

Ma si scrive *crup* o *croup*?

Si scrive come si vuole: il significato della parola è infatti puramente onomatopeico (ripete il rumore raschiante dell'inspirio attraverso una laringe stenotizzata ed eventualmente coperta da essudato crostoso), dunque è giusto che si scriva come si pronuncia. Il termine originario si riferiva alla difterite ed era francese, lingua allora universale: "*croup*". In inglese, la lingua universale del nostro tempo, per pronunciare *crup*, si può scrivere ancora *croup*. Ma in italiano, o in spagnolo, la grafia corretta è (probabilmente) ancora *crup*.

Questo forse non interessa molto. Ma questo termine onomatopeico descrive una o più malattie?

Sempre restando alla storia, al tempo della difterite veniva chiamato *pseudo-crup* il *crup* non difterico; a sua volta, questo si distingueva in una forma acuta (2-5 gg), limitata a un singolo episodio, con laringospasmo ma anche con edema sottoglottico, a eziologia multivirale (la *laringite ipoglottica*), e in una forma iperacuta (pochi ore), tipicamente ricorrente, non sostenuta dall'edema ma soltanto dal laringospasmo (il *crup spasmodico*).

Queste differenze sono ancora oggi riconoscibili?

Solo in parte: oggi si tende a considerarle nell'ambito di un unico spettro di malattia^{1,2}. La "vera" laringite ipoglottica, come molte forme virali (ivi compresa la bronchiolite), si è fatta rara e meno grave, più breve, e la sua storia naturale è stata modificata dalla terapia steroidea. Tuttavia, la differenza tra le forme sporadiche, probabilmente identificabili con la "vecchia" laringite ipoglottica, e le forme spastiche ricorrenti, sostenute da una iper-reattività laringea costituzionale (che si associa anche a bronco-iper-reattività), identificabili con il *crup spasmodico*, resta reale e dunque valida.

Questa correlazione tra *crup* spasmodico ricorrente e bronco-iper-reattività è statisticamente dimostrata?

In verità si tratta di una correlazione soltanto statistica. Dei soggetti che hanno avuto laringite ricorrente (e non di quelli che hanno avuto un solo episodio) quasi il 40% ha una bronco-iper-reattività alla metacolina, contro il 20% circa della popolazione generale.

Qual è la storia naturale del *crup*?

La laringite ipoglottica è prevalentemente una malattia del secondo anno di vita. Ha un agente infettivo privilegiato, ma probabilmente non esclusivo, il virus parainfluen-

Il *crup*

FRANCO PANIZON

Dipartimento di Scienze dello Sviluppo dell'Università di Trieste, IRCCS "Burlo Garofolo"

zale (specialmente nei suoi sierotipi più "cattivi", 1 e 3). La laringite ipoglottica da parainfluenza-virus non si ripete. In un piccolo numero di pazienti "predisposti", però, si ripetono (ben oltre il secondo anno di vita) episodi di laringospasmo notturno, di breve durata, notturni, quasi certamente a eziologia polivirale o, più semplicemente, dovuti a naso chiuso e a respirazione orale, con irritazione laringea da aria secca.

Da qualche parte si legge che il *crup* non si accompagna a rinite, da altre che si verifica nel corso di una malattia respiratoria indifferenziata. Ci sono due verità, oppure ce n'è una sola?

Come per tutta la patologia minore, mancano studi epidemiologici sufficientemente accurati; inoltre c'è la confusione dovuta alla coesistenza di due forme almeno clinicamente distinte: la forma mono-episodica e la forma ricorrente.

Nella prima, come nella bronchiolite, la malattia è quasi di regola localizzata all'organo bersaglio; nella seconda c'è quasi sempre una rinite; anzi è da credere che sia la rinite a scatenare il laringospasmo, vuoi per una flogosi laringea concomitante, vuoi semplicemente per l'effetto della respirazione orale da naso chiuso (N.B. L'evento si verifica sempre nel sonno).

Questo sta scritto da qualche parte?

Per la verità no, e deve esser preso con beneficio d'inventario, ma deriva da ricordi personali molto precisi.

Il *crup*, ipoglottico o spasmodico, è caratterizzato da tosse abbaiente, modesta di-

sfonia, rumore (cornage) e difficoltà (tirage) inspiratoria, che si accentuano nel pianto. Questo quadro è specifico? Nessun errore diagnostico è possibile?

Beh, nessun quadro clinico è rigorosamente specifico; e l'errore diagnostico è sempre possibile, specie se si è distratti. Un quadro clinico identico o molto simile a quello del *crup* può essere dato da qualsiasi ostacolo respiratorio in sede alta, extratoracica, laringea, sopralaringea o sottolaringea. Solo che si tratta di eventi molto rari (questo li rende forse più difficili da riconoscere) e non identici alla laringite "benigna": la loro espressione clinica contiene sempre una peculiarità che deve far scattare l'allarme.

In pratica, sono tutte malattie "diverse" che quasi non entrano in diagnosi differenziale, se non accademicamente (Tabella I).

La *laringite difterica*, da noi, non esiste più. Ha un'evoluzione più lenta (una, due giornate), con un aggravamento progressivo; è preceduta o accompagnata da una tonsillite membranosa, e da un malessere "tossico" generale.

La *laringite epiglottica* è una malattia settica, con tutti gli aspetti della malattia settica (febbre, collasso, stato tossico), è "preoccupante" sin dall'inizio; è caratterizzata inoltre da una disfonia-disfagia che per qualche tempo prevale sulla dispnea (il tirage è assolutamente tardivo!).

Il *corpo estraneo laringeo* (ad esempio una spina di pesce) è caratterizzato da una sintomatologia con esordio improvviso, da un'età "diversa", da una più acuta preoccupazione angosciata del paziente (attimi, non minuti, non ore).

Altra malattia settica è la *laringo-tracheite*

CRUP: DIAGNOSI DIFFERENZIALE

	Laringite ipoglottica	Laringospasmo
Eziologia	Virus	Respirazione orale?
Età	6 m - 3 aa	1-5 aa (ricorrente)
Esordio	Ingravescente	Repentino nel sonno
Febbre	Sì	No o ±
Tosse	"abbaiente"	"metallica"
Evoluzione	Qualche giorno	Pochi ore

Tabella I

purulenta, da stafilococco, che è probabilmente la complicanza batterica di una laringite ipoglottica.

L'*edema anafilattico della glottide* è anche questo violento; è assolutamente raro nel bambino, ed è rarissimo che sia isolato, che non accompagni, cioè, un quadro di urticaria generalizzata e/o di shock.

L'*ascesso retrofaringeo*, oltre ai segni generali di malattia (febbre, movimento della VES e della PCR) e a segni locali (disfagia), può produrre una compressione posteriore della laringe con dispnea inspiratoria. È raro, e si osserva per lo più nel lattante.

Infine, una *compressione (umorale) del mediastino alto* si presenta in maniera più graduale (giorni, non ore).

Il crup, una volta, non si curava: era considerato una malattia di regola benigna, da lasciar guarire da sola, con l'aiuto dell'inalazione di vapore. Oggi, il ricorso al Pronto Soccorso, o comunque all'intervento terapeutico, è la norma. È giustificato?

In un certo senso si potrebbe dire che si tende a sparare alle mosche con il cannone. Tuttavia, perché rinunciare a un trattamento non costoso né pericoloso, se dimostratamente efficace; e se l'osservazione in Pronto Soccorso, accompagnata da un trattamento corretto, rassicura la famiglia e consente di evitare sia un ricovero che una notte insonne, perché rinunciare? D'altra parte, sebbene la malattia sia sostanzialmente benigna, in statistiche non recentissime, un 2% circa dei malati finiscono per essere sottoposti a intubazione³; queste percentuali si azzerrano nei pazienti trattati^{4,5}.

Ma quali sono gli interventi dimostratamente efficaci?

Sono tre: a) l'inalazione di adrenalina, il più antico; b) l'inalazione di steroidi a effetto locale, il secondo arrivato; infine, c) gli steroidi per via generale.

In questo elenco non è compresa l'antica inalazione di vapore acqueo. Come mai?

L'antica utilizzazione del vapore acqueo non era e non è "medicina basata sull'evidenza". Una ricerca (non recentissima e non ineccepibile) ne nega un'efficacia significativa contro placebo⁶. In altre parole, se serve, serve poco, e il suo abbandono, in Australia, non ha modificato l'arrivo di bambini al Pronto Soccorso⁴. L'inalazione di soluzione fisiologica è utilizzata, in verità, come placebo, per dimostrare gli effetti comparativamente migliori di aerosol medicati con epinefrina o steroidi^{7,8}. Ma, poiché anche il placebo serve, si può pensare che un tempo di terapia domiciliare con inalazione di vapore acqueo ("camera umida":

madre e bambino che si consolano a vicenda nello stanzino dal bagno, con rubinetti di acqua calda corrente aperti, e con rapida saturazione dell'ambiente) abbia ancora un ruolo almeno consolante, quanto basta per una affezione benigna, e che possa quanto meno aiutare a far passare la paura, il pianto e la conseguente accentuazione del tirage e risparmiare la corsa all'Ospedale.

E per le altre proposte terapeutiche, quali sono le indicazioni accettate sui criteri di scelta, sulle modalità d'uso, sulle dosi?

Cominciamo con l'adrenalina. È stata usata, fin dagli anni Settanta, nella sua forma racemica^{7,9} e, poi, anche nella sua forma levogira^{10,11}. Funziona, ragionevolmente, per il suo effetto vasocostrittore. È un farmaco a rapido metabolismo, molto efficace e con un largo margine terapeutico; l'effetto è locale, quindi la dose non va se non molto grossolanamente proporzionata al peso. L'unica vera avvertenza è quella di non superare un dosaggio sistemico pericoloso¹². Se si considera che circa 1/10 della dose inalata viene assorbita, e che la dose di 0,01 mg/kg (1/10 di fiala ogni 10 kg) è la dose "media" per via iniettiva, se ne deduce che con una fiala diluita in una quantità ragionevole di fisiologica (4 ml) non si sbaglia. In realtà le dosi raccomandate sono anche alquanto più alte (fino a 5 fiale per aerosol). L'effetto è pronto, ma non duraturo: dopo 2 ore circa si può assistere a un discreto rebound (*Figura 1*). La dose può essere ripetuta.

Gli steroidi inalatori sperimentati con dimostrata efficacia sono prima di tutto la budesonide^{8,13-17} e, più limitatamente, il beclometasone dipropionato^{11,12}, ma è ragionevole pensare che siano tutti efficaci. La dose utilizzata nei primi lavori è quella di 2 mg per la budesonide (2 fiale da 2 ml, da 0,5 mg/ml, o anche 1 fiala da 1 mg ripetuta). Per il beclometasone dipropionato, dotato di minore potenza, è praticamente sempre sufficiente dare 2 flaconcini da 800 µg (1600 µg in 2 flaconcini), ed eventualmente ripetere. Anche per questi farmaci è probabile che l'effetto principale sia vasocostrittivo ("effetto blanching"), ma forse anche un effetto antinfiammatorio più profondo, responsabile dell'efficacia nei tempi medi. In effetti, la loro azione è più protratta di quella dell'adrenalina. A Trieste¹² abbiamo lungamente, e vantaggiosamente, confrontato l'adrenalina con l'associazione adrenalina + beclometasone (*Figura 2*).

I corticosteroidi per via generale sono stati sperimentati fin dagli anni Cinquanta ma con risultati incerti¹⁸. Nel 1989 Kayrish e collaboratori¹⁹ hanno riesaminato in meta-

analisi le sperimentazioni controllate, concludendo in senso positivo, ma solo per le alte dosi. La dose proposta allora è stata di 0,6 mg/kg di desametasone per via iniettiva; l'evidenza dell'efficacia si poteva cogliere dopo 12-24 ore. Sperimentazioni più recenti²⁰ hanno dimostrato una simile, e forse anche più pronta, efficacia (6 ore) con dosi più "normali" di steroidi (0,15 mg/kg di desametasone). Si tratta di un'efficacia dimostrabile (riduzione clinicamente significativa del rientro al Pronto Soccorso) ma modesta (in media -1 punto dello score di Westley). «Beneficial benefit of glucocorticoids does not mean prednisone is beneficial in the routine office setting».

Dunque, abbiamo a disposizione almeno tre scelte terapeutiche: quale è la migliore? Che cosa scegliere, in pratica?

Nessuno di questi trattamenti è costoso né rischioso, e tutti sono efficaci. La scelta andrà fatta in base a criteri di opportunità, ricordando che l'adrenalina ha l'effetto più pronto, lo steroide inalatorio ha un effetto più stabile, lo steroide per via generale ha un effetto di 24 ore, e che i tre trattamenti non sono tra loro incompatibili (l'associazione è possibile).

Lo score di Westley, difficile o inutile da usare sul campo, al di fuori degli studi controllati, ci aiuterà per capire (*Tabella II*). Un punteggio < 5 indica un crup assolutamente lieve: in quella condizione la terapia tradizionale della stanza umida, anche se solo come placebo, può essere accettata. Tra 5 e 10 punti è indicato un minimo di sorveglianza e un trattamento, che richiede, almeno la prima volta (cioè se non si hanno a disposizione i farmaci e l'apparecchio per aerosol), l'arrivo al Pronto Soccorso. In que-

SCORE DI WESTLEY		
COSCIENZA	Normale	→ 0
	Disorientata	→ 5
CIANOSI	No	→ 0
	Si + in agitazione	→ 4
	Si + a riposo	→ 5
STRIDORE	No	→ 0
	Si, se agitato	→ 1
	A riposo	→ 2
INGRESSO DI ARIA	Normale	→ 0
	Diminuito	→ 1
	Molto diminuito	→ 2
RETRAZIONI	No	→ 0
	Modeste	→ 1
	Moderate	→ 2
	Severe	→ 3

Tabella II

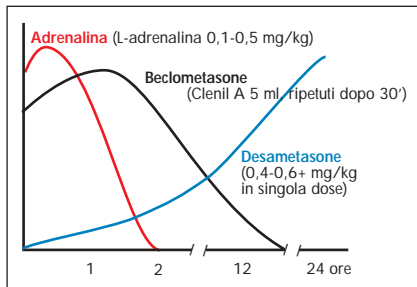


Figura 1. Rappresentazione grafica dei diversi momenti e della diversa durata dell'efficacia clinica dei tre farmaci (adrenalina, beclometasone, desametasone) utilizzati nel croup.

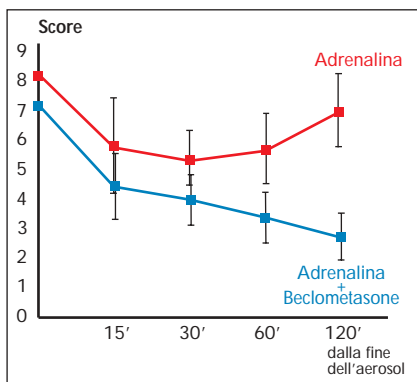


Figura 2. Confronto fra l'effetto clinico dell'adrenalina da sola o in associazione con il beclometasone. L'aggiunta del beclometasone evita l'effetto rebound alla seconda ora.

sta sede, al di là di ogni purismo, l'associazione triplice (adrenalina + steroide inalatorio con l'aggiunta facoltativa di 0,15 mg/kg di desametasone) dà praticamente la sicurezza di un successo a basso costo.

Ma, se l'adrenalina levogira è altrettanto o più efficace della racemica, perché si continua a nominarla?

Questa dell'adrenalina racemica è una strana babbola; si capisce male come sia nata e ancora meno come rimanga in vita. L'adrenalina levogira è l'unica efficace, ed è quella in uso da sempre. L'adrenalina racemica è una miscela di levogira e destrogira, e la sua efficacia è la metà di quella levogira e il suo costo è circa 10 volte maggiore. Non si sa chi e perché l'abbia inventata; forse una piccola speculazione commerciale, sostenuta da una diffusa stupidità medica.

E cosa ne è dell'altro discorso: budesonide sì, gli altri steroidi inalanti no?

È probabilmente una seconda babbola, l'estremizzazione del discorso della medicina basata sull'evidenza e la conseguente cancellazione del buon senso; poiché i primi e

più importanti lavori sono stati fatti con la budesonide, budesonide doveva essere: l'ipotesi che gli altri steroidi inalanti potessero servire è apparsa eccessivamente audace. Ancora una volta, l'evidenza di una alleanza tra commercio e ottusità. In effetti le numerose (e ripetitive) sperimentazioni controllate sono state fatte quasi esclusivamente con la budesonide (tanto per non sbagliare) e l'unica sperimentazione fatta con il fluticasone²¹ (spray + Volumatic) ha avuto risultati preliminari negativi (secondo gli Autori, per la «inadequate deposition of adequate inhaled corticosteroids in the upper airways»). Peraltro, il più vecchio degli steroidi inalanti, il beclometasone dipropionato, somministrato a dosi equivalenti a quelle della budesonide (cioè circa doppie), ha invece un'evidente efficacia^{11,12,13}.

Serve un corticosteroide "spray"?

Non lo possiamo dire, anche se il buon senso direbbe di sì, anche senza distanziatore, visto che l'effetto che ci si attende è "alto". Ma, come abbiamo appena visto, l'unica sperimentazione (con distanziatore) non è riuscita. Meriterebbe forse farne un'altra (senza distanziatore).

Dunque, se volessimo fare un piccolo schema?

Vediamo.

Il primo episodio (che nella maggior parte dei casi resta l'unico) sconcerta inevitabilmente la famiglia. Il PdF può legittimamente dare le indicazioni per il trattamento domiciliare, che potrà essere: vapore acqueo + una singola dose di desametasone 0,15 mg/kg, da ripetere eventualmente, se la situazione non si risolve, al mattino successivo e poi, fino a che il disturbo non si risolve, sempre al mattino, nelle 3-4 giornate seguenti. Se la situazione non è tranquilla, se non migliora, un trattamento in Pronto Soccorso è ragionevole.

Qui, il trattamento "ideale", come abbiamo detto, ci sembra quello completo: l'associazione adrenalina-beclometasone per aerosol + desametasone per la "laringite del giorno dopo".

Per il secondo episodio, o almeno per il terzo (qui sarà in causa, presumibilmente, il croup spastico ricorrente), la famiglia dovrebbe essere preparata psicologicamente, certa della innocuità del decorso, tranquilla, e attrezzata per il trattamento. L'aggiunta di desametasone per os per la "laringite del giorno dopo", una tantum, su cui gli Autori si pronunciano favorevolmente anche per un asserito effetto rapido, è forse una "cosa in più" (di fatto non abbiamo trovato utilità ad usarlo), ma è di costo biologico ed economico basso.

Bibliografia

1. Sedy K, Crysdale WS, Yoo J. Tracheitis outcome of 1700 cases presenting to the emergency department during two years. *J Otolaryngol* 1992;21:20.
2. Skolnik NS. Treatment of croup. A critical review. *Am J Dis Child* 1989;143:1045.
3. Macdonald WGB, Geelhoed GC. Management of childhood croup. *Thorax* 1997; 52:717.
4. Geelhoed GC. Sixteen years of croup in a western Australian teaching hospital: the impact of routine steroid therapy. *Ann Emerg Med* 1996;28:621.
5. McDonogh AJ. The use of steroids and nebulized adrenaline in the treatment of viral croup over a seven year period at a district hospital. *Anaesth Intensive Care* 1994;22:175.
6. Bourchier D, Dawson KP, Fergusson DM. Humidification in viral croup: a controlled trial. *Aust Paediatr J* 1984;20: 289.
7. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup. *Am J Dis Child* 1978;132:484.
8. Geelhoed GC, Macdonald WGB. Oral and inhaled steroids in croup: a randomised, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:355.
9. Gardner HG, Powell KR, Roden VJ, Cherry JD. The evaluation of racemic epinephrine in the treatment of infectious croup. *Pediatrics* 1973;52:52.
10. Weisman Y, Kein BL, Boenning DA, et al. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in treatment of laryngotracheitis croup. *Pediatrics* 1992;89:302.
11. Canciani M, Marchi AG. Efficacy of L-epinephrine and beclometasone aerosol in croup. *Europ Resp J* 1994;7:S18,379.
12. Canciani M, Longo G. Novità nella terapia del croup. *Medico e Bambino* 1995; 14:128.
13. Karoliny G, Osvath P, Howath A. Subglottic laryngitis treated with corticosteroid inhalation. *Orv Hetil* 1990;6,131:2257.
14. Husby S, Agerfrit L, MacDoortensen S, Pedersen S. Treatment of croup with nebulized steroids (budesonide): a double blind, placebo controlled study. *Arch Dis Child* 1993;68:352.
15. Klassen TP, Feldman ME, Watters LK, et al. Nebulized budesonide for children with mild-to-moderate croup. *N Engl J Med* 1994;331:285.
16. Landau LI, Geelhoed GC. Aerosolized steroids for croup. *N Engl J Med* 1994; 331: 322.
17. Griffin S, Ellis S, Fitzgerald-Barron A, et al. Nebulized steroid in the treatment of croup: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Gen Pract* 2000;45:1:135.
18. Koren SW, Frand M, Barzilay Z, McLeod SM. Corticosteroid treatment of laryngotracheitis spasmodic croup in children. *Am J Dis Child* 1983;137:941.
19. Kayrish SW, Olmstead EM, O'Connor GT. Steroid treatment of laryngotracheitis: a meta-analysis of the evidence of randomized trials. *Pediatrics* 1989;83:683.
20. Geelhoed GC, Turner J, Macdonald WGB. Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind placebo controlled clinical trial. *BMJ* 1996;313:140.
21. Roorda RJ, Walhof CM. Effects of inhaled fluticasone propionate administered with metered dose inhaler and spacer in mild to moderate croup: a negative preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1998;25(2):114-7.