Vol. 25(97), 9-15, 2025

REVISIONE

Sviluppo del riflesso della tosse nel neonato e strategie di profilassi antipertosse in gravidanza

Development of the cough reflex in the infant and strategies for *pertussis* prophylaxis in pregnancy

Andrea **Ciervo**, Roberto **Lobasso**, Antonio **Nicolò**, Giuseppina **Campana**, Margherita **Internicola**, Serena **Citarella**, Mariateresa **Riccardi**, Immacolata **De Martino**, Anna **Guadagno**, Carlo **Capristo** *

*** CORRISPONDENZA:**
Carlo.CAPRISTO@unicampania.it
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4295-4163

DOI
10.63304/PneumolPediatr.2025.03

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, AOU Luigi Vanvitelli, DAI Materno-Infantile e di Nutrizione Clinica, UOSD Neonatologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia

RIASSUNTO

Questo elaborato illustra le peculiarità anatomiche e fisiologiche del tratto respiratorio pediatrico, con particolare attenzione alla progressiva maturazione dei riflessi protettivi, come il riflesso della tosse e il riflesso laringeo chemiosensibile. L'analisi si focalizza sull'immaturità delle risposte vagali e sulle relative implicazioni cliniche nei primi mesi di vita. Viene, quindi, approfondita la tematica della pertosse e della profilassi materna in gravidanza.

ABSTRACT

This paper discusses the anatomical and physiological features of the pediatric respiratory system, focusing on the gradual maturation of protective reflexes such as the cough reflex and the laryngeal chemoreflex. The study focuses on the immaturity of vagal responses and their clinical implications in the first months of life. It then explores the topic of pertussis and prophylaxis during pregnancy.

PAROLE CHIAVE

Tosse; pertosse; profilassi materna; gravidanza; profilassi antipertosse.

KEY WORDS

Cough; pertussis; maternal prophylaxis; pregnancy; antipertussis prophylaxis.

INTRODUZIONE

Peculiarità anatomiche del bambino

Prima di addentrarsi nella descrizione di uno dei riflessi protettivi più importanti che vengono messi in atto dall'organismo, è opportuno evidenziare le peculiarità anatomiche e fisiologiche del sistema respiratorio del neonato/bambino, che influiscono inevitabilmente sulle caratteristiche del riflesso stesso.

La principale porta d'ingresso dell'apparato respiratorio è rappresentata dal naso, il cui ruolo va ben oltre il semplice passaggio di aria. Infatti, il naso svolge una serie di funzioni vitali per garantire che l'aria che giunge ai polmoni sia adeguata alla respirazione, fungendo anche da prima linea di difesa contro agenti esterni. Nei primi cinque anni di vita si osserva un rapido aumento delle dimensioni delle cavità nasali; inoltre, le narici presentano inizialmente una forma circolare e sono più picco-

© 2025 Pneumologia Pediatrica. Published by EDRA SpA. All rights reserved.

le nel neonato, per diventare più ovali durante l'infanzia, assumendo infine una forma a cuneo nell'età adulta (1). Queste caratteristiche limitano l'afflusso di aria, con contributo fino al 50% della resistenza totale delle vie aeree nei bambini più piccoli. Ne consegue che anche una lieve ostruzione nasale, causata da gonfiore o produzione di muco, può aumentare significativamente il lavoro respiratorio, rendendo l'inspirazione più difficile e aumentando il rischio di complicanze respiratorie.
Anche la cavità orale nei neonati e nei bambini risulta essere più piccola, con maggior spazio occupato dalla lingua. Inoltre, la base della lingua è in stretta connessione con l'epiglottide, a causa di vallecole meno profonde, con estensione della seconda verso il velo del palato molle. La stessa epiglottide appare più lunga, grande e a forma di omega (Ω), ed è più orizzontale: grazie a questa posizione sono consentiti al bambino la respirazione e la suzione contemporaneamente, evitando l'aspirazione attraverso una pressione intermittente della lingua sul palato molle, con un meccanismo noto come "sfintere veloglossale". Tale peculiare anatomia, in concerto con l'immaturo coordinamento fra sforzo respiratorio e input sensoriale e motorio orofaringeo, spiega perché i neonati siano "respiratori nasali preferenziali" fino a 2-6 mesi (2). Nei lattanti, il maggior rischio di ostruzione delle vie aeree superiori è determinato anche da un mancato allineamento fra gli assi orale, laringeo e tracheale poiché la testa è relativamente più grande, l'occipite risulta più sporgente e il collo è più corto.
Anche il faringe pediatrico presenta diametri trasversali e lunghezza inferiori a quelli dell'adulto, con ulteriore riduzione del diametro in seguito all'ingrossamento delle strutture linfatiche dell'anello del Waldeyer. Inoltre, il faringe è connesso all'orecchio medio mediante le tube di Eustachio: tali strutture risultano più corte, flaccide e orizzontalizzate alla nascita, con conseguente facilità nel ristagno del muco.
La laringe pediatrica è anteriorizzata e maggiormente cefalica rispetto all'adulto, con il limite inferiore della cartilagine cricoidea che si sposta progressivamente in basso, fino al raggiungimento del livello della sesta vertebra cervicale solo nell'età adulta, posizione che permette anche una migliore elaborazione del linguaggio, poiché offre maggiore spazio alla lingua per muoversi e una modifica della forma delle corde vocali, le quali risultano non più concave ed oblique bensì angolate e lineari. Inoltre, l'immaturità delle strutture cartilaginee rende la laringe più morbida e flessibile.
A lungo dibattuta è la sua forma, chiarita solo da studi condotti usando la tomografia computerizzata (TC) che hanno evidenziato che la porzione più stretta della laringe, in direzione trasversale, si trova a livello sottoglottico, mentre, in direzione anteroposteriore, a livello della cricoide. Tuttavia, mentre la zona sottoglottica è relativamente elastica, l'anello cricoideo è l'unica struttura circolare completa e non distendibile, rappresentando, quindi, la porzione più rigida e funzionalmente più stretta della laringe in età pediatrica.
La trachea pediatrica è più stretta e corta, oltre che angolata posteriormente con maggiore diametro trasversale. L'albero bronchiale che ne origina è considerato completo alla nascita e descritto come un modello più piccolo di quello dell'adulto. Mentre le piccole vie aeree nel bambino presentano differenze marcate nella proporzione di muscolatura liscia rispetto all'albero maturo, i bronchi maggiori sono più simili all'adulto; a tale livello, l'unica distinzione tra bambini e adulti è la presenza di un numero significativamente maggiore di ghiandole mucose nei bambini (4).
In generale, si ritiene che lo sviluppo della cartilagine e della muscolatura liscia determini una progressiva riduzione della plasticità bronchiale dall'infanzia all'età adulta. Questo processo è simile a quanto avviene nella trachea ed è particolarmente importante, poiché nei bambini i bronchi maggiormente deformabili sono più suscettibili a restringimenti delle vie aeree rispetto a quelli degli adulti. In generale, le vie aeree superiori pediatriche e i bronchi principali mostrano una fase di crescita rapida nei primi 3 anni di vita, seguita da una fase di crescita lenta e da una seconda fase di crescita rapida confutando la classica teoria della crescita lineare delle vie aeree (5).
Per quanto riguarda la maturazione polmonare, essa è invece caratterizzata dal susseguirsi di 5 fasi:

1. **Fase embrionale** (3-5ª settimana di gestazione), caratterizzata dallo sviluppo del tratto respiratorio a partire dall'intestino anteriore;
2. **Fase pseudoghiandolare** (5-16ª settimana di gestazione) caratterizzata dalla ramificazione delle vie aeree e del plesso capillare primitivo. In questa prima fase il mesenchima è particolarmente rappresentato;
3. **Fase canalicolare** (17-27ª settimana di gestazione) caratterizzata dallo sviluppo degli alveoli primitivi e dalla differenziazione delle cellule epiteliali nelle specializzate tipiche del parenchima polmonare, ovvero, gli pneumociti di tipo I e di tipo II. Si sviluppa, inoltre, la barriera alveolo-capillare;
4. **Fase sacculare** (28-36ª settimana e continua fino alla nascita) caratterizzata dalla produzione del surfactante e dello sviluppo dei sacculi con conseguente differenziamento delle unità respiratorie;
5. **Fase alveolare** (dalla 37ª settimana) caratterizzata dalla costituzione degli alveoli veri. Tuttavia, la vera

neo-alveolizzazione avviene dopo la nascita, con crescita del parenchima più rapida rispetto all'aumento di calibro delle vie aeree, con un modello chiamato crescita disanaptica: in particolare, il volume polmonare raddoppia a 6 mesi, triplica a 1 anno e aumenta di circa 13 volte fra 1 mese e 7 anni (6).

Infine, è importante ricordare che i neonati mancano dei pori interalveolari di Kohn, dei canali bronchiolari-alveolari di Lambert e dei canali interbronchiolari di Martin, deputati alla ventilazione collaterale in caso di ostruzione distale, formandosi poi solitamente entro l'anno di vita. Anche la parete toracica presenta peculiari caratteristiche: la forma, infatti, è piramidale, con coste orizzontali e sezione trasversale quasi circolare, con modifiche progressive per effetto della forza di gravità, in seguito all'acquisizione della posizione eretta. L'orientamento orizzontale delle coste rende più complesso ingrandire la gabbia toracica, con conseguente fissità del volume corrente durante l'infanzia, e ventilazione principalmente diaframmatica. Il diaframma ha una posizione più orizzontale e una forma più piatta rispetto all'adulto; inoltre, i muscoli intercostali non sono ben sviluppati, con ruolo più marginale nella respirazione, ma principale nella stabilizzazione della gabbia toracica, rendendo minimo il possibile spostamento verso l'interno della gabbia stessa.

Peculiarità fisiologiche del bambino

Oltre a diverse peculiarità anatomiche occorre citare anche le peculiarità fisiologiche, che rendono ancor più sostanziale la differenza fra il bambino e l'adulto. In particolare, dalla nascita fino all'età scolare si osserva un tasso metabolico più elevato, che giustifica un maggiore consumo di ossigeno a riposo. Inoltre, poiché la ventilazione al minuto è data dal prodotto fra la frequenza respiratoria e il volume corrente, nei casi di ipossiemia, per garantire un apporto di ossigeno sufficiente, data la fissità del volume corrente, l'unica modalità per migliorare la ventilazione è rappresentata dall'aumento della frequenza respiratoria (7). Proseguendo, la capacità funzionale residua (FRC), la quale può essere definita come l'equilibrio statico passivo tra il collasso verso l'interno dei polmoni e la trazione verso l'esterno della parete toracica, risulta essere molto piccola nel bambino data la minore plasticità della gabbia toracica. Essendo la FRC una riserva respiratoria, inoltre, in caso di distress respiratori, i lattanti sono in grado di aumentarla modulando sia il flusso espiratorio tramite l'attività post-inspiratoria del diaframma, sia mediante il restringimento laringeo durante l'espirazione.

Neuroanatomia del riflesso della tosse

Il riflesso della tosse è una risposta vago-mediata che coinvolge un circuito di neuroni sensoriali innervanti la mucosa faringo-laringea e l'albero tracheo-bronchiale (8). Questo circuito è costituito da una via periferica afferente, che coinvolge recettori distribuiti lungo tutta la mucosa delle vie aeree, con la regione laringea più sensibile a stimoli di natura meccanica piuttosto che di natura chimica, diversamente dalle vie aeree più grandi e distali. Attraverso poi le fibre del nervo vagale, l'impulso viene convogliato in due gangli sensoriali, il ganglio nodoso e il ganglio giugulare, localizzati bilateralmente all'estremità craniale del nervo vago, in prossimità del foro giugulare. I recettori localizzati a tale livello sono di due tipologie differenti: i neuroni del ganglio giugulare dispongono di chemocettori, per cui rispondono a stimoli irritativi di natura chimica, come capsaicina, acroleina, aldeidi, nicotina e tanti altri; di contro, i neuroni a livello del ganglio nodoso dispongono di meccanocettori in grado di rispondere a stimoli fisici di varia natura, come particolato o muco. Dai gangli le informazioni vengono poi inviate al tronco encefalico in due regioni differenti; le efferenze del ganglio nodoso giungono al nucleo del tratto solitario, mentre quelle del ganglio giugulare al nucleo paratrigeminale. Segue il coinvolgimento dei centri del respiro ubicati in sede pontina, in particolare della regione responsabile del respiro ritmico, il quale viene temporaneamente riconfigurato attraverso l'attivazione di un pattern motorio pro-tussigeno (9, 10). Questi stessi centri corticali, deputati anche al controllo cognitivo e volontario del riflesso della tosse, sembrerebbero essere attivati in misura maggiore nella popolazione pediatrica, in cui sono di frequente riscontro forme tussigene di natura psicogena (9).

Fisiologia della tosse

La tosse ha due principali funzioni protettive:

- contribuisce a mantenere materiale estraneo o irritante al di fuori delle vie aeree;
- garantisce l'espulsione di secrezioni ed escreati dalle vie aeree intratoraciche.

Il riflesso origina dalla stimolazione del *pathway* sopracitato a livello della mucosa delle vie aeree e consta di diverse fasi (11-13):

1. **Fase inspiratoria**, la quale garantisce, attraverso l'ingresso di un certo quantitativo di aria, un flusso espiratorio e una pressione necessari alla genesi del riflesso;
2. **Fase compressiva**, la quale prevede una simultanea chiusura della glottide e attivazione dei muscoli

espiratori della gabbia toracica (diaframma, muscoli intercostali e addominali);
3. **Fase espiratoria**, durante la quale la glottide si apre e il flusso d'aria espiratorio raggiunge i massimi livelli, grazie alle differenze di pressione tra alveoli e ambiente esterno, e tra spazio pleurico e alveolare;
4. **Fase di cessazione**, in cui i muscoli espiratori si rilassano e le pressioni alveolare e pleurica si normalizzano.

Il suono della tosse, udibile in fase espiratoria, è determinato dalla vibrazione delle vie aeree più grandi e dalle strutture laringee in seguito al passaggio del flusso d'aria turbolento. La qualità del suono è invece determinata dal muco e dalle secrezioni ivi presenti, a causa delle loro proprietà reologiche; nel bambino la maggiore concentrazione di ghiandole mucose nella parete bronchiale potrebbe favorire modificazioni del suono più significative, tipiche della tosse catarrale (14).
Inoltre, generalmente, in adulti e bambini, vengono descritti due tipi di tosse: laringea (nota anche come riflesso espiratorio) e la tracheo-bronchiale. Nella prima la fase inspiratoria può essere minima ed è spesso conseguente ad aspirazione di materiale estraneo per stimolazione diretta dei recettori laringei. La seconda, d'altro canto, è attivata distalmente alla laringe e può essere su base volontaria (10).

MATURAZIONE DEI RIFLESSI PROTETTIVI DELLE VIE AEREE

Lo sviluppo neuronale delle vie aeree alla nascita può essere considerato completo; tuttavia, ciò non ci consente di confermare la piena maturità della neurobiologia di questo distretto (9).
In altre parole, specie per i riflessi vagali, si parla di un sistema in pieno mutamento in risposta al passare del tempo e alla maturità dell'individuo. Circa la difesa delle vie aeree, e i riflessi a essa preposti, quello chemiolaringeo è sicuramente il principale tra quelli descritti, specie in neonati pretermine e a termine. Esso consta di svariate risposte, quali apnea, deglutizione e contrazione delle corde vocali, seppur occasionalmente, anche episodi di tosse. Gli studi a riguardo, tuttavia, coinvolgono cuccioli di animali (mammiferi come scimmie, maiali e agnelli) e poche sono le evidenze nella popolazione neonatale; ciononostante, sembra che, con l'avanzare dell'età, riflessi come quello tussigeno tendano ad aumentare, con maggiore facilità in termini di evocazione, a discapito di risposte come deglutizione e apnea (15).
Anche lo stesso riflesso di Hering-Breuer, capace di bloccare il processo d'inspirazione nel momento in cui venga superato un volume corrente di 0.8 litri sembra ridursi con l'età, dato che i recettori di stiramento polmonare responsabili del riflesso stesso potrebbero inibire il riflesso della tosse (9).
A sostegno di una possibile maturazione ed evoluzione dei riflessi protettivi delle vie aeree, si hanno a disposizione evidenze indirette di immaturità del sistema respiratorio nel neonato e nel bambino rispetto all'adulto, come: la risposta ventilatoria all'ipercapnia, la risposta paradossa all'ipossia, la risposta esagerata alla stimolazione laringea e una frequenza respiratoria di base più alta nel bambino. Una indicazione più diretta di immaturità risiede, inoltre, nel ben noto rischio clinico di inalazione di corpi estranei nei bambini con età pari o inferiore a 5 anni (10).
Tutti questi dati suggeriscono una possibile evoluzione, con l'avanzare dell'età, dei fenomeni neurobiologici delle vie aeree, in particolare con mutamenti soprattutto a carico dei centri di controllo tronco-encefalici piuttosto che di quelli gangliari periferici; alcuni studi, infatti, hanno dimostrato che i processi di maturazione cerebrale sia per la materia bianca sia per la materia grigia profonda proseguono fino all'adolescenza o, per alcune strutture, fino ai vent'anni (16).
A tal proposito, è per questo motivo che l'adulto possiede un'ipersensibilità della tosse ad agenti di varia natura, altrimenti innocui, come cambiamenti di temperatura, odori o semplici azioni come ridere e parlare al telefono, nonché a stimolazioni vagali al di fuori del territorio respiratorio, come dimostrato dalla prevalenza quasi 12 volte superiore del riflesso di Arnold (che consiste nella tendenza a tossire quando un corpo estraneo, ad esempio un cotton fioc, stimola l'orecchio esterno) rispetto al bambino (17).

IL RIFLESSO CHEMIOLARINGEO

Diversi lavori, alcuni dei quali condotti su neonati dormienti, cercano di approfondire il ruolo del riflesso chemiolaringeo e del suo rapporto con la tosse: si tratta di un insieme di risposte finalizzate alla difesa delle vie aeree, comprendente fenomeni di apnea, deglutizione, contrazione delle corde vocali con chiusura della glottide ed espirazioni prolungate. Circa la tosse, non è chiaro se essa sia presente sin dalla nascita, considerando che i primi episodi tussigeni sembrano verificarsi all'inizio del pianto, secondo uno schema che prende il nome di "sequenza pianto tosse", il quale insorgerebbe intorno al primo/secondo mese di vita. Tuttavia,

a sostegno di una possibile maturazione delle vie nervose deputate allo sviluppo della tosse, ciò che emerge dagli studi è che in neonati prematuri le risposte più frequenti all'instillazione di fisiologica in faringe risultano essere apnea, deglutizione ripetuta e chiusura della glottide; risposte presenti anche nel neonato a termine sarebbero meno frequenti e meno prolungate. Circa la tosse, di contro, essa viene evocata con poca frequenza sia in neonati pretermine sia a termine (15; 18). Allo stato dell'arte non è chiaro, viste anche le evidenze disponibili, se il riflesso della tosse in quanto tale sia effettivamente routinariamente evocato a protezione delle vie aeree nel neonato. Ciò che appare sempre più evidente, tuttavia, riguarda la possibile esistenza di un processo evolutivo e maturativo a carico delle vie neuronali vagali implicate in riflessi come quello tussigeno; il tutto testimoniato da risposte variabili ed età correlate a insulti a carico delle vie aeree, con una maggiore frequenza di episodi di apnea, deglutizione e chiusura della glottide in epoca neonatale e progressiva comparsa e aumento della frequenza di episodi tussigeni con il progredire dell'età.

IL RUOLO DELLA MATURAZIONE DEI RIFLESSI LARINGEI E DELL'IMMUNIZZAZIONE MATERNA NELLA PROTEZIONE DALLA *BORDETELLA PERTUSSIS* NEI NEONATI

La pertosse, provocata dal batterio *Bordetella pertussis*, è una malattia infettiva altamente contagiosa che colpisce principalmente il tratto respiratorio superiore e inferiore (21). Sebbene il vaccino acellulare abbia ridotto drasticamente l'incidenza della malattia, la sua protezione è limitata nel tempo, con un graduale declino dell'immunità, esponendo nuovamente le popolazioni vulnerabili, inclusi i neonati non ancora vaccinati (19). Il tasso di letalità più elevato si registra nei neonati sotto i tre mesi di età, con una mortalità che, in alcune aree, ha superato i livelli precedenti l'introduzione dei programmi vaccinali a causa della circolazione di ceppi con mutazioni che riducono l'efficacia dell'immunizzazione (22).

EPIDEMIOLOGIA DELLA PERTOSSE

La pertosse rimane una delle principali cause di infezione respiratoria nei neonati e nei lattanti. Nonostante la vaccinazione infantile diffusa, si è osservato un aumento dell'incidenza della malattia negli ultimi decenni, probabilmente a causa di un'immunità incompleta e della progressiva evoluzione di *Bordetella pertussis* verso ceppi con una minore espressione delle proteine bersaglio del vaccino (20). Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), oltre 160,000 neonati muoiono ogni anno per complicanze legate alla pertosse, e la maggior parte dei decessi si verifica in lattanti troppo piccoli per ricevere la vaccinazione primaria (20). Questo dato sottolinea l'urgenza di strategie vaccinali complementari, come la vaccinazione materna e il rafforzamento dell'immunizzazione degli adulti a stretto contatto con i neonati (21).

MATURAZIONE DEI RIFLESSI LARINGEI E RISPOSTA ALLA PERTOSSE

Nei neonati, come visto finora, il riflesso della tosse è inizialmente immaturo, con una prevalenza di risposte apnoiche e chiusura laringea piuttosto che un'efficace eliminazione delle secrezioni tramite la tosse (15). Il riflesso laringeo chemiosensibile svolge un ruolo essenziale nella protezione delle vie aeree, determinando deglutizione, apnea e chiusura della glottide in risposta alla presenza di liquidi o secrezioni (22). Studi sperimentali hanno dimostrato che le infezioni delle vie aeree superiori possono amplificare la sensibilità di questi riflessi, portando a un incremento degli episodi di apnea nei neonati pretermine, aumentando il rischio di esiti fatali della pertosse (20). La combinazione tra un sistema immunitario immaturo e un riflesso della tosse inadeguato contribuisce alla severità della malattia in questa fascia d'età (19).

IMMUNIZZAZIONE MATERNA E PROTEZIONE NEONATALE

La vaccinazione materna con Tdap (tetano-difterite-pertosse acellulare) rappresenta una strategia fondamentale per ridurre la morbilità e la mortalità neonatale associate alla pertosse (21). Gli anticorpi materni, principalmente immunoglobuline di classe G, vengono attivamente trasferiti al feto attraverso la placenta, con un picco di trasferimento nel terzo trimestre di gravidanza (20). Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che la vaccinazione già nel secondo trimestre garantisce livelli più elevati di anticorpi nel neonato rispetto a un'immunizzazione più tardiva.

Uno studio prospettico che ha coinvolto 335 donne vaccinate con Tdap in diverse fasi della gravidanza e ha misurato le concentrazioni geometriche medie (GMC) di anticorpi anti-pertosse nel sangue cordonale. I risultati hanno mostrato che le GMC di anticorpi anti-pertosse

erano significativamente superiori nel gruppo immunizzato precocemente (57.1 *vs*. 31.1 U/mL, p < 0.001) (**19**). La vaccinazione materna non solo protegge direttamente il neonato mediante il trasferimento di anticorpi, ma contribuisce anche a ridurre la circolazione del patogeno nella popolazione, diminuendo così l'esposizione del neonato. Questo fenomeno di "immunità di gregge" riveste un ruolo cruciale, dato che i neonati sono particolarmente suscettibili alle forme severe di pertosse (**22**). Nello studio citato è stato, infatti, dimostrato (**19**) come l'immunizzazione durante il secondo trimestre non solo sia più efficace da un punto di vista qualitativo ma anche quantitativo. Quest'ultimo punto è rafforzato anche dalla contraddizione legata alle settimane di gestazione in cui viene effettuata la profilassi: se da un lato ci aspettiamo, infatti, di ritrovare un'alta carica anticorpale durante la fase del terzo trimestre (ritenuto il momento di massimo scambio materno-fetale), è proprio con la profilassi durante il secondo trimestre (già a partire dalla 13ª settimana di gestazione) che si ottiene la massima efficacia. La spiegazione risiederebbe nell'"effetto cumulativo" che prevede il trasferimento di IgG durante un tempo totale decisamente maggiore rispetto a una minore esposizione effettuata durante il picco di capacità di trasferimento anticorpale materno-fetale (**19**).

CONCLUSIONI

Una conoscenza e comprensione approfondita delle basi fisiopatologiche che regolano la maturazione del riflesso della tosse nei neonati sono essenziali per interpretare con precisione le relative manifestazioni cliniche. La pertosse continua a rappresentare una delle principali cause di mortalità nei neonati, in particolare nei primi mesi di vita, quando il loro sistema immunitario non è ancora sufficientemente sviluppato per rispondere efficacemente alle infezioni. La combinazione di una sintomatologia respiratoria grave, l'assenza di un riflesso della tosse maturo e le complicanze come polmonite, encefalopatia e crisi di apnea rendono questa malattia estremamente pericolosa per i neonati. La vaccinazione materna con Tdap è una strategia efficace per ridurre incidenza e gravità della pertosse, fornendo protezione passiva fino al completamento del ciclo vaccinale neonatale. Risulta, pertanto, cruciale migliorare la copertura vaccinale in gravidanza, garantendo un accesso equo su scala globale, così come rafforzare la consapevolezza sulla vaccinazione materna tra operatori sanitari e popolazione può ridurre la mortalità e migliorare la salute neonatale. Infine, sono necessarie ulteriori ricerche per adattare le strategie vaccinali ai ceppi emergenti di *Bordetella pertussis*.

CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

Conflitto di interessi e finanziamenti

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse e di non aver ricevuto finanziamenti o fondi per la stesura del lavoro.

Contributo degli autori

Tutti gli autori hanno partecipato alla stesura e alla revisione del manoscritto.

Disponibilità dei dati pubblicati

I dati a supporto dei risultati di questo studio sono disponibili all'interno dell'articolo.

Dichiarazione di originalità e integrità scientifica

Il manoscritto è originale e scientificamente integro, e non sussistono elementi di plagio.

BIBLIOGRAFIA

1. Xi J, Si X, Zhou Y, Kim J, Berlinski A. Growth of nasal and laryngeal airways in children: implications in breathing and inhaled aerosol dynamics. Respir Care. 2014;59(2):263-73. doi: 10.4187/respcare.02568.
2. Moss ML. The veloepiglottic sphincter and obligate nose breathing in the neonate. J Pediatr. 1965; 67:330-5.
3. Wani TM, Rafiq M, Talpur S, Soualmi L, Tobias JD. Pediatric upper airway dimensions using three-dimensional computed tomography imaging. Paediatr Anaesth. 2017;27(6):604-8. doi: 10.1111/pan.13116.
4. Matsuba K, Thurlbeck WM. A morphometric study of bronchial and bronchiolar walls in children. Am Rev Respir Dis. 1972;105(6):908-13. doi: 10.1164/arrd.1972.105.6.908.
5. Luscan R, Leboulanger N, Fayoux P, Kerner G, Belhous K, Couloigner V, et al. Developmental changes of upper airway dimensions in children. Paediatr Anaesth. 2020;30(4):435-45. doi: 10.1111/pan.13832.
6. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(2):186-91. doi: 10.1164/rccm.201107-1348OC.

7. Rusconi F, Castagneto M, Gagliardi L, Leo G, Pellegatta A, Porta N, et al. Reference values for respiratory rate in the first 3 years of life. Pediatrics. 1994;94(3):350-5.
8. Fuller RW, Jackson DM. Physiology and treatment of cough. Thorax. 1990;45(6):425-30. doi: 10.1136/thx.45.6.425.
9. Mazzone SB. Neurobiology of Coughing in Children. J Clin Med. 2023;12(23):7285. doi: 10.3390/jcm12237285.
10. Chang AB. The physiology of cough. Paediatr Respir Rev. 2006;7(1):2-8. doi: 10.1016/j.prrv.2005.11.009.
11. Leith DE. The development of cough. Am Rev Respir Dis. 1985;131(5):S39-42. doi: 10.1164/arrd.1985.131.S5.S39.
12. McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129(1 Suppl):48S-53S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.48S.
13. Ioan I, Poussel M, Coutier L, Plevkova J, Poliacek I, Bolser DC, et al. What is chronic cough in children? Front Physiol. 2014;5:322. doi: 10.3389/fphys.2014.00322.
14. Kantar A, Seminara M. Why chronic cough in children is different. Pulm Pharmacol Ther. 2019;56:51-5. doi: 10.1016/j.pupt.2019.03.001.
15. Thach BT. Maturation of cough and other reflexes that protect the fetal and neonatal airway. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20(4):365-70. doi: 10.1016/j.pupt.2006.11.011.
16. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. Neuroimage. 2008;40(3):1044-55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.053.
17. Dicpinigaitis PV, Enilari O, Cleven KL. Prevalence of Arnold nerve reflex in subjects with and without chronic cough: Relevance to Cough Hypersensitivity Syndrome. Pulm Pharmacol Ther. 2019;54:22-4. doi: 10.1016/j.pupt.2018.11.003.
18. Pickens DL, Schefft GL, Thach BT. Pharyngeal fluid clearance and aspiration preventive mechanisms in sleeping infants. J Appl Physiol (1985). 1989;66(3):1164-71. doi: 10.1152/jappl.1989.66.3.1164.
19. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. Clin Infect Dis. 2016;62(7):829-36. doi: 10.1093/cid/ciw027.
20. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Gonen R, et al. The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels - a prospective study. Vaccine. 2014;32(44):5787-93. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.038.
21. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;311(17):1760-9. doi: 10.1001/jama.2014.3633. Erratum in: JAMA. 2017;317(4):442. doi: 10.1001/jama.2016.20705. Erratum in: JAMA. 2017;317(4):441-2. doi: 10.1001/jama.2016.19244.
22. Heininger U, Riffelmann M, Bär G, Rudin C, von König CH. The protective role of maternally derived antibodies against Bordetella pertussis in young infants. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(6):695-8. doi: 10.1097/INF.0b013e318288b610.