

Peculiarità della tosse cronica in età pediatrica

Focus on

Ahmad Kantar, Manuela Seminara

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)

ABSTRACT

Negli ultimi anni, sono state acquisite importanti conoscenze sulla neurofisiologia del riflesso della tosse e sono state introdotte nuove entità eziologiche. In particolare, sono state ampiamente studiate l'ipersensibilità alla tosse negli adulti e la bronchite batterica protratta (BBP) nei bambini e si sono evidenziate differenze tra la tosse cronica in questi. In età pediatrica, le cause maggiori di tosse sono rappresentate dalla tosse post-infettiva, dalle bronchiectasie, dalla broncomalacia, dalla BBP e dall'asma. Tuttavia, nell'adolescenza le cause più frequenti di tosse si avvicinano a quelle più comuni nell'adulto, cioè reflusso gastroesofageo, asma e flogosi delle alte vie aeree. Tali differenze sono dovute ai cambiamenti che si verificano nell'età evolutiva nelle vie respiratorie, nel sistema immunitario e nel sistema nervoso.

Nuove conoscenze sugli aspetti nervosi della tosse hanno rivelato una complessa rete di interazioni che scatenano il riflesso della tosse. L'effetto dell'infiammazione sull'elaborazione nervosa della tosse si verifica in più siti periferici e centrali all'interno del sistema nervoso. Esistono prove del fatto che l'interazione neuroimmune diretta o indiretta induce una complessa risposta che può essere modificata dai mediatori rilasciati dai neuroni sensoriali o parasimpatici e viceversa. In età pediatrica, il tratto respiratorio ed il sistema nervoso subiscono processi di maturazione anatomica e fisiologica che producono i circuiti nervosi della tosse. Alterazioni provocate da situazioni patologiche, noxae patogene, infezioni e infiammazioni nel periodo dello sviluppo possono portare a modifiche irreversibili o persistenti, che possono spiegare perché pazienti adulti, oltre a esprimere alta sensibilità alla tosse, restano resistenti alle terapie specifiche per la patologia sottostante

KEY WORDS: riflesso della tosse, neuroimmune, circuiti nervosi, bambini, adulti

INTRODUZIONE

La tosse è un complesso fenomeno respiratorio che si verifica in seguito all'attivazione del riflesso della tosse. La base evolutiva per l'attivazione di questo riflesso è quella di prevenire gli effetti dannosi dell'aspirazione del contenuto gastrico nei polmoni per proteggere le vie respiratorie da irritanti e infezioni¹. Durante questo fenomeno neuromuscolare sono coinvolti diversi muscoli respiratori ed extra-respiratori e sono attivati molti circuiti nervosi periferici e centrali del riflesso della tosse². Negli ultimi 15 anni si è assistito ad un interesse crescente della ricerca clinica e di base sulla tosse; ciò ha permesso di arrivare a

nuove conoscenze nella sua neurofisiologia della tosse, facendo emergere nuove entità cliniche³⁻⁵. Inoltre, degli studi hanno evidenziato anche delle differenze sul piano fisiopatologico tra la tosse cronica del bambino e dell'adulto^{6,7}.

Tuttavia, le risposte motorie del riflesso della tosse sono sempre stereotipate e si verificano attraverso eventi respiratori sequenziali coordinati ed orchestrati da una complessa rete neuromuscolare indipendentemente dal tipo di stimolo che le scatena. La descrizione del riflesso della tosse come un circuito costituito da una via afferente con i recettori della tosse, da una via di elaborazione cen-

CORRISPONDENZA

A. Kantar

kantar@centropediatricotosse.com

Come citare questo articolo: Kantar A, Seminara M. Peculiarità della tosse cronica in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(02):24-30.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

trale e da una via efferente, è imperfetta ed eccessivamente semplificativa. Il riflesso della tosse può essere attivato o disattivato durante condizioni patologiche. Studi recenti hanno dimostrato che i *trigger* periferici per la tosse possono coinvolgere uno o più sottogruppi di nervi afferenti delle vie aeree⁸. È stato anche suggerito che i distinti fenotipi dei nervi afferenti nodosi e giugulari, che presentano diverse proiezioni periferiche e centrali a livello del tronco encefalico e della corteccia cerebrale, non sono coinvolti uniformemente nel riflesso della tosse^{8,9}. Questo aspetto innovativo del riflesso della tosse suggerisce la presenza di una rete molto complessa che determina la tosse. Altri studi recenti hanno inoltre dimostrato che i nervi afferenti del riflesso della tosse non solo trasportano i segnali indotti da uno stimolo ma generano anche una complessa risposta locale e a distanza⁸. Sebbene siamo in una fase iniziale di comprensione di questi meccanismi di risposte periferiche e centrali, vi è una crescente evidenza scientifica che la produzione di fattori neurotrofici durante un'infezione virale e un'infiammazione porta a vari cambiamenti nelle strutture nervose, tra cui la modulazione dell'espressione genica nei gangli vagali distali e cambiamenti fenotipici nei nervi afferenti⁹. Evidenze scientifiche indicano che l'interazione neuroimmunitaria, diretta o indiretta, determina una complessa risposta, che può essere alterata da vari mediatori rilasciati da neuroni sensitivi o parasimpatici e viceversa¹⁰. Studi recenti hanno dimostrato l'effetto dell'infiammazione sull'elaborazione neurale della tosse: non coinvolge solo le terminazioni sensitive broncopulmonari, ma più sedi periferiche e centrali del sistema nervoso¹¹. Tutte queste osservazioni spiegano perché molti pazienti adulti, oltre ad esprimere un'alta sensibilità alla tosse, rimangono refrattari a terapie specifiche per la malattia.

DIFFERENZE TRA LA TOSSE CRONICA NEL BAMBINO E NELL'ADULTO

Gli studi clinici dimostrano una graduale attenuazione della tosse nei bambini dopo che lo stimolo responsabile termina. Un approccio terapeutico specifico per la malattia è efficace in quasi tutti i casi di tosse cronica nei bambini. Durante l'infanzia altri fenomeni di sviluppo, come alterazioni anatomiche o funzionali del tratto respiratorio, possono influenzare il riflesso della tosse. Anche le anomalie della struttura e della conformazione delle vie aeree superiori e inferiori sono stati ampiamente studiati: la tracheo-broncomalacia è riscontrata spesso nei bambini con tosse cronica. Nella prima infanzia, questo si può attribuire allo sviluppo fisiologico della trachea^{12,13}. Nei soggetti con tracheomalacia si osserva una marcata compressione dinamica della trachea, in corrispondenza della parete tracheale comprimibile, che può compromettere l'efficienza della *clearance* del muco attraverso la tosse, determinando in tal modo la tosse col caratteristico timbro. Anche gli studi sugli animali confermano tali risultati: la crescente rigidità delle vie aeree durante lo sviluppo è determinata da un aumento del rapporto tra cartilagine e tessuti molli in combinazione con un aumento dei glicosaminoglicani della cartilagine, che irrigidiscono anche gli anelli della cartilagine^{14,15}. Queste osservazioni

suggeriscono che una trachea sempre più rigida è necessaria per evitare un'eccessiva deformazione delle vie aeree fino ad un eventuale collasso espiratorio. I bronchi nei cuccioli animali e nei neonati umani sono soggetti al collasso in seguito a piccoli cambiamenti della pressione trasmurale¹⁶.

La vibrazione delle vie aeree più grandi e delle strutture laringee provoca il suono della tosse durante un flusso turbolento in espirazione. Il muco nelle vie aeree più grandi, al contrario delle vie aeree più piccole, determina una differenza rilevabile nella qualità del suono della tosse poiché le proprietà reologiche del muco influenzano il suono della tosse. Negli adulti sani la superficie mucosa occupata da cellule mucipare è circa il 12% della parete bronchiale, mentre nei bambini l'area è circa il 17% della parete¹⁷: ciò determina una maggiore secrezione di muco durante l'infanzia. Questa differenza di composizione suggerisce che l'ipertrofia delle ghiandole mucose potrebbe incidere maggiormente nei bambini rispetto agli adulti. Numerose indagini hanno sottolineato l'utilità del suono della tosse (secco o umido) nel guidare l'approccio diagnostico^{18,19}.

Il meccanismo della tosse in età pediatrica è caratterizzato dalla rete "intatta" del riflesso della tosse. Poiché lo sviluppo nervoso è un processo complesso, un passaggio cruciale per comprendere questa osservazione è l'identificazione della rete nervosa in una fase precoce di crescita e il monitoraggio delle sue modifiche negli anni successivi. Sebbene la fase più rapida dello sviluppo del cervello si verifichi durante i primi anni di vita, questo processo continua ben oltre l'infanzia²⁰. Uno studio di Lebel et al., attraverso la tecnica di diffusione di risonanza magnetica, ha dimostrato che il processo di maturazione cerebrale, sia per la sostanza bianca che per la grigia, è continuo e le connessioni non sono complete fino all'adolescenza o, in alcune strutture, fino alla terza decade di vita²¹. Questo studio ha dimostrato che alcune connessioni cerebrali maturano più tardi e più lentamente di altre. La struttura cerebrale in qualsiasi momento è il risultato dell'interazione tra fattori genetici, epigenetici e ambientali e i progressi tecnologici nelle tecniche di *neuroimaging* hanno contribuito nell'analizzare le influenze dei fattori genetici e ambientali sullo sviluppo del cervello²².

Durante lo sviluppo del sistema nervoso, i neuroni estendono i loro assoni fino a raggiungere i siti di connessione con cui formano circuiti nervosi funzionali^{23,24}, che sono alla base della funzione nervosa. Un assemblaggio errato o una lesione di tali circuiti possono causare alterazioni del sistema nervoso. Il ruolo di queste fasi di sviluppo nervoso nella formazione del circuito riflesso della tosse deve ancora essere definito. Tuttavia, si può ipotizzare che una lesione durante queste fasi possa produrre alterazioni permanenti nelle connessioni nervose. Nei modelli animali con iperalgesia indotta da infiammazione, è stato dimostrato che i circuiti nervosi e i meccanismi sottostanti l'iperalgesia persistono nell'età adulta, anche oltre il periodo dell'infiammazione neonatale²⁵. Questa scoperta potrebbe dare vita a un'altra ipotesi: l'infezione delle vie aeree o i processi neuroinfiammatori può portare a una connettività anormale o a modifiche strutturali nei complessi circuiti nervosi della tosse. Supportano questa teoria i recenti risultati di Dicipinigitis et al., che hanno dimostrato un riflesso del nervo di

Arnold quasi 12 volte maggiore negli adulti con tosse cronica rispetto a quello dei controlli, mentre un tale aumento non è stato osservato tra i bambini con tosse cronica (3%) rispetto ai bambini sani (2%)²⁶. È interessante notare che la prevalenza della tosse indotta da ACE-inibitore negli adulti è compresa tra il 5% e il 35%, mentre nei bambini è relativamente sporadica (secondo i dati derivanti principalmente dal nostro questionario sulla tosse). Dati analoghi sulla tosse indotta dagli ACE-inibitori sono stati riportati da Alharbi et al., i quali hanno scoperto che tali casi aumentano con l'età fino a quando non si raggiunge un *plateau* nella mezza età adulta (40-59 anni)²⁷. L'incidenza della tosse nei bambini trattati con ACE-inibitori, come riportato da Baker-Smith, è bassa (3,2%) ed è simile a quella nei bambini trattati con bloccanti del recettore dell'angiotensina (1,8%)²⁸.

Recentemente, un ampio studio danese ha fornito forti prove su un'associazione tra infezioni in età pediatrica, trattamento antibiotico e successivi disturbi neuropsichiatrici²⁹. È stato riscontrato che l'uso di anti-infettivi, in particolare antibiotici, per il trattamento delle infezioni è associato a un rischio aumentato di circa il 40% per un successivo disturbo neuropsichiatrico. Questi risultati dimostrano un legame tra infezioni e disturbi neuropsichiatrici nel sistema nervoso in via di sviluppo²⁹. Il meccanismo alla base di queste osservazioni sta appena iniziando a emergere. Collegare queste osservazioni all'esito di insulti sullo sviluppo del sistema nervoso e sui circuiti della tosse è pieno di sfide. Alcuni studi di ricerca possono aiutare a determinare i possibili meccanismi. Vari studi suggeriscono che i microbi intestinali (il microbiota) possono essere coinvolti nello sviluppo e nella funzione nervosa, sia a livello periferico nel sistema nervoso enterico sia a livello centrale nel cervello³⁰. Il nervo vago svolge un ruolo importante nel trasportare al SNC informazioni relative al tratto gastrointestinale³¹. Il *Lactobacillus acidophilus* NCFM è un noto probiotico: è facilmente isolato dalle feci umane ed è stato ampiamente studiato per le sue proprietà fisiologiche, biochimiche e fermentative. La somministrazione orale di ceppi di *L. acidophilus* NCFM ha indotto l'espressione di recettori μ -oppioidi e recettori cannabinoidi nelle cellule epiteliali intestinali e ha mediato le funzioni analgesiche nell'intestino, in modo simile agli effetti della morfina³². I meccanismi alla base di questa attività sono ancora sconosciuti. I recettori degli oppioidi sono stati identificati sul braccio sensitivo del nervo vago. Sebbene il loro significato funzionale non sia ancora chiaro, evidenze recenti suggeriscono che la loro attivazione media l'attività antitussiva indotta da oppioidi^{33,34}. Bravo et al. hanno dimostrato che la somministrazione cronica di *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) nei topi ha indotto alterazioni nei livelli di mRNA di GABA (B1b) nel cervello³⁵. La risposta della tosse può essere modulata attraverso la concentrazione di GABA nel cervello. Agonisti del recettore del GABA come il baclofen sono stati impiegati nel trattamento della tosse³⁶.

È stato dimostrato che specifici batteri intestinali alterano la percezione del dolore viscerale nei roditori³⁷. I batteri *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 possono avere tale azione inibendo il TRPV1 espresso sui nervi enterici³⁸. Il recettore TRPV1 è un recettore della tosse ben studiato³⁹. La maggior parte dei dati è ottenuta da studi sull'asse microbioma-intestino-cervello in modelli animali e nessuno studio ha ancora analizzato l'attività dell'asse microbioma-polmone-cervello.

Vi sono prove evidenti che molti antibiotici possono agire direttamente sul sistema nervoso periferico, centrale o enterico. Vi è una crescente preoccupazione che anche gli antibiotici possano avere effetti sullo sviluppo, non solo attraverso la loro azione sul microbiota, ma anche attraverso il rischio di effetti tossici sull'organismo⁴⁰. È stato dimostrato che le modifiche del microbiota intestinale da parte degli antibiotici inducono una varietà di effetti. Le alterazioni del microbiota intestinale durante le finestre critiche dello sviluppo nervoso possono ripercuotersi con danni anche in età adulta⁴¹ e possono aumentare il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico⁴². I modelli murini hanno dimostrato che il trattamento antibiotico può alterare l'espressione genica delle cellule nervose, in particolare il fattore neurotrofico derivato dal cervello nell'ippocampo^{43,44}. Il fattore di crescita nervosa (Nerve growth factor o NGF) viene rilasciato da una varietà di cellule delle vie aeree, incluso l'epitelio bronchiale, e ha importanti conseguenze neuroinfiammatorie che possono essere importanti nella tosse cronica. Il fattore di crescita nervosa può esercitare la sua azione sui nervi sensoriali delle vie aeree attraverso la sensibilizzazione del recettore TRPV1. Nei neuroni gangliari primari della radice dorsale di ratto in coltura primaria, il fattore di crescita nervosa ha potenziato l'espressione basale e indotta da capsaicina della sostanza P e TRPV1, suggerendo un meccanismo per la sensibilizzazione cronica dei nervi^{45,46}.

Degli studi suggeriscono che molti antibiotici comunemente usati, come penicilline, cefalosporine e macrolidi, possono antagonizzare la trasmissione di GABA e influenzare il sistema nervoso⁴⁷⁻⁴⁹. Inoltre, i patogeni infettivi possono contribuire alle alterazioni del sistema nervoso. Gli agenti infettivi sono evidenti potenziali responsabili della iperattività delle risposte immunitarie documentate nei disturbi da tic. L'interesse specifico per il ruolo delle infezioni comuni (in particolare la faringotonsillite) causate dallo streptococco beta-emolitico di gruppo A è stato sollevato dopo la descrizione dei disturbi neuropsichiatrici autoimmuni pediatrici associati alle infezioni da streptococco (PANDAS)⁵⁰. Questa è una sindrome autoimmune che si manifesta con sintomi ossessivo-compulsivi, tic, labilità emotiva, ansia e comportamento regressivo innescati dallo streptococco. Tuttavia, l'evidenza esistente per questo disturbo si basa principalmente su piccoli studi prospettici o più ampi studi retrospettivi di popolazione. Ulteriori studi sono in corso per chiarire questo fenomeno.

Il sistema immunitario è relativamente immaturo alla nascita e deve maturare attraverso le molteplici sfide a cui è esposto durante tutta la vita (durante l'infanzia, l'età giovanile e quella matura, compresa la gravidanza, fino al declino nella vecchiaia). Il sistema immunitario matura gradualmente durante l'infanzia. La protezione precoce critica contro molte malattie infettive precedentemente superate dalla madre è data dall'anticorpo IgG trasferito passivamente dalla madre attraverso la placenta e nel latte. Una volta eliminato, i bambini piccoli diventano più vulnerabili alle infezioni, anche se a quel punto sono meglio protetti dal loro sistema immunitario innato e adattativo che sta maturando. I rischi sono ora molto ridotti dalle vaccinazioni, che stimolano le risposte immunitarie protettive nel sistema immunitario in fase di maturazione⁵¹. Oltre a promuovere un effetto protettivo,

tale stimolazione dell'antigene provoca memoria immunologica⁵². Pertanto, nel tempo, aumenta la protezione fornita dalla risposta immunitaria e i giovani adulti soffrono di meno infezioni. Questo accumulo di memoria immunologica è una caratteristica in evoluzione della risposta immunitaria adattativa. La memoria immunologica persiste nella vecchiaia ma poi può anche svanire.

Vi sono prove sostanziali che la microglia sia importante durante la fase precoce di maturazione del cervello e, di conseguenza, qualsiasi perturbazione della funzione fisiologica, come un'infezione o un'infiammazione, durante il periodo di sviluppo può provocare una maturazione difettosa dei circuiti sinaptici⁵³. Sia la perdita della funzione fisiologica sia l'accumulo di tossicità nella microglia durante la fase di sviluppo possono causare profonde alterazioni nelle connessioni cerebrali. Uno sviluppo sinaptico anormale e un alterato rilascio di fattori trofici possono anche indurre la formazione di circuiti aberranti o disfunzionali. Inoltre, il rilascio di citochine pro-infiammatorie può modulare direttamente l'attività sinaptica, aumentando così l'eccitabilità neuronale⁵⁴. I geni responsabili della produzione di neuropeptidi sensoriali sono potenziati nei neuroni sensoriali vagali a seguito dell'infiammazione delle vie aeree indotta da allergeni o infezioni virali⁸. I cambiamenti nell'espressione genica indotti da fattori neurotrofici all'interno dei nervi afferenti vagali sono reversibili per alcune settimane durante lo sviluppo postnatale, ma successivamente possono diventare persistenti o irreversibili^{55,56}. Pertanto, si potrebbe ipotizzare che l'infiammazione e l'infezione delle vie aeree durante la prima infanzia possano portare a cambiamenti di lunga durata nella neurobiologia delle vie aeree che possono persistere fino all'età adulta. Inoltre, le risposte immunologiche subiscono trasformazioni progressive dopo la nascita, a causa dello sviluppo delle risposte immunitarie acquisite⁵⁷. Pertanto, l'esposizione delle vie aeree ad agenti nocivi può causare più danni nei bambini che negli adulti, come è ampiamente documentato. Questo effetto può portare a una maggiore vulnerabilità alle infezioni associate a tosse cronica e viceversa nei neonati e nei bambini.

Fair et al. hanno utilizzato analisi computazionali, in combinazione con una tecnica di risonanza magnetica funzionale sviluppata che misura l'attività cerebrale spontanea, per comprendere i principi che guidano la maturazione del cervello umano⁵⁸. Hanno scoperto che le regioni del cervello nei bambini comunicano con altre regioni in modo più localizzato ma negli anni la comunicazione diventa distribuita più uniformemente. È interessante notare che l'efficienza della comunicazione nei bambini è comunque paragonabile a quella dell'adulto. Levy et al. hanno impiegato la magneto-encefalografia (MEG) per monitorare le risposte cerebrali oscillatorie nei bambini, negli adolescenti e negli adulti al dolore altrui⁵⁹. I loro risultati hanno suggerito che l'empatia per il dolore si sviluppa gradualmente, attraverso la soppressione della banda alfa sensoriale accoppiata con la modulazione della banda beta e culminando nell'attività della banda gamma visceromotoria. Pertanto, una risposta alfa nell'infanzia integra gradualmente un'attività beta nell'adolescenza e gamma nell'età adulta in un ritmo eccitatorio-inibitorio che opera attraverso siti cerebrali implicati nell'elaborazione sensitivo-motoria. Questa

progressione comporta la graduale organizzazione di numerosi ritmi, reti neuronali distinte e meccanismi di potenziamento con quelli della soppressione. È stato suggerito che il prolungato periodo di maturità protratta degli umani consente la grande plasticità del cervello umano e la sua impressionante capacità di adattarsi a più ecologie e di integrare determinanti contestuali nel proprio funzionamento⁶⁰.

GESTIONE DELLA TOSSE CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA

La tosse cronica nei bambini è nota per essere diversa da quella negli adulti per quanto riguarda le eziologie e la gestione^{61,62}. Negli ultimi 12 anni, la ricerca ha portato a una riconsiderazione delle cause di tosse cronica nei bambini. Oltre alle eziologie universalmente comuni, come l'asma, le cause alla base della tosse cronica nei bambini possono includere prevalentemente la tosse post-infettiva, la bronchite batterica protratta (PBB), la malacia delle vie aeree e le bronchiectasie (Tab. I)⁶².

Attualmente, l'attenzione si è concentrata sulla BBP come principale causa di tosse cronica nei bambini in età prescolare e come possibile precursore delle bronchiectasie. La BBP non è una nuova entità clinica del tutto nuova: già nel secolo scorso erano state segnalate condizioni simili alla BBP⁶³. Nel 2006, Marchant et al. diedero una svolta nelle nostre conoscenze sull'eziologia della tosse cronica nei bambini⁶⁴. Gli autori hanno valutato prospetticamente dei bambini eseguendo broncoscopia precoce e lavaggio broncoalveolare (BAL). Hanno scoperto che le categorie diagnostiche per la tosse cronica nei bambini erano eterogenee e che la categoria più comune era BBP. Al contrario, le tre categorie diagnostiche più comuni correlate alla tosse cronica negli adulti sono state il reflusso gastroesofageo, l'asma e la sindrome delle vie aeree superiori, riscontrati solo nel 9% dei bambini piccoli. L'uso del BAL è stato particolarmente utile in questo stu-

TABELLA I. Principali cause di tosse cronica in età pediatrica.

Post-infettiva (tosse a risoluzione spontanea)
Infezioni respiratorie protratte (Bronchite batterica protratta o BBP, bronchiectasie)
Anomalie delle vie aeree (malacia)
Malattie infiammatorie delle vie aeree (asma, infiammazione eosinofila, neutrofila o mista)
Aspirazione (aspirazione di un corpo estraneo, reflusso gastroesofageo)
Sindrome delle vie aeree superiori
Sindromi ticcose e somatiche
Indotta da farmaci (ACE-inibitori)
Extra-polmonari
Patologie specifiche

dio perché ha identificato i patogeni cruciali per la BBP. Il microbiota osservato associato alla BBP consisteva in organismi respiratori tipici, tra cui *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*. È stata anche riscontrata un'inflammatione neutrofila associata. Queste osservazioni sulla BBP sono state confermate negli studi di altri ricercatori e ora sono diventate parte delle linee guida per la tosse⁶⁵⁻⁶⁷.

Una task force della *European Respiratory Society* ha recentemente sviluppato una definizione di BBP utile per la pratica clinica quotidiana in cui devono essere soddisfatti tutti e tre i seguenti criteri:

- 1 presenza di tosse cronica (> 4 settimane di durata) catarrale o produttiva;
- 2 assenza di sintomi o segni specifici che suggeriscano altre cause di tosse umida o produttiva;
- 3 risoluzione della tosse dopo un ciclo di 2-4 settimane di un antibiotico orale appropriato⁶⁸.

Nella comunità scientifica, è in aumento la consapevolezza che la BBP rappresenta una causa di tosse cronica nei bambini. Ciò è supportato dalle osservazioni cliniche che dimostrano che la recidiva di BBP è un potenziale precursore della malattia polmonare suppurativa cronica o delle bronchiectasie. Wurzel et al., in uno studio di follow-up prospettico a lungo termine, hanno descritto un sottogruppo di bambini con BBP ricorrente a cui è stata successivamente diagnosticata una bronchiectasia⁶⁹. Le caratteristiche cliniche di un singolo episodio di BBP, una BBP che necessita di terapia prolungata o una BBP ricorrente, implicano la presenza di endotipi distinti di questa malattia che non sono ancora stati definiti⁷⁰.

La tosse cronica nei bambini può essere la manifestazione di una condizione semplice, che si risolve spontaneamente oppure di un disturbo specifico e grave. I bambini con tosse cronica devono essere valutati attentamente utilizzando protocolli specifici. Le linee guida pediatriche e gli algoritmi clinici hanno identificato punti critici o *red flags* da considerare durante le indagini. Una corretta interpretazione della presentazione fenotipica può essere tradotta in una guida pratica da considerare nelle cure primarie. L'esecuzione di un'anamnesi completa e di un attento esame obiettivo è fondamentale per iniziare un *workup* individualizzato. Sebbene il concetto di individualizzazione della diagnosi e del trattamento della tosse cronica sia interessante, si discute molto su come perseguirlo in un contesto clinico. A tal fine, un profilo clinico completo che descriva il bambino può essere utile per identificare le strategie di gestione. La conoscenza della fisiopatologia delle varie condizioni che causano la tosse cronica è fondamentale per la sua corretta diagnosi e gestione. L'uso di protocolli o algoritmi di gestione della tosse migliora i risultati clinici. Le strategie di prevenzione della tosse per la tosse cronica nei bambini comprendono una ridotta esposizione agli agenti infettivi, l'uso appropriato di antibiotici, la vaccinazione e un facile accesso ai sistemi sanitari. La cura dei bambini con tosse cronica deve essere condotta da centri pediatrici qualificati. Le future sfide cliniche e di ricerca riguardano la comprensione dei vari processi di tosse cronica e il miglioramento della sua gestione durante l'infanzia.

CONCLUSIONI

Quello che sembrava essere un riflesso relativamente semplice si è rivelato essere il risultato di un complesso processo neurofisiologico che coinvolge vari sistemi di organi e può anche subire varie modifiche. Molte malattie respiratorie degli adulti, come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sono state collegate a fattori dell'infanzia⁷¹. Pertanto, è logico ipotizzare che il circuito della tosse possa subire modifiche nelle fasi precoci dello sviluppo del cervello. Questa intuizione suggerisce che i metodi più efficaci per promuovere la salute respiratoria e neurologica iniziano prima della nascita. Tali metodi possono essere i seguenti: promuovere il benessere psicofisico, mantenere la salute fisica e una corretta alimentazione durante la gravidanza, incoraggiare il parto vaginale, l'allattamento al seno, ridurre l'esposizione ad agenti infettivi o nocivi, ridurre l'uso di antibiotici inappropriati o non necessari, promuovere le vaccinazioni, ridurre l'inquinamento interno ed esterno, prevenire il fumo passivo e attivo e l'abuso di droghe, incoraggiare l'attività fisica e ridurre lo stress. Tuttavia, sviluppare una comprensione completa dei circuiti nervosi della tosse rimane una sfida futura.

Bibliografia

- 1 Lieberman P. The evolution of human speech: its anatomical and neural bases. *Curr. Anthropol* 2007;48:39-66.
- 2 Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, et al.; CHEST Expert Cough Panel. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146:1633-48.
- 3 Chung KF, McGarvey L, Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *Lancet Respir Med* 2016;4:934-5.
- 4 Mazzone SB, Chung KF, McGarvey L. The heterogeneity of chronic cough: a case for endotypes of cough hypersensitivity. *Lancet Respir Med* 2018;6:636-46.
- 5 Song WJ, Morice AH. Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:394-402.
- 6 Chang AB. Cough: are children really different to adults? *Cough* 2005;1:7. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-1-7>
- 7 Birring SS, Kavanagh J, Lai K, et al. Adult and paediatric cough guidelines: ready for an overhaul? *Pulm Pharmacol Therapeut* 2015;35:137-44.
- 8 Mazzone SB, Udem BJ. Vagal afferent innervation of the airways in health and disease. *Physiol Rev* 2016;96:975-1024.
- 9 Driessen AK, McGovern AE, Narula M, et al. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2017;47:9-15.
- 10 Nassenstein C, Krasteva-Christ G, Renz H. New aspects of neuroinflammation and neuroimmune crosstalk in the airways. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1415-22.
- 11 McGovern AE, Short KR, Kywe Moe AA, et al. Translational review: neuroimmune mechanisms in cough and emerging therapeutic targets. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1392-402.
- 12 Wailoo M, Emery JL. Normal growth and development of the trachea. *Thorax* 1982;37:584-7.
- 13 Griscom N, Wohl ME. Dimensions of the growing trachea related to age and gender. *Am J Roentgenol* 1986;146:233-7.

- ¹⁴ Penn RB, Wolfson MR, Shaffer TH. Developmental differences in tracheal cartilage mechanics. *Pediatr Res* 1989;26:429-33.
- ¹⁵ Doras KS, Wolfson MR, Searls RL, et al. Developmental changes in tracheal structure. *Pediatr Res* 1991;30:170-5.
- ¹⁶ McFawn PK, Mitchell HW. Effect of transmural pressure on preloads and collapse of immature bronchi. *Eur Respir J* 1997;10:322-9.
- ¹⁷ Matsuba K, Thurlbeck WM. A morphometric study of bronchial and bronchiolar walls in children. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:908-13.
- ¹⁸ Galway NC, Shields MD. The child with an incessant dry cough. *Paediatr Respir Rev* 2018;30:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.08.002>
- ¹⁹ Gilchrist FJ. An approach to the child with a wet cough. *Paediatr Respir Rev* 2018;31:75-81. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.11.002>
- ²⁰ Schmitt JE, Neale MC, Fassassi B, et al. The dynamic role of genetics on cortical patterning during childhood and adolescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:6774-9.
- ²¹ Lebel C, Walker L, Leemans A, et al. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage* 2008;40:1044-155.
- ²² Khundrakpam BS, Lewis JD, Zhao L, et al. Brain connectivity in normally developing children and adolescents. *Neuroimage* 2016;134:192-203.
- ²³ Stoecil ET. Understanding axon guidance: are we early there yet. *Development* 2018;145. <https://doi.org/10.1242/dev.151415> pii: dev151415
- ²⁴ Mirakaj V, Rosenberger P. Immunomodulatory functions of neural guidance proteins. *Trends Immunol* 2017;38:444-56.
- ²⁵ Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG, et al. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science* 2000;289:628-31.
- ²⁶ Dicipinigaitis PV, Kantar A, Enilari O, et al. Prevalence of Arnold nerve reflex in adults and children with chronic cough. *Chest* 2018;153:675-9.
- ²⁷ Alharbi FF, Kholod AV, Souverein PC, et al. The impact of age and sex on the reporting of cough and angioedema with renin-angiotensin system inhibitors: a case/noncase study in VigiBase. *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31:676-84.
- ²⁸ Baker-Smith CM, Benjamin DK Jr., Califf RM, et al. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:668-71.
- ²⁹ Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, et al. A nationwide study in Denmark of the association between treated infections and the subsequent risk of treated mental disorders in children and adolescents. *JAMA Psychiatry* 2018. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3428> Published online.
- ³⁰ Forsythe P, Kunze W, Bienenstock J. Moody microbes or fecal phenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? *BMC Med* 2016;14:58. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0604-8>.
- ³¹ Forsythe P, Sudo N, Dinan T, et al. Mood and gut feeling. *Brain Behav Immun* 2010;24:9-16.
- ³² Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007;13:35-7.
- ³³ Adcock JJ. Peripheral opioid receptors and the cough reflex. *Respir Med* 1991;85:43-6.
- ³⁴ Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-5.
- ³⁵ Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:16050-5.
- ³⁶ Chung KF. NMDA and GABA receptors as potential targets in cough hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2015;22:29-36.
- ³⁷ Kamiya T, Wang L, Forsythe P, et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut* 2006;55:191-6.
- ³⁸ Perez-Burgos A, Wang L, McVey Neufeld K-A, et al. The TRPV1 channel in rodents is a major target for antinociceptive effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM17938. *J Physiol* 2015;593:3943-57.
- ³⁹ Grace MS, Dubuis E, Birrell MA, et al. Pre-clinical studies in cough research: role of Transient Receptor Potential (TRP) channel. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2013;26:498-507.
- ⁴⁰ Champagne-Jorgensen K, Kunze WA, Forsythe P, et al. Antibiotics and the nervous system: more than just the microbes? *Brain Behav Immun* 2019;77:7-15. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.12.014>
- ⁴¹ McVey Neufeld K-A, Luczynski P, Dinan TG, et al. Reframing the teenage wasteland: adolescent microbiota-gut-brain axis. *Can J Psychiatr* 2016;61:214-21.
- ⁴² Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014;20:509-18.
- ⁴³ Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011;141:599-609.
- ⁴⁴ Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behavior. *Brain Behav Immun* 2015;48:165-73.
- ⁴⁵ Chang KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis* 2014;6:S699-S707.
- ⁴⁶ Lieu TM, Myers AC, Meeker S, et al. TRPV1 induction in airway vagal low-threshold mechanosensory neurons by allergen challenge and neurotrophic factors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302:941-8.
- ⁴⁷ Macdonald RL, Barker JL. Pentylentetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurones. *Nature* 1977;267:720.
- ⁴⁸ Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for the involvement of GABA receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003;45:304-14.
- ⁴⁹ Bichler EK, Elder CC, Garcia PS. Clarithromycin increases neuronal excitability in CA3 pyramidal neurons through a reduction in GABAergic signaling. *J Neurophysiol* 2017;117:93-103.
- ⁵⁰ Swedo SE, Seidlitz J, Kovacevic M, et al. Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:26-35.
- ⁵¹ Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282:20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- ⁵² Walker JM, Slifka MK. Longevity of T-cell memory following acute viral infection. *Adv Exp Med Biol* 2010;684:96-107.

- ⁵³ Paolicelli RC, Ferretti MT. Function and dysfunction of microglia during brain development: consequences for synapses and neural circuits. *Front Synaptic Neurosci* 2017;9:9. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2017.00009>
- ⁵⁴ Carr MJ, Hunter DD, Jacoby DB, et al. Expression of tachykinins in nonnociceptive vagal afferent neurons during respiratory viral infection in Guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1071-5.
- ⁵⁵ Lieu TM, Myers AC, Meeker S, et al. TRPV1 induction in airway vagal low-threshold mechanosensory neurons by allergen challenge and neurotrophic factors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302:941-8.
- ⁵⁶ Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L. Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:138-45.
- ⁵⁷ Brodin P, Jojic V, Gao T, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell* 2015;160:37-47.
- ⁵⁸ Fair DA, Cohen AL, Power JD, et al. Functional brain networks develop from a "Local to Distributed" Organization. *PLoS Comput Biol* 2009;5:e1000381. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000381>
- ⁵⁹ Levy J, Goldstein A, Pratt M, et al. Maturation of pain empathy from child to adult shifts from single to multiple neural rhythms to support interoceptive representations. *Sci Rep* 2018;8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19810-3>
- ⁶⁰ Nava E, Röder B. Adaptation and maladaptation. Insights from brain plasticity. *Progress in Brain Research* 2011;191:177-94.
- ⁶¹ Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung* 2016;194:9-14.
- ⁶² Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, et al. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest* 2012;142:943-50.
- ⁶³ Craven V, Everard ML. Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease. *Arch Dis Child* 2013;98:72-6.
- ⁶⁴ Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006;129:1132-41.
- ⁶⁵ Kompare M, Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *J Pediatr* 2012;160:88-92.
- ⁶⁶ Ishak A, Everard ML. Persistent and recurrent bacterial bronchitis-a paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. *Front Pediatr* 2017;5:19. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>
- ⁶⁷ Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al. CHEST expert cough panel, management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2017;151:884-90.
- ⁶⁸ Kantar A, Chang AB, Shields MD, et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J* 2017;50:1602139. <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>
- ⁶⁹ Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest* 2016;150:1101-8.
- ⁷⁰ Bush A. Persistent bacterial bronchitis: time to venture beyond the umbrella. *Front Pediatr* 2017;5:264. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00264>
- ⁷¹ Narang I, Bush A. Early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:112-8.