
n.30, 36
- Caimmi D**
n.32, 41
- Caimmi S**
n.32, 41
- Canessa C**
n.32, 41
- Capra L**
n.31, 8; n.32, 15
- Cardinale F**
n.30, 36; n.31, 31
- Carella F**
n.30, 36
- Carraro S**
n.30, 14; n.31, 31
- Cazzato S**
n.31, 20
- Chia L**
n.30, 20
- Chinellato I**
n.30, 36
- Cristofori F**
n.30, 36
- Cutrera R**
n.29, 5; n.30, 4; n.31,
27, 43
- Cutrone C**
n.29, 5
- Da Dalt L**
n.29, 4, 21, 31
- de Benedictis F M**
n.29, 5
- Decimo F**
n.31, 31
- Dellino A**
n.30, 36
- De Luca G**
n.32, 7
- de Luca M**
n.29, 40
- De Martino A**
n.32, 15
- Di Domenico F**
n.30, 36
- Di Pietro P**
n.29, 5
- Dogliani N**
n.29, 69
- Dorati M**
n.30, 31
- Duse M**
n.29, 5
- Evangelisti M**
n.29, 53
- Fasoli E**
n.32, 17
- Fiocchi A**
n.30, 26; n.31, 59
- Fiorito V**
n.31, 17
- Firinu D**
n.30, 20

Frateiacci S

n.32, 15

Gabelli M

n.32, 53

Galli E

n.31, 56

Gamba P

n.30, 14

Ghiori F

n.32, 50

Ghizzi C

n.29, 60

Giacchino R

n.30, 31

Giacomoni E

n.30, 10

Gianiorio P

n.29, 5

Gubellini E

n.30, 10

Ianniello F

n.29, 53

Indinnimeo L

n.29, 5

Indirli GC

n.29, 5

Kantar A

n.31, 47

La Grutta S

n.29, 5; n.31, 11, 27

La Rosa M

n.29, 5

Laudani E

n.32, 50

Leone M

n.32, 41

Licari A

n.32, 41

Loffredo M S

n.30, 36; n.31, 31

Lombardi E

n.31, 6, 27

Longhi R

n.29, 5

Losurdo

n.30, 31

Mainetti M

n.30, 10

Malaventura C

n.30, 10

Mannelli F

n.29, 40

Marano M

n.30, 4

Mastroiacovo P

n.29, 21

Marseglia A

n.32, 41

Marseglia G L

n.32, 41

Marzini S

n.29, 60

Mastrototaro M.F

n.30, 36

Meglio P

n.31, 56

Miano S

n.29, 53

Miccaglio M

n.29, 69

Miceli Sopo S

n.29, 5

Michelin E

n.31, 31

Miglioranzi P

n.29, 5

Mirabile L

n.29, 40, 52

Miraglia del Giudice M

n.29, 5; n.31, 43

Mirri L

n.29, 31

Monaco F

n.29, 5

Opocher E

n.32, 53

Pagani J

n.29, 53

Paglietti M G

n.30, 4

Paiola G

n.32, 7

Panigada S

n.30, 31

Panizzolo C

n.31, 17

Parlotto M

n.29, 69

Pedace C

n.30, 4;

Pelosi U

n.30, 20

Peroni D

n.31, 27

Pettennazzo A

n.29, 31

Pezulo A

n.31, 56

Piacentini G

n.32, 36

Pingitore G

n.31, 59

Pirozzi N

n.30, 4

- Plebani A**
n.30, 36
- Quagliano R**
n.30, 20
- Radzik D**
n.29, 5
- Renna S**
n.29, 5
- Richeldi L**
n.32, 26
- Rizzoli A**
n.29, 53
- Rocco A**
n.31, 31
- Rossi A**
n.30, 31
- Rusalen F**
n.30, 14
- Rusconi F**
n.31, 6, 7; n.32, 6
- Santamaria F**
n.30, 43, n.31, 6, 17, 47, 68
- Sacco O**
n.30, 31
- Sarratud T**
n.30, 26
- Schiavino A**
n.30, 4
- Serra A**
n.29, 60
- Sforzi I**
n.29, 4, 40
- Sinisi L**
n.32, 15
- Snijders D**
n.31, 17, 31
- Soffiati M**
n.29, 60
- Stoppa F**
n.30, 4
- Tagliaferro T**
n.31, 31
- Tancredi G**
n.31, 27
- Tenero L**
n.32, 7, 36
- Terracciano L**
n.30, 26; n.31, 43
- Trenta I**
n.30, 4
- Trevisanuto D**
n.29, 69
- Tripodi S**
n.31, 59
- Tronci T**
n.30, 36
- Verini M**
n.31, 27
- Villa M P**
n.29, 53
- Zaglia F**
n.29, 60
- Zampogna S**
n.29, 5
- Zanchetti M**
n.29, 31
- Zangardi T**
n.32, 15
- Zenga A**
n.30, 26

Indice delle parole chiave

Keyword Index

- Agammaglobulemia X-linked **n.32**, 50
(X-linked agammaglobulemia)
- Allergia/e **n.30**, 26; **n.31**, 13, 59
(allergy/allergic disease)
- ALTE **n.29**, 53
(ALTE)
- Ambiente **n.32**, 15, 27, 39
(environment)
- Animali **n.31**, 18, 57, 61
(pets)
- Antibiotici **n.32**, 47, 58
(antibiotics)
- Anticorpi **n.30**, 39; **n.31**, 22, 35
(antibodies)
- Approccio metodologico **n.28**, 27
(systematic methodologic approach)
- Ascesso **n.29**, 31, 36
(abscess)
 retrofaringeo **n.29**, 31
 (retropharyngeal)
- Asma **n.32**, 15, 53, 58
(asthma)
 acuto **n.29**, 5
 (acute)
 inusuale **n.30**, 26
 (unusual)
- Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS
(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)
n.30, 20
- Acute Lung Injury, ALI **n.30**, 20
(Acute Lung Injury, ARDS)
- Bambini **n.31**, 20; **n.32**, 36
(children)
 con necessità speciali **n.29**, 5
 (with special healthcare needs)
 dipendente dalla tecnologia **n.29**, 5, 60
 (technology-dependent)
- Beta agonisti **n.29**, 9
(beta-agonists)
- BPCO **n.30**, 36
(COPD)
- Bronchiectasia **n.32**, 50
(bronchiectasy)
- Bronchiolite **n.29**, 3, 21; **n.32**, 49, 59
(bronchiolitis)
- Broncodilatatori **n.29**, 9, 21; **n.31**, 29, 44, 59; **n.32**,
9, 44, 47, 58
(bronchodilators)
- Broncoscopia **n.29**, 40
(bronchoscopy)
- Casi clinici **n.30**, 3
(clinical case)
- Chlamydia pneumoniae **n.31**, 23; **n.32**, 60
(Chlamydia pneumoniae)
- Componenti organiche volatili (VOC) **n.31**, 63
(volatile organic compounds, VOCs)
- Corde vocali **n.32**, 7
(vocal cords)
- Corpi estranei **n.29**, 40
(foreign bodies)
- Croup **n.29**, 4, 31
(croup)
- Deglutizione **n.30**, 28; **n.31**, 21
(swallowing)
- Deficit anticorporale **32**, 50
(antibody defect)
- Dermatite atopica **n.31**, 9, 59
(atopic dermatitis)
- DEA pediatrico **n.29**, 40
(Pediatric ER)
- Destroposizione aorta **30**, 26
(dextroposition aorta)
- Diagnosi **n.31**, 17, 56; **n.32**, 36
(diagnosis)
- Dieta **n.29**, 32; **n.31**, 56
(diet)
 ipoallergenica **n.31**, 56
 (hypoallergenic)
 mediterranea **n.31**, 63
 (hypoallergenic)
- Dispnea **n.29**, 6, 32, 41, 63
(dyspnoea)

- Distrofia toracica asfissiante n.30**, 14
(*asphyxiating thoracic dystrophy*)
- Drenaggio pleurico n.30**, 4
(*pleural drainage*)
- Edema non cardiogeno n.30**, 20
(*non cardiogenic edema*)
- Educazione n.32**, 15
(*education*)
- Emergenza n.29**, 69
(*emergency*)
- Enfisema bolloso n.30**, 4
(*Bullous emphysema*)
- Epidemiologia n.32**, 7
(*epidemiology*)
- Età prescolare n.31**, 7, 59
(*preschool age*)
- Espansione toracica laterale n.30**, 14
(*lateral thoracic expansion*)
- Farmacocinetica n.31**, 47
(*pharmakinetics*)
- Fattore di rischio n.31**, 11; **n.32**, 53
(*risk factor*)
- Febbre n.29**, 3; **n.30**, 10, 34; **n.32**, 28, 37
(*fever*)
- di origine sconosciuta **n.30**, 10
(*unknown origin*)
- Fenotipo n.31**, 8
(*phenotype*)
- Fibrosi cistica n.31**, 22
(*cystic fibrosis*)
- Funzionalità respiratoria n.30**, 27, 38; **n.31**, 6, 27
(*respiratory function*)
- Gestione clinica n.29**, 21
(*clinical management*)
- Gravidanza n.31**, 56; **n.32**, 38, 55
(*pregnancy*)
- Heliox n.29**, 13
(*heliox*)
- Inalazione n.29**, 40
(*inhalation*)
- Infezioni n.31**, 10
(*infection*)
- batteriche **n.29**, 31; **n.32**, 58
(*bacterial*)
- virali **n.32**, 58
(*viral*)
- Immunocompetente n.30**, 4
(*immunocompetent*)
- Immunodeficienza n.29**, 6, 22; **n.30**, 27;
(*immunodeficiency*)
- comune variabile **n.32**, 50
(*common variable*)
- primitiva **n.30**, 36
(*primary*)
- severa combinata **n.32**, 50
(*severe combined*)
- Infiammazione n.31**, 31; **n.32**, 51, 60
(*inflammation*)
- Inquinamento**
(*pollution*)
- indoor **n.31**, 11; **n.32**, 17
(*indoor pollution*)
- outdoor **n.31**, 11
(*outdoor pollution*)
- Insufficienza respiratoria acuta n.29**, 31, 60
(*acute respiratory failure*)
- Iperdistensione del polmone n.30**, 31
(*lung hyperinflation*)
- Lattante n.29**, 3, 21; **n.32**, 29
(*infant*)
- Legislazione n.32**, 15
(*legislation*)
- Linee Guida n.29**, 5, 21; **n.32**, 36
(*guidelines*)
- Linfociti B memory n.30**, 36
(*B memory lymphocytes*)
- Livelli di evidenza n.31**, 5, 12, 43
(*level of evidence*)
- Macrolidi n.30**, 39; **n.32**, 60
(*macrolides*)
- Magnesio solforato n.29**, 5
(*manganese sulfate*)
- Malformazione adenomatoso-cistica n.30**, 41
(*cystic adenomatoid malformation*)
- Mantoux n.32**, 26
(*Mantoux*)
- Maschera laringea n.29**, 69
(*laryngeal mask*)

Mycoplasma pneumoniae **n.29**, 55; **n.30**, 21; **n.31**, 38, 60

(*Mycoplasma pneumoniae*)

Neonato **n.29**, 69

(neonate/newborn)

Ostruzione

(obstruction)

bronchiale **n.30**, 31

(bronchial)

delle vie aeree superiori **n.29**, 31

(upper airway)

Ossigeno **n.29**, 8

(oxygen)

Paracetamolo **n.32**, 53

(paracetamol)

PM₁₀ **n.32**, 19

(PM₁₀)

Pneumopatia **n.30**, 21, 36

(lung disease)

Polline **n.30**, 37

(pollen)

Polmone **n.30**, 41; **n.31**, 35, 62; **n.32**, 62

(lung)

Polmonite/i **n.30**, 4; **n.31**, 18

(pneumonia)

Prevenzione **n.31**, 56, 59

(prevention)

Probiotici **n.31**, 59

(probiotics)

Pronto soccorso **n.29**, 53; **n.32**, 15

(first aid)

Respiro

(breathing)

disfunzionale **n.32**, 7

(dysfunctional breathing)

sibilante **n.31**, 7, 17; **n.32**, 7

(wheezing)

Rianimazione **n.29**, 69

(resuscitation)

Scuola **n.32**, 15

(school)

Sindrome

(Syndrome)

da iperventilazione **n.32**, 8

(hyperventilation)

Jeune **n.30**, 14

(Jeune syndrome)

Sintomi **n.29**, 43; **n.30**, 12, 37; **n.31**, 7, 11, 43, 60

(symptoms)

Steroidi **n.29**, 11; **n.30**, 18, 38; **n.31**, 30

(steroids)

Stafilococco hominis **n.30**, 4

(*Staphylococcus hominis*)

Streptococcus pneumoniae **n.29**, 33; **n.30**, 38

(*Streptococcus pneumoniae*)

Stridore **n.29**, 34; **n.31**, 18

(stridor)

Tachipnea **n.30**, 20

(tachipnea)

Test diagnostici **n.32**, 26

(diagnostic tests)

Tidal Breathing Flow Volume (TBFVL) **n.31**, 27

(Tidal Breathing Flow Volume, TBFVL)

Tosse **n.32**, 36, 41

(cough)

persistente **n.32**, 10, 30, 36, 41, 58

(persistent cough)

psicogena **n.32**, 7, 38

(psychogenic cough)

Tracheite batterica **n.29**, 31

(bacterial tracheitis)

Tracheostomia **n.29**, 60

(bacterial tracheitis)

Tubercolosi **n.30**, 11, 31, **n.32**, 26

(tuberculosis)

Vaccinazione **n.29**, 31; **n.30**, 5, 26; **n.31**, 46; **n.32**,

27, 30

(vaccination)

Ventilazione selettiva **n.30**, 4

(single lung ventilation)

Versamento pleurico **n.30**, 4; **n.32**, 26

(pleural effusion)

Wheezing **n.31**, 7, 17; **n.32**, 7

(wheezing)



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

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

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

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

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

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

NORME GENERALI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

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

RICHIESTA ESTRATTI

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

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

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

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

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

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

ABBONAMENTI

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

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

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

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



Domanda di ammissione per nuovi Soci

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

DATI PERSONALI

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

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

- Universitario Ospedaliero Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

- Professore Ordinario Professore Associato Ricercatore Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

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

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

Data _____ Firma del Richiedente _____

Soci presentatori (cognome e nome) _____ Firma _____

1) _____

2) _____

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

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

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Il bambino con IRC: dall'ospedale al territorio

Il bambino con insufficienza respiratoria cronica e le cure palliative pediatriche: analisi dei bisogni e modelli assistenziali per la presa in carico globale

- 1 *Children with chronic respiratory failure and pediatric palliative care*
F. Benini, et al.

Il bambino in insufficienza respiratoria cronica con tracheotomia e ventilazione invasiva domiciliare: dall'ospedale al territorio

- 2 *The child with chronic respiratory failure with tracheotomy and invasive home ventilation: from hospital to home-care*
R. Testa, et al.

Il bambino con insufficienza respiratoria cronica nei reparti di pediatria: la terapia semi-intensiva respiratoria

- 3 *The child with chronic respiratory failure in the pediatric department: the respiratory semi-intensive care unit*
M. Paglietta, et al.

Ossigenoterapia domiciliare nel paziente con IRC

- 4 *Home oxygen therapy in patients with chronic respiratory failure*
E. Bignamini, et al.

La ventilazione non invasiva in pediatria

- 5 *Non invasive ventilation in pediatrics*
G. Ottonello, et al.

La riabilitazione respiratoria nel bambino con IRC

- 6 *Respiratory rehabilitation in children with chronic respiratory failure*
C. Bianchi, et al.