

Le bronchiti asmatiche ricorrenti nel bambino in età prescolare

Luciano de Seta¹, Maria Simona Sabbatino¹, Federica de Seta²

1. UOC di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale S. Paolo di Napoli; 2. Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali - Sezione di Pediatria - Università degli Studi di Napoli Federico II

1. Di cosa parliamo

1.1 Bronchite asmatica, bronchite asmatica ricorrente, *wheezing*

Per bronchite asmatica (BA), o bronchite asmatiforme, s'intende un'affezione acuta delle vie respiratorie inferiori in età prescolare o più raramente in età scolare, frequentemente associata a infezioni virali delle prime vie aeree. Sul piano clinico è caratterizzata da un espirio prolungato e da sibilo espiratorio conseguente a una stenosi più o meno grave del tratto respiratorio (broncostenosi), dovuta a infiammazione ed edema della mucosa bronchiale. Tale sintomatologia può essere accompagnata da tosse, dispnea prevalentemente espiratoria o senso di costrizione toracica. All'ascoltazione del torace si apprezzano un espirio prolungato, ronchi e rantoli a piccole e medie bolle e sibili prevalentemente espiratori. Il termine bronchite asmatica ricorrente (BAR) è riservato a quei casi di BA che si ripetono almeno tre volte in un anno. È invalso l'uso nella letteratura scientifica italiana della parola inglese *wheezing* a indicare il respiro sibilante che si ascolta durante l'espirio in un bambino con broncostruzione. Il *wheezing* può essere definito come un suono musicale acuto e continuo che si ausculta durante l'espirio come risultato del restringimento del lume delle vie aeree intratoraciche e della limitazione al flusso espiratorio, indipendentemente dalle cause che l'hanno determinato. Il *wheezing* quindi corrisponde al nostro respiro sibilante o fischiante.

E pertanto non sta a indicare una malattia vera e propria, ma un sintomo causato da un restringimento delle vie aeree causato da infezioni virali, asma o altre patologie che nulla hanno a che vedere né con le BA né con l'asma.

1.2 Eziologia e prevalenza

Le BAR interessano prevalentemente i bambini in età prescolare. I virus più

frequentemente implicati sono il virus respiratorio sinciziale (VRS), i rinovirus, i metapneumovirus umani e i virus influenzali. Le BA, come le infezioni virali respiratorie, riconoscono la loro massima frequenza tra i due e i quattro anni e diminuiscono rapidamente nell'età della scuola. La BA è la forma più comune di "respiro sibilante" o *wheezing* in età prescolare; nelle età successive l'asma bronchiale è di gran lunga la causa più frequente. Non tutte le BAR sono da ricondursi a un'infezione virale. Nei casi atipici o in quelli non responsivi alle terapie convenzionali, sintomi simili a quelli della BAR possono essere presenti in una varietà di quadri clinici di altra natura (tabella 1).

Le BAR a eziologia virale si manifestano prevalentemente in autunno-inverno. Il bambino presenta in successione rinite, tosse secca e respiro sibilante con più o meno evidente dispnea. Alcuni studi hanno dimostrato che un bambino su tre soffre almeno di un episodio di BA prima dei tre anni di vita con una prevalenza del 50% all'età di sei anni. Secondo uno studio prospettico italiano, il 19% dei bambini nei primi 18 mesi di vita manifesta uno o più episodi di *wheezing* associato a infezioni delle vie aeree e nel 40% dei casi il *wheezing* è ricorrente in occasione di infezioni successive.

Uno studio condotto attraverso un'inchiesta telefonica negli USA e in sei nazioni europee, e che ha coinvolto 300 famiglie italiane, ha stimato una prevalenza del 45% di ricorrenza di *wheezing* nei sei mesi invernali.

Le BAR a eziologia virale presentano caratteristiche fenotipiche differenti dall'asma atopica e si risolvono spontaneamente entro i sei anni nel 60% dei casi. L'identificazione dei diversi fenotipi di bronchite asmatica e il riconoscimento dei fattori di rischio associati sono molto importanti per prevedere l'evoluzione a lungo termine e per identificare i bambini ad alto rischio per asma allergico che potrebbero trarre beneficio da interventi di prevenzione secondaria.

tabella 1

Diagnosi differenziale delle BAR atipiche

Malattie dell'apparato respiratorio

- bronchiectasie
- displasia broncopulmonare
- fibrosi cistica
- discinesia ciliare primitiva

Causate da ostruzione meccanica

- malformazioni congenite
- linfadenopatie e tumori
- laringomalacia e tracheomalacia
- anelli o malformazioni vascolari
- inalazione di corpo estraneo

Cause che coinvolgono altri apparati

- cardiopatie congenite
- malattia da reflusso gastroesofageo

1.3 Storia naturale delle BA e fattori di rischio per asma

Il rapporto tra BAR e asma è complesso perché una parte dei bambini con BAR in età prescolare presenterà asma nell'età scolare e nell'adolescenza. Diverse coorti di bambini sono state studiate per cercare di chiarire quali fossero i fattori intrinseci ed estrinseci che condizionano l'evoluzione delle BAR verso l'asma o la guarigione. Una delle prime classificazioni è stata proposta da Martinez e coll. nel 1995. Nella popolazione di 1246 neonati con infezioni delle basse vie respiratorie, seguiti per circa sei anni, sono stati identificati tre diversi fenotipi di *wheezing*. La classificazione di Martinez e coll. è fondata sull'epoca d'inizio dei sintomi e la loro durata nel tempo.

Secondo questi due parametri sono stati identificati tre gruppi di bambini e quindi tre fenotipi che sono, oltre ai bambini che non hanno mai fischiato e che costituiscono il 51,5%, i seguenti:

- **Wheezers precoci transitori.** Questo è il fenotipo più rappresentato nel gruppo dei *wheezers* (19,9%). È una condizione che inizia generalmente nei primi mesi di vita e scompare in età scolare.

Questi “fischiatori” precoci in genere fischiano in seguito a infezioni virali delle basse vie respiratorie e abitualmente non presentano storia familiare di asma o personale di sensibilizzazione allergica. Il fattore principale di rischio per questi bambini sembra essere la ridotta funzione polmonare che resta tale anche all'età di 6 anni, nonostante il *wheezing* sia già scomparso. Il *wheezing* transitorio può essere causato anche dalla prematurità e dall'esposizione a fattori ambientali quali il fumo di sigaretta sia durante la gravidanza che nel periodo post-natale.

• **Wheezers persistenti.** Sono il 14% dei lattanti che fischiano prima dei tre anni e il *wheezing* è ancora presente all'età di sei anni. I sintomi sono molto frequenti nel primo anno di vita e continuano con minore frequenza fino all'inizio dell'adolescenza. Nella maggior parte dei casi gli episodi iniziano dopo un'infezione da virus respiratorio sinciziale. Questi bambini presentano una funzionalità polmonare di poco ridotta se paragonati al gruppo di bambini di controllo.

• **Wheezing a inizio tardivo.** Inizia tra i tre e i sei anni di età e interessa il 15% dei bambini che fischiano prima dei tre anni. Più della metà di tutti i casi d'asma persistente comincia prima dei tre anni e l'80% inizia prima dei sei anni: essi sono associati a una precoce sensibilizzazione a trofo o aeroallergeni.

I bambini con *wheezing* persistente e quelli con *wheezing* a inizio tardivo hanno più probabilità di andare incontro ad asma vero e proprio. Maggiore è il rischio se sono anche portatori di una costituzione atopica e, in questi casi, l'asma può persistere fino all'adolescenza e in età adulta. Utilizzando la stessa coorte di bambini seguiti dalla nascita, Martinez e coll. hanno sviluppato un Indice Predittivo d'Asma (*Asthma Predictive Index* o **API**), tenendo conto dell'esistenza o meno di alcune variabili. Alcune di queste sono state individuate come criteri maggiori, perché più fortemente correlate con un'evoluzione verso l'asma delle età successive, e altre come criteri minori, perché meno correlate all'esito verso l'asma. I criteri maggiori sono: 1) un'anamnesi positiva per asma e 2) una storia di eczema nei genitori. I criteri minori sono: 1) la presenza nei genitori di una rinite allergica e/o 2) di un'eosinofilia periferica. Il bambino che risponde a uno o più dei criteri maggiori o a due o più dei criteri minori deve essere

considerato API positivo (ad alto rischio d'asma). Il bambino che non risponde ai suddetti criteri è ritenuto API negativo (a basso rischio d'asma). I bambini API positivi presentano un rischio d'asma del 65% mentre quelli API negativi hanno una probabilità di sviluppare asma del 5%. In seguito l'API è stato modificato per renderlo statisticamente più attendibile aggiungendo altri fattori di rischio. Nella **tabella 2** sono riportati i due indici a confronto, l'API originale e quello modificato, il *Modified Asthma Predictive Index* (**mAPI**). Più recentemente la *Task Force* dell'*European Respiratory Society* (ERS) ha proposto una classificazione più semplice dei fenotipi dell'asma con l'individuazione di soli due fenotipi: 1) il *wheezing* episodico (virale), le nostre BA virali e 2) il *wheezing* multi-fattoriale. Il primo, più comune fenotipo nei bambini in età prescolare, si caratterizza per distinti episodi di *wheezing* in assenza di sintomi tra gli episodi acuti. Di solito questi sono associati a infezioni virali stagionali come quelle da VRS, coronavirus, metapneumovirus umani, virus parainfluenzale e adenovirus. Il *wheezing* multi-fattoriale è il secondo fenotipo e può essere causato sia da virus sia da altri fattori scatenanti quali il fumo di sigarette e l'esposizione ad allergeni.

1.4 BA ricorrenti e bronchiolite

La bronchiolite è abitualmente considerata il primo episodio di *wheezing* e rappresenta il primo episodio con rantoli crepitanti, associato a segni clinici

tabella 2

Predictive index modificato*

mAPI versus originale API	
1) Storia di ≥ 4 episodi di <i>wheezing</i> di cui uno diagnosticato dal medico 2) In aggiunta il bambino deve avere positivo ≥ 1 dei criteri maggiori o ≥ 2 dei criteri minori	
mAPI: criteri maggiori <ul style="list-style-type: none"> • storia di asma nei genitori • dermatite atopica • sensibilizzazione allergica a più di uno allergene 	API originale: criteri maggiori <ul style="list-style-type: none"> • storia di asma nei genitori, dermatite atopica diagnosticata dal medico
mAPI: criteri minori <ul style="list-style-type: none"> • sensibilizzazione allergica a latte, uovo, arachidi • <i>wheezing</i> senza raffreddore • eosinofilia $> 4\%$ 	API originale: criteri minori <ul style="list-style-type: none"> • rinite allergica diagnosticata dal medico • <i>wheezing</i> senza raffreddore • eosinofilia $> 4\%$

La differenza tra i due indici è segnalata in grassetto

*tradotto da Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *JACI* 2004;114:1282.

d'infezione virale (febbre, raffreddore) in un bambino di età inferiore ai dodici mesi. La bronchiolite ha una sintomatologia peculiare che la rende diversa dalle successive BA, anche se il sintomo più evidente, il respiro sibilante o *wheezing*, è comune a tutte e due le patologie. La diagnosi differenziale si fonda su due punti fondamentali: 1) il reperto di rantoli crepitanti, presenti nella bronchiolite e 2) la mancata risposta ai farmaci antiasmatici (beta-2 stimolanti e cortisonici sistemici) che sono, di contro, molto efficaci nelle BA. È importante ricordare che il primo episodio di *wheezing* con presenza di rantoli crepitanti in torace è la bronchiolite mentre i successivi (che non presentano crepitio) sono BA da virus. In alcuni casi la bronchiolite può essere seguita, nei mesi e negli anni successivi, da uno o più episodi di BA da virus. Una serie di studi ha riportato un'associazione tra infezione da VRS e successiva comparsa di BA da virus e asma a tre anni di età, sia tra i neonati pretermine sia in quelli a termine, e l'esistenza, inoltre, di un rapporto tra gravità della bronchiolite e gravità dei successivi episodi di BA.

1.5 Anamnesi ed esame clinico

L'obiettivo dell'anamnesi e dell'esame clinico è quello di identificare il quadro dei sintomi e la loro gravità, oltre a individuare ogni possibile fattore scatenante e riconoscere quegli aspetti clinici che possano suggerire un'altra diagnosi o un'altra patologia associata. In par-

tiolare bisogna valutare la frequenza e la gravità dei sintomi respiratori, la loro eventuale associazione con fattori scatenanti quali l'esercizio fisico, le infezioni virali, il fumo di sigaretta e gli allergeni ambientali, così come ricercare un'eventuale storia di eczema o di asma nei genitori, un'eosinofilia periferica, una rinite allergica o un *wheezing* senza sintomi di raffreddore. La diagnosi differenziale delle BA è complessa e dipende dall'età del bambino. Alcuni elementi atipici dovrebbero subito indirizzare il pediatra a considerare una diagnosi diversa da quella delle BA da virus e non da virus:

- sintomi comparsi alla nascita o subito dopo, soprattutto se associati a un ritardo di crescita;
- ritardo di crescita;
- vomito associato a sintomi respiratori;
- *wheezing* continuo;
- completa mancata risposta ai farmaci antiasma;
- mancata associazione con i caratteristici fattori scatenanti, quali le infezioni virali delle vie respiratorie superiori o l'esposizione ad allergeni dopo la sensibilizzazione a essi.

Nel capitolo sull'eziologia sono già state ricordate le diverse patologie che devono essere prese in considerazione in presenza di elementi atipici delle BA.

Un discorso a parte merita il reflusso gastroesofageo (RGE), troppo spesso associato alle BA che non rispondono alla terapia con corticosteroidi inalatori (CI), anche se non è chiaro se il RGE sia la causa del *wheezing* nell'infanzia o si tratti solo di un'associazione casuale di due patologie frequenti. In una ricerca condotta in un gruppo di bambini in età scolare con un *wheezing* scarsamente controllato dai CI e senza sintomi di RGE, l'aggiunta d'inibitori di pompa protonica non ha migliorato né i sintomi né la funzione polmonare.

2. Prevenzione della ricorrenza delle BA e della trasformazione in asma

Studi condotti nei Paesi europei hanno dimostrato che i 2/3 dei ricoveri ospedalieri per BA e asma nei bambini potrebbero essere evitati con migliori cure preventive. Per attuare un'efficace prevenzione è indispensabile conoscere i fattori di rischio individuali, familiari e ambientali, sia esterni sia domestici, che possono favorire il recidivare delle BA e

contribuire al viraggio delle BA dell'età prescolare in asma allergico (e non allergico) dell'età scolare e dell'adolescenza, fino all'età adulta. Numerosi fattori di rischio nella prima infanzia sono associati alle BA in età prescolare. Tra questi ricorderemo:

- 1) la frequenza dell'asilo-nido e la presenza di fratelli maggiori;
- 2) l'esposizione al fumo di sigaretta e al fumo materno durante la gravidanza;
- 3) l'esposizione al particolato derivante dall'inquinamento ambientale industriale e da traffico veicolare, alle endotossine batteriche e agli allergeni della polvere di casa;
- 4) la rapida crescita in peso nei primi tre mesi di vita.

La presenza di uno o più fratelli e la frequenza al nido durante i primi sei mesi di vita proteggono dalla comparsa d'asma nelle successive epoche della vita. I bambini maggiormente esposti ad altri bambini a casa o a scuola vanno incontro a un maggior numero di BA all'età di 2 anni rispetto ai bambini poco o per nulla esposti, ma presentano meno frequentemente asma dall'età di 6 fino all'età di 13 anni.

Il fumo materno in gravidanza è stato associato al *wheezing* precoce transitorio. Invece il *wheezing* a comparsa tardiva (nessun *wheezing* a tre anni ma comparsa a sei anni) è associato all'asma materno, al sesso maschile e alla rinite a esordio precoce. Il *wheezing* persistente (comparsa a tre anni e presenza a sei anni) è associato alle BA, all'asma materno, all'atopia. Alcuni studi hanno dimostrato che l'aumentata esposizione al fumo di tabacco e all'inquinamento ambientale porta a un aumento dell'incidenza d'asma. Per quanto riguarda l'inquinamento da allergeni e batteri, uno studio multicentrico sul rapporto tra questo tipo d'inquinamento e il rischio di ammalare d'asma e di *wheezing* nei primi anni di vita, condotto in quattro città degli Stati Uniti, ha dimostrato che l'esposizione cumulativa a più allergeni dopo i tre anni di età è associata alla sensibilizzazione allergica e che la sensibilizzazione allergica all'età di tre anni è correlata al *wheezing* ricorrente. Di contro, l'esposizione nel primo anno di vita agli allergeni di scarafaggi, topi e gatti è protettiva nei confronti delle BA. Inoltre, nel primo anno di vita la ridotta esposizione a specifici batteri nella polvere di casa è associata con l'a-

topia e l'asma atopico. Questi risultati suggeriscono che nell'ambiente dei centri cittadini i bambini esposti a specifici allergeni e batteri durante il primo anno di vita hanno una minore probabilità di soffrire di BA e di acquisire una sensibilizzazione allergica. La contemporanea esposizione ad alti livelli di alcuni batteri e allergeni nelle prime epoche della vita potrebbe avere un effetto protettivo verso le malattie allergiche e fa pensare a nuove strategie preventive per le BA e le malattie allergiche basate su tale esposizione nelle prime epoche della vita.

3. Come trattarle

L'obiettivo del trattamento delle BA è di controllare i sintomi, ridurre le ricadute e migliorare la qualità della vita. È difficile standardizzare l'approccio terapeutico delle BA, considerate la loro eziologia multifattoriale, la diversità delle manifestazioni cliniche e la mancanza di un buon livello di ricerche sui meccanismi fisiopatologici. Per questo, spesso, si deve fare riferimento alle linee guida sull'asma statunitensi o inglesi, che riservano una loro sezione all'asma dei bambini in età prescolare. La terapia delle BA può essere divisa in due momenti: 1) il trattamento delle riacutizzazioni o delle crisi acute di broncostenosi o *wheezing* e 2) la prevenzione delle riacutizzazioni.

3.1 Trattamento delle riacutizzazioni

Il trattamento delle riacutizzazioni si basa fundamentalmente sull'uso dei farmaci beta 2-stimolanti a breve durata d'azione. In Italia il farmaco utilizzato è il **salbutamolo**. L'azione broncodilatatrice di questo farmaco e il suo effetto protettivo verso gli stimoli bronco-ostruttivi sono stati ampiamente dimostrati da ricerche controllate e randomizzate nei bambini in età prescolare. Infatti i bambini, nei primi due anni di vita, possiedono beta 2-recettori funzionali dalla nascita e la stimolazione di questi recettori produce lo stesso effetto che nei bambini più grandi. Le linee guida (LG) sull'asma nei bambini di età inferiore a cinque anni indicano univocamente che il salbutamolo dovrebbe essere somministrato preferibilmente mediante spray dosato con distanziatore e che questo sistema è da preferire al nebulizzatore pneumatico sia in termini di efficacia sia di praticità. Nei bambini di età inferiore a 4-5 anni è

preferibile usare il distanziatore munito di mascherina, insegnando ai genitori a fare aderire bene la mascherina sul viso e a controllare che il bambino respiri con la bocca. I puff devono essere erogati uno per volta. Il nebulizzatore resta la modalità di erogazione dei farmaci inalatori consigliata da tutte le LG nell'attacco acuto d'asma grave, e quindi anche delle BA gravi, perché consente di somministrare il salbutamolo insieme all'ossigeno in flusso continuo. Nell'ottobre del 2014 l'AIFA ha limitato l'uso di *Broncovaleas* (salbutamolo) 5 mg/ml soluzione da nebulizzare ai bambini di età superiore a due anni in ragione di alcune segnalazioni di eventi avversi legati all'accidentale sovradosaggio del farmaco in bambini piccoli.

Tuttavia, poiché, come già detto, il salbutamolo per via aerosolica (somministrato insieme all'ossigeno) è indicato nel trattamento delle crisi gravi di bronco-stenosi anche prima dei due anni di età, la nota AIFA è stata sottoposta a critiche che, con tutta probabilità, porteranno a una sua revisione. Il dosaggio consigliato per il salbutamolo nebulizzato nell'attacco d'asma acuto di grado lieve-moderato è di 0,15 mg/kg pari a 0,6 gtt/kg ogni 4-6 ore in 3 ml di soluzione fisiologica. Nella crisi d'asma moderata-grave o grave è suggerito un dosaggio da quattro a dieci gtt, indipendentemente dalla gravità della crisi, l'età e il peso del bambino. Uno schema pratico da utilizzare può essere quello di somministrare 5 gtt fino a 10 kg di peso; 8 gtt da 10 a 15 kg e 10 gtt da 15 a 20 kg. Se si utilizza l'aerosol pressurizzato con distanziatore (100 mcg/puff) il dosaggio è di 4-10 puff secondo il seguente schema: fino a 10 kg 2 puff, da 15 kg 3 puff, da 20 kg 4 puff. Il salbutamolo può essere utilizzato anche per via endovenosa quando non c'è risposta alla terapia iniziale, incominciando con una dose bolo (15 mcg/kg in 10 minuti) e proseguendo, se necessario, con il farmaco in infusione continua. Il salbutamolo sospensione orale non è raccomandato nella terapia della crisi acuta d'asma nei bambini in età prescolare.

Come terapia aggiuntiva al beta 2-stimolante nella fase acuta può essere utilizzato l'**ipratropio bromuro**. L'uso di questo farmaco è ben tollerato, la sua azione è sinergica con quella del beta 2-stimolante. La posologia è di 250 mg/dose miscelato con la soluzione di salbutamolo.

I **corticosteroidi** per via orale sono farmaci considerati in tutte le LG come

farmaci di sicura efficacia nella terapia dell'attacco acuto d'asma quando somministrati insieme ai beta-2 stimolanti, in particolare nelle forme moderate e severe. Il loro utilizzo, invece, nelle crisi acute delle BA da virus nei bambini in età prescolare è stato recentemente messo in discussione. Un ampio *trial* controllato in bambini in età prescolare con *wheezing* di grado lieve-moderato, associato a infezioni da virus, ha dimostrato che il trattamento con il prednisolone non riduce il numero di giorni di ricovero in ospedale e l'entità dei sintomi. Inoltre una *post-hoc* analisi di due *trials* sull'argomento non è stata in grado di dimostrare che il trattamento con cortisonici orali nel *wheezing* acuto virale sia superiore ai controlli nel ridurre le giornate di degenza in ospedale e altri indicatori di guarigione clinica. I bambini con sintomi gravi, tali da richiedere l'ospedalizzazione, dovrebbero ricevere comunque steroidi orali. La posologia dei cortisonici orali è di 1-2 mg/kg per 3-5 giorni per il prednisone, di 0,1-0,2 mg/kg per il betametasona per 3-5 giorni nelle forme moderate e severe. Bisogna somministrare ossigeno supplementare a tutti i bambini ipossiemici affetti da *wheezing* acuto grave per mantenere il livello di SpO₂ su valori tra 94-98%. Se la SpO₂ si mantiene su valori <92% in aria ambiente dopo un iniziale trattamento con broncodilatatori, bisogna valutare la possibilità di ricoverare il bambino.

3.2 Terapia di mantenimento

Quali sono le indicazioni per instaurare una terapia di mantenimento o di controllo preventivo degli episodi di BA?

I bambini candidati a questo tipo di terapia sono quelli:

- che presentano sintomi respiratori tra gli episodi acuti;
- affetti da episodi ricorrenti molto frequenti dovuti a cause infettive;
- che hanno presentato riacutizzazioni gravi che hanno richiesto l'accesso in Pronto Soccorso e l'ospedalizzazione.

I farmaci da utilizzare come terapia di mantenimento sono i CI e gli inibitori dei recettori per i leucotrieni (IRLT), dei quali il più utilizzato è il montelukast. C'è un particolare tipo di corticosteroidi per uso topico utilizzati a bassissimo dosaggio, il cui assorbimento sistemico è molto scarso. Si somministrano preferibilmente con aerosol pressurizzato con distanziatore munito di boccaglio o

con maschera nei bambini più piccoli. La *Task Force* dell'ERS raccomanda differenti approcci a seconda del fenotipo del *wheezing* e propone l'utilizzo dei CI nei *wheezing* multifattoriali (vedi paragrafo 1.3). Va subito premesso che gli studi condotti sul ruolo dei CI nel modificare la storia naturale delle BA ad alto rischio di evolvere verso l'asma hanno dato risultati negativi. Questi studi, tuttavia, hanno dimostrato che nel periodo di trattamento si verificava una significativa riduzione del numero delle ricadute e, quindi, del numero degli episodi acuti. Secondo le raccomandazioni della *Task Force* dell'ERS, che si riferiscono a bambini di età < 5 anni affetti da *wheezing* episodico o multifattoriale, i bambini che richiedono l'adozione di una terapia di mantenimento sono quelli nei quali:

- i sintomi respiratori non sono controllati tra gli episodi acuti;
- gli episodi sono frequenti (per esempio, almeno tre episodi in una stagione);
- gli episodi sono meno frequenti ma gravi, tali da richiedere l'accesso in Pronto Soccorso e il ricovero in ospedale;
- i beta 2-stimolanti a breve durata d'azione si rendono necessari frequentemente, almeno 2 volte a settimana.

In questi casi è previsto l'impiego di CI a basse dosi (fluticasone 100-200 mcg/die) con l'eventuale aggiunta degli IRLT e il possibile raddoppio delle dosi di CI in caso di mancata o scarsa risposta.

Nei casi in cui tutto questo iter terapeutico non portasse a sostanziali miglioramenti e si dovesse rendere necessario l'uso intermittente di corticosteroidi per via sistemica, è previsto l'invio al pediatra allergologo o pneumologo in un Centro di III livello per escludere l'eventuale esistenza di altre malattie causa delle BA, riportate nella [tabella 1](#).

Non esistono LG specifiche per il trattamento a lungo termine delle BA associate a infezioni virali delle alte vie respiratorie, soprattutto perché la letteratura sull'argomento, oltre che essere aneddotica, ha fornito finora scarsi risultati. L'impiego dei CI come terapia di mantenimento con basse dosi non sembra fornire benefici mentre l'impiego di alte dosi di CI sembra associato a miglioramenti ma è gravato da effetti collaterali.

Un recente studio italiano indipendente condotto dai pediatri di famiglia ha voluto verificare l'efficacia nella pratica clinica del **beclometasone dipropiona-**

to nella profilassi del *wheezing* virale in bambini con precedenti episodi di *wheezing* virale. I risultati di questo studio confermano che gli steroidi inalatori a basse dosi non sono efficaci nel prevenire le recidive di *wheezing* se utilizzati all'inizio dell'episodio infettivo. Inoltre essi non hanno prodotto benefici nel ridurre i sintomi delle infezioni delle vie aeree.

I CI a basse dosi quotidiane per lunghi periodi (100-200 mcg/die di fluticasone) si sono, invece, dimostrati efficaci nelle BAR non associate a virus, in una popolazione mista di bambini in età prescolare con o senza atopia e in quelle con indice predittivo (API) positivo, come riportato in una metanalisi di tre recenti ricerche.

Il loro impiego ha ridotto il rischio di ricadute che hanno richiesto l'uso di cortisonici orali del 40% se paragonati con i bambini trattati con placebo. La terapia quotidiana con basse dosi di CI è in grado di produrre benefici anche a lungo termine, perché a un anno dalla sospensione del farmaco la frequenza dei sintomi si è dimostrata uguale a quella del gruppo di controllo trattato con placebo. I CI sono stati utilizzati anche ad alte dosi (3-4 volte il dosaggio della terapia di mantenimento, per esempio 800-1000 mcg/die di fluticasone) in maniera preventiva e intermittente per 7-10 giorni all'inizio dell'episodio infettivo per prevenire l'insorgere del *wheezing*. Si tratta di bambini dei primi due anni di vita che soffrono di BAR in occasione d'infezioni virali (*wheezing* virale) di grado moderato e severo, senza sintomi tra un episodio e l'altro e che hanno richiesto l'accesso al Pronto Soccorso o l'impiego di corticosteroidi orali almeno in due occasioni. La letteratura più recente sull'argomento dimostra che tale impiego riduce del 30% le ricadute che richiedono l'uso di corticosteroidi orali.

L'impiego di CI quali budesonide o fluticasone a medie dosi (200-400 mcg per lunghi periodi di tempo) in bambini che non hanno risposto alle basse dosi e l'impiego di dosaggi elevati per cicli ricorrenti di 7-10 giorni sono stati associati a significativo rallentamento della crescita staturale e ponderale, oltre che a interferenze sulla normale funzionalità dell'asse ipofisi-surrenale. I dati fin qui esposti suggeriscono gli ottimi risultati nell'uso dei CI a basse dosi giornaliere per periodi lunghi (100-200 mcg/die per tre mesi), senza significativi effetti collaterali, nei bambini in età prescolare affetti da ripetuti episodi di BAR (bambini con atopia

o importanti sintomi intercorrenti tra un episodio e l'altro) o API positivi e non in quelli con BAR virus-indotte (*wheezing* virale). L'impiego di alte dosi di CI in maniera preventiva, in occasione di episodi virali in bambini con *wheezing* moderato-severo che ha richiesto l'impiego di cortisone sistemico o il ricorso al Pronto Soccorso, trova spazio nella pratica clinica solo in casi selezionati. Le basse dosi di CI somministrate con il distanziatore (100-200 mcg/die per 2-3 mesi) non sono associate a nessun effetto avverso importante e sono ben tollerate. Infatti, le ricerche eseguite misurando la lunghezza del femore hanno dimostrato che dosi di 200 mcg di budesonide non hanno alcun effetto sulla crescita degli arti inferiori mentre dosi di 400 o 800 mcg producono questo effetto in modo più o meno marcato. È evidente che l'utilizzo di medie dosi giornaliere di CI per lunghi periodi di tempo va riservato a casi gravi, calcolandone il rischio/beneficio. Le LG ERS raccomandano un *trial* di tre mesi con CI per stabilire la loro efficacia nel *wheezing* multifattoriale. Se i sintomi si riducono, ma persistono nonostante tale terapia, si può considerare la possibile associazione con il montelukast.

Nel *wheezing* ricorrente in bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi, è stato osservato che otto settimane di terapia con montelukast non hanno significativi effetti sul numero dei giorni liberi da sintomi, sull'uso di cortisonici sistemici e sulla funzionalità polmonare. Mentre, nei bambini più grandi, ma di età < 5 anni, con BA episodiche associate a sintomi nei periodi intercorrenti, la somministrazione quotidiana di montelukast è associata a una significativa riduzione del rischio di ricorrere ai corticosteroidi per uso sistemico. In un altro studio più recente il trattamento con montelukast quotidiano non è stato associato a nessun cambiamento nel numero di giornate senza sintomi.

Da quanto detto sulla terapia di mantenimento si deduce il sicuro beneficio della somministrazione di basse dosi quotidiane di CI nei bambini con BAR con atopia e sintomi intercorrenti tra le riacutizzazioni. Anche utili sono le alte dosi preventive intermittenti di CI nei bambini della prima infanzia con BAR a eziologia virale di grado moderato-severo senza sintomi intercorrenti che hanno richiesto un accesso in Pronto Soccorso o una terapia con cortisonici orali, con le

riserve di cui si è prima detto. Le prove di efficacia per il montelukast sono meno convincenti, in parte anche per la scarsa numerosità degli studi.

4. Prognosi

Gli studi di *follow up* di popolazioni hanno dimostrato che i sintomi di una parte considerevole dei bambini in età prescolare con BAR presenta remissione nell'età della scuola.

Le percentuali di tali remissioni variano dal 48% di alcuni studi al 63% di altri. In uno studio inglese i bambini affetti da *wheezing* che ha richiesto il ricovero in ospedale, o almeno quattro visite da parte del pediatra dopo il primo anno dalla diagnosi, sono a rischio elevato di asma persistente all'età di 12 anni. Il che induce a pensare che la gravità e l'intensità dei sintomi possano produrre (o predire) effetti a lungo termine.

Anche se sembra che i sintomi di gran parte dei bambini abbiano una remissione più avanti negli anni, nell'età della scuola o nell'adolescenza, alcuni di questi bambini continuano a presentare sintomi persistenti o vanno incontro a ricadute nell'età adulta dopo un periodo di remissione. Tenendo conto di questo dato epidemiologico, dopo un periodo di trattamento con farmaci di mantenimento, bisognerebbe valutare la possibilità di sospendere la terapia di mantenimento e di monitorare l'evoluzione dei sintomi in assenza di terapia.

Corrispondenza

ludeseta@tin.it

• Agostini M, Fusco F, Gangemi M, et al. Wheezing nei primi anni di vita. Studio prospettico di una coorte di bambini dalla nascita. Risultati sui primi 18 mesi. *Medico e Bambino* 1992;11:84-91.

• Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.

• Bisgaard H, Sezeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-8.

• Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. ERS TASK FORCE Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.

- Brew BK, Allen CW, Toelle BG. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:507-18.
- British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008;63 Suppl 4:iv1-121.
- Clavenna A, Sequi M, Cartabia M, et al. Gruppo di lavoro ENBe. Efficacia del beclometasone nella profilassi del wheezing virale: studio ENBe. *Quaderni acp* 2013;20:194-204.
- Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.
- Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet* 2014;383:1593-604.
- Escobar GJ, Ragins A, Li S, et al. Recurrent wheezing in the third year of life among children born at 32 weeks' gestation or later: relationship to laboratory-confirmed, medically attended infection with respiratory syncytial virus during the first year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:915-22.
- Guilbert TW, Morgan JW. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention GINA. Report 2014. www.ginasthma.com/guideline.
- Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:373-81.
- Lynch SV, Robert A, Wood RA, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:593-601.
- Castro-Rodriguez JA, Pedersen S. The role of inhaled corticosteroids in management of asthma in infants and preschoolers. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:54-9.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- Panickar J, Lakhanpaul M, Kenia P, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38.
- Pelkonen AS, Malmstrom K, Sarna S, et al. The effect on montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants. *Eur Respir J* 2013;41:664-70.
- Sen EF, Verhamme KM, Neubert A, et al. Assessment of pediatric asthma drug use in three European countries; a TEDDY study. *Eur J Pediatr* 2011;170:81-92.

Concorso Fotografico “Pasquale Causa” Edizione 2015

Regolamento

Il concorso è libero, non è riservato ai soli soci ACP né agli iscritti al Congresso.

Le foto dovranno avere come tema i bambini in riferimento ai temi del Congresso, dovranno essere accompagnate da didascalia, nome, cognome, indirizzo, e-mail, telefono, qualifica dell'autore e dalla eventuale liberatoria firmata dai soggetti fotografati.

Le foto potranno essere fornite in formato digitale ed inviate, **entro e non oltre il 10 settembre 2015**, al seguente indirizzo e-mail: li.dimaio@alice.it specificando in oggetto

CONCORSO FOTOGRAFICO PASQUALE CAUSA

Il giudizio di qualità sulle foto sarà compito di una giuria scelta dalla Segreteria scientifica del Congresso. Verranno premiati nel corso del Congresso i primi 3 classificati.

Segreteria Nazionale

Associazione Culturale Pediatri

mail: segreteria@acp.it - gianni.piras@acp.it

Tel. (+39) 392 3838502 - Fax: (+39) 1786075269