



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II

Scuola di Specializzazione in Pediatria
Casi Clinici del Mercoledì
14/12/2022

Chiedimi se sono felice: Gestione del wheezing in età prescolare

Tutor:
Dott.ssa M. Borrelli

Discussant:
Dott.ssa A. Tosco



AIF:
Dott. D. Esposito
Dott.ssa S. Basilicata

AIF Discussant:
Dott.ssa A. Corcione

Piero,
15 mesi
(13,600 kg 95° ct)

Sintomi riferiti:

- Respiro sibilante ricorrente
- Benessere clinico nel periodo intercritico



Giorgio,
4 anni e 8 mesi
(17,000 kg 25-50° ct)

Sintomi riferiti:

- Respiro sibilante ricorrente
- Storia di tosse e dispnea lieve durante l'attività fisica o riso intenso



Piero,
15 mesi (13,600 kg 95° ct)

Sintomi riferiti:

-Respiro sibilante in corso di
infezioni delle alte vie
respiratorie



Piero,
15 mesi (13,600 kg 95° ct)

Anamnesi familiare:

- Negativa per patologie di natura allergica o respiratoria
- Papà fumatore
- Sorella maggiore età 4 anni-scolarizzata

Anamnesi personale:

- Nato a termine
- Episodio di bronchiolite di eziologia non riferita, all'età di 6 mesi che non ha necessitato di ospedalizzazione

Raccordo anamnestico:

- Attuale benessere clinico
- 1 mese prima episodio di broncospasmo in corso di flogosi delle alte vie, accesso in PS, trattato con SABA e CCS;

Piero,
15 mesi (13,600 kg 95° ct)

Esame obiettivo:

- Apiretico
- FR 28 apm, SpO2 98-99%
- EOT: MVF normotrasmesso
rari sibili espiratori su tutti i
campi polmonari, assenza di
segni di distress respiratorio
- Restante EO nella norma

Indagini praticate:

- Skin Prick Test: negativi per i
principali aeroallergeni



Giorgio,
4 anni e 8 mesi
(17,000 kg 25-50° ct)

Sintomi riferiti:

- Respiro sibilante ricorrente
- Storia di tosse e dispnea lieve durante l'attività fisica o riso intenso

Anamnesi familiare:

- Madre poliallergica
- Fratello minore di 1 anno in abs
- Familiari conviventi non fumatori

Anamnesi personale:

- Nato a termine
- Episodi di broncospasmo ricorrente in corso di flogosi delle alte vie «bronchite asmatiche» dall'età di 3 anni (con inizio della scolarizzazione/ circa 4 episodi/anno / +++ nei mesi invernali)

Raccordo anamnestico:

- Ultimo episodio circa 2 mesi prima, trattato a domicilio con antibioticoterapia, SABA e CCS sistemico



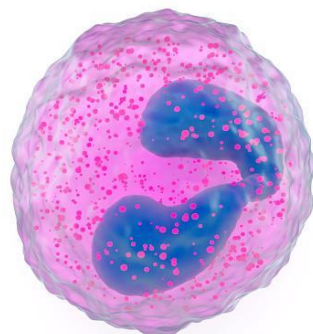
Giorgio,
4 anni e 8 mesi
(17,000 kg 25-50° ct)

Esame obiettivo:

- Parametri auxologici nella norma
- Apiretico
- FR 25 apm, SpO2 97%
- EOT: MVF aspro su tutti gli ambiti, prolungamento della fase espiratoria
- Restante EO nella norma

Indagini praticate:

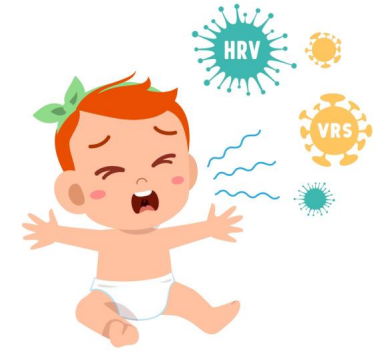
- Skin Prick Test: positivi per acari della polvere e alternaria alternata
- Emocromo: nella norma eccetto per lieve eosinofilia (500/mm³)



Il Wheezing



- ▶ Il wheezing è un suono musicale continuo, udibile all'auscultazione del torace durante la fase espiratoria, come risultato del restringimento del lume delle vie aeree intratoraciche e della limitazione al flusso espiratorio.
- ▶ Il 50% dei bambini ha avuto almeno un episodio di wheezing nei primi sei anni di vita.
- ▶ Le infezioni virali (Rhinovirus, RSV) sono solitamente causa del primo episodio di wheezing in età prescolare.
- ▶ Importante impatto economico



Brand PL et al. EUR Respir J 2008; 32: 1096 - 1110

Beigelman A et al J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:1-8

Wheezing phenotypes

Symptom-based classification

- ▶ **Episodic-viral Wheeze (EVW):** Wheezing di discreta durata associato a infezioni delle alte vie respiratorie, in assenza di sintomi tra gli episodi infettivi.
- ▶ **Multiple-trigger wheeze (MTW):** Wheezing episodico con sintomi anche tra gli episodi o durante il sonno o con triggers come l'attività fisica, il pianto o la risata.

Martinez FD et al.. N Engl J Med 1995; 332: 133-138

Time trend-based classification:

- ▶ **Early Transient wheeze:** insorgenza e risoluzione entro i 3 anni di vita
- ▶ **Persistent wheeze:** insorgenza prima dei 3 anni e persistenza dopo i 6 anni di vita
- ▶ **Late-onset wheeze:** insorgenza dopo i 3 anni di vita

Happy fat wheeze: tipico di lattanti di 4-6 mesi, spesso paffutelli , è il wheezing che si prolunga dopo un episodio infettivo, senza tuttavia ripercussioni cliniche generali (alimentazione- sonno- crescita)

Brand PL et al. EUR Respir J 2008; 32: 1096 - 1110

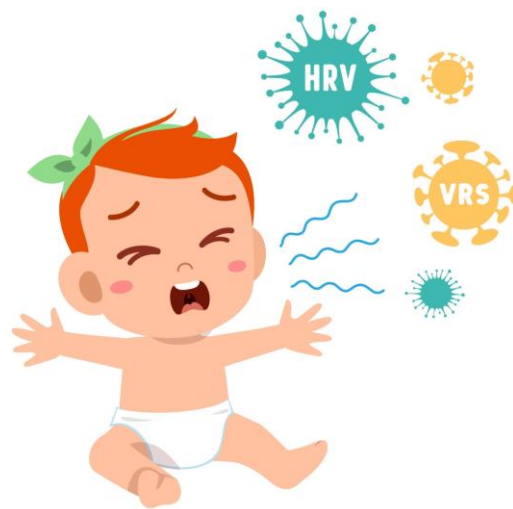
Piero,
15 mesi (13,600 kg 95° ct)

Diagnosi:

Episodic-viral Wheeze (EVW)

Terapia:

- ICS durante episodi di flogosi delle alte vie respiratorie
- In caso di tosse o ai primi segni e sintomi di broncostenosi ICS + SABA



Giorgio,
4 anni e 8 mesi
(17,000 kg 25-50° ct)

Diagnosi:

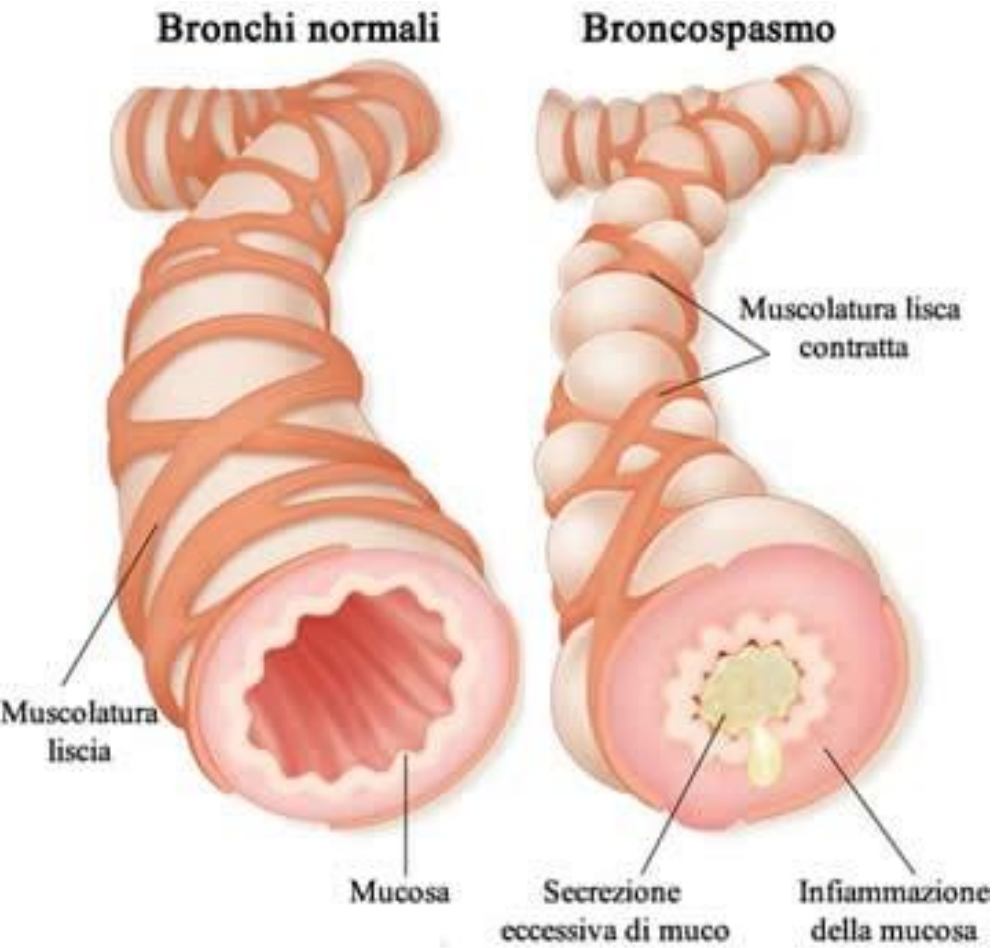
Asma allergico

Terapia:

Profilassi ambientale

ICS a basse dosi quotidianamente





- ▶ Effetto citopatico dei virus inibendo IFN e stimolando la produzione di IL17 induttore della flogosi
- ▶ Il Rhinovirus stimola la produzione di mediatori del rimodellamento delle vie aeree come VEGF ed EGFR
- ▶ CDHR3 recettore per RV più rappresentato nei soggetti atopici

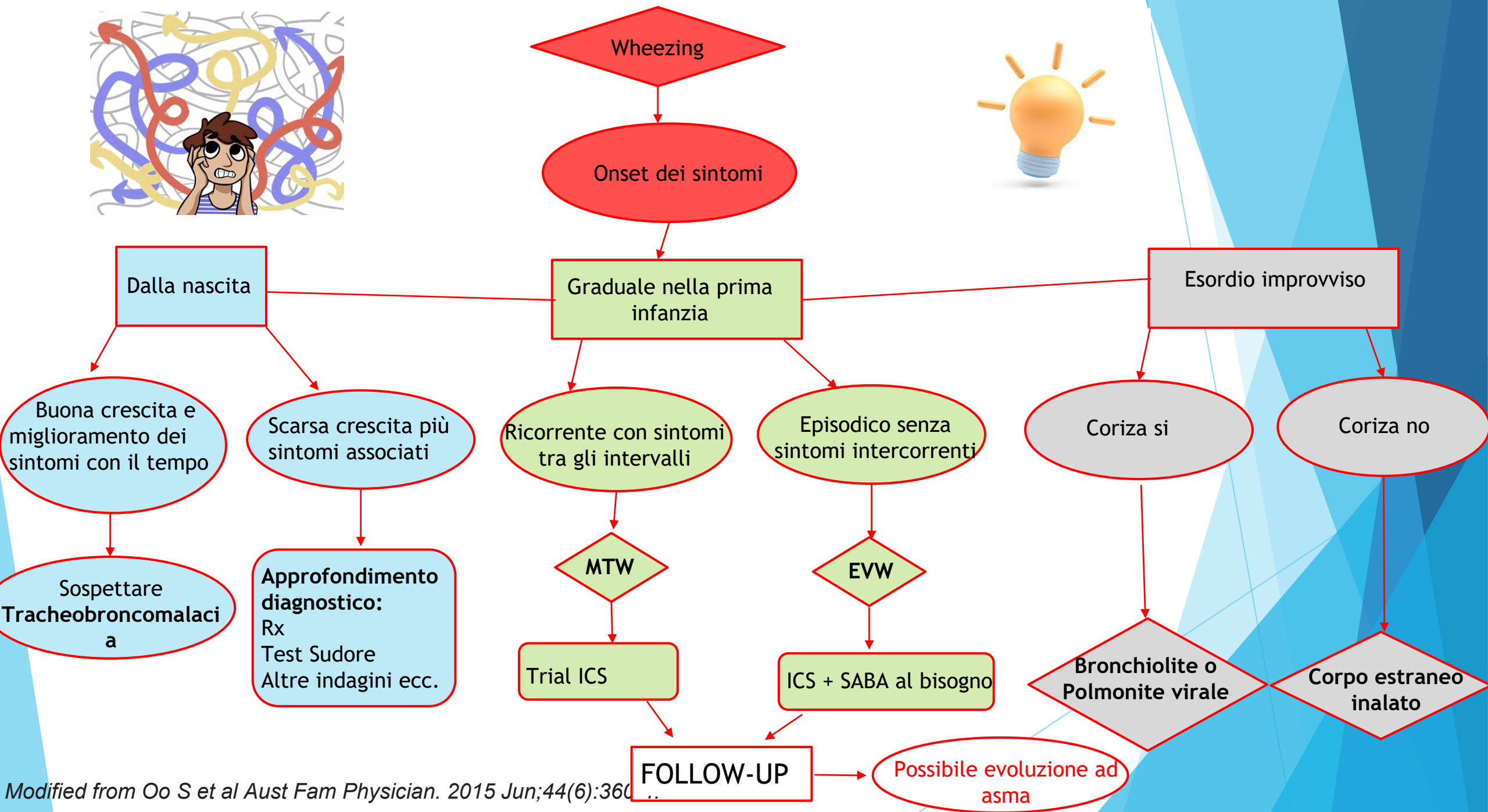
Tab. 1: Cause di wheezing in età pediatrica

Patologie acute
Asma
Bronchiolite
Laringotracheobronchiti
Infezioni atipiche (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)
Tracheite batteriche
Aspirazione di corpi estranei
Patologie croniche
Anomalie strutturali
Tracheo-broncomalacia
Compressione/Anelli vascolari
Stenosi tracheale
Cisti/Masse mediastiniche
Tumori/Linfoadenopatie
Cardiomegalia
Anomalie funzionali
Asma
Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)
Aspirazione ricorrente
Fibrosi cistica
Immunodeficienza
Discinesia ciliare primitiva
Displasia broncopolmonare
Corpo estraneo ritenuto (trachea o esofago)
Bronchiolite obliterante
Edema polmonare
Disfunzione delle corde vocali
Malattie interstiziali polmonari

Quando il wheezing non è asma



- ▶ Scarsa crescita
- ▶ Insorgenza di sintomi in epoca neonatale (specialmente se associato a scarsa crescita)
- ▶ Vomito
- ▶ Wheezing continuo
- ▶ Fallimento terapeutico (ICS, Steroidi sistemici, SABA)
- ▶ Sintomatologia non associata a infezioni delle alte vie
- ▶ Clubbing
- ▶ Ipossemia nei periodi di benessere



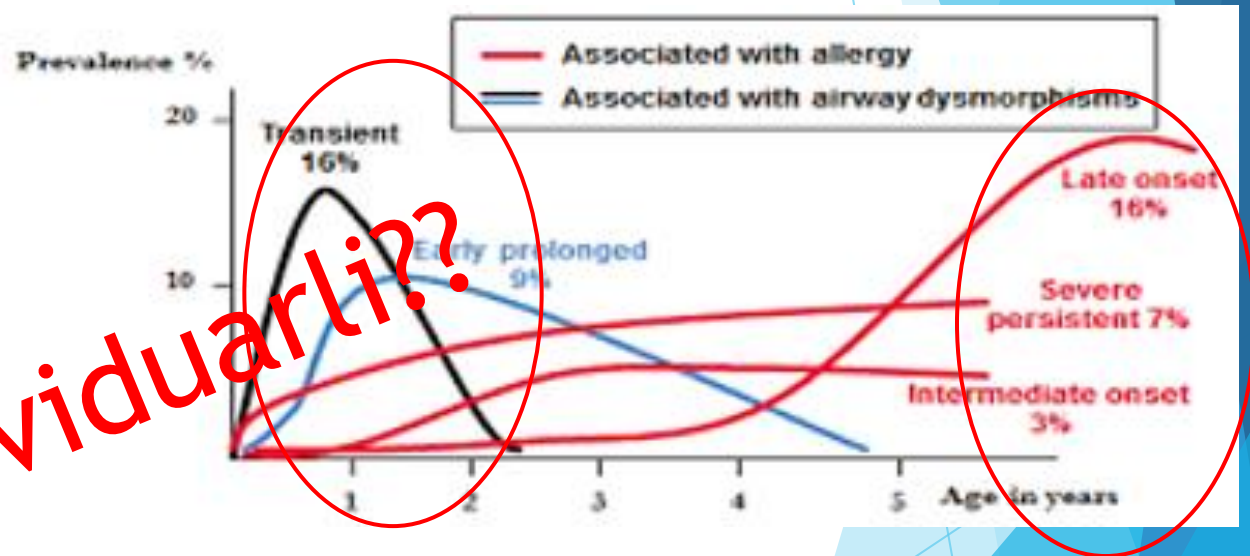
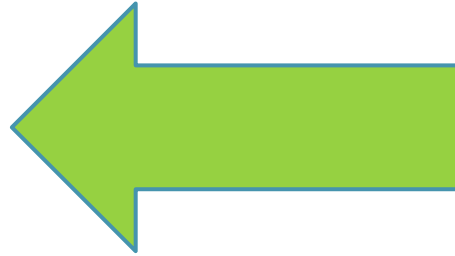
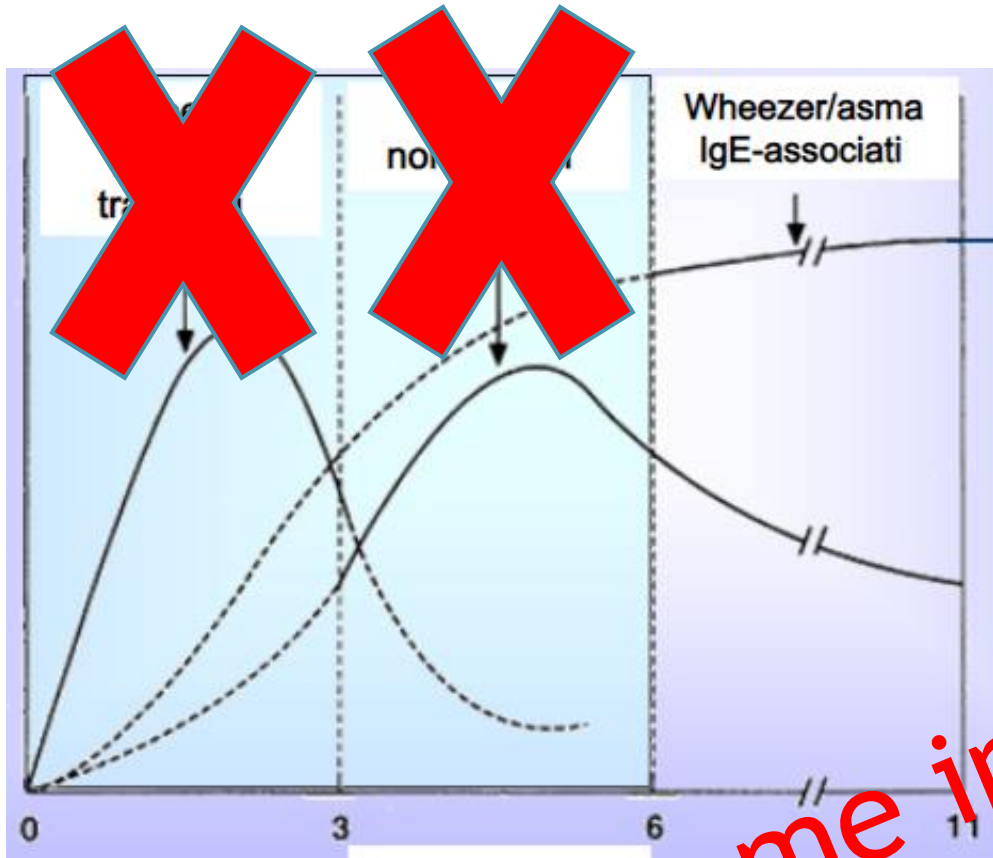
Quali gli obiettivi di una eventuale terapia?



- ▶ 1) Riduzione della frequenza degli episodi
- ▶ 2) Riduzione la gravità e la durata dell'episodio acuto
- ▶ 3) Evitare l'uso di steroidi orali di salvataggio
- ▶ 4) Riduzione del numero delle ospedalizzazioni



Papabili candidati ad un trattamento preventivo



Come individuarli??

Modified asthma predictive index (mAPI)

Children with ≥ 4 wheezing episodes/year during the first 3 years of life^a

Major criteria

Parent with asthma
Physician-diagnosed atopic dermatitis
Sensitization to ≥ 1 aeroallergen

Minor criteria

Wheezing unrelated to cold
Blood eosinophils $\geq 4\%$
Sensitization to food allergen/s

Almeno un episodio confermato dal pediatra

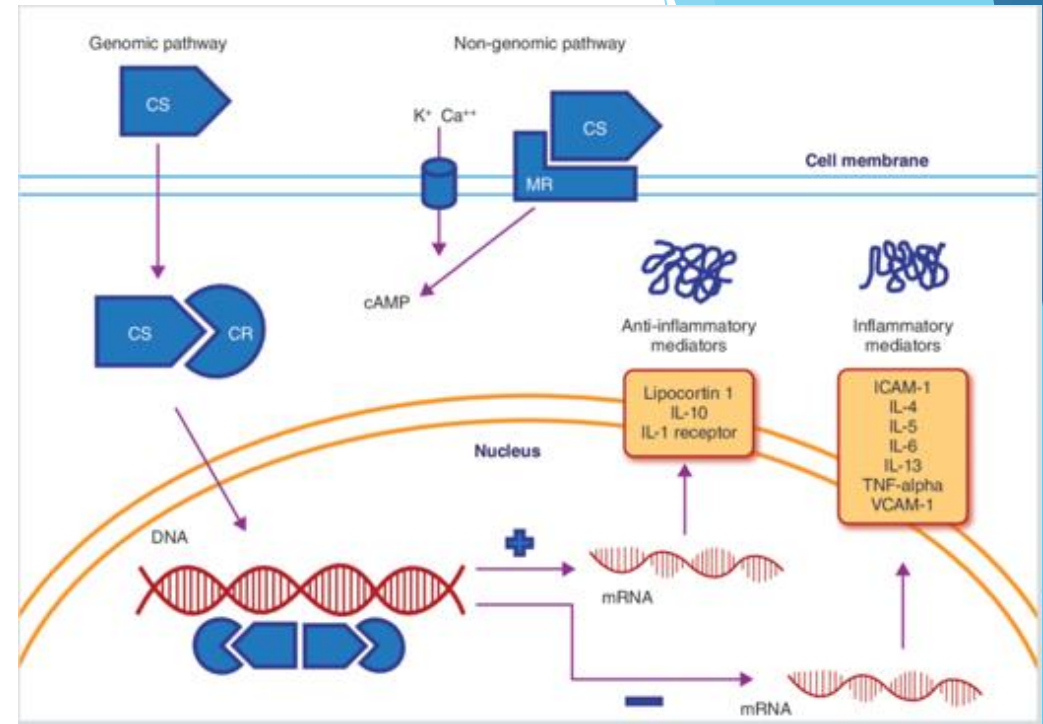
- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Skin prick test
- Emocromo

^aThe index is positive when children meet at least one major criterion or two minor criteria.

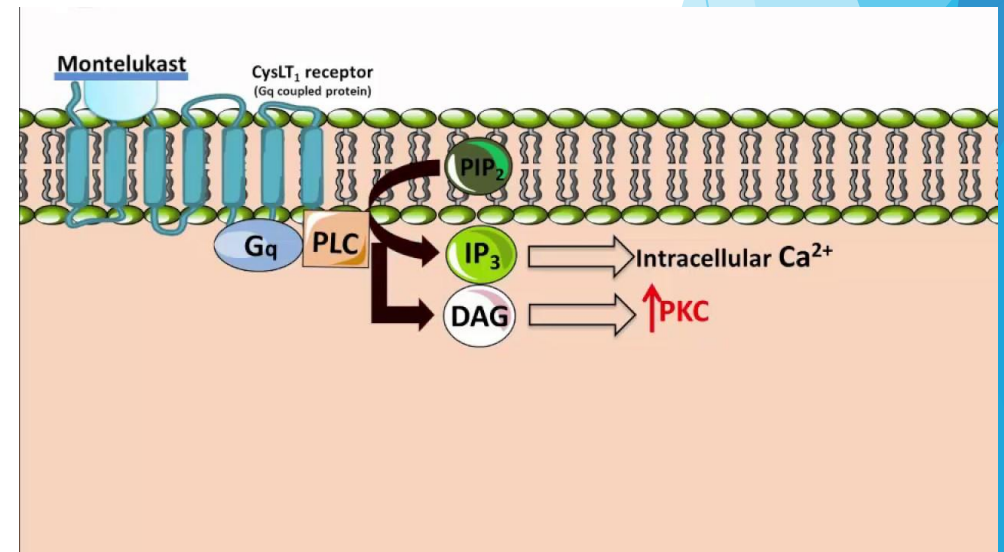
Castro-Rodríguez JA et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1403-6.

Cosa abbiamo a disposizione?

- **Cortisonici Inalatori (ICS)** come Budesonide o Fluticasone propionato: Esercitano un'azione antinfiammatoria grazie al blocco della sintesi di prostaglandine e leucotrieni.

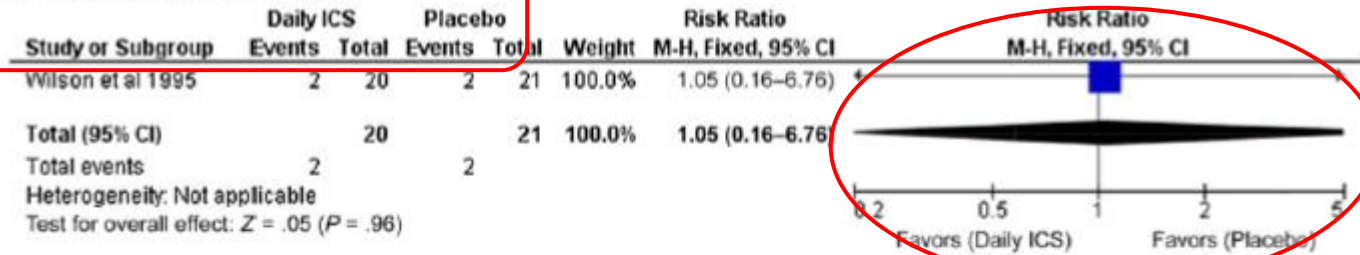


- **Inibitori dei recettori dei leucotrieni (Montelukast):** Inibiscono quindi l'azione dei leucotrieni rilasciati da mastcellule ed eosinofili diminuendo la contrazione della muscolatura, la secrezione di muco e il reclutamento degli eosinofili.

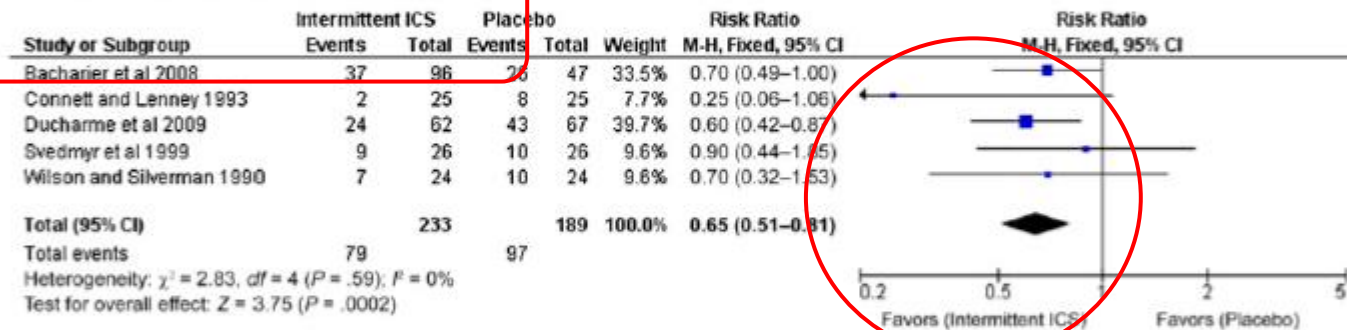


Episodic-viral-triggered wheeze

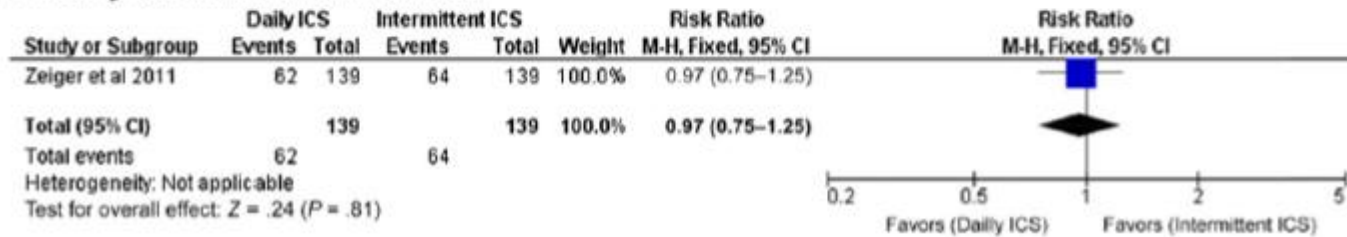
I. Daily ICS versus Placebo



II. Intermittent ICS versus Placebo



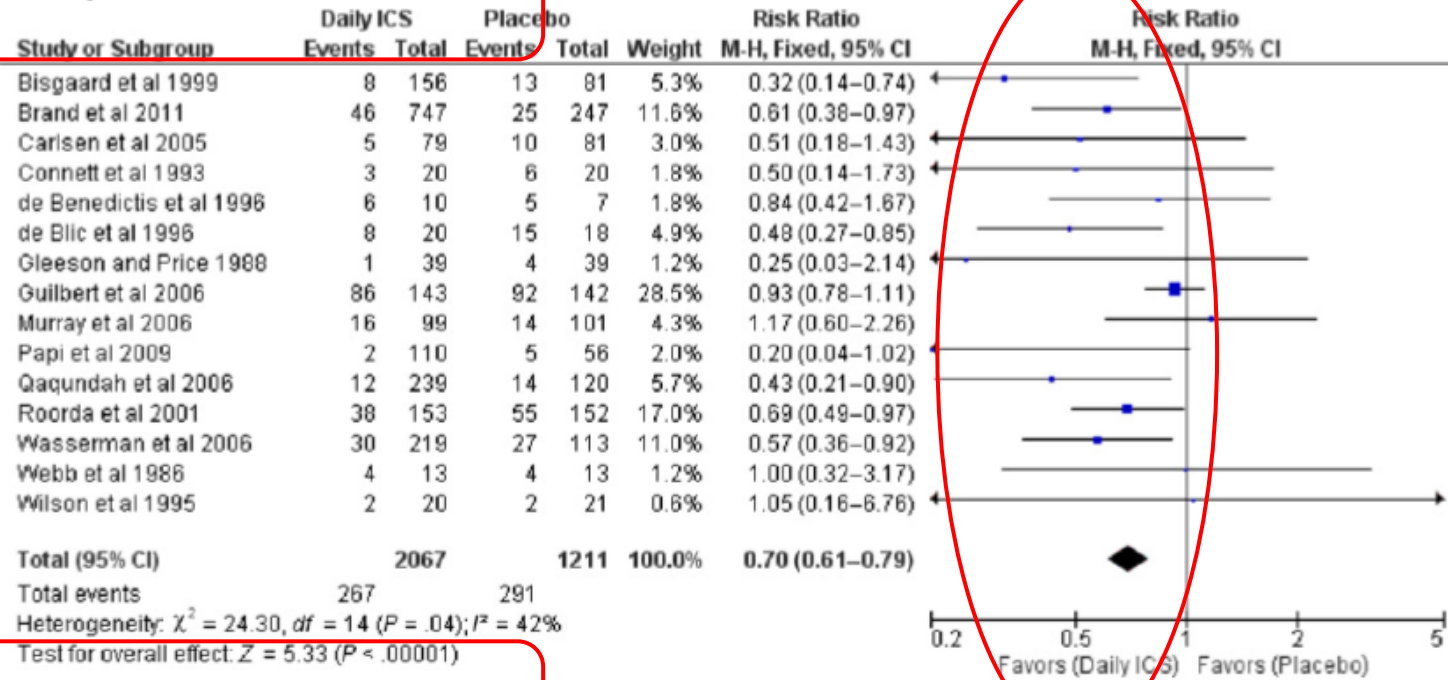
III. Daily ICS versus Intermittent ICS



or viral-triggered wheeze, we found strong evidence to support intermittent ICS for preventing exacerbations. With either

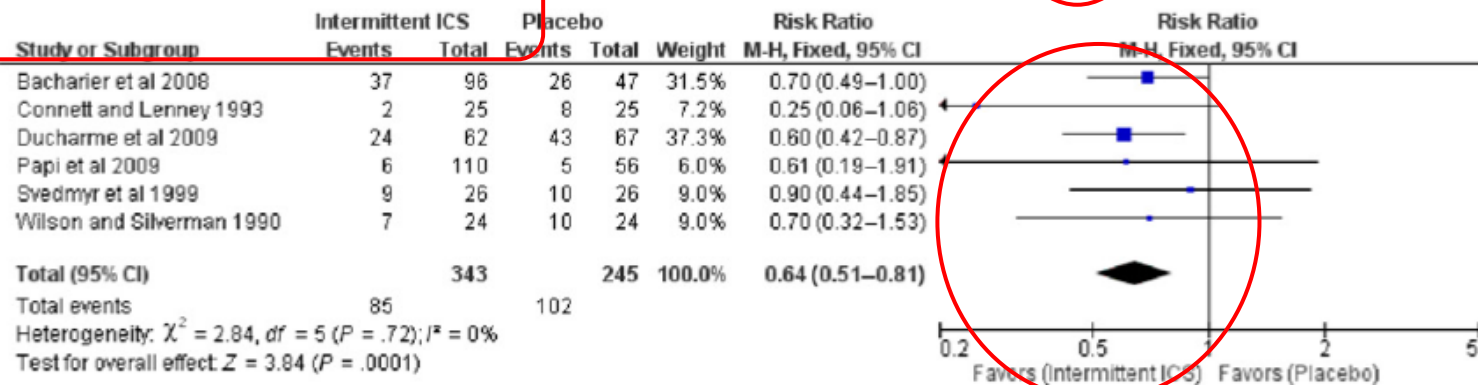
Multiple-trigger wheeze (MTW)

I. Daily ICS versus Placebo



exacerbations. Daily ICS reduced the risk of exacerbations by 30%, intermittent ICS reduced risk by 36%, and there were no significant differences when these strategies were compared directly. Given

II. Intermittent ICS versus Placebo



E il Montelukast?



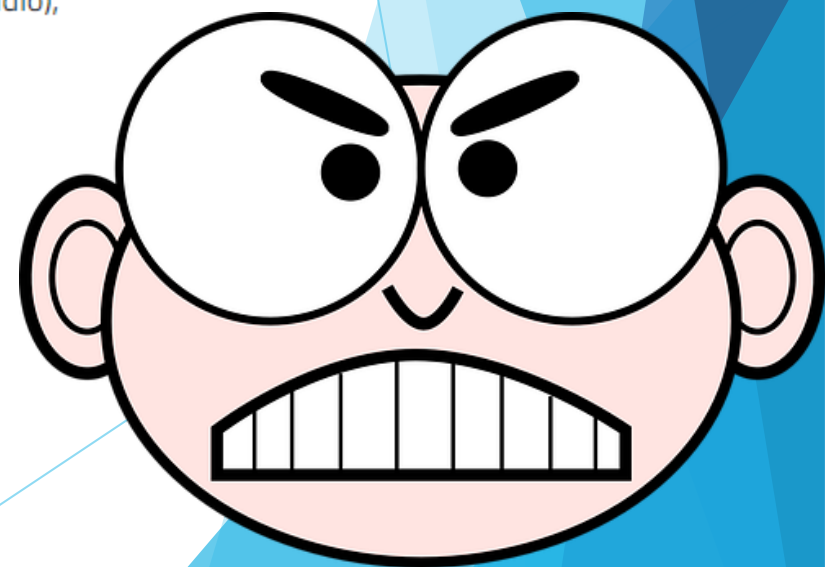
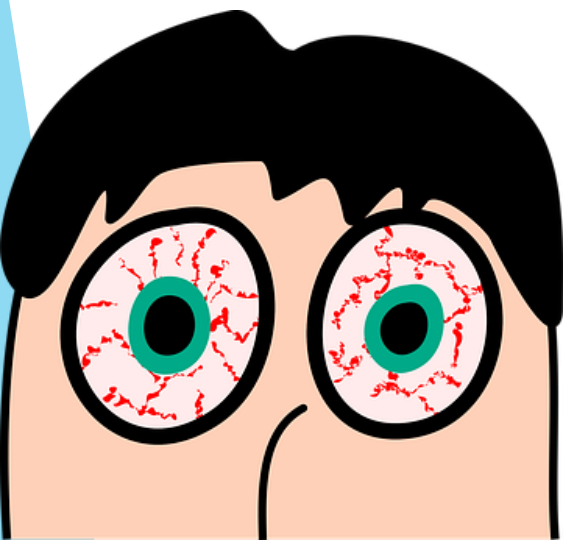
In conclusion, in preschoolers with asthma or recurrent wheezing that required controller therapy, the use of daily ICS (by pMDI or inhalation suspension by nebulizer) appears more effective than daily oral montelukast particularly for symptom control and for decreasing the number of exacerbations, including those requiring rescue oral corticosteroids, although the magnitude of benefit remains to be quantified.

Castro-Rodriguez JA et al. Pediatr Pulmonol. 2018 Dec;53(12):

In children aged 2–5 years with intermittent viral wheezing, one study found that a short course of an oral LTRA (for 7–20 days, commenced at the start of an URTI or the first sign of asthma symptoms) reduced symptoms, health care utilization and time off work for the carer.⁷⁸² In contrast another study found no significant effect with LTRA vs placebo on episode-free days (primary outcome), OCS use, health care utilization, quality of life or hospitalization in children with or without a positive Asthma Predictive Index (API). However, activity limitation and a symptom trouble score were significantly improved, particularly in children with a positive API.⁷⁸³ Parents should be counseled about the FDA warning about risk of adverse effects on sleep and behavior with montelukast.²⁴¹

Nota Informativa Importante sull'uso di medicinali a base di montelukast >

- cambiamenti nel comportamento e nell'umore, compresi alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (comprendente irritabilità, irrequietezza, tremore),
- meno frequentemente: alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria, tic, allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio), sintomi ossessivo-compulsivi e disfemia.



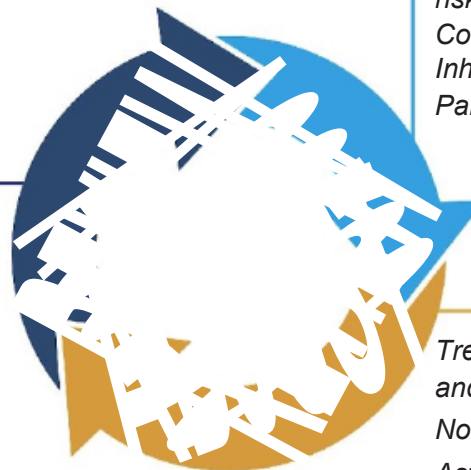
Children 5 years and younger

GINA 2022

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Parent satisfaction



Exclude alternative diagnoses
Symptom control & modifiable risk factors
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Parent preferences and goals

Treat modifiable risk factors and comorbidities
Non-pharmacological strategies
Asthma medications
Education & skills training

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual child's needs

PREFERRED CONTROLLER CHOICE

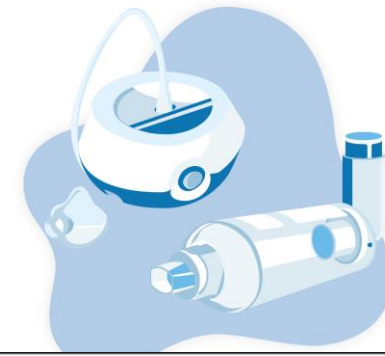
	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4
		Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS) (see table of ICS dose ranges for pre-school children)	Double 'low dose' ICS	Continue controller & refer for specialist assessment
Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)	Consider intermittent short course ICS at onset of viral illness	Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or intermittent short course of ICS at onset of respiratory illness	Low dose ICS + LTRA Consider specialist referral	Add LTRA, or increase ICS frequency, or add intermittent ICS
	As-needed short-acting beta ₂ -agonist			

RELIEVER

CONSIDER THIS STEP FOR CHILDREN WITH:

Infrequent viral wheezing and no or few interval symptoms	Symptom pattern not consistent with asthma but wheezing episodes requiring SABA occur frequently, e.g. ≥3 per year. Give diagnostic trial for 3 months. Consider specialist referral. Symptom pattern consistent with asthma, and asthma symptoms not well-controlled or ≥3 exacerbations per year.	Asthma diagnosis, and asthma not well-controlled on low dose ICS Before stepping up, check for alternative diagnosis, check inhaler skills, review adherence and exposures	Asthma not well-controlled on double ICS
---	---	---	--

Cortisonici Inalatori (ICS)



Trattamento in bambini di età ≤ 5 anni Basse dosi di CSI



Steroidi per via inalatoria	Dose bassa giornaliera (mcg)
Beclometasone (spray, particelle standard, HFA)	100
Budesonide (nebulizzazione)	500 (età ≥ 1 anno)
Fluticasone propionato (spray, particelle standard, HFA)	50 (età ≥ 4 anni)
Fluticasone furoato (spray)	Non sufficientemente studiato ≤ 5 anni
Mometasone furoato/Ciclesonide	Non sufficientemente studiati ≤ 5 anni

ICS: effetti a lungo termine ?



Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma

[Anuradha KWDA](#),^{1,2} [Prematilake GLDC](#),³ [Batuwita BAUI](#),⁴ [Kannangoda KASR](#),⁵ [Hewagamage US](#),⁶ [Wijeratne S](#),⁷ [Lankatilake Kantha](#),⁸ and [de Silva KSH](#)⁹

- ▶ Gli ICS possono causare soppressione cortico-surrenalica quando somministrati ad alte dosi (> 400 µg/die) e per un lungo periodo
- ▶ Un effetto significativo sulla crescita non è stato dimostrato da questo studio
- ▶ Stretto follow-up della crescita staturo-ponderale in pazienti trattati quotidianamente e/o intermittenemente con ICS



Quali gli obiettivi di una eventuale terapia?

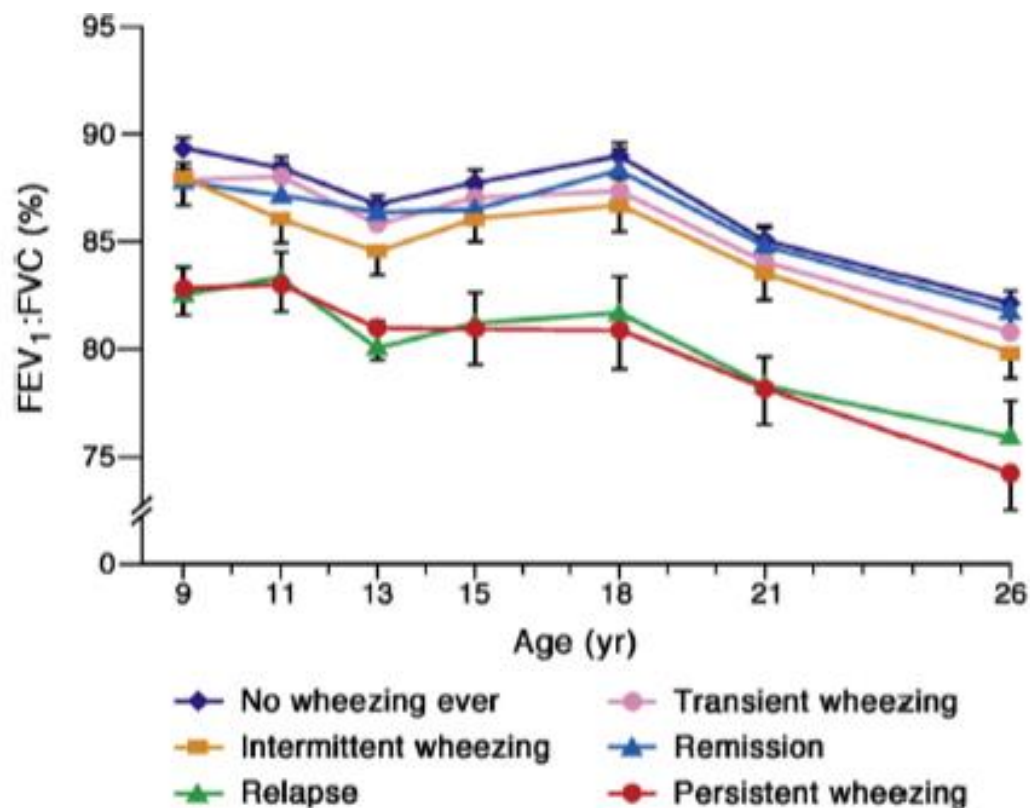


- ▶ 1) Riduzione della frequenza degli episodi ✓
- ▶ 2) Riduzione la gravità e la durata dell'episodio acuto ✓
- ▶ 3) Evitare l'uso di steroidi orali di salvataggio ✓
- ▶ 4) Riduzione del numero delle ospedalizzazioni ✓
- ▶ 5) Ridurre la probabilità di wheezing/asma in età adulta



ease. Treatment, although effectively controlling symptoms and improving lung function while taken, appears not to change the natural course of the disease.

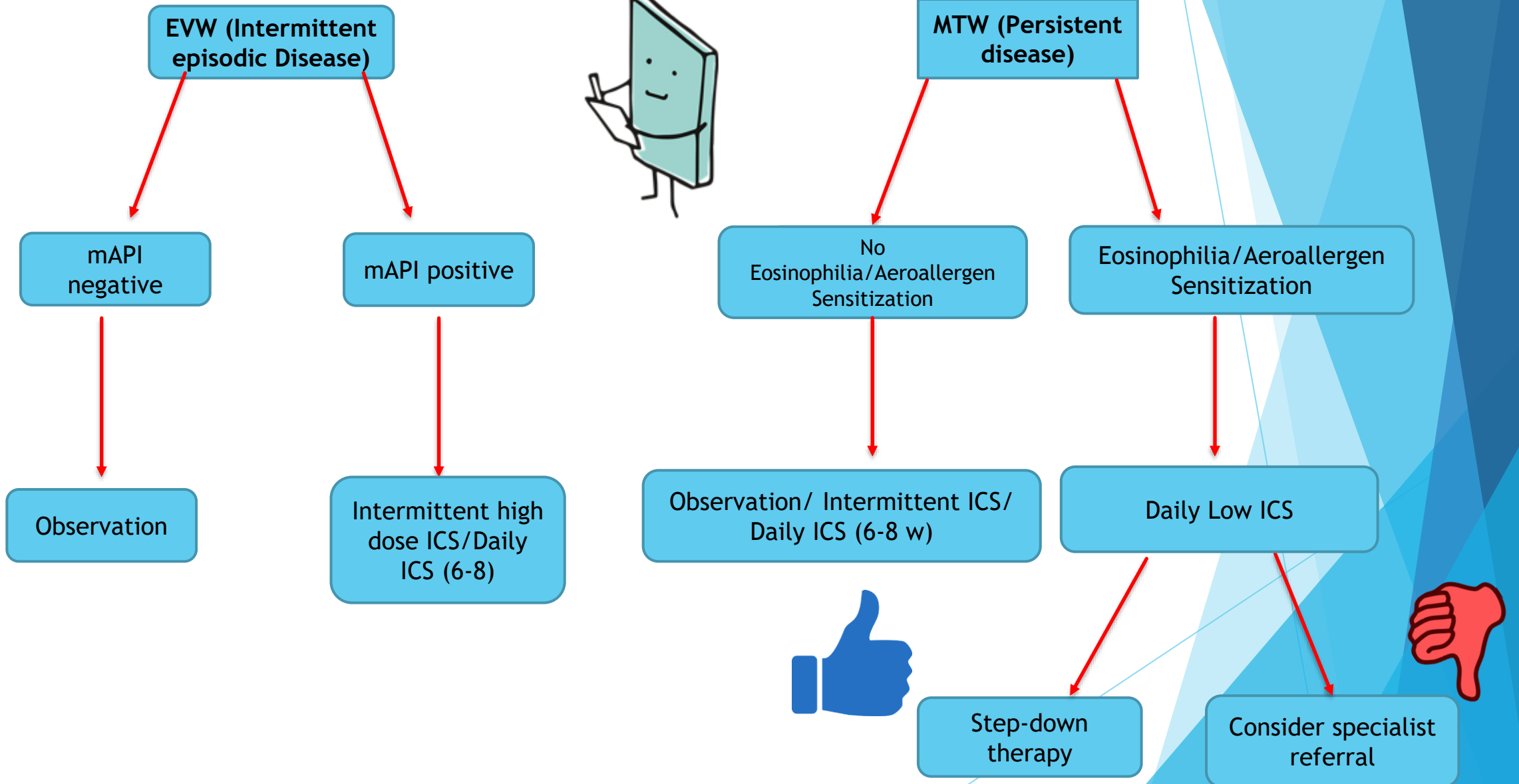
Malcolm R. S. *Allergy Clin Immunol* 2015;136:829-36.









- ▶ Forte atopia
- ▶ Sensibilizzazione precoce
- ▶ Sintomi gravi e frequenti

There is consensus among longitudinal studies that wheezing that begins in early life and continues into the school years generally persists into adulthood.⁵² As noted 20 years ago, more

Protocollo rapido gestione Wheezing



Cosa dire ai genitori?

- ▶ Limitare il più possibile l'uso di antibiotici 
- ▶ Riduzione dei fattori favorenti (fumo, inquinamento ambientale) 
- ▶ Non somministrare steroidi orali a domicilio se non su indicazione del pediatra 
- ▶ Non recarsi al Pronto soccorso ai primi sintomi 
- ▶ Corretta igiene delle mani 
- ▶ Corretto uso dei dispositivi per terapia 



Take-home presents

- ▶ Nella maggior parte dei casi, il wheezing in età prescolare è di origine virale e non evolve in asma.
- ▶ Anamnesi ed esame obiettivo sono dirimenti per la decisione di intraprendere una terapia preventiva
- ▶ Resta comunque di particolare importanza in questa fascia d'età considerare e escludere cause alternative di wheezing.
- ▶ ICS raccomandati ad alte dosi in fase acuta o quotidianamente a basse dosi ma solo per brevi trial



THANK YOU
FOR YOUR
ATTENTION

