

Valutazione ed esiti nel bambino piccolo con tosse cronica*

Julie M. Marchant, MBBS; I. Brent Masters, FRACP; Simone M. Taylor, BN;
Nancy C. Cox, BSc; Greg J. Seymour, PhD; Anne B. Chang, PhD

Obiettivo: Valutare l'uso di un approccio algoritmico alla tosse cronica basato su adulti in una coorte di bambini con una storia di tosse > 3 settimane e descrivere l'eziologia della tosse cronica in questa coorte.

Metodi: Studio di coorte prospettico di bambini che sono stati inviati ad un ospedale terziario con una storia di tosse > 3 settimane tra il giugno 2002 ed il giugno 2004. Tutti i bambini inclusi hanno seguito uno schema di accertamenti (inclusa la broncoscopia flessibile e la valutazione della citologia delle vie aeree tramite BAL) sino a quando è stata fatta una diagnosi e/o la loro tosse si è risolta.

Risultati: Nella nostra coorte di 108 bambini in età pre-scolare (età media 2,6 anni), la maggioranza avevano tosse produttiva (n = 96; 89%), ed i campioni del liquido del BAL ottenuti durante broncoscopia hanno determinato una diagnosi nel 45,4% (n = 49). La più frequente diagnosi finale è stata bronchite batterica protratta (n = 43; 39,8%). Questi pazienti avevano livelli di neutrofili nei campioni di BAL che erano significativamente più alti rispetto a quelli degli altri gruppi diagnostici (p < 0,001). Asma., malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e tosse da sindrome delle vie aeree superiori (UACS), che sono le cause più comuni di tosse negli adulti, sono state riscontrate in < 10% della coorte (n = 10).

Conclusioni: Lo schema anatomico basato sugli adulti, che comprende prima di tutto gli accertamenti ed il trattamento di pazienti con asma, GERD e UACS, è ampiamente inadeguato per l'uso nella gestione della tosse cronica nei bambini della prima infanzia poiché le più comuni eziologie della tosse cronica nei bambini sono differenti da quelle negli adulti.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 2:28-37)

Parole chiave: infiammazione delle vie aeree; BAL; bronchiti; tosse cronica; bambini; eziologia; accertamenti; gestione

Abbreviazioni: CXR = radiografia del torace; GER = reflusso gastroesofageo; GERD = malattia da reflusso gastroesofageo; HRCT = Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione; IQR = gamma di variazione dell'interquartile; NR = risoluzione naturale; PBB = bronchite batterica protratta; UACS = tosse da sindrome delle vie aeree superiori

La tosse è una delle ragioni più frequenti per la quale le persone consultano il loro medico.¹ Nella popolazione pediatrica causa un'importante preoccupazione per i genitori.² I dati di prevalenza

hanno suggerito che il 35% dei bambini in età pre-scolare riportano la tosse in qualsiasi mese.³ Uno studio multicentrico di bambini tra i 7 e gli 11 anni di età ha riscontrato che il 9% di questi riportavano tosse cronica.⁴ Nonostante questo, vi sono pochi studi che definiscono le cause dei sintomi che si pre-

*Dal Dipartimento di Medicina Respiratoria (Drs. Marchant, Masters, Chang e Ms Taylor), Royal Children's Hospital, Brisbane, QLD, Australia; Dipartimento di Citologia (Mr. Cox), Royal Brisbane Hospital, Brisbane, QLD, Australia; e Dipartimento di Odontoiatria (Dr. Seymour), Università di Queensland, Brisbane, QLD, Australia.

Gli autori non hanno noti conflitti di interesse da rivelare.

Il Dott. Marchant è sostenuto dalla Fondazione del Royal Children Hospital, Brisbane. Il Dr. Chang è finanziato dal Practitioner Fellowship del National Health and Medical Research Council, Australia.

Manoscritto ricevuto il 4 luglio 2005; revisione accettata il 16 gennaio 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Julie Marchant, Department of Respiratory Medicine, Royal Children's Hospital, Herston 4029, QLD, Australia; e-mail: Julie_Marchant@health.qld.gov.au

(CHEST 2006; 129:1132-1141)

sentano più frequentemente nella popolazione pediatrica e quelli che sono disponibili presentano eziologie contrastanti.^{5,6} Holinger⁵ e Callahan⁷ hanno entrambi riscontrato che l'asma è la diagnosi più frequente nei bambini con tosse cronica, mentre uno studio più recente di Thomson e coll.⁶ ha riscontrato che nessuno dei bambini nella loro coorte aveva l'asma come unica eziologia della tosse. Inoltre, studi che hanno incluso la citologia delle vie aeree⁸⁻¹⁰ hanno trovato che l'eosinofilia suggestiva di asma o bronchite eosinofila è rara in bambini con la tosse cronica.

Un approccio algoritmico, basato su studi eziologici di tosse cronica negli adulti, si è dimostrato altamente efficace e facilita la diagnosi di tosse in circa il 99% dei casi.¹¹ Alcuni altri studi^{12,13}, tuttavia, non sono stati in grado di raggiungere questa percentuale molto elevata. Non ci sono studi che abbiano usato questo approccio nei bambini e questa è uno delle mancanze attuali nella letteratura pediatrica. Le linee guida¹⁴ del 1998 dell'American College of Chest Physicians affermavano che "l'approccio alla gestione della tosse cronica nei bambini è simile all'approccio negli adulti". Mentre questo può sembrare ragionevole, c'è un significativo corpo di evidenza che ha anche dimostrato come i bambini siano differenti dagli adulti.¹⁵ Il confronto dei processi della malattia respiratoria che colpisce la popolazione pediatrica e non quella adulta, come ad esempio la bronchiolite, ed allo stesso modo gli adulti ma non i bambini, come ad esempio la BPCO, sottolinea le differenze che possono essere considerate nel trattamento dei pazienti pediatrici. Il processo di maturazione fisiologico del riflesso della tosse e di altri aspetti della fisiologia respiratoria (ad esempio la frequenza respiratoria) e di quella non-respiratoria (ad esempio la maturazione del sistema immunitario) sono delle possibili spiegazioni di questo.^{15,16}

Gli scopi di questo studio sui bambini che erano stati inviati per tosse cronica della durata > 3 settimane erano: (1) valutare l'uso di un approccio algoritmico basato sugli adulti nella gestione dei bambini e (2) descrivere l'eziologia della tosse cronica nella nostra coorte di bambini. Noi abbiamo ipotizzato che le comuni eziologie di tosse cronica pediatrica fossero differenti rispetto alla tosse cronica negli adulti e che, quindi, i protocolli basati sugli adulti non fossero utilizzabili per i bambini.

MATERIALI E METODI

Soggetti

È stato invitato a partecipare allo studio qualsiasi bambino (età < 18 anni) con tosse cronica di eziologia sconosciuta che fosse stato inviato per una visita ambulatoriale pediatrica respiratoria al nostro ospedale universitario tra il giugno 2002 ed il giu-

gno 2004. La tosse cronica è stata definita come una tosse di durata > 3 settimane.^{11,14} I bambini erano sottoposti ad una visita iniziale, che includeva una dettagliata anamnesi ed un esame fisico secondo uno schema standardizzato di raccolta dati. La storia includeva la durata e le caratteristiche della tosse, la storia familiare di atopia ed asma, la storia di dispnea o sibili, allergie, sinusiti, infezioni del tratto respiratorio ed esposizione al fumo. L'esame obiettivo includeva la visita completa di orecchio, naso, gola, dell'apparato respiratorio e cardiovascolare, considerando in particolare l'ippocratismo digitale, le deformità del torace, le anomalie cardiache o le anomalie all'auscultazione. I criteri di esclusione erano gli infanti nati prematuramente (cioè < 37 settimane di gestazione), i bambini con malattie polmonari note od altre gravi malattie concomitanti, come ad esempio gravi ritardi neuro-comportamentali o anomalie cardiache. Il gruppo di controllo reclutato era costituito da bambini che avevano eseguito una broncoscopia (per la valutazione dello stridore) senza storia di tosse cronica e nessuna infezione acuta respiratoria nelle precedenti 4 settimane. Il consenso informato era stato ottenuto e lo studio era stato approvato dal comitato etico del nostro istituto.

Protocollo di studio

Il protocollo di studio usato era basato su un algoritmo per adulti con la tosse cronica che era stato modificato per i bambini (Figura 1).^{11,14} La principale modifica era l'ordine di valutazione dei test diagnostici, visto che la broncoscopia ed il BAL erano eseguiti significativamente prima rispetto al protocollo degli adulti. Noi abbiamo scelto di eseguire la broncoscopia in tutti i pazienti nei quali la tosse era persistente dopo l'esecuzione dei primi accertamenti, per ottenere dei campioni di liquido del BAL per la citologia, la microbiologia e la valutazione dei marker infiammatori per comprendere meglio le condizioni eziologiche associate con la tosse cronica nei bambini. Noi abbiamo inoltre deciso di eseguire importanti accertamenti pediatrici, come ad esempio il test del sudore, all'inizio del protocollo diagnostico. I bambini seguivano lo schema (Figura 1) sino a quando era completata la diagnosi e/o risolta la loro tosse. Se gli accertamenti non conducevano ad una diagnosi, veniva provato un periodo definito di prova (da 2 a 4 settimane) di trattamento farmacologico (basato sui risultati dell'anamnesi e dell'esame obiettivo). I bambini erano seguiti ed i dati del diario della tosse erano registrati sino alla risoluzione della tosse, sino ad un massimo di 12 mesi dopo l'arruolamento nello studio.¹⁷

Tecniche cliniche e di laboratorio

Sputo indotto (per bambini > 6 anni di età): La tecnica prevedeva l'inalazione progressiva di una soluzione fisiologica ipertonica al 4,5% tramite un nebulizzatore ultrasonico, come descritto precedentemente.¹⁸ Il campione iniziale di sputo era utilizzato per la valutazione microbiologica; il resto del campione era raggruppato per la conta cellulare totale e per la conta cellulare differenziale, come descritto altrove.¹⁹

Broncoscopia flessibile: La broncoscopia flessibile (Olympus; Tokio, Giappone) è stata eseguita sotto anestesia generale, come precedentemente descritto.²⁰ Il campione del liquido di BAL è stato ottenuto secondo le linee guida della European Respiratory Society. Una normale soluzione fisiologica sterile in tre aliquote di 1 mL/kg (massimo 20 mL) è stata istillata nell'area più colpita (identificata radiologicamente e/o broncoscopicamente) o nel lobo medio di destra nei pazienti con una malattia diffusa (o nel lobo inferiore di destra nel caso fosse impossibile raggiungere il lobo medio destro) ed era aspirata in un contenitore per muco. La prima aliquota era poi usata per l'esame microbiologico. La

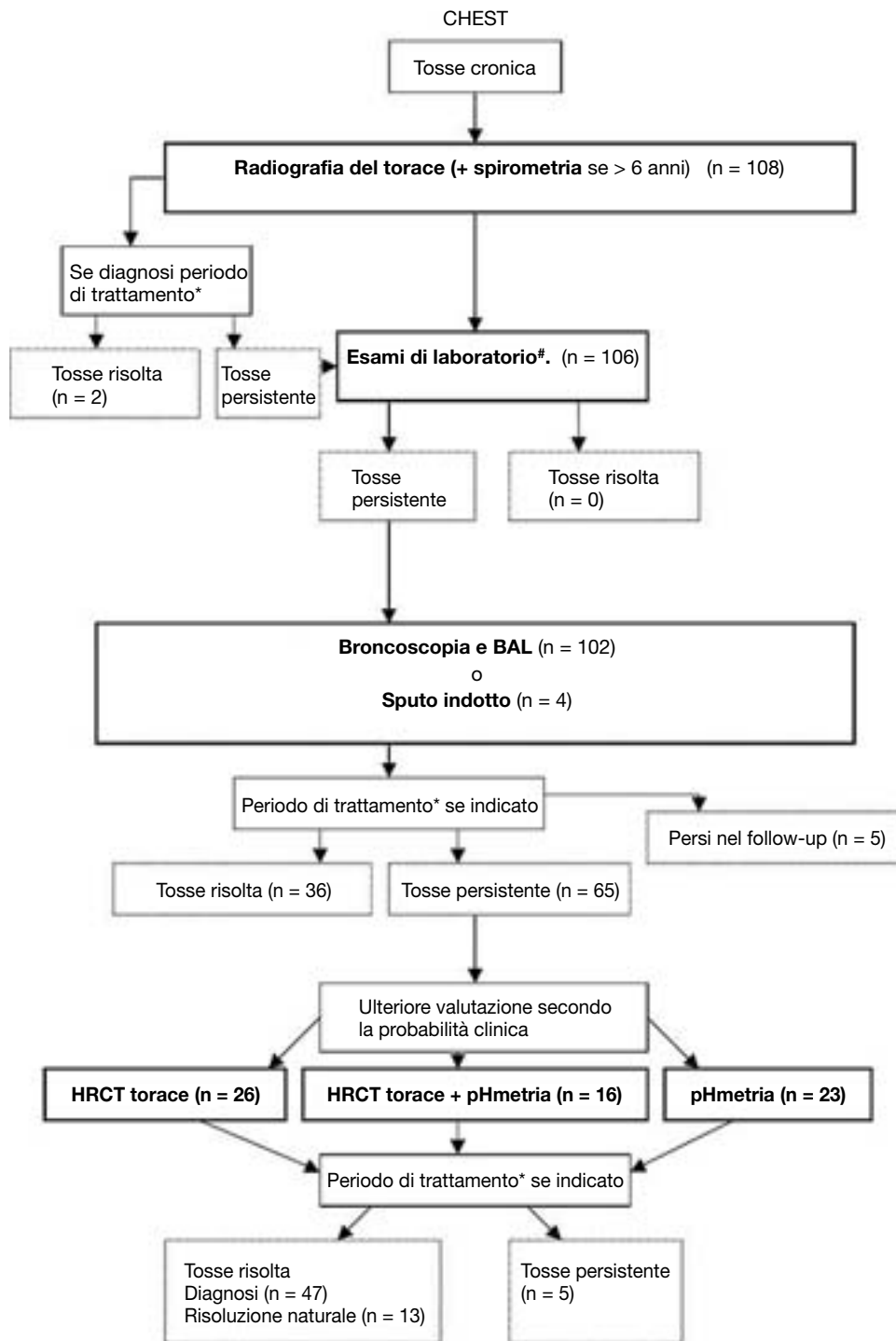


FIGURA 1. Protocollo di studio per bambini con tosse cronica (3 settimane), Royal Children's Hospital, Brisbane, Australia. * = periodo di trattamento di 2 settimane; se non vi è un miglioramento, ulteriore valutazione. # = esami di laboratorio, incluso il test del sudore, il test per le mutazioni genetiche della fibrosi cistica (le otto più comuni mutazioni nella popolazione australiana), anticorpi totali sierici per *M pneumoniae* e sierologia IgA *B pertussis*, Ig (IgG, IgM e IgA) e sottoclassi totali IgE e IgG.

seconda e la terza aliquota erano messe assieme per la citologia e l'indice dei macrofagi carichi di lipidi.²¹ Le informazioni registrate riguardavano anche il raccolto con il BAL, le caratteristiche macroscopiche e le anomalie anatomiche.

Misure su BAL: Le colture aerobiche dei batteri erano ottenute su BAL seminato (10 e 100 µL) su piastre di agar con san-

gue e cioccolato per la crescita dei batteri aerobi. Le piastre erano incubate a 35°C per 48 ore e gli isolati erano contati e identificati. Una coltura batterica positiva era definita come la crescita di una singola specie batterica $\geq 10^5$ ufc/mL.²² Le indagini virologiche erano anch'esse eseguite sul liquido del BAL; gli antigeni in immunofluorescenza diretta sono stati eseguiti per

evidenziare il virus respiratorio sinciziale, gli adenovirus, i virus parainfluenzali 1, 2 e 3 e i virus dell'influenza A e B. Se i risultati del test di immunofluorescenza diretta erano negativi, i test di reazione della catena polimerasica sono stati eseguiti per tutti i virus precedentemente elencati. Una conta cellulare era eseguita nella sospensione cellulare, i vetrini dopo centrifugazione erano preparati e colorati (DiffQuick; Lab Aids; Narrabeen, NSW, Australia) per i profili cellulari differenziali (minimo di 400 cellule contate). Tutti gli esami cellulari erano eseguiti da citologi che erano in cieco con la storia medica dei bambini.

Diario della tosse: Un diario della tosse usando la categoria descrittiva verbale con un punteggio della tosse diurno e notturno è stato usato in questo studio sino alla risoluzione della tosse. Questo diario della tosse è stato precedentemente validato come quello che meglio correlava con una misura obiettiva (il metro della tosse).¹⁷ Questo comprendeva il punteggio della tosse per ogni giorno come segue: 0, assenza di tosse; 1, tosse per uno o due brevi periodi soltanto; 2, tosse per più di due brevi periodi; 3, tosse frequente ma che non interferisce con la scuola o con le altre attività; 4, tosse frequente che interferisce con la scuola o con le altre attività; e 5, tosse grave che non consente di eseguire la maggior parte delle attività. Una scala analogica visiva da 0 a 10 è stata usata per l'indice di giudizio da parte dei genitori sulla gravità della tosse al momento dell'arruolamento nello studio. La qualità della tosse è stata anche documentata sia dal medico che dai genitori come "umida" o "secca".²³ Poiché i bambini nella prima infanzia con secrezioni nelle vie aeree non espettorano anche in presenza di malattie polmonari suppurative, è stato utilizzato il termine tosse umida, che indica una tosse produttiva.^{24,25} Negli adulti che sono in grado di espettorare, la tosse umida è generalmente un sinonimo di tosse produttiva.

HRCT e pHmetria: Gli esami aggiuntivi di TAC ad alta risoluzione (HRCT) del torace e della pH-metria ambulatoriale delle 24 ore sono state intraprese se gli accertamenti iniziali non hanno condotto ad una diagnosi ed il soggetto stava ancora tossendo. Essi erano prescritti dal medico che si prendeva cura del bambino, vista la natura semi-invasiva di questi accertamenti ed i potenziali effetti dannosi, in particolare l'esposizione radioattiva.²⁶ Una HRCT del torace era eseguita per chiarire o eliminare malattie come le bronchiectasie o le malattie interstiziali polmonari.²⁶

Definizione delle categorie diagnostiche

Le categorie diagnostiche erano ottenute usando delle definizioni standard *a priori*, che includevano i risultati degli accertamenti e la risposta alla terapia. La risposta alla terapia era definita come un miglioramento > 75% secondo i dati del diario della tosse o la totale risoluzione della tosse.¹⁷ Le definizioni *a priori* elencate erano le seguenti:

1. Bronchite batterica protratta (PBB) certa: storia di tosse umida, coltura positiva sul liquido del BAL e risposta al trattamento antibiotico (amoxicillina/acido clavulanico in sospensione, 400 mg/5 mL, al dosaggio previsto di 22,5 mg/kg due volte al giorno) con risoluzione della tosse entro 2 settimane.
2. Probabile PBB: storia di tosse cronica umida e coltura positiva su BAL o immediata risposta alla terapia antibiotica con risoluzione della tosse entro 2 settimane. Nella maggior parte dei casi di probabile PBB, la coltura del BAL raggiungeva solamente 10³ o 10⁴ ufc/ml o i soggetti richiedevano una più lunga durata del trattamento antibiotico per ottenere la risoluzione della tosse.
3. Risoluzione naturale (NR): risoluzione spontanea della tosse senza terapia oppure, se venivano provate le terapie

erano, non c'era relazione temporale (2 settimane) con la risoluzione della tosse.

4. Condizioni simili all'asma: sibili episodici e tosse con limitazione delle vie aeree variabile dimostrata con responsiveness al broncodilatatore e/o risposta a steroidi inalatori a bassa dose con risoluzione della tosse entro le prime due settimane di trattamento.²⁷
5. Bronchiectasie: storia di tosse cronica e presenza radiologica di bronchiectasie nella HRCT del torace.²⁶
6. Aspirazione primaria: bambini con tosse ricorrente con la nutrizione e variazioni irregolari sulla radiografia del torace (CXR).²⁸ La diagnosi è stata fatta con la risoluzione della tosse dopo la sospensione di fluidi orali, combinata con accertamenti a sostegno, incluso il pasto baritato modificato e le variazioni scannerizzate della HRCT.
7. Reflusso gastroesofageo (GER): indice di reflusso (cioè la percentuale del tempo passato con un pH < 4) ≥ 4% sulla pH-metria o il campione di biopsia esofagea che mostrava una esofagite da reflusso; inoltre, il trattamento con terapia medica standard determinava la risoluzione della tosse.²⁹
8. Malattie eosinofile: incluse le bronchiti eosinofile o la sindrome ipereosinofila. La bronchite eosinofila è definita con una conta eosinofila > 1% nella conta cellulare differenziale sul liquido del BAL oppure > 2,5 % nella conta differenziale cellulare sui campioni di sputo indotto.²⁷
9. Tosse da sindrome delle vie aeree superiori (UACS): storia suggestiva con la diagnosi e la risposta ad una terapia specifica intranasale entro 2 settimane.
10. *Infezioni da Bordetella pertussis e Mycoplasma pneumoniae*: la diagnosi è eseguita se vi è evidenza sierologia dell'infezione (IgA positive per B pertussis, aumento del titolo anticorpale totale per M pneumoniae) ed evidenza di questi organismi nel BAL usando una reazione della catena polimerasica.

Le rimanenti diagnosi erano tutte fatte con la pratica clinica standard. Le diagnosi erano fatte in accordo con le citate categorie diagnostiche ed i pazienti erano trattati di conseguenza. Il risultato diagnostico primario era definito come diagnosi (e successivo trattamento) che determinava la risoluzione della tosse. Le diagnosi secondarie erano descritte come quelle fatte durante lo schema di accertamenti con i quali (1) il trattamento non determinava la risoluzione od il miglioramento della tosse oppure (2) nessun trattamento veniva somministrato per la diagnosi e la tosse si risolveva con un altro trattamento o spontaneamente.

Analisi statistica

I bambini erano classificati in gruppi diagnostici. I pazienti con una PBB definita e probabile sono stati statisticamente analizzati come un unico gruppo per le loro similitudini cliniche (e sono chiamati il gruppo PBB). Per l'analisi statistica dei dati sul liquido del BAL, i pazienti saranno considerati rientrare in uno dei seguenti gruppi diagnostici principali: gruppo PBB; gruppo NR o "altro" gruppo diagnostico (in riferimento a tutti gli altri gruppi diagnostici). Il test χ^2 è stato usato per confrontare variabili di categoria tra gruppi. I dati del liquido del BAL non erano normalmente distribuiti e così sono state usate analisi non parametriche (test di Mann-Whitney per i confronti tra i due gruppi; test di Kruskal-Wallis quando sono confrontati più di due gruppi). Le variazioni mediane ed i limiti dell'interquartile (IQR) sono stati usati per tutti i dati descrittivi. Il valore p a due code < 0,05 era considerato essere significativo. Un pacchetto informatico statistico (SPSS, versione 12; SPSS; Chicago, IL) è stato utilizzato per tutti i calcoli statistici.

RISULTATI

L'età media di tutti i 108 bambini della prima infanzia studiati (51 maschi, 57 femmine) era di 2,6 anni (IQR, da 1,2 a 6,9 anni). Questi bambini furono reclutati tra 114 che erano stati invitati a partecipare. La principale ragione per la non-partecipazione era la indisponibilità a completare i diari della tosse e/o ulteriori accertamenti. Le diagnosi pre-studio erano asma (n = 54; 50%), nessuna diagnosi preesistente (n = 34; 31,5 %) e bronchite (n = 2; 2%) ed i pazienti erano inviati da pediatri (n = 44; 41%) e medici di famiglia (n = 44; 41%). La durata media della tosse era di 6 mesi (IQR, da 3 a 12 mesi) e 67 pazienti (62%) provarono l'insorgere della tosse entro il primo anno di vita. La tosse umida era descritta in 96 pazienti (89%) e 12 pazienti (11%) avevano esclusivamente una tosse secca.²³ L'esposizione al fumo di sigaretta si verificò in 46 famiglie (42,6%). Il punteggio medio descrittivo verbale della tosse all'arruolamento nello studio era di 3,0 (IQR, da 2 a 3) e la media della scala analogica visiva era di 5,0 (IQR, da 3,21 a 7,0).

Un diagramma di flusso che illustrava lo schema diagnostico dei pazienti è illustrato nella Figura 1. Gli accertamenti intrapresi e le anomalie rilevate sono riassunte nella Tabella 1. L'ottenimento dei campioni di liquido del BAL tramite il broncoscopio flessibile era l'accertamento primario, consentendo una diagnosi nel 45,4% della coorte; in un ulteriore 6,5% i risultati completavano la diagnosi. La tabella 2 mostra la percentuale di bambini con anomalie citologiche sul liquido del BAL quando confrontate con quelle di un gruppo di controllo (n = 17) raccolte durante lo studio.

La diagnosi finale principale è stata raggiunta in 98 pazienti (90,8%); 5 pazienti (4,6%) sono stati

Tabella 2—Risultati differenziali cellulari su BAL

Conta differenziale cellulare	Valori di riferimento* (% totale coorte)	N. Casi (% totale coorte)
Neutrofilia†	2,0 (1,0–6,5)	46 (42,6)
Linfocitosi‡	9,0 (2,5–15,0)	10 (9,3)
Eosinofilia§ ²⁷	0,2 (0,0–0,3)	3 (2,8)
Aumento di linee cellulari multiple		4 (3,7)
Normale¶		34 (31,5)

*L'intervallo di riferimento è la percentuale di tutte le cellule sul liquido del BAL, espressa come valore medio (IQR). L'intervallo di riferimento ottenuto nel gruppo di controllo (n = 17) durante il periodo di studio.

†Definita come > 6,5% neutrofili sul liquido del BAL.

‡Definita come > 15% linfociti sul liquido del BAL.

§Definita come > 1% eosinofili sul liquido del BAL.

||Definita come > 1 delle precedenti condizioni rispettate.

¶Definita come nessuna delle precedenti condizioni rispettate.

persi nel follow-up e 5 pazienti (4,6%) hanno continuato a tossire senza una diagnosi (Figura 2). Le diagnosi più comuni per gli adulti di asma, malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e malattia cronica delle alte vie aeree sono state riscontrate in 10 pazienti. Una diagnosi secondaria è stata trovata in 59 pazienti (55%), come segue: disordini malacici delle vie aeree (cioè, tracheomalacia o broncomalacia), 36 pazienti (33%); GER, 16 pazienti (14,8%); apnea clinica ostruttiva del sonno, 2 pazienti (1,9%). In un sottogruppo di bambini che erano < 10 anni di età (n = 16), la diagnosi più comunemente trovata era PBB (n = 5; 31%). Altre diagnosi in questo sottogruppo includevano i seguenti: NR, due pazienti (13%); bronchiettasie, due pazienti (13%); incerta, due pazienti (13%); condizioni simil-asmatiche, un

Tabella 1—Accertamenti usati e numeri con risultati anormali

Variabili	Accertamenti eseguiti*	Pazienti con anomalie†	Più frequenti anomalie, N.
CXR	108 (100)	68 (63/63)	Ispessimenti peribronchiali, 48; atelettasie, 11
Spirometria in pazienti > 6 anni	33 (100)	4 (3,7/12,1)	Ostruzione reversibile delle vie aeree, 1; deficit restrittivi misti, 3
Broncoscopia			
Aspetto macroscopico	102 (94,4)	92 (85,2/90,2)	Variazioni bronchitiche, 57; disordini malacici, 36
Conta cellulare differenziale	101 (93,5)	74 (68,5/73,3)	Neutrofilia, 46; Linfocitosi, 10
Ig e sottoclassi	105 (97)	7 (6,5/6,7)	Deficienze di IgA, 3; deficienze di IgG2, 3
Mutazioni genetiche CF	93 (86)	3 (2,8/3,2)	Singola mutazione genetica delta F508, 3
Test del sudore	71 (66)	0 (0/0)	
IgE	76 (70)	3 (2,8/3,9)	Livelli IgE patologici > 2.400 µg/L, 3
HRCT torace	42 (39)	30 (28/71,4)	Bronchiettasie, 6; atelettasie, 4; esiti cicatriziali, 4
pHmetria con o senza biopsie esofagee	38 (35)	18 (16,7/47,4)	

*I valori sono espressi come N. (%).

†I valori sono espressi come N. (% della coorte/% del N. eseguito).

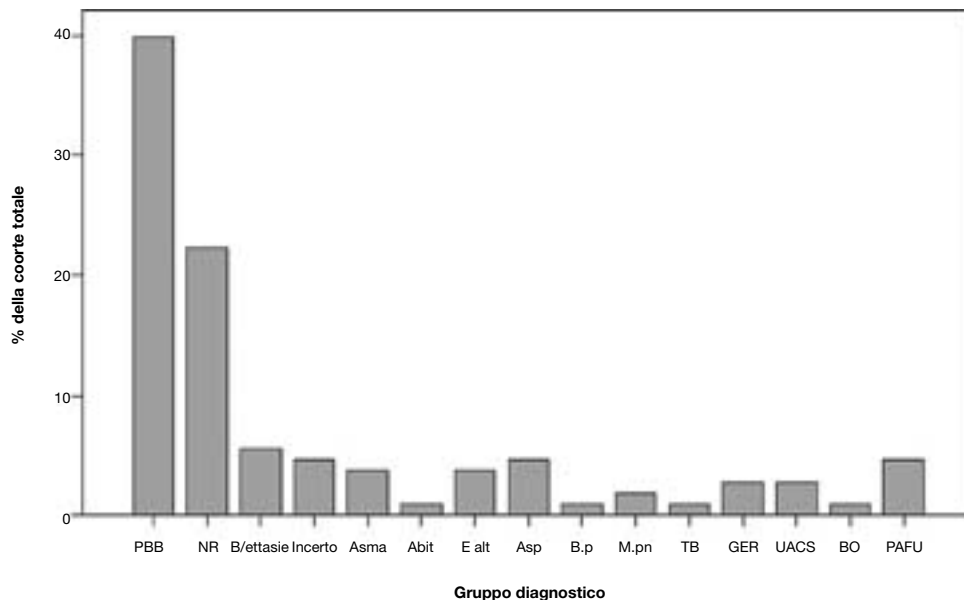


FIGURA 2. Diagnosi primarie nei bambini con tosse cronica. Sono espressi lo spettro e la frequenza delle diagnosi primarie in 108 pazienti. Le più frequenti sono state PBB (bronchite batterica protratta) in 43 pazienti (39,8%) e NR (risoluzione naturale) in 24 pazienti (22,2%). Le altre sono illustrate come segue: bronchiectasie (B/ettasie), sei pazienti; Incerto (Incerto), cinque pazienti; condizioni simil-asmatiche (Asma), quattro pazienti; abitudine tussigena, un paziente (Abit); alterazioni eosinofile (E alt), quattro pazienti; malattie da aspirazione (Asp), cinque pazienti; infezione *B pertussis* (B.p), un paziente; infezione da *M pneumoniae* (M.pn), due pazienti; tubercolosi endobronchiale (TB), un paziente; GER (reflusso gastroesofageo), tre pazienti; UACS, tre pazienti; bronchiolite obliterante (BO), un paziente; persi al follow-up (PAFU), cinque pazienti.

paziente (6%); infezione da *B pertussis*, un paziente (6%); GERD, un paziente (6%); UACS (tosse da sindrome delle vie aeree superiori), un paziente (6%); e bronchite eosinofila, un paziente (6%).

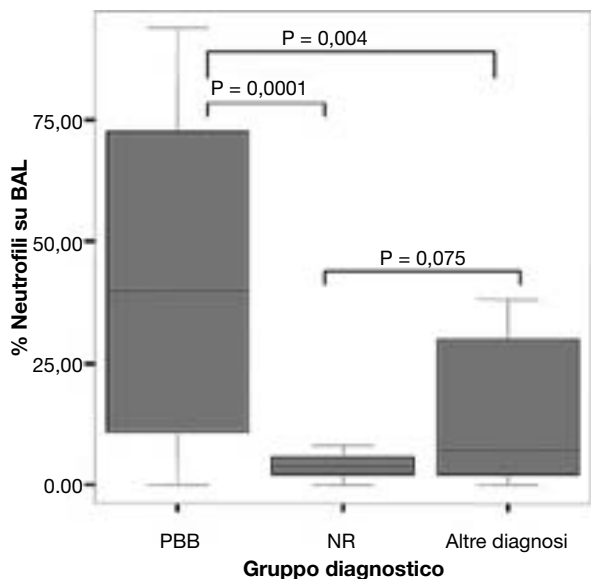


FIGURA 3. Valore mediano e IQR dei neutrofili su BAL per i principali gruppi diagnostici (espresso come percentuale del numero totale di cellule nucleate).

La più comune diagnosi primaria era PBB (n = 43; 39,8%). Una PBB certa (n = 24; 22,2%) e probabile (n = 19; 17,6%) erano gruppi di pazienti clinicamente simili con tosse umida e con nessuna differenza statistica inclusa l'età (p = 0,72), durata della tosse (p = 0,10) e conta neutrofila nella conta differenziale cellulare (p = 0,20). Questi due gruppi sono stati quindi combinati per formare il gruppo diagnostico PBB. La percentuale media di neutrofili nel liquido del BAL del gruppo PBB (espressa come percentuale del numero totale di cellule nucleate nel BAL) era del 40,0% mentre la percentuale di neutrofili media NR era del 4,0% (Figura 3). Il profilo citologico completo è mostrato nella Tabella 3. La microbiologia del PBB comprendeva tipici organismi respiratori, inclusi *Haemophilus influenzae* (n = 20; 47%), *Moraxella catarrhalis* (n = 11; 26%) e *Streptococcus pneumoniae* (n = 15; 35%). Più di un microrganismo è cresciuto in numero significativo in un certo numero di pazienti. Tutti questi microrganismi erano sensibili al trattamento con amoxicillina/acido clavulanico. I virus patogeni, inclusi l'adenovirus (n = 2; 5%) ed il virus parainfluenzale (n = 1; 2%) sono anche cresciuti in tre pazienti entro questo gruppo diagnostico.

Tabella 3—Conta cellulare su BAL per i gruppi diagnostici PBB e NR*

Cellule	Gruppo PBB (n = 38)	Gruppo NR (n = 24)	Altri† (n = 35)	Valore di p‡
Neutrofili %	40,0 (10,0–73,0)	4,0 (2,0–5,8)	7,0 (2,0–32,5)	< 0,0001
Linfociti %	8,5 (5,0–16,8)	10,0 (6,5–19,8)	8,0 (2,3–12,0)	0,152
Macrofagi %	46 (13–77)	83,0 (62,3–89,8)	80,0 (54–89,5)	< 0,0001
Conta cellulare totale, N. x 10 ⁶	350 (233–1,000)	224,0 (121–345)	228,0 (120–330)	0,014

*Valori espressi come mediana (IQR).

†Riferito a tutte le diagnosi raggruppate assieme escludendo le due più frequenti, PBB e NR.

‡Test di Kruskal-Wallis.

DISCUSSIONE

Questo è il primo studio che ha valutato in modo prospettico bambini della prima infanzia usando un protocollo modificato basato sul protocollo di Irwin e coll.¹¹ per la tosse cronica negli adulti. Noi abbiamo riscontrato che le categorie diagnostiche di tosse cronica nei bambini sono eterogenee e che la diagnosi più frequente era la PBB, mentre le tre più comuni diagnosi di tosse cronica negli adulti (asma, UACS o GERD)¹⁴ sono state trovate solo nel 9% dei bambini.

Gli studi negli adulti³⁰ hanno descritto che una valutazione sistematica della tosse usando un approccio algoritmico può condurre alla diagnosi in più del 90% dei casi di adulti con tosse cronica e con un trattamento efficace in più dell'85% dei casi. Sapendo che vi era scarsità di dati nei bambini, nel 1998 le linee guida dell'American College of Chest Physicians¹⁴ hanno raccomandato che lo stesso approccio diagnostico fosse usato per determinare l'eziologia della tosse cronica nei bambini e stabilivano inoltre che negli adulti non-fumatori l'asma, UACS e/o GERD sono probabilmente le cause della tosse cronica in quasi tutti i casi. Tuttavia, usando un protocollo di studio per adulti modificato noi abbiamo riscontrato che le tre più comuni diagnosi di tosse cronica negli adulti sono rare nei bambini (< 10%). Invece, noi abbiamo trovato un gruppo eterogeneo di diagnosi, le più frequenti delle quali sono risultate PBB e NR. I nostri riscontri suggeriscono che lo schema anatomico di Irwin e coll.,^{11,14} ampiamente usato ed altamente efficace, che comprende inizialmente gli accertamenti ed il trattamento empirico di queste tre frequenti diagnosi negli adulti, non dovrebbe essere applicato nei bambini.

Ci sono pochi studi di coorte prospettici nei bambini riguardanti le cause di tosse cronica e nessuno di questi ha usato lo schema degli adulti. Gli studi prospettici pubblicati^{5,7} in paesi benestanti hanno descritto i pazienti con l'asma come il gruppo diagnostico più frequente. Questi studi di coorte hanno fallito nel definire il tempo necessario per una appa-

rente risposta al trattamento; i test diagnostici erano raramente usati ed i diari della tosse non erano usati. Al contrario, noi abbiamo definito una risposta temporale di 2 settimane come risoluzione della tosse (nelle sperimentazioni controllate e randomizzate sulla terapia della tosse, la risoluzione si verificava in 2 settimane), che è particolarmente importante negli studi sulla tosse poiché l'effetto placebo e di un lungo periodo sulla tosse sono molto importanti.²⁵ Nel nostro studio abbiamo anche un diario sulla tosse prospettico validato.¹⁷ Le condizioni simil-asmatiche sono state riscontrate solo in una minoranza (4%) di bambini nella nostra coorte. Dati più recenti hanno dimostrato che i bambini con asma possono certamente esordire solamente solo con la tosse, ma nella maggior parte dei bambini la tosse, in assenza di sibili e/o dispnea è raramente asma.^{31,32} Anche se contrastanti con i risultati di precedenti studi di coorte,^{5,7} le nostre conclusioni sono in accordo con la letteratura più recente,^{6,33} come coloro che hanno esaminato la citologia delle vie aeree.^{8-10,34} Altre possibili ragioni per le differenze riscontrate nel nostro studio in confronto con gli altri studi prospettici includono il periodo, la selezione del paziente ed il livello degli accertamenti. In aggiunta alle differenze prima illustrate, ci sono ovvie discrepanze nell'uso del broncoscopio, poiché Holinger⁵ ha usato solamente il broncoscopio rigido e Callahan⁷ ha usato il broncoscopio flessibile solo in un piccolo numero di questa coorte (n = 5).

La più frequente causa di una diagnosi secondaria erano le malattie malaciche delle vie aeree inferiori. Noi abbiamo considerato una diagnosi come secondaria se riscontrata durante gli accertamenti della tosse, ma quando trattata non determinava una risoluzione della tosse. Thomson e coll.⁶ hanno descritto che i disturbi malacici delle vie aeree inferiori erano frequenti in una coorte retrospettiva di bambini con tosse cronica. L'associazione tra tosse e malacia è ben conosciuta, ma il rapporto di causa ed effetto è difficile da dimostrare.³⁵⁻³⁷ Il GER, una causa frequente di tosse negli adulti, rende conto di solo il

3% delle diagnosi primarie e del 15% delle diagnosi secondarie nella nostra coorte. Questo conferma l'esiguo numero di articoli disponibili in letteratura pediatrica, che suggerisce come il GER non sia frequentemente l'unica causa di tosse pediatrica,⁵⁻⁷ che è di nuovo in contrasto con i dati derivanti dalla letteratura negli adulti.^{11,38} La presenza del GER nel 15% della nostra coorte come diagnosi secondaria (cioè presente, ma senza che il trattamento abbia contribuito alla risoluzione della tosse) supporta la convinzione di alcuni autori secondi i quali la tosse stessa può indurre il reflusso.^{39,40}

Il nostro protocollo ha deviato dall'algoritmo diagnostico per la tosse cronica negli adulti di Irwin e coll.^{11,14} in modo molto significativo. La principale modifica era l'ordine di valutazione dei test diagnostici, visto che la broncoscopia ed il BAL erano eseguiti più precocemente. Sarebbe impraticabile l'algoritmo per adulti nei bambini senza modificazioni poiché vi sono degli accertamenti che nella nostra coorte di bambini in età pre-scolare (età media 2,6 anni) non si possono eseguire, come ad esempio il test di provocazione bronchiale e l'esame dei campioni di escreato per evidenziare la bronchite eosinofila o l'infezione. Nei bambini, l'esame del profilo delle vie aeree è possibile solo attraverso l'uso del broncoscopio e del BAL. Noi abbiamo anche deciso di eseguire importanti accertamenti pediatrici, come ad esempio il test del sudore, all'inizio del protocollo di studio. Infine, il nostro protocollo differisce da quello di Irwin e coll.^{11,14} nell'uso dei raggi-x per studiare l'UACS. Vista l'ulteriore esposizione alla radiazione e la scarsa relazione tra i rilievi patologici della radiografia e della TAC dei seni paranasali con la sintomatologia,⁴¹⁻⁴² abbiamo deciso di diagnosticare l'UACS principalmente attraverso l'anamnesi, i segni clinici e la successiva risposta al trattamento. In effetti, anche se gli studi negli adulti hanno riscontrato che la tosse si è risolta con il trattamento della sinusite cronica, attualmente nessuno dei dati disponibili ha provato che la tosse possa essere direttamente attribuita alla patologia dei seni,⁴³ e che in realtà i farmaci che sono usati per trattare la sinusite cronica forse siano in grado di trattare l'infezione delle vie respiratorie inferiori.

Per questo progetto di ricerca, noi abbiamo utilizzato un protocollo che non è ampiamente utilizzabile e in effetti non ne auspichiamo un uso generale, visto l'alto livello di abilità necessario, la spesa richiesta ed i possibili effetti collaterali degli accertamenti. Nella pratica clinica, un breve periodo di trattamento terapeutico può essere appropriato in un paziente con un'anamnesi ed un esame obiettivo suggestivi. Dipendendo dalle circostanze, il medico curante può o non può scegliere di farlo dopo una radiografia del torace ed un test spirometrico. Se un

periodo di trattamento è intrapreso, è importante che il paziente sia rivisto dopo 2 settimane; se la tosse non si è risolta o non è significativamente migliorata, il trattamento dovrebbe essere sospeso ed ulteriori accertamenti dovrebbero essere intrapresi per stabilire la causa della tosse.

In questo studio, la broncoscopia è stata utilizzata per ottenere il liquido del BAL per la valutazione cellulare e microbiologica e per valutare l'anatomia delle grandi vie aeree. La sicurezza ed il valore della broncoscopia come strumento nella ricerca respiratoria pediatrica sono stati stabiliti in centri con esperienza in questo campo, come ad esempio i nostri.⁴⁴ Abbiamo definito i valori di normalità del BAL da un gruppo di controllo simile a quelli disponibili in letteratura per le normali conte cellulari differenziali del BAL.^{21,45} Tuttavia, poiché abbiamo avuto dei livelli molto bassi di eosinofili nel nostro gruppo di controllo, abbiamo usato i valori di riferimento citati da Gibson e coll.²⁷ per gli eosinofili. L'uso del BAL era particolarmente utile nella nostra comprensione della patologia della PBB, visto che erano presenti una elevata conta cellulare totale ed una infiammazione neutrofila. Fitch e coll.⁹ hanno anch'essi descritto un aumento dei neutrofili nel BAL nei pazienti della loro coorte affetti da tosse cronica ed ipotizzavano che potesse essere correlato ad una sottostante infezione persistente delle vie aeree. I nostri risultati supportano l'ipotesi di Fitch e colleghi.⁹

I limiti del nostro attuale studio includono l'impossibilità di eseguire ogni accertamento nell'intera coorte per la sicurezza e per motivi etici. La HRCT del torace non è stata eseguita in tutti i bambini per gli effetti dell'esposizione radioattiva e per le ripetute anestesi generali associate con questa procedura.²⁶ La pH-metria nelle 24 ore ambulatoriale è semi-invasiva nei bambini e richiede un significativo impegno da parte di coloro che si prendono cura di loro, in particolare nei bambini in età pre-scolare come quelli della nostra coorte. Quindi, queste due procedure sono state eseguite solo nei pazienti nei quali la diagnosi era sospetta oppure in coloro nei quali non era stata raggiunta alcuna diagnosi e continuavano a tossire. Inoltre, il limite del disegno di uno studio di coorte deve anche essere accettato quando si raggiungono le nostre decisioni basate su stabilite categorie diagnostiche. Idealmente una sperimentazione controllata e randomizzata è necessaria per determinare l'effetto del trattamento. Poiché il reclutamento per questo studio è avvenuto in cliniche sub-specialistiche terziarie, è possibile che i risultati non siano ampiamente generalizzabili. Tuttavia più del 50% dei nostri riferiti provenivano direttamente da ambienti comunitari, abbiamo reclutato bambini in uno stadio precoce della patologia tussigena (> 3 settimane) e quasi tutti i bambini

inviati nel nostro centro sono stati arruolati nello studio. Questi fattori minimizzano gli errori di selezione, per cui ci si può aspettare che i risultati possano essere ampiamente applicabili. In aggiunta, la maggior parte degli studi che hanno valutato il protocollo per gli adulti sono stati eseguiti in una singola clinica terziaria sub-specialistica,^{11,46} ed i risultati sono stati successivamente dimostrati applicabili ad altri ambienti di adulti.^{47,48}

Noi abbiamo reclutato tutti i bambini con tosse cronica che erano < 18 anni di età e che erano stati inviati al nostro dipartimento; l'ampia maggioranza erano bambini in età pre-scolare. Questo è rappresentativo della tipica popolazione pediatrica con tosse cronica in Australia. Solo una piccola percentuale di bambini nel nostro studio avevano un'età > 10 anni (15%); quindi, questo studio non può fare dei commenti su questo sottogruppo di pazienti. Sopra i 14 anni di età, il protocollo originale per adulti di Irvin e coll.^{11,13} può essere maggiormente applicabile, ma sono necessari ulteriori studi nella gestione ottimale della tosse negli adolescenti.

Questo studio di coorte prospettico ha definito le cause della tosse cronica in una popolazione pediatrica che è stata inviata in una clinica terziaria per pazienti esterni. L'uso di uno schema investigativo ha stabilito la causa della tosse nel 90% dei pazienti. Abbiamo riscontrato che la PBB era la causa più frequente delle 14 differenti diagnosi in questo gruppo. A differenza degli studi sulla tosse cronica negli adulti, asma, GERD e UACS sono infrequenti, indicando che lo schema anatomico usato per gli adulti,^{11,14} che comprende per prima cosa l'accertamento ed il trattamento di queste tre condizioni, non è direttamente applicabile nei bambini. Noi concludiamo che l'eziologia della tosse cronica nei bambini è differente rispetto agli adulti e che lo schema algoritmico basato sugli adulti è ampiamente inapplicabile nella gestione della tosse cronica nei bambini. Sono necessarie ulteriori ricerche per descrivere le caratteristiche cliniche della PBB nei bambini.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori sinceramente ringraziano i bambini ed i loro genitori che hanno partecipato così volentieri allo studio; ed il Dott. Paul Francis, il Dott. Claire Wainwright, il Professor Alan Isles ed il Dott. Nigel Dore per la loro assistenza nel reclutamento dei pazienti

BIBLIOGRAFIA

- 1 Britt H, Miller GC, Knox S, et al. Bettering the evaluation and care of health: a study of general practice activity. Sydney, NSW, Australia: Australian Institute of Health and Welfare, 2002; AIHW Cat. No. GEP-10
- 2 Cornford CS, Morgan M, Ridsdale L. Why do mothers consult when their children cough? *Fam Pract* 1993; 10:193-196

- 3 Kogan MD, Pappas G, Yu SM, et al. Over-the-counter medication use among preschool-age children. *JAMA* 1994; 272:1025-1030
- 4 Leonardi GS, Houthuijs D, Nikiforov B, et al. Respiratory symptoms, bronchitis and asthma in children of central and eastern Europe. *Eur Respir J* 2002; 20:890-898
- 5 Holinger LD. Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 1986; 96:316-322
- 6 Thomson F, Masters IB, Chang AB. Persistent cough in children: overuse of medications. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:578-581
- 7 Callahan CW. Etiology of chronic cough in a population of children referred to a pediatric pulmonologist. *J Am Board Fam Pract* 1996; 9:324-327
- 8 Marguet C, Jouen Boedes F, Dean TP, et al. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1533-1540
- 9 Fitch PS, Brown V, Schock BC, et al. Chronic cough in children: bronchoalveolar lavage findings. *Eur Respir J* 2000; 16:1109-1114
- 10 Gibson PG, Simpson JL, Chalmers AC, et al. Airway eosinophilia is associated with wheeze but is uncommon in children with persistent cough and frequent chest colds. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:977-981
- 11 Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:640-647
- 12 McGarvey LP, Ing AJ. Idiopathic cough, prevalence and underlying mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17:435-439
- 13 McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53:738-743
- 14 Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114(suppl):133S-181S
- 15 Chang AB. Cough: are children really different to adults? *Cough* 2005; 1:7
- 16 Grigg J, Riedler J. Developmental airway cell biology: the "normal" young child. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(suppl):S52-S55
- 17 Chang AB, Newman RG, Carlin J, et al. Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method. *Eur Respir J* 1998; 11:462-466
- 18 Jones PD, Hankin R, Simpson J, et al. The tolerability, safety, and success of sputum induction and combined hypertonic saline challenge in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1146-1149
- 19 Cai Y, Carty K, Henry RL, et al. Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with healthy children. *Eur Respir J* 1998; 11:848-853
- 20 Chang AB, Moloney GE, Harms PJ, et al. Endoscopic intratracheal carbon dioxide measurements during pediatric flexible bronchoscopy. *Paediatr Anaesth* 2004; 14:650-655
- 21 de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children: ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children; European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2000; 15:217-231
- 22 Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1197-1204
- 23 Chang AB, Gaffney JT, Eastburn MM, et al. Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. *Respir Res* 2005; 6:3

- 24 De Jongste JC, Shields MD. Cough: 2. Chronic cough in children. *Thorax* 2003; 58:998–1003
- 25 Chang AB, Asher MI. A review of cough in children. *J Asthma* 2001; 38:299–309
- 26 Copley SJ, Bush A. HRCT of paediatric lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1:141–147
- 27 Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57:178–182
- 28 Chang AB, Powell CV. Non-specific cough in children: diagnosis and treatment. *Hosp Med* 1998; 59:680–684
- 29 Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(suppl):S1–S31
- 30 Irwin RS, Madison JM. The persistently troublesome cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1469–1474
- 31 Chang AB. State of the art: cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:59–70
- 32 de Benedictis FM, Selvaggio D, de Benedictis D. Cough, wheezing and asthma in children: lesson from the past. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:386–393
- 33 Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child* 1998; 79:411–414
- 34 Zimmerman B, Silverman FS, Tarlo SM, et al. Induced sputum: comparison of postinfectious cough with allergic asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:495–499
- 35 Gormley PK, Colreavy MP, Patil N, et al. Congenital vascular anomalies and persistent respiratory symptoms in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 51:23–31
- 36 Masters IB, Chang AB, Patterson L, et al. Series of laryngomalacia, tracheomalacia, and bronchomalacia disorders and their associations with other conditions in children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:189–195
- 37 FINDER JD. Primary bronchomalacia in infants and children. *J Pediatr* 1997; 130:59–66
- 38 Irwin RS, Madison JM. Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2000; 108:126–130
- 39 Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms: studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994; 106:1793–1796
- 40 Laukka MA, Cameron AJ, Schei AJ. Gastroesophageal reflux and chronic cough: which comes first? *J Clin Gastroenterol* 1994; 19:100–104
- 41 Shopfner CE, Rossi JO. Roentgen evaluation of the paranasal sinuses in children. *AJR Am J Roentgenol* 1973; 118:176–186
- 42 Diament MJ, Senac MO, Gilsanz V, et al. Prevalence of incidental paranasal sinuses opacification in pediatric patients: a CT study. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:426–431
- 43 Campanella SG, Asher MI. Current controversies: sinus disease and the lower airways. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:165–172
- 44 Davies J, Payne D. Research applications of bronchoscopy. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4:230–236
- 45 Riedler J, Grigg J, Stone C, et al. Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:163–168
- 46 Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:413–417
- 47 Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ, et al. From a prospective study of chronic cough: diagnostic and therapeutic aspects in older adults. *Arch Intern Med* 1998; 158:1222–1228
- 48 Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; 108:991–997