

Asma bronchiale in condizioni particolari

3.1 ATTUALITÀ SULL'ASMA IN ETÀ EVOLUTIVA G. Caramia

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, con diversi livelli di gravità, che colpisce soggetti di tutte le aree geografiche e di qualunque estrazione sociale con significative conseguenze sulla qualità della vita in quanto limita le normali attività. Rappresenta la più frequente malattia cronica in età evolutiva ed è un grave problema di salute pubblica perché, oltre alla perdita di giorni di scuola e di lavoro dei genitori è responsabile di notevoli costi per il frequente uso di farmaci, il ricorso al pronto soccorso e al ricovero ospedaliero (1, 2).

Nonostante la storia dell'asma nell'adulto risalga ai tempi più antichi, poco è noto sulla storia dell'asma in età pediatrica nei secoli passati. Questo forse è da imputare alla minor gravità di tale condizione morbosa, rispetto ad altre patologie che attraevano maggiormente l'attenzione in quanto responsabili di una elevata mortalità in età pediatrica, ed anche alla sua minor frequenza nei secoli trascorsi. Il notevole incremento negli ultimi 2-3 decenni, la sua diffusione ovunque e la variabilità della frequenza e della gravità di tale condizione patologica, soprattutto in età evolutiva, ha indotto molti studiosi ed importanti organizzazioni a sensibilizzare tutti ad un problema tanto importante (1, 3, 4).

È stato così avviato, all'inizio degli anni '90, uno studio su scala mondiale denominato International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (5) a cui hanno

partecipato 156 Centri di 56 Nazioni. L'obiettivo era quello di stimare, con metodi standardizzati e condivisi da tutti, la prevalenza della patologia asmatica, (ma anche della rinite e dell'eczema) nei bambini di numerosi Paesi in tutti i continenti (6).

L'Italia ha aderito al progetto promuovendo, in dieci aree geografiche, una ricerca, modicamente più complessa, volta ad evidenziare oltre alla prevalenza dei disturbi respiratori e delle allergie (*Studio di Prevalenza*) il ruolo dei fattori di rischio associati alla patologia asmatica e respiratoria del bambino, in particolare il fumo passivo di tabacco e l'inquinamento atmosferico (*Studio di Correlazione*).

L'indagine, denominata *Studi italiani sui disturbi respiratori nell'infanzia e l'ambiente - SIDRIA* - e largamente coincidente nel protocollo e negli obiettivi con lo studio ISAAC, si è svolta per 1 anno fra l'ottobre 1993 e l'ottobre 1994 (*Studio di Correlazione*) e fra l'ottobre e il marzo 1994-1995 (*Studio di Prevalenza*) onde evitare il periodo primaverile quando i disturbi per l'alta concentrazione di pollini avrebbero potuto alterare le risposte (7-9). Gli studi sono stati condotti su oltre 39.000 alunni delle scuole elementari e medie in 10 centri dell'Italia settentrionale e centrale: Torino, Milano, Cremona, Trento, Emilia-Romagna, Firenze-Prato, Empoli-Fucecchio, Siena, Viterbo, Roma (10).

I risultati delle suddette indagini, e numerosi altri dati della letteratura scientifica in tale ambito, hanno contribuito ad accentuare l'interesse di molte autorità, istituzioni e studiosi sugli aspetti epidemiologici, eziologici, anato-

mopatologici, terapeutici dell'asma nell'adulto ed in età pediatrica (7-9).

Così in data 11 dicembre 1998 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il Progetto Mondiale Asma (GINA, dall'inglese Global Initiative for Asthma) e la Società Europea Respiratoria (ERS) con il patrocinio di numerose altre organizzazioni e società scientifiche internazionali, hanno organizzato a Barcellona la prima *Giornata Mondiale dedicata all'asma* che ha avuto un seguito negli anni successivi con importanti e significativi progressi.

Attualmente il GINA (11), nell'ultimo aggiornamento del marzo 2004, definisce l'asma come una "malattia cronica delle vie aeree caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessoria solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia, da iperreattività bronchiale e da un accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree.

Nella patogenesi di queste alterazioni partecipano numerosi meccanismi, in particolare infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree.

Clinicamente, si manifesta con dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica, la cui intensità varia in rapporto all'entità della ostruzione bronchiale ed al grado della sua percezione da parte del paziente (11).

Viene così ribadita l'importanza dell'infiammazione della mucosa bronchiale che dà luogo all'edema, alla iperproduzione di muco, alla diminuzione del flusso aereo, e negli stati avanzati, al rimodellamento bronchiale (11, 12). Tutto ciò determina importanti ricadute sulla diagnosi, prevenzione e terapia dell'asma.

Aspetti epidemiologici

Secondo il Global Burden of Asthma Report Summary, sono 300 milioni gli asmatici in tutto il mondo e nel 2025 si stima un aumento di altri 100 milioni di casi. I bambini colpiti

da questa malattia sono oltre 10 milioni ed è stato calcolato che in Italia un bambino su 10 è affetto da asma per cui ogni anno nascono circa 50 mila bambini che svilupperanno tale patologia. I dati più attuali sugli aspetti epidemiologici dell'asma sono quelli relativi agli studi sopra citati: lo studio ISAAC (6, 13) e lo studio SIDRIA (10). In base ai dati dello studio ISAAC la prevalenza dell'asma fra i Paesi partecipanti è risultata pari al 10% e 11% rispettivamente nei bambini di 6-7 anni e nei ragazzi di 13-14 anni ed una prevalenza leggermente più elevata nei maschi rispetto alle femmine. I dati evidenziano però l'esistenza di un'ampia variabilità fra i Paesi, con valori compresi tra 1,4-4,2% (es. in Albania, Austria, Belgio, Germania, India, Polonia) e 26,5-27,1% (in Australia, Costa Rica e Nuova Zelanda). La variabilità osservata fra i Paesi è molto più elevata di quella osservata fra diverse aree di uno stesso Paese.

I risultati del progetto SIDRIA, raccolti in un numero monografico della Collana Dossier 45 (10), evidenziano la prevalenza di asma bronchiale pari al 9%, nei bambini di 6-7 anni, con una modesta variabilità fra i centri (4,6% Cremona-11,1% Roma) e un'analoga frequenza nei ragazzi di 13-14 anni, con una modesta variabilità fra i centri (6,2% Cremona-10,9% Empoli). Nel complesso l'Italia si colloca nella fascia medio-bassa delle prevalenze osservate nel mondo con lo studio ISAAC (13) e, importante dato da rilevare, in base a più recenti studi di ricercatori italiani, sembrerebbe che vi sia un arresto nell'incremento di tale patologia in parte forse dovuto a più adeguate ed opportune impostazioni terapeutiche (14-16). L'esame dei dati non ha evidenziato associazioni fra lo stato socioeconomico della famiglia (valutato in base al livello di scolarità paterna) e la prevalenza dei sintomi asmatici. Si è invece osservata una maggior tendenza all'ospedalizzazione dei bambini affetti da asma al ridursi della scolarità paterna. Tale dato sembra attribuibile a una diversa capacità nell'uso dei servizi sanitari per una minore attenzione del medico curante e/o per una maggiore difficoltà nella "gestione" del bambi-

no asmatico nelle famiglie meno abbienti piuttosto che a un peggiore stato di salute dei bambini appartenenti a tale classe (10).

Le cause che hanno portato nelle ultime decadi ad un grande aumento di prevalenza di asma e di malattie allergiche non sono completamente conosciute. Tuttavia, come è anche emerso dallo studio ISAAC e SIDRIA importanti sono i fattori di rischio costituzionali, responsabili della suscettibilità della malattia, ed ambientali, responsabili della manifestazione della malattia o della sua riattivazione.

Come già rilevato da altri studiosi, tra i fattori costituzionali vanno ricordati la razza, il sesso, la predisposizione genetica allo sviluppo di atopia, cioè la predisposizione a dar luogo ad una eccessiva risposta immunitaria IgE mediata in seguito a comuni stimoli allergenici, e l'iperreattività bronchiale (17-19). Oltre il 70% dei bambini asmatici presenta una positività nell'anamnesi familiare per asma o altre malattie allergiche e la familiarità sembra svolgere un ruolo di primo piano anche nella precocità dell'insorgenza dell'asma.

Fra i fattori ambientali vanno ricordati l'esposizione al fumo di sigaretta passivo, l'inquinamento negli ambienti confinati e l'inquinamento atmosferico, soprattutto a quello prodotti dal traffico pesante (biossido di azoto: NO₂, e anidride solforosa: SO₂), le infezioni respiratorie, ma un ruolo di primo piano viene svolto dai pollini (oltre il 30% dei casi) e da altri allergeni da inalazione. I pollini più frequentemente in causa sono quelli delle Graminacee e della Paritaria: meno spesso quelli delle Oleacee e di altre famiglie di erbe. Come è già noto, sindromi asmatiche però sono anche provocate molto spesso da acari, soprattutto nei bambini, da forfore ed altri derivati animali (20).

Raramente sono chiamati in causa gli allergeni alimentari, anche se sono noti alcuni casi di asma bronchiale dovuti a ipersensibilità a latte vaccino, bianco d'uovo o altri nutrienti. Crisi asmatiche sono pure da mettere in relazione con il contatto con nickel, farmaci e additivi alimentari (21).

Nel luglio 2001, sempre nel contesto dell'ISAAC, è stato iniziato un secondo studio il SIDRIA 2 al quale hanno partecipato a livello nazionale 12 Centri (Emilia-Romagna, Torino, Milano, Mantova, Trento, Firenze, Siena, Roma, Collesferro, Bari, Cosenza, Palermo). Scopo dell'indagine è stato quello di indagare la prevalenza dell'asma e delle allergie in età pediatrica in Italia, il loro andamento temporale, le differenze geografiche, il ruolo delle esposizioni ambientali a inquinanti tipici del traffico veicolare pesante e di inquinanti ambientali indoor, il ruolo delle infezioni virali e batteriche della prima infanzia, valutando l'associazione tra possibili fattori di rischio o fattori protettivi, il ricorso ai servizi sanitari, ecc. I primi dati dell'indagine, che sono in corso di elaborazione e potranno fornire molti elementi utili per una migliore comprensione di tale quadro morboso, hanno evidenziato una tendenza alla diminuzione dell'abitudine al fumo nei genitori, fattore significativamente associato ad un maggior rischio di asma nei figli (il 15% dei casi di asma in Italia tra i bambini e i ragazzi sarebbero attribuibili al fumo dei genitori); un'alta esposizione all'inquinamento da traffico in particolare nei centri urbani soprattutto al Nord (interessa più del 70% dei bambini nelle grandi città) significativamente associato a bronchiti catarrali ed asma; la frequente associazione fra umidità-muffe nella camera da letto dei bambini e sintomi asmatici e/o catarrali (22).

Evoluzione dell'asma in età evolutiva

Le ridotte dimensioni delle vie aeree sono spesso responsabili del respiro sibilante nella prima infanzia che si risolve con la crescita. Un fattore scatenante molto importante di tale sintomatologia, in particolare nei lattanti, è rappresentato anche dalle le infezioni virali delle vie aeree, patologie molto frequenti in tale epoca della vita. Fra queste molto importante è l'infezione da virus respiratorio sinciziale (23, 24). Nei bambini della prima-seconda infanzia con respiro sibilante è pertanto difficile e sotto certi aspetti non corret-

L'asma bronchiale in condizioni particolari

Parametri	Lieve	Moderato	Grave	Arresto respiratorio imminente
Dispnea	Camminando Può stare supino	Parlando Se pianto: debole e di breve durata Preferisce la posizione seduta	A riposo Il bambino smette di alimentarsi e/o bere Il bambino si piega in avanti	
Conversazione	Discorsi	Fraasi	Parole	
Stato di coscienza	Può essere agitato	Sempre agitato	Sempre agitato	Sonnolento e confuso
Frequenza respiratoria	Aumento lieve in rapporto all'età*	Aumento moderato in rapporto all'età*	Aumento grave in rapporto all'età*	Bradipnea
Uso muscoli accessori e retrazioni soprasternali	Assente	Presente modesto	Presente grave	Movimenti toraco-addominali paradossi
Sibili	Modesti, frequenti	Intensi	Intensi	Assenti solo tele-espatori
Tosse	Saltuaria notturna	Saltuaria anche diurna	Frequente anche diurna	Assente
Freq. Cardiaca	Aumento lieve in rapporto all'età*	Aumento moderato in rapporto all'età*	Aumento grave in rapporto all'età*	Bradipnea
PEF % del teorico o del miglior valore personale dopo broncodilatatore oltre 5 anni	> 80%	Attorno al 60-80%	<60% oppure la risposta al broncodilatatore permane per meno di 2 ore	
PaO₂ (in aria ambiente) e PaCO₂	Normale < di 40 mmHg	> 60 mmHg < di 42 mmHg	< 60 mmHg possibile cianosi > 42-45 mmHg	> 45 mmHg
SaO₂ (in aria)	> 95%	91/95%	possibile insuffic. resp. < 90 %	insufficienza resp.
* Vedi Tab. 3.2				

Tabella 3.1: Parametri clinico-strumentali e livelli di gravità dell'asma e/o delle riacutizzazioni (da GINA Aggiornamento 2004 - modificata).

to, formulare diagnosi di asma. Sotto i quattro-cinque anni di età è più corretto parlare di bronchite asmatiforme mentre la diagnosi di asma va fortemente sospettata sulla base della contemporanea presenza di eczema e/o sul riscontro anamnestico di una storia familiare di asma, sulla presenza di tosse notturna

ricorrente in un bambino senza altri segni di malattia.

Nei bambini prossimi all'età scolare che continuano a presentare respiro sibilante, il quadro clinico è più spesso dovuto alla sensibilizzazione verso allergeni ambientali per cui è opportuno indagare in tal senso (25). L'atopia, spesso

Età	Frequenza respiratoria
< 2 mesi	< 60/minuto
2-12 mesi	< 50/minuto
1-5 anni	< 40/minuto
6-8 anni	< 30/minuto
Adolescente	< 18/minuto
Età	Frequenza cardiaca
2-12 mesi	< 160/minuto
2 anni	< 120/minuto
8 anni	< 110/minuto
Adolescente	< 100/minuto

Tabella 3.2: Limiti di normalità della frequenza respiratoria e cardiaca in corso di distress respiratorio nel bambino

associata ad eczema, sembra inoltre predisporre le vie aeree alla sensibilizzazione verso allergeni ambientali, in particolare gli acari, e alle riacutizzazioni in corso di infezioni virali delle vie aeree (20, 26, 27). Caratteristica predominante pertanto dell'asma infantile è l'associazione con l'allergia e da alcuni anni sono emersi stretti collegamenti con la rinite allergica (11, 13). Per i suddetti motivi alcuni Autori ritengono che si possa pensare ad una evoluzione verso l'asma se, sotto i 4-5 anni, sono presenti tre episodi di respiro sibilante in un anno più un fattore di rischio maggiore, quale un genitore con asma o presenza di dermatite atopica o di atopia oppure due fattori di rischio minore quali rinite, wheezing al di fuori di episodi infettivi, eosinofilia (>4%) (28).

Per quanto riguarda la prognosi a lungo termine dell'asma infantile, spesso si sostiene che "scomparirà" una volta che il paziente sia diventato adulto. Vi sono però evidenze epidemiologiche meno ottimistiche in quanto questo si verifica solo in un terzo circa dei bambini asmatici, soprattutto nei maschi mentre i restanti due terzi continueranno ad avere asma oltre l'età evolutiva. Inoltre, anche quando l'asma è clinicamente scomparso, la funzionalità respiratoria del paziente rimane spesso alterata o persistono iperresponsività delle vie aeree o

tosse. La prognosi dell'asma appare peggiore quando il bambino è affetto da eczema o abbia una storia familiare di eczema.

Alcuni bambini presentano una sintomatologia asmatica solo sotto sforzo per cui un test da sforzo è molto utile. Se il test scatena una tosse simile a quella che non raramente presentano di notte, la diagnosi di asma è certa. I bambini con asma lieve più facilmente presentano una prognosi favorevole, ma quelli affetti da asma di media gravità o grave continueranno probabilmente a presentare un certo grado di iperresponsività delle vie aeree e saranno a rischio per gli effetti a lungo termine dell'asma durante tutto il corso della loro vita. Va inoltre sottolineato che il 5-10% dei bambini con asma considerato insignificante, è affetto da asma grave oltre l'età evolutiva. L'asma infantile quindi non deve mai essere trascurato nella speranza che il bambino semplicemente guarisca.

Classificazione dell'asma

Il quadro clinico del soggetto con asma può variare notevolmente tra soggetto e soggetto e può modificarsi nello stesso paziente, anche improvvisamente, sia spontaneamente sia in seguito al trattamento. È pertanto indispensabile avere a disposizione tutti gli elementi necessari per un esatto inquadramento di ogni singolo paziente per cui vengono riportate le proposte più recentemente apparse in letteratura ovviamente con tutti i limiti che delle rigide classificazioni possono determinare (11, 12, 29). La tabella 3.1 riporta le caratteristiche clinico-strumentali e i livelli di gravità dell'asma acuto o della riacutizzazione di un soggetto in età pediatrica.

La tabella 3.2 riporta i limiti di normalità della frequenza respiratoria e cardiaca in corso di distress respiratorio in base all'età del paziente.

Aspetti terapeutici

I farmaci a miglior indice terapeutico rivolti a contrastare l'infiammazione con iperresponsi-

vità, la broncostruzione, l'edema e il rimodellamento bronchiale sono rappresentati dagli agenti antinfiammatori e dai broncodilatatori che, come riportato in seguito, possono essere somministrati per via orale, parenterale (sottocutanea, intramuscolare, endovena) ed inalatoria.

Quest'ultima via è attualmente quella preferita perché consente di far pervenire rapidamente e direttamente nelle vie aeree, alte concentrazioni del farmaco scelto riducendo o evitando gli effetti collaterali e favorendo una azione più rapida.

La tabella 3.3 riporta il percorso diagnostico-terapeutico ed assistenziale da seguire ed i presidi terapeutici da porre in atto qualora il quadro di asma acuto e/o della riacutizzazione si verifichi a domicilio

La tabella 3.4 riporta il percorso diagnostico-terapeutico ed assistenziale del trattamento ospedaliero dell'accesso asmatico acuto e/o

della riacutizzazione qualora per la gravità del quadro clinico il soggetto giunga in ospedale.

La tabella 3.5 classifica, in base alla sintomatologia clinica, alla frequenza degli episodi di asma e a semplici parametri respiratori, l'asma del soggetto che ha superato una fase acuta, o da tempo affetto da tale condizione patologica, in: intermittente, lieve persistente, moderata persistente, persistente grave.

Quadri clinici ed aspetti terapeutici

In linea di massima, vi è un accordo, sui percorsi terapeutici dell'accesso acuto, a domicilio e in ospedale, riportati nelle tabelle 3.3 e 3.4. Non poche perplessità solleva invece la classificazione, proposta da vari autori e riportata nella tabella 3.5, sulla gravità e le indicazioni terapeutiche con le possibili alternative per tenere sotto controllo il quadro patologico ed evitare le crisi di asma acuto (11, 12, 29).

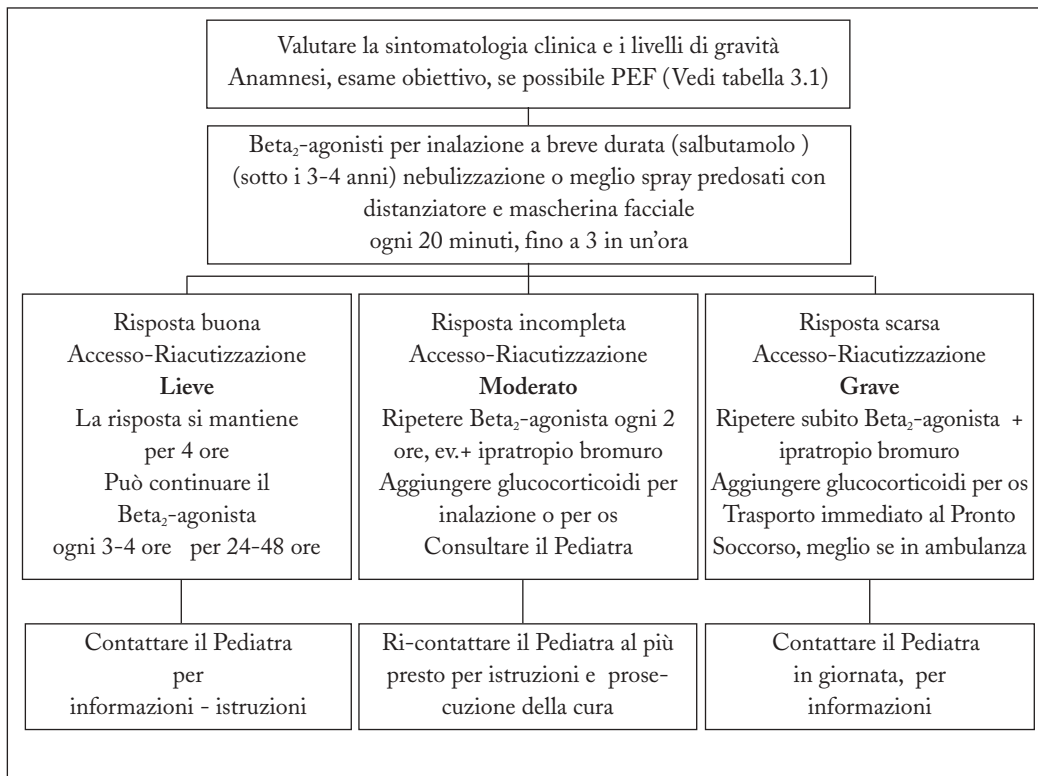


Tabella 3.3: Trattamento domiciliare dell'asma acuto o della riacutizzazione (Da GINA Aggiornamento 2004 - modificata).

Sezione 3



Tabella 3.4: Trattamento dell'asma acuto in ospedale (da GINA Aggiornamento 2004 - modificata).

L'asma bronchiale in condizioni particolari

Asma*: Gravità	Sintomatologia presente prima del trattamento	Terapia di mantenimento ** e possibili opzioni in ordine di efficacia ***
Intermittente ****	meno di 2 volte la settimana, esacerbazioni di breve durata, sintomi notturni meno di 2 volte al mese, FEV ₁ > 80% del predetto o PEF > 80% del miglior risultato personale, variabilità giornaliera del PEF < 20%.	Non necessaria beta 2 agonista e/o cromone prima di attività fisica o esposizione allergeni; antileucotrieni, specie se virus indotta nella prima infanzia o da sforzo; No glucocorticoidi anche per l'asma virus-indotta.
Lieve Persistente	+ di 1 volta la settimana ma meno di 1 al dì, sintomi notturni + di 2 al mese, le esacerbazioni possono limitare attività e sonno: FEV ₁ > 80% del predetto o PEF > 80% del miglior risultato personale, variabilità giornaliera del PEF tra 20 e 30%.	Glucocorticoidi per via inalatoria a dosaggi bassi; o antileucotrieni, specie se virus indotta o da sforzo; o cromane. No glucocorticoidi per l'asma virus indotta senza indici predittivi.
Moderato Persistente *§*	sintomi quotidiani, esacerbazioni possono limitare attività e sonno sintomi notturni + di 1 la settimana, uso giornaliero beta-2 agonisti FEV ₁ e PEF = 60-80% teorico e variabilità >30%.	Glucocorticoidi per via inalatoria a dosaggi medi; o glucocorticoidi a dosaggi bassi + beta 2 agonisti a lunga durata di azione (autorizzati dopo i 4 anni); o glucocorticoidi a dosaggi bassi + antileucotrieni (autorizzati dopo i sei mesi a 4mg/die); o glucocorticoidi dosaggi bassi + teofillina ad azione lenta.
Grave Persistente	sintomi quotidiani, esacerbazioni frequenti, sintomi notturni frequenti, limitazioni attività fisiche, FEV ₁ o PEF < 60% teorico e variabilità >30%.	Glucocorticoidi per via inalatoria a dosaggi alti: + uno o più dei seguenti farmaci, se necessario: beta 2 agonisti a lunga durata; e/o antileucotrieni; e/o glucocorticoidi per os; e/o teofillina a lento rilascio.
<p>* Per tutti i livelli di gravità e di trattamento: - verificare l'effettiva adesione allo schema terapeutico prescritto - verificare l'effettiva adesione alle misure di profilassi ambientale nei soggetti allergici. ** Si dovrà ricorrere sempre a Beta 2 agonisti inalatori ad azione rapida nel caso di comparsa di sintomi acuti. *** Il mancato controllo della malattia a qualsiasi livello deve determinare un incremento della terapia (step up therapy) secondo la classe di gravità. Se si ottiene e si mantiene il controllo dell'asma per almeno 3 mesi, si consiglia di provare a ridurre gradualmente il trattamento di fondo (step down therapy) **** I pazienti con riacutizzazioni frequenti (più di una volta ogni 4-6 settimane) o gravi dovrebbero essere trattati come affetti da asma moderato persistente. *§* In caso di insufficiente controllo con dosi basse di steroide in associazione con gli altri farmaci, aumentare il dosaggio dello steroide fino a dosi medie.</p>		

Tabella 3.5: Gravità dell'asma - Sintomatologia prima del trattamento - Terapia mantenimento (da GINA Aggiornamento 2004 - modificata).

Numerosi ricercatori ritengono infatti non corretto considerare come affetto da asma intermittente (sintomi respiratori minori di 4 volte al mese e una volta al mese di notte) o da asma di grado lieve-persistente (sintomi respiratori più di una volta alla settimana ma meno di una al giorno e più di due volte al mese di notte), bambini che presentino le caratteristiche su riportate utilizzando un numero di parametri così limitato. Questo anche per il fatto che i sintomi sono generalmente sottostimati dal bambino, dai genitori, che sono i principali interlocutori fra il pediatra e il bambino e dal pediatra stesso (30-32). Tutti tendono a sottovalutare la gravità della malattia come dimostra il poco diffuso impiego di farmaci antinfiammatori come terapia di mantenimento (33-35).

Inoltre la correlazione fra l'espressione dei sintomi e la funzionalità respiratoria è modesta in quanto alcuni pazienti sintomatici presentano prove di funzionalità respiratoria nella norma mentre altri non riferiscono alcun sintomo pur presentando una funzionalità respiratoria compromessa (11, 36-39). Ne deriva che la valutazione dei soli sintomi pone di solito il paziente in una classe di gravità della malattia inferiore rispetto ad una valutazione più complessa che tenga conto anche di altri fattori quali ad esempio l'impiego dei farmaci necessari per mantenere sotto controllo la malattia, la presenza di sensibilità multiple, che danno valori di ossido nitrico esalato più elevati, la sensibilità agli acari, responsabili di un rischio maggiore di elevata iperreattività bronchiale rispetto ai soggetti non sensibili e, in alcuni casi, dai risvegli notturni causati dalla malattia in particolare fra le 2 e le 5 del mattino (fenomeno del morning dipping di Harrison) (31, 40, 41).

Utilizzando più criteri per valutare la gravità della malattia la percentuale di pazienti con asma lieve, che un tempo era considerata pari al 60-75% dei bambini e degli adolescenti affetti da asma, può variare dal 49% all'82%, quella dei pazienti con asma moderato dal 16% al 38% e infine quella dei pazienti con asma grave dal 2% al 33% (30, 32, 42, 43).

Particolare attenzione va posta anche alle riaccutizzazioni in quanto anche l'asma lieve può presentarsi con crisi particolarmente gravi e, sia pur in casi eccezionali, essere responsabile della morte (fatal asthma). È pertanto opportuno che tutti i pazienti vengano istruiti ad identificare i fattori scatenanti e i segni e sintomi dell'aggravamento clinico. A conferma di ciò una recente indagine ha evidenziato che il 23% delle morti nei giovani atleti si verificano per asma che, nella maggior parte dei casi, era stata classificata come asma lieve intermittente (44).

Di solito si usano sistemi che richiamano il semaforo: la zona verde significa sicurezza, la zona gialla cautela e necessità di interpellare il proprio pediatra, la zona rossa pericolo con urgenza di iniziare una terapia con i farmaci consigliati e di recarsi dal pediatra o al più vicino pronto soccorso (12, 32, 45).

I pazienti entrano nella zona gialla quando lamentano un aggravamento dei sintomi dell'asma quali risvegli notturni, un aumentato fabbisogno di broncodilatatori ed un valore di picco di flusso tra il 60% e l'80% del valore personale migliore. In questi casi viene generalmente consigliato di inalare beta 2 stimolanti a breve durata di azione ogni 20 minuti nelle prime ore e poi ad intervalli di 4-6 ore e di raddoppiare la dose di steroidi per inalazione. La risposta alla terapia viene considerata buona se il miglioramento dura per almeno 4 ore e se i valori di picco di flusso superano l'80% del valore personale migliore e se non si avverte respiro sibilante (11, 12).

Quando il paziente entra nella zona rossa con $PEF \leq 60\%$ è indispensabile iniziare le terapie più impegnative accompagnando il soggetto al Pronto Soccorso possibilmente in ambulanza con ossigenoterapia.

I farmaci

I farmaci più frequentemente usati per il controllo dell'asma nei suoi vari quadri clinici sono gli antinfiammatori e i broncodilatatori e sono rappresentati da: glucocorticoidi, beta 2-agonisti, antileucotrieni, metilxantine, nedo-

cromile sodico, ipratropio bromuro, dei quali riportiamo le più comuni indicazioni e le più recenti acquisizioni.

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi, sono i farmaci a maggior effetto antinfiammatorio e vengono impiegati per via sistemica endovenosa, intramuscolare, orale, e per via inalatoria. I glucocorticoidi per via inalatoria permettono il rilascio immediato nelle vie aeree, sede della condizione patologica, di alte dosi del farmaco e quindi una maggiore rapidità d'azione per cui risultano più efficaci anche se necessitano di almeno 4 ore per determinare un effetto clinico conclamato. Per la facilità d'uso e per i minori effetti collaterali rispetto a quelli per os, sono pertanto i farmaci di prima scelta nella terapia di mantenimento e nell'asma persistente in tutti gli stadi di gravità e per prevenire le riacutizzazioni (46-48). Migliorano i sintomi clinici, la funzionalità respiratoria, riducono la iperresponsività bronchiale e di conseguenza migliorano la qualità della vita (49, 50): sono inoltre i più importanti, associati agli antileucotrieni, capaci di modificare il rimodellamento delle vie aeree che è alla base della cronicizzazione dell'asma (12, 51, 52). A dosi elevate, riducono la flogosi bronchiale, la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni (46-48, 53-56). I miglioramenti clinici sono evidenti anche nel lattante. Oltre una certa dose, soprattutto per via inalatoria, non aumentano i benefici per cui è opportuno, nelle terapie di mantenimento, associare altro o altri farmaci. I glucocorticoidi per via orale vengono usati solo nelle fasi più acute, e in quelle subito successive, del grave accesso asmatico e/o in presenza di ridotta compliance del soggetto. La durata e le dosi della terapia dipendono dalla gravità del quadro clinico. Nelle riacutizzazioni è indispensabile l'associazione con i broncodilatatori e oggi si tende a raddoppiare le dosi di glucocorticoidi consigliate fino a qualche anno fa, sempre per prevenire le recidive (57). Questo sottolinea l'importanza di opportuni controlli clinici per perso-

nalizzare dosi, tipo e durata della terapia. Va anche tenuto presente che i bambini metabolizzano i farmaci più velocemente dell'adulto per cui non si può trasferire in ambito pediatrico tutto quanto viene riportato per l'adulto. I glucocorticoidi oggi disponibili sono molteplici ma non tutti sono stati adeguatamente studiati per potenza e biodisponibilità per cui l'equivalenza fra i vari preparati viene valutata in base alle dosi necessarie, somministrate per via sistemica, per ottenere gli stessi effetti clinici (58).

Quando si deve far ricorso a lunghe terapie con glucocorticoidi per via orale sono da preferire il prednisone, il prednisolone o il metilprednisolone per il minore effetto mineralcorticoide, la loro emivita relativamente breve, e i limitati effetti sui muscoli striati.

L'effetto terapeutico si manifesta da 4 a 6 ore dopo l'assunzione del farmaco. Nelle fasi acute gravi sono importanti perché prevengono la progressione della crisi asmatica, riducono il ricorso al Pronto Soccorso e al ricovero. La terapia va continuata normalmente per 5 giorni dall'inizio della fase acuta quando scompaiono i sintomi e la funzionalità respiratoria è prossima alla normalità per il paziente (11).

Nelle terapie a lungo termine con tali glucocorticoidi orali, il farmaco andrebbe somministrato una sola volta al giorno al mattino o a giorni alterni in quanto si può ottenere il controllo dell'asma e, per la loro breve emivita, si riducono gli effetti collaterali sistemici (obesità, infezioni, insufficienza corticosurrenalica, cataratta, diabete, ecc.) (59, 60). Alla terapia sistemica bisogna far seguire quella inalatoria che secondo alcuni, dopo l'accesso acuto, è efficace quanto la terapia per via orale (59).

Del tutto recentemente è stato evidenziato che gli steroidi inalatori ad alto dosaggio (dosi raddoppiate) non escludono la necessità di ricorrere anche allo steroide per os, associazione che con i beta 2-agonisti è veramente efficace nella prevenzione delle gravi riacutizzazioni. Per tale motivo attualmente viene consigliata quest'ultima prassi terapeutica (61).

Nei casi di asma grave da bronchiolite obliterante, da rimodellamento delle vie aeree

secondarie ad infiammazione, da resistenza totale o parziale agli steroidi, da meccanismi infiammatori non eosinofili, ecc. alcuni consigliano di valutare, presso centri specializzati, al tempo zero la spirometria e il PEF ripetendo per circa 15 giorni e, dopo tale periodo vengono registrati i sintomi, viene eseguito Rast o prick test, viene controllata la spirometria con test di bronco-reversibilità con salbutamolo, viene dosato l'ossido nitrico nell'aria espirata e la conta degli eosinofili nello sputo indotto in quanto queste tre ultime indagini rappresentano i markers biologici più attendibili di infiammazione bronchiale (62). Vengono quindi somministrati alte dosi di beta 2-agonisti e 40 mg/die di prednisolone per 15 giorni o, in caso di scarsa aderenza alla terapia, triamcinolone ritardo in dose singola per via iniettiva. Dopo tale periodo vengono eseguiti tutti gli esami ora riportati ed una broncoscopia con fibre ottiche e lavaggio bronchiale. In tal modo, come riportato alcuni ricercatori inglesi, in base al risultato delle indagini, si riesce a stabilire lo stato di salute dei polmoni e a correggere gli aspetti patologici ancora reversibili con il risultato di una migliore funzionalità respiratoria in almeno il 10% dei bambini trattati (63-65).

Beta 2-agonisti

I beta 2-agonisti sono i migliori farmaci ad azione broncodilatatrice. Oltre a rilasciare la muscolatura liscia bronchiale, aumentano la clearance mucociliare, riducono la permeabilità vascolare e modulano il rilascio di mediatori da mastociti e basofili (66, 67). Sono disponibili per via inalatoria e per via sistemica, a breve e a lunga durata d'azione. Questi ultimi per via inalatoria svolgono anche una blanda azione antinfiammatoria e protettiva su stimoli broncostrittori (68-70).

Quelli a breve durata (es. salbutamolo) andrebbero somministrati solo per via inalatoria per ottenere più rapidamente l'azione broncodilatatrice, che inizia già dopo 3 minuti e dura 1-5 ore anche nei lattanti (71, 72): la dose consigliata è di 0,15 mg/kg/die Sono

pertanto indicati nei casi di asma acuto e in quello da sforzo breve e/o prolungato. Quelli con azione più lunga (es. salmeterolo), che inizia dopo 20-30 minuti raggiungendo il massimo dopo 30 minuti dall'inalazione, hanno una durata dell'azione broncodilatatrice superiore a 12 ore. Il formoterolo oltre alla lunga durata dell'azione ha però anche la caratteristica di avere una azione rapida (come il salbutamolo dopo 3 minuti): questo può rivelarsi utile in alcune situazioni per ridurre la sintomatologia rapidamente e per l'azione preventiva (73). Sono indicati quando le normali dosi di glucocorticoidi falliscono nel controllare la sintomatologia asmatica. Vengono somministrati in associazione con uno steroide inalatorio, per sfruttare l'indispensabile azione antinfiammatoria di quest'ultimo. Nelle terapie di mantenimento dopo i 5 anni e nell'adolescente, in particolare per controllare l'asma notturno, le associazioni riducono i sintomi, le riacutizzazioni, il ricorso ai broncodilatatori a breve durata d'azione (74, 75) e migliorano anche il PEF e la funzionalità respiratoria (76, 77). Le dosi consigliate per il salmeterolo sono di 50 microgrammi due volte al di dopo i 4 anni di età e 4,5 microgrammi due volte al di dopo i 6 anni per il formoterolo tenendo però sempre presente la notevole variabilità di risposta individuale alla terapia. Poiché è stato evidenziato che la somministrazione dei farmaci separatamente ha lo stesso effetto, se somministrati in associazione, e sono meno costosi; sono disponibili erogatori a combinazione fissa (fluticasone propionato più salmeterolo, budesonide più formoterolo) (78-80).

I beta 2-agonisti somministrati per via orale hanno uno scarso assorbimento, ulteriormente rallentato dal cibo, e un elevato metabolismo a livello gastrointestinale ed epatico. La loro biodisponibilità quando assunti per via orale è solo del 10-15% con una riduzione del 30% in caso di farmaci a lento rilascio per cui la dose va notevolmente aumentata (11).

Per quanto attiene alla somministrazione dei beta 2-agonisti per via endovena a soggetti ricoverati in strutture di emergenza per asma acuto grave, una recente rassegna di studi ran-

domizzati e controllati della Cochrane non avrebbe evidenziato alcun vantaggio rispetto al farmaco somministrato per via inalatoria (81).

Antileucotrieni

Gli antileucotrieni sono farmaci antagonisti dei leucotrieni. Questi sono dei metabolici dell'acido arachidonico (AA), introdotto coi i lipidi alimentari, che vengono prodotti, nella sua cascata metabolica, da una notevole varietà di cellule infiammatorie, basofili, eosinofili, macrofagi, mastociti e monociti (82). I più importanti sono i cistenil-leucotrieni (LTC₄, LTD₄ e LTE₄), chiamati fino ad alcuni anni fa sostanze a lenta reazione dell'anafilassi (SRS-A), che interagendo con specifici recettori di membrana, sono responsabili, in molti soggetti affetti da asma, del quadro clinico e anatomo-patologico dell'asma bronchiale: bronco-ostruzione, iperreattività bronchiale, aumento della permeabilità vascolare ed ipersecrezione di muco (12).

Gli antileucotrieni, inibendo i prodotti della cascata metabolica dell'AA, sono pertanto dei nuovi farmaci antiasmatici che comprendono gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni-cisteinici 1 (CysLT₁) (montelukast, pranlukast, zafirlukast) e l'inibitore della 5-lipossigenasi (zileuton) non disponibile in Italia perché rivelatosi epatotossico. Il montelukast presenta il vantaggio di non essere epatotossico, di essere disponibile sotto forma di compresse e bustine (4 mg) e di essere il più tollerato ed efficace.

Mentre l'inibitore della 5-lipossigenasi blocca la sintesi di tutti i leucotrieni, gli antagonisti dei recettori cisteinil-leucotrienici bloccano solo quelli delle cellule infiammatorie per cui, a livello della muscolatura liscia bronchiale, inibiscono gli effetti clinici ed anatomopatologici dando luogo così a broncodilatazione, con riduzione della sintomatologia, miglioramento della funzionalità respiratoria e riduzione delle riacutizzazioni dell'asma (83-85). Riducono inoltre la broncostrizione indotta da anidride solforosa, da sforzo fisico, da aspirina e da allergeni e svolgono anche un lieve effetto antinfiammatorio (83, 84, 86).

L'effetto degli antileucotrieni è decisamente inferiore a quello di basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria per cui non possono sostituire questo trattamento (87-89). L'aggiunta di antileucotrieni ai glucocorticoidi determina un migliore controllo dell'asma quando si decide di ridurre le dosi di glucocorticoidi (90).

Somministrati in monoterapia hanno determinato miglioramenti moderati della funzionalità respiratoria in bambini di oltre i 6 anni e del controllo dell'asma in bambini oltre i 6 mesi di età (91, 92). In base a tali riscontri alcuni ritengono che potrebbero essere un'alternativa per una monoterapia in pazienti con malattia più lieve (93). Nei soggetti con asma moderato e grave, non controllato dai soli glucocorticoidi per via inalatoria, se vengono associati riducono le dosi necessarie dei glucocorticoidi e possono migliorare il controllo dell'asma (88, 94-97). Sono meno efficaci dei beta 2-agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria anche se tale aspetto merita ulteriori indagini (98).

Gli effetti clinici degli antileucotrieni iniziano da poche ore ad alcuni giorni dopo la prima somministrazione. Anche per tale motivo, pur rappresentando una interessante opzione nella terapia dell'asma, sono considerati farmaci non sintomatici e sono pertanto indicati nella terapie di mantenimento e di associazione agli steroidi.

Il montelukast impiegato nei bambini dai 6 mesi di età al dosaggio di 4 mg (bustine o compresse masticabili indicate fino ai 5 anni) è somministrato una volta al giorno (99). Alla dose di 5 mg (compresse masticabili indicate dai 6 ai 14 anni) si raggiunge lo stesso profilo farmacocinetico ottenuto nell'adulto con 10 mg e la presenza di cibo non sembra influire clinicamente sulla biodisponibilità del farmaco (100).

Riduce l'uso quotidiano di beta 2-agonisti, ha un'azione broncoprotettiva ma conferisce una minore protezione verso l'asma da sforzo rispetto alla budesonide (101, 102). I risultati dello studio PREVIA (PREvention of Viral-Induced Asthma) evidenziano una efficace prevenzione dell'asma intermittente associata alle infezioni virali nei bambini di 2-5 anni con la somministrazione di 4 mg di montelukast la sera per 12 mesi (103, 104). Tale

riscontro è di estremo interesse se si pensa che un'ampia revisione della Cochrane ha dimostrato che gli steroidi inalatori non sono in grado di prevenire il ricorrere di episodi di "viral wheezing" sintomo predittivo di asma nelle età successive (28, 105).

Lo zafirlukast, approvato in molti Paesi per il trattamento dell'asma nei bambini dall'età di 7 anni, viene somministrato due volte al giorno. Riduce la frequenza del risveglio notturno e protegge in parte dall'asma da sforzo dopo 4 ore dall'assunzione (91). Nel trattamento a lungo termine dell'asma lieve e di media gravità del bambino vengono consigliati 10 mg 2 volte al giorno (92). La biodisponibilità dello zafirlukast è però ridotta del 40% in presenza di cibo. Viene metabolizzato nel fegato e le concentrazioni terapeutiche del farmaco inibiscono il citocromo P450 epatico aumentando così il rischio d'interazioni tra farmaci. È stata inoltre riportata un'alterazione transitoria delle concentrazioni ematiche degli enzimi epatici talvolta grave e non reversibile spontaneamente (106).

Teofillina

La teofillina (aminofillina) per la sua azione broncodilatatrice è stata, fino a non molti anni fa, il farmaco d'elezione nella terapia dell'asma acuto del bambino. Con l'avvento dei beta 2-agonisti per via inalatoria, più facili da somministrare, efficaci e con minori effetti avversi, ha perso il ruolo predominante. Oltre all'effetto broncodilatatore, a concentrazioni alquanto elevate (>10 mg/l), ha un effetto antinfiammatorio, dovuto a meccanismi sconosciuti, anche a concentrazioni più basse (5-10 mg/l) (107, 108). È pertanto indicata nel controllare i sintomi dell'asma e nel migliorare la funzionalità respiratoria. Non ha però alcun effetto sull'iperresponsività bronchiale. È disponibile per via orale e parenterale.

A basse dosi può essere usata nei pazienti con patologia più lieve; in aggiunta ai glucocorticoidi per via inalatoria a basse o ad alte dosi, quando è necessario un controllo ottimale dell'asma (109-113).

La teofillina a lento rilascio e lunga durata di azione, è utile nel controllo dei sintomi notturni quando questi persistono nonostante il regolare trattamento con terapie antinfiammatorie (108) e può essere usata come broncodilatatore aggiuntivo nei pazienti con asma grave (114). È però meno efficace dei beta 2-agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria (115, 116).

Pur avendo il vantaggio di essere meno costosa e di poterla somministrare anche per via orale, presenta non pochi effetti collaterali gastrointestinali, quali nausea e vomito che sono i più comuni e precoci, cardiopolmonari, quali tachicardia, aritmia, e segni neurologici di stimolazione del sistema centrale nervoso fino alle convulsioni e persino la morte.

Il paziente va pertanto monitorato all'inizio del trattamento con teofillina, soprattutto se si ricorre a dosi elevate (10 mg/kg di peso corporeo/die o più), e successivamente nelle terapie di mantenimento, ad intervalli regolari per mantenere la concentrazione sierica tra 5 e 15 µg/ml, livelli nei quali si ottiene l'effetto broncodilatatore ed antinfiammatorio senza che si presentino effetti tossici importanti.

Il monitoraggio è inoltre consigliato quando un paziente sviluppa un effetto negativo ad una dose abituale, quando non si raggiungono i risultati terapeutici previsti e quando sono presenti condizioni che alterano il metabolismo della teofillina quali gli stati febbrili, l'uso di alcuni farmaci, chinolonici, macrolidi ecc., la diarrea, il vomito, ecc (29).

Dosi che danno livelli di teofillinemia più bassi, sono associate ad una minore frequenza di effetti collaterali, pur persistendo l'effetto terapeutico, ed esiste un minor bisogno di eseguire dosaggi plasmatici periodici in pazienti in trattamento prolungato.

Va però tenuta presente la notevole variabilità della risposta individuale soprattutto nel bambino più piccolo.

La teofillina non è raccomandata nelle emergenze asmatiche perché non è più efficace dei beta 2-agonisti ad azione rapida e può dar luogo a gravi effetti avversi: anche nei pazienti ospedalizzati con asma grave le metilxantine endovena non hanno dimostrato particolari vantaggi (117, 119).

Del tutto recentemente però alcuni studiosi, in base ad una indagine su studi clinici randomizzati contro placebo, sostengono che se il bambino con asma acuto non risponde alla terapia inalatoria, andrebbe valutata l'opportunità di ricorrere alla aminofillina endovena. Questa determina un miglioramento della funzione polmonare (FEV₁ e PEF) e dei segni clinici di gravità dell'asma. Il miglioramento del FEV₁ avviene dalla 6^a ora e perdura per 24 ore. Va però tenuto presente l'effetto collaterale più frequente costituito dal vomito (120, 121).

Sodio cromoglicato e nedocromil sodico

Il sodio cromoglicato ed il nedocromil sodico, sono dei cromoni che appartengono alla famiglia degli antinfiammatori non steroidei. Inibiscono il rilascio da parte dei mastociti di mediatori IgE-mediati in maniera dose-dipendente per cui vengono considerati degli stabilizzatori dei mastociti.

Hanno anche un effetto soppressivo selettivo sia su tali cellule che sui mediatori di altre cellule infiammatorie (macrofagi, eosinofili, monociti). Per quanto riguarda le alterazioni infiammatorie croniche nei soggetti con asma, un solo studio con trattamento prolungato con sodio cromoglicato ha evidenziato una significativa diminuzione della percentuale degli eosinofili nel lavaggio bronchiale (122). Uno studio clinico condotto nei bambini con asma cronico con il nedocromil sodico ha determinato un minor uso di prednisone ed un minor numero di visite in pronto soccorso (50). Una rassegna della Cochrane ha concluso che il nedocromil sodico, somministrato prima dell'attività fisica, sembra diminuire la gravità e la durata della broncoostruzione da sforzo (123). Del tutto recentemente una rassegna della Cochrane ha evidenziato che 4 mg di nedocromil sodico inalati 15-60 minuti prima dell'esercizio fisico riducono in maniera significativa la gravità della broncoostruzione, effetto che è ancora più evidente in quei soggetti in cui l'esercizio fisico induce un broncospasmo più grave (124). Altre indagini e una rassegna della Cochrane condotta dagli stessi autori, per verificare l'efficacia

preventiva del broncospasmo da sforzo del salbutamolo, del nedocromil e dell'ipratropio bromuro, hanno evidenziato l'efficacia di tutti e tre i composti anche se la maggior efficacia spetta al salbutamolo, quindi al nedocromil sodico ed infine all'ipratropio bromuro. Se i farmaci vengono associati al salbutamolo l'effetto terapeutico è maggiore (125, 126). L'effetto terapeutico potenziato nel prevenire la broncoostruzione da sforzo con l'associazione nedocromil-salbutamolo è stato confermato anche da altri studiosi. A dosaggi di 8 mg/die, il nedocromil svolge anche un certo effetto sulla prevenzione delle riacutizzazioni.

Il nedocromil sodico può pertanto essere usato come farmaco di fondo nell'asma lieve persistente in quanto aggiunto profilatticamente al trattamento inalatorio steroideo, inibisce, in fase precoce e tardiva, la broncoostruzione di natura allergica e quella acuta da sforzo, aria fredda e anidride solforosa. Pur essendo meno efficace del salbutamolo può dare una adeguata protezione a molti soggetti. È però indispensabile, per la mancanza di idonee conoscenze, il controllo clinico per 4-6 settimane durante il trattamento per determinarne l'efficacia nel singolo paziente (11).

Ipratropio bromuro

L'ipratropio bromuro è un anticolinergico ad azione broncodilatatrice in quanto blocca gli effetti dell'acetilcolina rilasciata dalle vie efferenti postgangliari vagali. L'azione broncodilatatrice, per riduzione del tono vagale intrinseco nelle vie aeree, è però minore e più lenta dei beta 2-agonisti ad azione rapida in quanto l'effetto massimo si ha solo dopo 30-60 minuti. Il farmaco blocca la broncoostruzione riflessa da irritanti, ma non è in grado di inibire le reazioni allergiche immediate e ritardate, non ha alcun effetto sull'infiammazione delle vie aeree ma in associazione con un beta 2-agonista ad azione rapida è utile nel prevenire l'asma da sforzo pur essendo meno efficace dell'associazione beta 2-agonista ad azione rapida e nedocromil sodico (126).

Alcuni studi che risalgono agli anni '80 aveva-

no evidenziato un'azione additiva nella broncodilatazione nei soggetti con asma acuto e nelle terapie di mantenimento, quando inalato insieme ai beta 2-agonisti ad azione rapida (salbutamolo) (127). Anche una meta-analisi di studi clinici aveva evidenziato che gli anticolinergici producono un miglioramento statisticamente significativo, anche se modesto, dei parametri di funzionalità respiratoria, e riducono significativamente il rischio di ricoveri ospedalieri per asma acuto se venivano somministrati insieme ai beta 2-agonisti (128). In uno studio condotto nel lattante la dose di 25 microgrammi/kg/die ha dato effetti benefici. Secondo altri ricercatori, una singola dose di ipratropio bromuro per via inalatoria determina broncodilatazione ma un regolare trattamento con ipratropio bromuro anche a dosi di 250 microgrammi 3 volte/die non avrebbe effetti migliori rispetto al placebo nel controllo dell'asma (11).

I contrastanti risultati di molti studi hanno determinato uno scarso impiego nel trattamento dell'asma ma una recente review di studi randomizzati e controllati ha invece evidenziato che l'associazione di un anticolinergico e di un beta 2-agonista per inalazione, è terapeuticamente utile nei bambini e negli adolescenti, soprattutto nei gravi accessi asmatici (129).

Dosi ripetute per via inalatoria di ipratropio bromuro e di un beta 2-agonista migliorano la funzione polmonare e riducono il rischio di ospedalizzazione di circa il 25%. Trattamenti ripetuti di ipratropio bromuro (250 o 500 microg/dose) ogni 20-60 minuti per due-tre volte determinano gli stessi effetti benefici mentre una sola dose di ipratropio bromuro e beta 2-agonista migliora la funzione polmonare ma non previene il ricovero ospedaliero. I risultati della presente rassegna hanno evidenziato l'importanza dell'associazione ipratropio bromuro e beta 2-agonista ad azione rapida nelle gravi emergenze dell'asma acuto senza effetti avversi e/o aumento della frequenza di nausea, vomito o tremori. Attendono ancora conferma i vantaggi dell'ipratropio bromuro nel trattamento a lungo termine dell'asma per cui oggi

si può solo affermare che il farmaco può essere considerato valido in associazione con i beta 2-agonisti e una alternativa per i pazienti che lamentano effetti collaterali da assunzioni elevate di beta 2-agonisti (11, 129, 130).

Considerazioni conclusive

Le conoscenze sull'asma sono notevolmente progredite negli ultimi 20-30 anni ed oggi viene da tutti riconosciuta l'importanza dell'infiammazione cronica dell'epitelio bronchiale in una malattia di origine multifattoriale nella quale però non sono stati ancora evidenziati dei marcatori genetici in grado di predire l'evoluzione dell'affezione nel singolo paziente.

La flogosi, che può iniziare già nella prima-seconda infanzia, è responsabile dell'aumentata reattività bronchiale, della bronco-ostruzione, dei sintomi respiratori e del rimodellamento delle vie aeree, ed è mediata, in particolare nelle infiammazioni allergiche, dagli eosinofili, evidenziabili nell'espettorato, che rilasciano mediatori tossici per l'epitelio bronchiale (63, 65, 131). Da tutto ciò derivano gli studi volti a chiarire quando e perché inizia uno stato di flogosi nei lattanti e/o bambini e quindi quali di quelli che hanno presentato sibili o fischi andranno incontro ad una sintomatologia asmatica nelle età successive (65, 132, 133).

In tale evoluzione una notevole importanza giocano alcuni fattori rilevati da studi epidemiologici quali l'anamnesi familiare per asma, alcune infezioni virali delle basse vie con sintomi respiratori tipici nel primo-secondo anno di vita (rinovirus, virus parainfluenzali, metapneumovirus, Torque Teno Virus, VRS, ecc.), l'allergia alimentare, la sensibilizzazione agli acari della polvere, l'esposizione passiva al fumo di tabacco nel primo anno di vita, livelli elevati di IgE, di proteina cationica eosinofila (ECP) e di eosinofili sierici (10-13, 23, 24, 63, 65, 134-138).

L'infiammazione cronica dell'epitelio bronchiale può essere mediata anche da neutrofili che rilasciano ugualmente mediatori tossici nelle vie aeree (63, 65, 133, 139, 140). Tale riscontro, che si associa ad una resistenza alla terapia

antinfiammatoria steroidea, fa pensare, unitamente a numerosi altri fattori quali ad esempio la molteplicità delle forme cliniche, all'esistenza di vari fenotipi di asma e di conseguenza alla necessità di un programma terapeutico che deve essere il più possibile personalizzato per poter tenere sotto controllo l'affezione.

Mentre per i bambini sotto i quattro-cinque anni il rischio di sviluppare l'asma può essere valutato abbastanza attendibilmente con l'algoritmo di Castro-Rodriguez e coll. (28), nel lattante con un quadro di tipo asmatico, in attesa di ulteriori progressi e di test specifici che permetteranno di riconoscere quelli che, negli anni successivi, svilupperanno l'asma, vanno valutati, oltre ai vari fattori anamnestici e all'esame clinico, l'eosinofilia con ECP sierica elevata, i livelli elevati di IgE specifiche per alimenti ($\geq 0,35$ kU/L in particolare al frumento, al bianco d'uovo) e/o per inalanti. Tali elementi sono predittivi per il persistere della patologia asmatica nella seconda-terza infanzia (137, 138) per cui, per ridurre e/o prevenire lo stato di flogosi polmonare, andrà valutata l'opportunità di trattare il quadro asmatico del lattante con antistaminici e/o steroidi a dosi moderate mentre, per la prevenzione di episodi di asma virus-indotto, si può ricorrere all'antileucotriene con buone possibilità di successo (137, 138, 141-143).

Tutto ciò in accordo con quanto riportato nello studio ETAC (Early Treatment of Atopic Children) dove è stato dimostrato come l'utilizzo di cetirizina in età infantile riduca il rischio di sviluppare asma allergico. Sulle orme dell'ETAC si muove l'EPAAC (Early Prevention of Asthma in Atopic Children) studio multicentrico internazionale che vede interessati nel coinvolgimento di oltre 500 bambini tra i 12 ed i 24 mesi d'età i maggiori paesi europei, tra cui l'Italia e fin anche l'Australia. Scopo dello studio è valutare l'impatto sulla prevenzione dell'asma con levocetirizina, enantiomero attivo della cetirizina, antistaminico di ultima generazione con dimostrate proprietà antinfiammatorie (144, 145), attualmente disponibile per la terapia dai 6 anni d'età.

Il ricorso agli antistaminici nel lattante e nel

piccolo bambino, in particolare gli H1-antistaminici di ultima generazione, deve ancora trovare una concordanza di vedute sulla evidenza scientifica del loro impiego. La significatività dell'efficacia antinfiammatoria recentemente evidenziata, sembra però aprire spiragli terapeutici di estremo interesse (141). Infatti nel lattante l'azione antinfiammatoria potrebbe assumere un ruolo preventivo nella speranza di riuscire ad interrompere e/o a modificare l'evoluzione verso l'asma con riflessi positivi nel bambino della seconda-terza infanzia e nell'adulto (141, 146, 147).

Del tutto recentemente anche gli antileucotrieni, nella prima infanzia come negli adulti, hanno dimostrato una efficacia antinfiammatoria ed una azione sul quadro clinico, sulla funzionalità respiratoria e sul remodelling (in ambito sperimentale) sinergica con i glucocorticoidi per cui il loro impiego va opportunamente valutato anche in questa ottica (11, 12, 148-154).

Questo soprattutto nell'ipotesi che il quadro infiammatorio del bambino più piccolo non sia ancora conclamato ma suscettibile di una azione preventiva.

Nel bambino della seconda-terza infanzia, le terapie dell'asma, volte a prevenire gli accessi acuti d'asma e a ridurre lo stato di flogosi polmonare cronica, va attuata, a nostro modesto avviso, secondo gli schemi su riportati (Tab. 3.5) e, una volta ottenuto il risultato, vanno continuate per tre mesi e quindi molto lentamente ridotte (11, 12). Durante tutta la fase terapeutica, in particolare nei pazienti con asma consolidato, sono indispensabili il controllo clinico, il monitoraggio della funzionalità respiratoria, comprendente il test di reversibilità al beta 2-agonista (salbutamolo), la valutazione dei markers biologici di infiammazione bronchiale, quali la conta degli eosinofili e/o neutrofili nell'espettorato indotto e il dosaggio dell'ossido nitrico esalato, ed infine, quando possibile, dei marcatori non volatili dello stress ossidativo (isoprostani, cistenil leucotrieni, ecc.) nell'aria espirata (11, 12, 62, 63, 65, 133, 155, 156).

L'insieme dei percorsi diagnostici, con gli opportuni controlli, ed in particolare di quelli terapeutici non devono mai far dimenticare la qualità

della vita dei nostri pazienti con la necessità di coinvolgerlo nelle decisioni più significative.

Molto rimane ancora da conoscere sulla storia naturale dell'asma in età evolutiva: questo spiega le sensibili differenze fra le varie linee guida più accreditate (GINA, Expert Panel Report 2002, Linee Guida Canadesi, British Guideline on the Management of Asthma 2003, ecc.) (11, 12, 63, 65) che danno luogo ad un maggiore o minore impegno terapeutico. Molte sono anche le prospettive di successo che possono derivare da un migliore inquadramento delle varie forme di asma, dalle tecniche di diagnostica molecolare e da un chiarimento dei meccanismi immunitari alla base dell'infiammazione (157-159).

Da quanto sopra esposto però, vi sono fondati motivi per ritenere che il corretto utilizzo delle strategie diagnostico-terapeutiche oggi disponibili, messe in atto fin dalla prima infanzia, permetterà di ottenere, con il controllo dell'infiammazione bronchiale, una prevenzione almeno parziale della condizione patologica e risultati migliori nei quadri clinici già conclamati.

3.2 ASMA PROFESSIONALE

E. Goria

L'asma professionale sta diventando la malattia respiratoria professionale di più frequente

riscontro nei Paesi industrializzati e si avvia anche a diventare la malattia professionale più frequentemente indennizzata. Al momento attuale le nostre conoscenze su questa patologia sono notevolmente migliorate, anche se molti aspetti come la prevalenza esatta o i meccanismi patogenetici non sono ancora completamente conosciuti. Dopo l'applicazione della Legge sulla sicurezza del lavoro 626 del 1994 per la tutela dei lavoratori il MMG, è a mio avviso opportuno che lo pneumologo e talvolta anche il medico specializzato in Malattie del Lavoro, inviino i pazienti con sospetta malattia asmatica professionale ad un centro specializzato in Medicina del Lavoro anche tenendo conto delle responsabilità medico-legali strettamente connesse ad una errata certificazione, per un approfondimento diagnostico.

L'asma professionale è definito come un'"ostruzione variabile delle vie aeree correlata all'esposizione nell'ambiente di lavoro a polveri, vapori, gas o fumi". Si stima che una percentuale variabile tra il 3 e il 15% dei casi di asma, siano di origine professionale. I principali composti che possono causare nei lavoratori esposti responsabili di asma professionale, sono riportati nella tabella 3.6 tratta da GINA.

Lavoro o ambito occupazionale	Sostanze
Laboratori contenenti animali, veterinari	Forfora e proteine urinarie
Industria alimentare	Crostacei, proteine delle uova, enzimi pancreatici, papaina, amilasi
Allevatori di bovini	Acari
Allevatori di polli	Acari, escrementi, piume
Lavoratori dei granai	Acari, aspergilli, ambrosia, pollini di graminacee
Ricercatori	Locuste
Manifatture di alimenti ittici	Moscerini
Manifatture di detersivi	Enzimi di <i>Bacillus subtilis</i>
Lavoratori della seta	Farfalle e larve del baco da seta
	Proteine delle piante
Panettieri	Farine, amilasi

(Segue)

L'asma bronchiale in condizioni particolari

Lavorazione di alimenti	Polvere di caffè, papaina, the
Agricoltori	Polvere di soia
Marittimi	Polvere di grano (muffe, insetti, grano)
Manifattura di lassativi	<i>Ispaghula, Psyllium</i>
Lavoratori delle segherie, carpentieri	Polvere di legno (cedro rosso occidentale, quercia, mogano, legno zebra, legno rosso, cedro del Libano, acero africano, cedro bianco orientale)
Saldatura elettrica	Colofonia (resina di pino)
Infermieri	<i>Psyllium</i> , lattice
<i>Sostanze chimiche inorganiche</i>	
Lavoratori delle raffinerie	Sali di platino, vanadio
Placcature	Sali di nichel
Lucidature di diamanti	Sali di cobalto
Operazioni di manifatture	Fluoruro di alluminio
Negozi di bellezza	Persolfato
Saldatura	Acciaio inossidabile, sali di cromo
<i>Sostanze chimiche organiche</i>	
Industria farmaceutica e manifatturiera	Antibiotici, piperazina, metil-dopa, salbutamolo, cimetidina
Lavoratori ospedalieri	Disinfettanti (sulfatazolo, cloramina, formaldeide, glutaraldeide)
Anestesisti	Enflurano
Lavoratori di pollame	Aprolio
Tintura delle pelli	Parafenilendiamina
Lavorazione della gomma	Formaldeide, etilendiamina, anidride ftalica
Industria plastica	Toluen diisocianato, esametilendiisocianato, difenildimetilisocianato, anidride ftalica, trielentetramina, anidride trimellitica, esametil tetramina
Verniciatura di automobili	Dimetil etanolamina, diisocianati
Fonderia	Prodotti di reazione dei leganti a base di furano

Tabella 3.6: Sostanze in grado di causare asma professionale presenti in alcune lavorazioni.
(Modificata da: *Global Initiative for Asthma - NIH OMS Publication n° 95 - 3659 - January 1995*)

3.3 ASMA BRONCHIALE NELL'ADOLESCENTE

E. Goria

Nel corso degli ultimi vent'anni si è registrato un incremento della prevalenza e della gravità dell'asma soprattutto nella popolazione più giovane. L'aumento della gravità solleva diversi

dubbi sulla reale efficacia delle strategie terapeutiche finora adottate per prevenire la progressione della malattia. Le difficoltà di una corretta gestione della malattia asmatica negli adolescenti dipendono principalmente dalla tipologia e dalle caratteristiche "problematiche" tipiche dei soggetti asmatici in questa fascia di età.

L'adolescente presenta problemi specifici connessi ai cambiamenti emozionali e psicologici tipici di questa età.

La malattia infatti, limitando il normale svolgimento delle attività fisiche e ludiche, mortifica il desiderio di appartenenza al gruppo di pari che prelude alla conquista dell'indipendenza dalla famiglia (Lenney, 1994).

Quindi le esigenze del paziente asmatico adolescente sono del tutto caratteristiche (Price, 1995) e non esistono finora linee-guida di trattamento che ne tengano conto.

Inoltre, la scarsa percezione della malattia fa sì che l'adolescente ne sottovaluti i sintomi e la possibile evoluzione mentre il frequente atteggiamento di rifiuto verso i consigli e le opinioni del medico, come verso altre autorità, lo espone a rischi elevati (Ginsburg, 1995).

La scarsa o nulla compliance alla terapia anti-asmatica da parte degli adolescenti è un capitolo aperto della letteratura: diversi studi indicano percentuali di non compliance ancor più elevate rispetto a quelle registrate nell'adulto o nel bambino.

Come è stato sottolineato in numerosi studi, la buona compliance alla terapia è un presupposto fondamentale per raggiungere l'obiettivo di una corretta gestione dell'asma (Tab. 3.7) (Khunti, 1996).

3.4 ASMA E MESTRUAZIONI

E. Gorla

In alcune donne l'asma può peggiorare prima o durante il ciclo mestruale (asma catameniale). Le crisi asmatiche durante tale periodo vanno trattate come qualsiasi altro tipo di asma ponendo la dovuta attenzione al livello di gravità.

3.5 ASMA IN CONDIZIONI

PARTICOLARI DELLA VITA DELLA DONNA

C. Bucca

Nel corso della vita, le vie aeree della donna sono influenzate dai livelli degli ormoni sessuali e dalle loro variazioni cicliche. Più di un secolo fa, Havelock Ellis affermava che le vie aeree sono fra gli organi che mostrano caratte-

La compliance nell'asma su 119 pazienti asmatici:

	compliance alla terapia orale 79%
	compliance alla terapia inalatoria 44/54%
Negli adolescenti:	compliance alla terapia orale 73%
	compliance alla terapia inalatoria 30%
	(Kelloway JS et al., 1994)

Le preferenze degli adolescenti: preferenza globale 70% antileucotriene (Zafirlukast)
steroidi inalatorio 28%
nessuna preferenza 2%.

La preferenza a favore di Zafirlukast compresse è 2,6 volte maggiore rispetto a quella riscontrata per lo steroidi inalatorio, $p < 0.001$ (Weinberg et al., 1998)

Tabella 3.7: Per gentile concessione del Prof. Giovanni Rossi, dell'Ospedale Pediatrico Gaslini di Genova, autore del miglior libro italiano di Pneumologia Pediatrica edito dalla Mc Graw-Hill nel 1998, di cui consiglio vivamente la lettura ai pediatri. L'asma bronchiale nell'adolescente è stata trattata dal Prof. Rossi nell'ambito del Convegno Nazionale in Medicina Respiratoria, organizzato dal Prof. Allegra, Direttore della Cattedra di Pneumologia dell'Università di Milano il 18/09/1999 a Milano, intitolato "Antileucotrieni: dalla terapia alla pratica".

ri sessuali secondari. La gravidanza e la menopausa sono condizioni caratterizzate da profonde alterazioni dell'assetto ormonale. È noto che il sistema endocrino e quello immunologico interagiscono reciprocamente (160), ad esempio, alterazioni ormonali nelle donne possono modificare il profilo dei linfociti TH1/TH2 (161) implicato nella patogenesi dell'asma. Sfortunatamente, le informazioni epidemiologiche riguardo al ruolo degli eventi ormono-dipendenti nelle manifestazioni asmatiche sono piuttosto scarse. In questo capitolo verranno prese in considerazione le nozioni attuali riguardanti la relazione fra asma e gravidanza e fra asma e menopausa.

Asma in gravidanza

La relazione fra asma e gravidanza è argomento di grande rilievo clinico, che suscita crescente interesse da oltre 70 anni. L'asma è una delle più frequenti complicanze mediche durante la gravidanza, in grado di aumentare la morbilità e la mortalità sia materna che fetale (162, 163). Recenti stime indicano che la prevalenza di asma tra le donne gravide varia dal 3,7 all'8,4% (164), ed è più elevata nelle gravide più giovani. Circa il 10% delle donne asmatiche necessitano di intervento medico per peggioramento dell'asma durante la gravidanza, soprattutto quelle che non assumono corticosteroidi inalatori (165)

Purtroppo, molti aspetti della relazione fra asma e gravidanza devono ancora essere chiari. Questo è dovuto al fatto che la gran parte degli studi sono stati condotti su popolazioni altamente eterogenee sia dal punto di vista clinico che da quello statistico-epidemiologico. È comunque accertato che la relazione fra asma e gravidanza è reciproca, ovvero che la gravidanza può influenzare il decorso dell'asma, così come l'asma può influenzare il decorso della gravidanza e la salute stessa del feto.

La gravidanza può causare il riacutizzarsi dell'asma attraverso lo stress meccanico e le variazioni ormonali e metaboliche che essa impone. La gravidanza altera la meccanica respiratoria riducendo il volume polmonare, soprattutto la

capacità funzionale residua, e aumentando la ventilazione al minuto; di conseguenza il 60-70% delle gestanti presentano iperventilazione. Nelle donne asmatiche tale iperventilazione può creare una sensazione di dispnea particolarmente fastidiosa, e la conseguente ipocapnia può scatenare un franco broncospasmo. Il rischio di broncospasmo è particolarmente elevato in presenza di iperreattività bronchiale, la cui prevalenza nelle gravide si aggira intorno al 10% (164).

Il ruolo delle variazioni dei livelli ormonali, soprattutto di estrogeni e progesterone, sulla pervietà delle vie aeree nei vari stadi della gravidanza non è ancora stato definitivamente chiarito. Infatti, nonostante studi *in vivo* e *in vitro* su animali da esperimento dimostrino che estradiolo e progesterone potenziano gli effetti broncodilatatori dei farmaci beta-adrenergici (166), studi su donne gravide non hanno potuto confermare l'effetto benefico di tali ormoni sull'iperresponsività bronchiale (167). Questi risultati negativi suggeriscono che il decorso dell'asma in gravidanza non sia regolato da un singolo ormone, ma piuttosto dall'interazione di vari fattori correlati alla gravidanza, talora in competizione fra loro; fra questi l'incremento della prostaglandina F2 mediato dall'estradiolo (168). A supporto del ruolo delle variazioni ormonali, è l'osservazione di Gluck (163) che le manifestazioni asmatiche variano durante il decorso della gravidanza. Nel primo trimestre e nell'ultimo mese di gravidanza le riacutizzazioni asmatiche sono relativamente rare, mentre nel secondo e terzo trimestre aumentano sia l'incidenza di crisi d'asma che il consumo di farmaci antiastmatici. Al contrario, durante il travaglio o al momento del parto solo il 10% delle pazienti va incontro a peggioramento dell'asma, che comunque è in genere di modesta entità. Dopo il parto, nella maggior parte delle donne l'asma ritorna alle condizioni pregravidiche entro 3 mesi. È interessante osservare che anche gli ormoni sessuali del feto influenzano l'asma della gestante, il feto femmina ha un effetto peggiorativo (169).

Altri fattori asmogeni non specificamente connessi alla gravidanza possono entrare in

gioco nella patogenesi della riacutizzazione dell'asma, quali i fattori ambientali (inquinamento, fumo di sigaretta anche solo passivo, esposizione ad allergeni), le infezioni delle vie aeree, e il reflusso gastroesofageo, che in gravidanza è particolarmente frequente, presentandosi in circa un terzo delle gestanti (163). Ma è sempre importante tener presente che il peggioramento dell'asma spesso dipende semplicemente dalle variazioni terapeutiche, soprattutto la sospensione dei corticosteroidi, operate per salvaguardare madre e feto dagli effetti indesiderati dei farmaci.

Il rischio di riacutizzazioni dell'asma durante gravidanza è maggiore nelle gravide con asma più grave, come dimostrato da uno studio recente di Schatz et al. (170). In questo studio venne esaminata la frequenza di riacutizzazioni (consistenti in ospedalizzazioni, visite urgenti, o necessità di cicli di corticosteroidi orali per curare l'asma) in 1739 donne gravide con asma, classificato secondo i criteri GINA (162). I risultati dello studio dimostrarono una frequenza di riacutizzazioni del 12,6% tra le gravide con asma lieve, del 25,7% tra quelle con asma moderata e del 51,9% fra quelle con asma grave. È evidente quindi che l'asma non peggiora invariabilmente in gravidanza, neppure nei casi più gravi. Infatti, se il 30% delle asmatiche lievi nel corso della gravidanza, passò al livello moderato o grave, il 23% di quelle con asma moderato o grave passò a quello lieve intermittente. Questa osservazione concorda con quanto riportato da Gluck, che solo un terzo delle asmatiche peggiora durante gravidanza, mentre un terzo rimane stabile, e un terzo migliora (163). È interessante l'osservazione che la relazione fra asma e gravidanza è altamente riproducibile in gravidanze future (171).

Oltre a quelli sulla madre, è importante considerare gli effetti negativi dell'asma sulla salute del feto. Le anomalie ventilatorie causate dalla crisi asmatica possono indurre ipossia fetale. Ampi studi retrospettivi dimostrano che le donne asmatiche hanno una maggior incidenza di parto prematuro, di pre-eclampsia, basso peso neonatale, ritardo di crescita intrauterina,

e anomalie congenite (172-174). Comunque, il rischio di tali complicanze è inversamente correlato alla gravità dell'ostruzione bronchiale (175). Non è stato definitivamente accertato se gli effetti negativi dell'asma sull'andamento della gravidanza e sullo sviluppo fetale derivino dalla malattia o dai farmaci usati per il suo trattamento. Infatti i dati della letteratura sono piuttosto discordanti, sia perché è difficile discriminare l'effetto dell'asma da quello del suo trattamento, sia perché la maggior parte delle osservazioni è su casistiche piuttosto esigue. Una recente indagine di Schatz e coll. (176) ha esaminato la relazione fra terapia per l'asma e complicanze perinatali su una popolazione di 2123 donne asmatiche gravide. I risultati dello studio non hanno rilevato alcun effetto negativo dei farmaci assunti per via inalatoria, beta-agonisti e corticosteroidi, né della teofillina assunta per via orale. Al contrario, l'uso dei corticosteroidi orali è risultato significativamente associato sia con il parto prematuro (prima della 37ª settimana di gestazione) che con un basso peso alla nascita (inferiore a 2,5 kg). Altre indagini hanno rilevato che teofillina e corticosteroidi assunti per via orale, aumentano il rischio di pre-eclampsia (177) e possono ritardare la crescita intrauterina del feto (174). L'effetto negativo dei corticosteroidi si esplica anche nelle gestanti non asmatiche, come dimostrato da studi su donne che ricevettero multiple somministrazioni di corticosteroidi per stimolare la maturazione polmonare del feto (178)

Trattamento dell'asma in gravidanza

Poiché la causa più frequente di esacerbazione dell'asma in gravidanza è la terapia inadeguata, è molto importante che la gestante riceva un trattamento ottimale. Questo richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga medico di base, ostetrico, pneumologo e la stessa gestante. Vale innanzitutto il principio generale che la prima e più importante misura terapeutica consiste nel risanamento ambientale, nella prevenzione del contatto con allergeni, con agenti irritanti o inquinanti. Il trattamento farmacologico dell'a-

sma in gravidanza deve essere impostato seguendo i principi raccomandati dalle linee guida GINA (162, 179-181), includendo i beta 2-agonisti a breve e lunga durata d'azione, i corticosteroidi inalatori (il fluticasone solo quando siano richieste alte dosi) e le xantine. I corticosteroidi orali devono essere somministrati nell'asma grave con gli stessi criteri usati per l'asma in donne non gravide, monitorizzando strettamente la gestante, per il rischio di infezioni e di sviluppo di diabete. Il rischio per il feto è stato eccessivamente enfatizzato: infatti, è stato dimostrato che ben il 90% della dose di prednisolone somministrata viene metabolizzato dalla placenta e quindi solo piccole dosi raggiungono il feto. Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni devono essere somministrati con cautela, perché esistono pochi dati in letteratura sul loro uso in gravidanza. Si dovrebbe comunque evitare di iniziare la terapia con tali farmaci in gravidanza, e proseguire il trattamento solo quando il controllo dell'asma non possa essere ottenuto con altre terapie. Per le riacutizzazioni asmatiche da infezioni delle vie aeree, gli antibiotici di scelta durante gravidanza sono amoxicillina, con o senza acido clavulanico, eritromicina e cefalosporine (181, 182).

Anche in gravidanza, l'asma è frequentemente associata a rinite e/o sinusite (168). La frequenza di sintomi da congestione nasale è stimata tra il 22-72% delle gravidanze, e in genere inizia nel secondo trimestre (163). I farmaci più sicuri sono i cromoni topici, che però richiedono plurime somministrazioni quotidiane (182). Se tali farmaci risultano inefficaci, si può passare a un antistaminico di prima generazione o, se non tollerato, con uno di seconda generazione, ad esempio loratadina o cetirizina (181, 183, 184). L'uso di decongestionanti orali alfa-adrenergici, a parte la pseudoefedrina, è sconsigliato per l'effetto teratogeno di tali farmaci (183).

Il trattamento dell'asma dovrebbe essere mantenuto durante il travaglio e il parto, alle dosi usate durante il corso della gravidanza, ricordando che le riacutizzazioni dell'asma al termine della gravidanza sono estremamente rare. Le donne che assumono corticosteroidi

orali nelle ultime 2 settimane prima del parto dovrebbero continuare a riceverli per via parenterale. L'uso di prostaglandina E2 per indurre il parto non crea problemi perché essa ha effetto broncodilatatore. Al contrario, l'uso di prostaglandina F2 per grave emorragia post-partum può essere pericoloso perché essa può causare broncostrizione. Per il controllo del dolore si possono usare la gran parte delle terapie antalgiche, con alcune cautele. Preferire i narcotici che non causano rilascio di istamina: meglio quindi il fentanil che gli oppiacei per quanto riguarda l'anestesia della madre e la salute del neonato. Preferire l'anestesia epidurale a quella generale, per il rischio di grave broncospasmo. I FANS non dovrebbero essere utilizzati in soggetti con nota intolleranza all'aspirina o ad altri farmaci anti infiammatori non steroidei.

In conclusione, è auspicabile che le pazienti asmatiche siano seguite strettamente durante gravidanza, meglio se da un team costituito da medico di base, ostetrico e pneumologo. La misura dei valori spirometrici o del picco di flusso espiratorio può essere d'aiuto per una diagnosi precoce delle riacutizzazioni. Nell'approccio terapeutico si deve tener presente che il rischio materno e fetale di un trattamento insufficiente supera di gran lunga quello legato agli effetti collaterali dei farmaci. È comunque indispensabile limitare l'uso di nuovi farmaci antiasmatici fin quando la loro sicurezza nei confronti della salute materna e fetale non sia perfettamente comprovata.

Asma in menopausa

La relazione fra asma e menopausa è legata alle profonde variazioni dei livelli degli ormoni sessuali. Queste iniziano nel periodo perimenopausale (ovvero il periodo precedente e quello successivo alla menopausa), caratterizzato da riduzione dei livelli di estrogeni conseguente alla progressiva insufficienza ovarica. La concentrazione di estrogeni dipende pertanto solo dal metabolismo degli androgeni secreti dalla corteccia surrenalica. Nelle donne asmatiche la somministrazione di corticoste-

roidi causa soppressione della corteccia surrenalica con conseguente drammatica riduzione dei livelli di androgeni ed estrogeni. La relazione fra asma e menopausa è legata alle strette interazioni fra il sistema endocrino e quello immunitario, che interagiscono in modo reciproco (185, 186). I meccanismi di questa relazione e quanto essa influenzi il comportamento delle vie aeree sono tuttora dibattuti. Studi condotti su ampie popolazioni dimostrano che durante la menopausa il rischio di avere iperreattività bronchiale e di sviluppare asma si riduce rispetto a quello in età fertile (187). In analogia, lo studio PAARC sulla relazione fra inquinazione e affezioni respiratorie, ha dimostrato che nel periodo riproduttivo la prevalenza di asma nelle donne è maggiore di quella negli uomini, mentre in età perimenopausale (50-54 anni) è inferiore (188). Ciò nonostante, l'insorgenza tardiva di asma ha una prevalenza di gran lunga maggiore nelle donne, e spesso compare in età menopausale (189). L'aumento del rischio di asma tardivo verosimilmente non dipende dalla menopausa, bensì dall'uso di una terapia ormonale sostitutiva postmenopausale. Troisi et al. (187) hanno confermato su un'ampia casistica che gli estrogeni influenzano la fisiopatologia dell'asma e che il loro uso protratto o ad alte dosi in menopausa aumenta il rischio di asma. Lieberman et al. (190) hanno osservato che la terapia sostitutiva non aumenta solo il rischio di sviluppare asma, ma provoca anche peggioramento dell'ostruzione bronchiale nelle pazienti già asmatiche, suggerendo che l'effetto degli ormoni sessuali sulle vie aeree si mantiene anche dopo il climaterio.

Conclusioni

Nonostante sia dimostrato che gli ormoni sessuali influenzano molti aspetti del comportamento delle vie aeree, i relativi meccanismi fisiopatologici e le implicazioni cliniche rimangono ancora da chiarire. I fattori ormonali sono probabilmente i più importanti determinanti del comportamento delle vie aeree delle donne durante la vita adulta sia in età fertile che in periodo menopausale

3.6 ASMA BRONCHIALE E ATTIVITÀ SPORTIVE¹

R. Perra

Tra i fattori asmogeni, l'esercizio fisico merita una trattazione particolare data l'attuale diffusione della pratica sportiva a tutte le età.

Molti asmatici non hanno alcun problema quando praticano attività sportiva, tuttavia la prevalenza di episodi di broncospasmo indotto da esercizio fisico (EIA) nella popolazione asmatica è intorno al 40% negli adulti e al 65% nei bambini. Esiste poi una quota di pazienti asmatici nei quali l'asma da esercizio fisico è l'unica manifestazione clinica della malattia.

L'asma da esercizio fisico è caratterizzato dalla comparsa di sintomatologia specifica (tosse, dispnea, senso di costrizione toracica, respiro sibilante) e aspecifica (cefalea e astenia) che insorgono qualche minuto dopo la fine dello sforzo fisico, con acme intorno ai 10-15 min. e risoluzione spontanea in genere entro 30-60 minuti dalla sospensione ed è caratterizzato dal punto di vista fisiopatologico da una transitoria broncoostruzione. Alla crisi broncospastica segue un periodo di refrattarietà di circa due ore durante le quali un nuovo sforzo non produce alcunché. L'entità del broncospasmo è variabilissima, potendosi avere crisi appena percettibili e crisi di estrema gravità potenzialmente fatali.

La patogenesi dell'EIA è complessa e non ancora completamente chiarita; le attuali ipotesi considerano decisivo lo scambio termico ed evaporativo tra mucosa bronchiale ed aria inalata. Fisiologicamente, l'aria inspirata subisce, nel passaggio attraverso le vie aeree, un processo di riscaldamento e di umidificazione per raggiungere una temperatura di 37°C. Tale obiettivo è ottenuto a spese della superficie delle vie aeree stesse che si raffreddano e si disidratano con conseguente incremento di osmolarità a livello del liquido periciliare. L'alterata osmolarità, determinando un aumento locale del pH, permette il conseguente rilascio cellulare di istami-

¹Per gentile concessione del Dr. Roberto Perra di Cagliari, esperto in asma e attività sportive che ha svolto una Relazione all'Ordine dei Medici di Cagliari.

na e altri mediatori (ipotesi umorale) e la contemporanea stimolazione dei recettori vagali (ipotesi neurogena). Questi fenomeni provocherebbero la contrazione della muscolatura liscia bronchiale (bronicospasmo), risultando nella comparsa dell'ostruzione delle vie aeree. Secondo alcuni Autori anche la velocità di ritorno alle condizioni di normale temperatura e idratazione della mucosa delle vie aeree, situazione che si verifica nella fase di recupero dopo lo sforzo fisico e che negli asmatici sarebbe più rapida rispetto ai normali, avrebbe un ruolo decisivo nella broncoostruzione. Anche il semplice raffreddamento delle vie aeree sarebbe di per sé uno stimolo idoneo ad eccitare i recettori vagali con conseguente broncospasmo. Secondo altri Autori invece il raffreddamento della mucosa delle vie aeree provocherebbe un iniziale spasmo dei vasi del plesso bronchiale, seguito nel momento del recupero da vasodilatazione da iperemia ed edema che sarebbero i veri responsabili della riduzione del lume bronchiale. Vanno poi presi in considerazione alcuni aspetti non meno importanti quali le condizioni climatiche (aria fredda e secca), l'inquinamento, un'eventuale recente flogosi virale delle vie aeree, il tipo di attività fisica praticata e la carica allergenica ambientale. In particolare, per quanto riguarda la carica allergenica ambientale, è di frequente riscontro in primavera rilevare un consistente aumento dei casi di asma da esercizio fisico; ciò è dovuto sia all'inalazione di allergeni pollinici durante l'attività fisica, sia soprattutto ad un viraggio della reattività bronchiale che aumenta in coincidenza della stagione dei pollini così che anche gli stimoli aspecifici più facilmente diventano asmogeni. Ciò è dimostrato anche in laboratori di fisiopatologia respiratoria da differenti risposte dello stesso soggetto al test da sforzo in periodo apollinico e in periodo pollinico. Quindi l'iperreattività bronchiale diventa un momento determinante nello sviluppo di asma da sforzo mentre l'iperventilazione e le altre cause sopracitate fungono da fattori favorevoli. Secondo questa teoria tutte le attività sportive sono da considerarsi poten-

zialmente a rischio per insorgenza di broncospasmo nel periodo della polluzione pollinica. Per tale motivo l'asma da esercizio fisico è più frequente in soggetti sensibilizzati ad allergeni perenni poiché in questi la flogosi allergica e l'iperreattività bronchiale sono presenti tutto l'anno e non sono collegati a momenti particolari.

Una delle domande che più spontaneamente sorgono è la seguente: perché la broncoostruzione avviene durante la fase di recupero e non durante lo sforzo fisico? Si può ipotizzare che, durante lo sforzo fisico, si abbia a livello bronchiale un facilmente spiegabile ipertono catecolaminergico che si riduce progressivamente nella fase di recupero e consente ai mediatori ad attività broncospatica di prendere il sopravvento.

Le attività sportive che più frequentemente scatenano broncospasmo sono di tipo aerobico, comportano un impegno ventilatorio e muscolare importante, hanno una durata sufficiente (almeno 6-8 minuti).

Esistono quindi sport a rischio asmogeno elevato e sport nei quali questo è meno rilevante.

Tra le attività sportive che più frequentemente sono implicate nello scatenamento di broncospasmo da esercizio fisico vanno annoverate la corsa libera e il canottaggio, sport nei quali si ha un livello di ventilazione elevato e quindi mobilitazione di grandi volumi d'aria. Tra gli sport a rischio meno elevato, il nuoto è ideale per l'asmatico, anche se vanno considerati alcuni aspetti legati all'ambiente nel quale viene praticato e cioè la possibile eccessiva concentrazione di cloro nell'acqua e la presenza di acari e muffe negli spogliatoi. Anche lo sci di fondo è sempre stato considerato uno sport buono per l'asmatico anche se sono necessarie opportune protezioni nei confronti dell'aria fredda.

Esistono poi attività sportive a rischio asmogeno intermedio, quali in genere gli sport di squadra, nei quali si ha un'alternanza di fasi aerobiche e anaerobiche. Basso potere asmogeno presentano gli sport di lotta (es. judo), la scherma, la ginnastica artistica, mentre sono controindicati gli sport subacquei e quelli eseguiti ad alta quota (alpinismo). Qualunque

sport è tuttavia da evitare in caso di malattia non ben controllata o in fase di instabilità.

Nei soggetti con diagnosi di asma consolidata, l'accertamento di broncospasmo indotto da esercizio fisico non è difficile, essendo sufficiente il rilievo anamnestico, soprattutto se supportato dalla verifica della risposta dopo una premedicazione con salbutamolo o DSCG oppure ancora con la constatazione della risoluzione della dispnea dopo salbutamolo spray (due spruzzate).

Il procedimento diagnostico diventa più impegnativo nei casi in cui il paziente presenta solo asma da sforzo. In questi casi, dopo le indagini preliminari da praticare a tutti i sospetti asmatici (spirometria, test allergologici, TPB = test di provocazione bronchiale aspecifica con metacolina, ecc.) si può ricorrere al test da sforzo che è da considerarsi la prova diagnostica elettiva per questo tipo di asma.

Il test da sforzo più semplice e alla portata di chiunque è quello della corsa libera. In questo modo si cerca di ricreare la condizione nella quale il paziente va incontro ad asma. La corsa deve essere eseguita in piano, per 6-8 minuti, senza soste intermedie e con un'intensità submassimale che deve essere valutata sulla base della frequenza cardiaca che dovrà raggiungere i 170-180 batt/min nei ragazzi e negli adolescenti, 140-150 batt/min negli adulti. Il test andrebbe poi effettuato in ambienti con temperatura inferiore a 18°C e tasso di umidità relativa inferiore al 50% (sul tapis roulant in reparti pneumologici attrezzati in modo idoneo).

Il paziente viene sottoposto a misurazione della spirometria immediatamente prima della corsa e dopo 5, 10, 15, 20, 30 minuti dalla fine della corsa stessa. Il test viene considerato positivo se si ha una caduta del FEV₁ pari al 10-15% (10% negli atleti e 15% nella popolazione generale) rispetto alla misurazione basale. Se il sospetto è forte e il test risulta negativo, deve essere ripetuto in condizioni ambientali diverse (aria più fredda e più secca) e con uno sforzo di intensità maggiore.

La prevenzione farmacologica del broncospa-

simo indotto da esercizio fisico consiste nell'utilizzo di farmaci attualmente vietati dalla vigente legge anti-doping. Pertanto per i soggetti che praticano attività sportiva agonistica sono necessarie alcune puntualizzazioni: sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n° 116 del 20/5/99 è riportato l'elenco di riferimento delle classi di sostanze farmacologiche vietate e dei metodi di doping vietati. Per quanto riguarda i farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma, i beta 2 stimolanti sono consentiti limitatamente a salbutamolo (in passato terbutalina, oggi considerata doping nella riunione del 12/12/2000 del Comitato Olimpico Internazionale), che deve essere sostituita con formoterolo o salmeterolo, unicamente per inalazione, solo per prevenire e/o curare l'asma e il broncospasmo indotto da esercizio fisico. L'uso del farmaco deve essere notificato per iscritto all'autorità medica competente da uno pneumologo o da un medico sportivo.

Per quanto riguarda i corticosteroidi, il loro uso per via sistemica è proibito mentre è consentito l'uso per via topica di budesonide, fluticasone, flunisolide, beclometasone. Anche per questi farmaci è necessaria la notifica all'autorità medica competente. Per gli anticolinergici inalatori, cromoni inalatori e teofilline orali non esiste alcuna restrizione come pure per gli anti-leucotrieni. Per quanto riguarda gli antibiotici, l'unica cautela va osservata nelle formulazioni per intramuscolo, in quanto l'anestetico locale spesso utilizzato in associazione è dopante. Gli antiistaminici sono vietati solo in gare internazionali dalle Federazioni di tiro, arco, biathlon. Gli antitosse sono vietati se in associazione con beta 2-agonisti, sedativi, efedrina.

Attualmente i farmaci di prima scelta nell'asma indotta da esercizio fisico sono i beta 2-agonisti long-acting che rispetto al salbutamolo, farmaco storico nella prevenzione dell'asma da esercizio fisico, presentano una durata d'azione maggiore.

La prevenzione non farmacologica prevede l'attuazione di alcuni accorgimenti come la forzata respirazione nasale, l'uso di maschere anti-

freddo, l'evitare zone inquinate e nelle quali si abbia una carica allergenica elevata. Ma la migliore prevenzione non farmacologica consiste nel preriscaldamento (warm-up) e nell'allenamento. Il preriscaldamento più efficace è quello che prevede l'alternanza di brevi sforzi della durata di 15"-30" a periodi di riposo attivo della durata di 60"-90". Inoltre negli atleti amatoriali si consiglia un ritmo di allenamento di almeno tre volte alla settimana. In conclusione si può affermare che anche gli asmatici possono praticare attività sportiva anche ad alto livello; si ricorda a questo proposito che alle olimpiadi di Los Angeles del 1984 la squadra americana era composta da ben 67 atleti asmatici pari all'11% del totale e di questi 15 vinsero una medaglia d'oro. Anche la squadra italiana alle olimpiadi di Atlanta era composta da 344 atleti di cui 29 asmatici (8,4%). Da questo emerge chiaramente che quando l'asma è sotto controllo è possibile qualunque performance fisica. È necessario però che la malattia abbia una gestione ottimale e quindi nei casi in cui non è ben controllata, è opportuno sospendere l'attività fisica fino al raggiungimento di un buono status clinico-funzionale. La ripresa dell'attività, soprattutto nel caso degli sport più a rischio può essere preceduta da un test valutativo sotto sforzo. Il giudizio di idoneità alla pratica di attività sportiva nell'asmatico è condizionato sia dal quadro clinico sia dal tipo di sport praticato. Si ha inidoneità assoluta quando la malattia impone un trattamento corticosteroidico cronico per via orale e in quelle forme nelle quali il rapporto $FEV_1/VC < 55\%$ e non si modifica dopo broncodilatatori. Inidoneità assoluta viene data anche per la pratica di attività subacquea con ARA, deltaplano, alpinismo e sport motoristici.

In sintesi, nell'ostruzione bronchiale reversibile la diagnosi di asma può essere complessa in quanto la malattia può presentarsi in modo diverso da soggetto a soggetto, con possibili variazioni dei sintomi. La diagnosi, oltre che su un'accurata raccolta dell'anamnesi e su un esame obiettivo, è soprattutto strumentale

dopo i 5 anni di età o comunque appena è possibile eseguire in modo corretto le prove di funzionalità respiratoria (la diagnosi oggi è quindi soprattutto strumentale); in alcuni casi sono anche necessari esami di laboratorio. Per quanto riguarda i bambini oltre i 5 anni di età o gli adulti, si manifesta una riduzione dei flussi espiratori: PEF (Picco di Flusso Espiratorio), FEV_1 (flusso massimo espirato in 1 secondo) o FEF 25-75% della capacità vitale.

3.7 ASMA BRONCHIALE NELL'ANZIANO

A. Corsico, E. Pozzi

L'asma rappresenta un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo e interessa persone di tutte le età. Nei Paesi industrializzati la prevalenza della malattia è elevata ed è andata notevolmente aumentando sino all'inizio degli anni '90. I dati epidemiologici disponibili sull'asma negli anziani sono relativamente scarsi; comunque alcuni studi documentano che la sua prevalenza negli anziani è simile a quella dei gruppi più giovani (191) nonostante la malattia sia poco diagnosticata in età avanzata (192). In questa fascia di età l'asma è spesso confuso con l'insufficienza cardiaca e con la broncopneumopatia cronica ostruttiva a causa della somiglianza di alcuni sintomi. Con l'invecchiamento l'aumento delle comorbidità contribuisce a confondere il quadro clinico. Ciò limita il riconoscimento della malattia e quindi la stima della sua prevalenza negli anziani.

L'asma è definito come una "malattia infiammatoria cronica delle vie aeree nella quale giocano un ruolo molte cellule, in particolare mastociti, eosinofili e linfociti T. Negli individui suscettibili questa infiammazione causa ricorrenti episodi di dispnea sibilante, senso di costrizione toracica e tosse particolarmente di notte o al primo mattino. Questi sintomi sono solitamente associati a ostruzione al flusso aereo diffusa, ma variabile, che è almeno in parte reversibile spontaneamente o con il trattamento. L'infiammazione cronica è anche causa di un associato incremento della responsività delle vie

aeree a vari stimoli". Nonostante le modificazioni della morfologia polmonare, della fisiologia respiratoria e del sistema immunitario proprie dell'invecchiamento, le caratteristiche della malattia rimangono sostanzialmente simili anche nell'età avanzata. E' stato dimostrato che anche i pazienti asmatici che sviluppano in età avanzata una ostruzione fissa delle vie aeree hanno lo stesso tipo di infiammazione delle vie aeree che è presente nei pazienti con asma e ostruzione bronchiale reversibile, sia in termini di infiltrati cellulari che di ispessimento della lamina reticolare della membrana basale. Queste caratteristiche sono diverse da quelle dei pazienti con una simile ostruzione fissa delle vie aeree causata dal fumo e dalla broncopneumopatia cronica ostruttiva e pertanto anche in questa fascia di età l'asma deve essere diagnosticato e trattato come asma e non come broncopneumopatia cronica ostruttiva (193).

Epidemiologia dell'asma

Pochi studi hanno preso specificamente in considerazione l'età geriatrica; Burrows in 804 soggetti di età compresa tra 65 e 95 anni, a Tucson (USA) ha rilevato una prevalenza di asma in fase attiva del 3,8% nella popolazione maschile e del 7,1% in quella femminile (194). In Italia i primi importanti studi epidemiologici sulla prevalenza e incidenza di asma sono nati nell'ambito del progetto "Medicina Preventiva e Riabilitativa" istituito a partire dalla fine degli anni '70 dal Consiglio Nazionale delle Ricerche. Nelle prime indagini emergeva che la prevalenza di asma nella popolazione generale era circa il 5% e aumentava leggermente in quelle degli inizi degli anni '90 (195). La distribuzione della prevalenza di asma in funzione dell'età mostrava una forma a cucchiaio, con una più alta prevalenza tra i gruppi più giovani e tra i più vecchi (196). Negli anni novanta è stata condotta un'altra indagine internazionale in 30 Paesi del mondo: lo European Community Respiratory Health Study (ECRHS); in Italia, l'indagine è stata condotta a Pavia, Torino e Verona e comprendeva una inchiesta postale e una fase clinica

con un'anamnesi questionariale standardizzata, test allergologici, esami spirometrici e test di stimolazione bronchiale. La prevalenza riscontrata in Italia era molto più bassa che nei Paesi anglosassoni: 3,5% a Pavia, 6% a Torino e 4,5% a Verona (197). Benché la popolazione studiata dall'ECRHS (20-44 anni) non comprendesse soggetti anziani, il follow-up dei soggetti che avevano partecipato alla prima indagine a 10 anni di distanza dal primo studio ha dimostrato che l'incidenza di asma ha un andamento a cucchiaio, più alta tra i gruppi più giovani e tra i più vecchi, maggiore tra i maschi di età inferiore ai 15 anni e nelle donne di età maggiore a 30 anni (Fig. 3.1) (198). Quindi, nonostante per molti anni sia stata considerata una malattia dei giovani, l'asma è frequente negli anziani sia perché compare in gioventù e progredisce nel tempo o ricompare nella vecchiaia, sia perché si manifesta per la prima volta in età avanzata; infatti, in circa il 40% dei casi l'asma in età geriatrica sembra esordire dopo i 64 anni di età (199).

Per quanto riguarda i dati di mortalità, nonostante le cause di morte possano essere state codificate in modo errato in età geriatrica (classificando erroneamente l'asma come broncopneumopatia cronica ostruttiva), i tassi di mortalità per asma sono relativamente alti in questa fascia di età; deve essere notato che tra il 1980 e il 1996, in Italia, la mortalità per asma è diminuita negli adulti e negli anziani mentre è aumentata nei giovani e nell'infanzia (200).

Modificazioni fisiologiche nell'invecchiamento

La conoscenza dei cambiamenti funzionali che avvengono con l'età è importante per comprendere gli effetti dell'asma negli anziani. Infatti le alterazioni della funzione respiratoria che si riscontrano negli asmatici in età avanzata possono essere dovute, almeno in parte, all'invecchiamento del polmone piuttosto che alla malattia. Microscopicamente il polmone senile è caratterizzato da un aumento della distanza tra le pareti interalveolari (201) ma non dalla distruzione dei setti interalveolari e dalla riduzione delle inserzioni alveolari sulle pareti bronchiali (202).

L'asma bronchiale in condizioni particolari

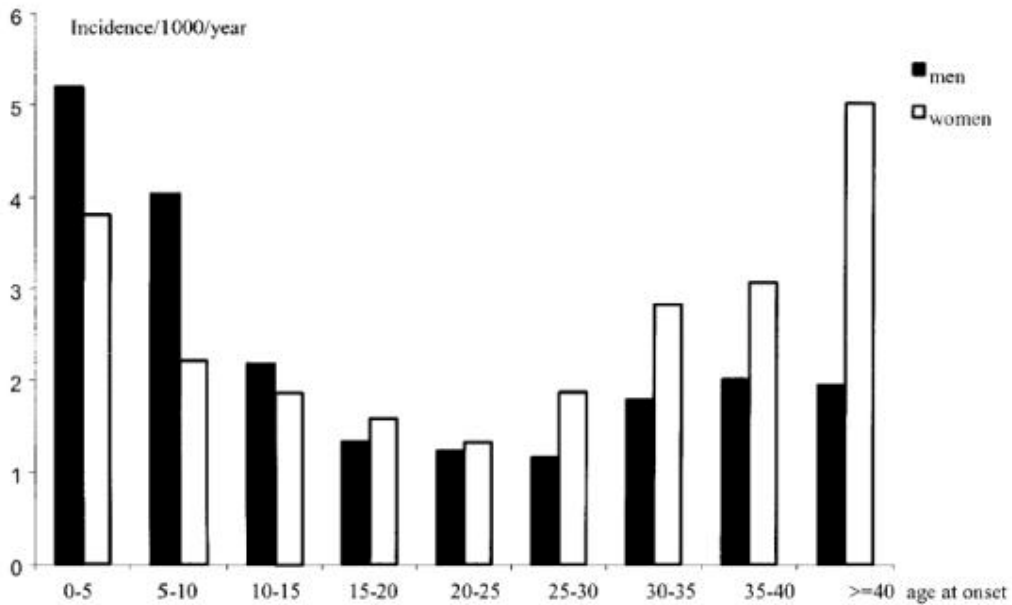


Fig. 3.1 Tassi di incidenza per asma nelle varie classi di età, per i maschi e per le femmine (198). L'andamento a U è dovuto al diverso effetto della crescita e dell'invecchiamento.

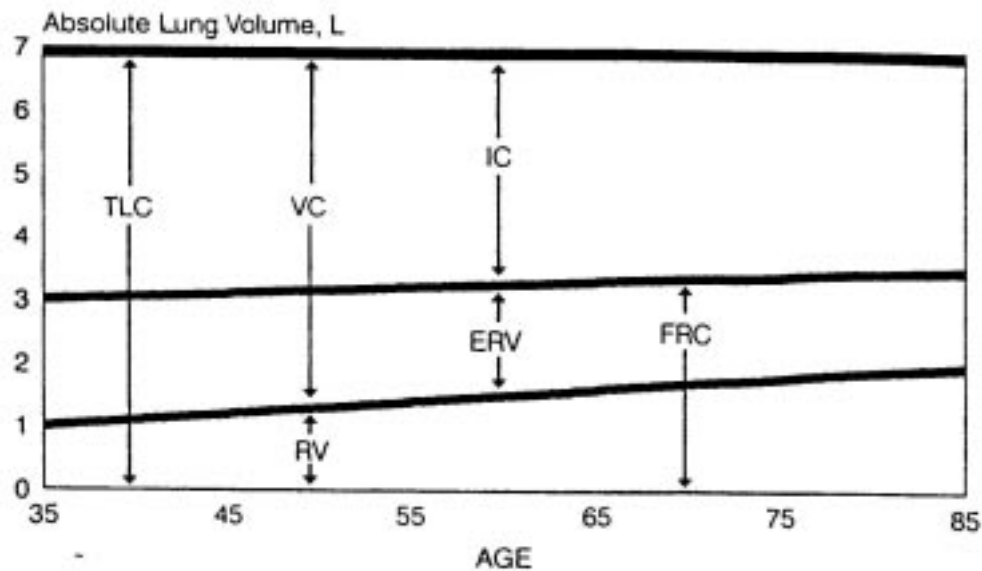


Fig. 3.2 La capacità polmonare totale (TLC) non si modifica con l'invecchiamento, mentre il volume residuo (VR) aumenta causando una progressiva diminuzione della capacità vitale (VC). I componenti della VC – la capacità inspiratoria (IC) e il volume di riserva espiratorio (ERV) – declinano a causa dell'invecchiamento, anche nelle persone normali.

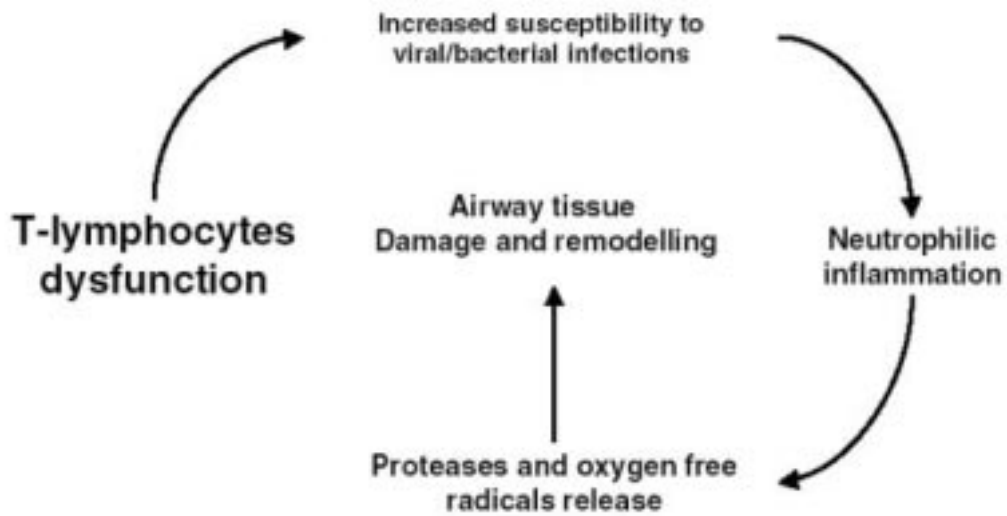


Fig. 3.3 Possibili conseguenze dell'alterato funzionamento dei linfociti-T nei soggetti anziani con asma. In teoria si potrebbe verificare una aumentata suscettibilità alle infezioni e un aumentato reclutamento di neutrofili con un eccessivo rilascio di proteasi e radicali liberi di ossigeno; ne conseguirebbe un'inflamazione delle vie aeree con rimodellamento (213).

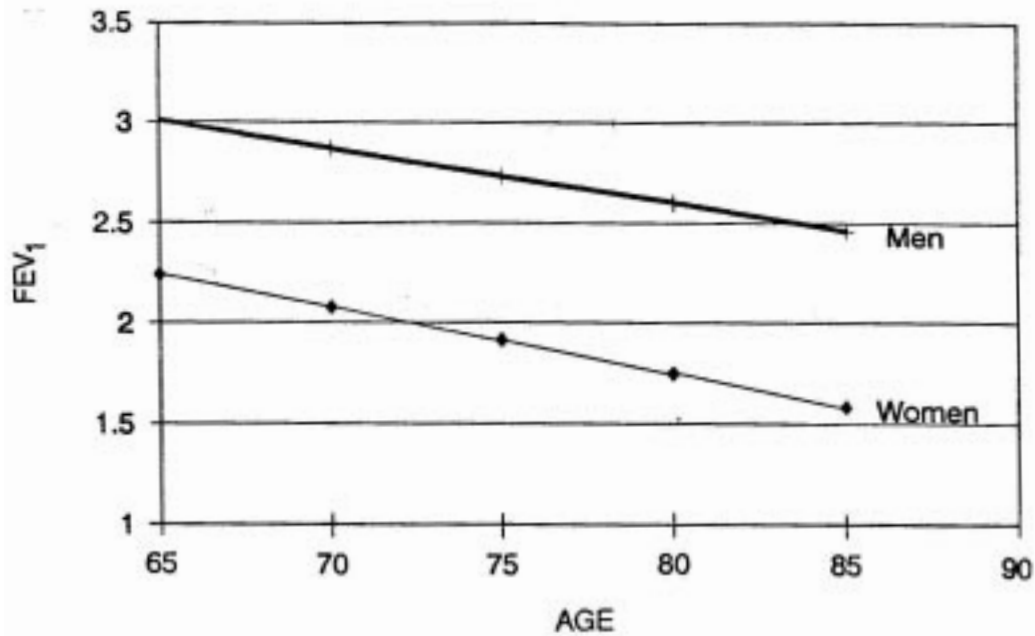


Fig. 3.4 Con l'invecchiamento il FEV₁ declina normalmente di 30-40 ml all'anno, anche nei soggetti senza malattie respiratorie (218).

Nel polmone senile alla perdita di elasticità contribuiscono le alterazioni del tessuto interstiziale, causate da alterazioni quantitative ma soprattutto qualitative del collagene, dell'elastina e dei proteoglicani con modificazioni nell'arrangiamento spaziale delle fibre (203). A causa delle alterazioni strutturali del parenchima si assiste a una progressiva diminuzione sia della forza di retrazione elastica polmonare che dell'interdipendenza tra vie aeree e parenchima; con l'invecchiamento, assieme ad una generale riduzione della forza della muscolatura scheletrica, diminuisce anche la forza dei muscoli respiratori. Nei soggetti normali cambiano i volumi polmonari statici: il volume residuo aumenta, causando una riduzione della capacità vitale, mentre la capacità polmonare totale rimane pressoché costante (Fig. 3.2). Infatti la forza di retrazione elastica polmonare diminuisce rendendo più facile l'espansione dei polmoni (204); ne risulterebbe un aumento della capacità polmonare totale se non vi fosse un concomitante aumento della rigidità della cassa toracica che limita l'espansione polmonare. Questo differenzia chiaramente l'enfisema senile da quello che si osserva nella broncopneumopatia cronica ostruttiva che è caratterizzato da un netto aumento della capacità polmonare totale. Nonostante la riduzione della superficie alveolare la PaO_2 , dopo una iniziale riduzione, rimane stabile dopo i 60 anni di età, probabilmente per un effetto di selezione di coloro che sopravvivono più a lungo (205). Alla diminuzione della forza di retrazione elastica e dell'interdipendenza tra vie aeree e parenchima consegue una riduzione del FEV_1 e dei massimi flussi espiratori, e un'aumentata collassabilità delle piccole vie aeree che tendono a chiudersi soprattutto ai bassi volumi polmonari causando air trapping e contribuendo all'aumento del volume residuo. La riduzione dell'interdipendenza tra vie aeree e parenchima tende anche a ridurre l'effetto broncodilatatore dell'inalazione profonda che si osserva nei soggetti giovani non asmatici è che svolge un ruolo protettivo nei confronti del broncospasmo (206). Infine, l'invecchiamento è caratterizzato da un declino della funzione dei β -recettori (207) e dalla loro riduzione di numero sulle cellule muscolari lisce

bronchiali (208 anche se la riduzione della risposta ai β_2 -agonisti sembra particolarmente evidente solo negli anziani con broncopneumopatia cronica ostruttiva (209). Per quanto riguarda le modificazioni della reattività bronchiale è stato osservato che oltre i 60 anni (così come sotto i 20 anni) di età vi è una reattività più marcata sia alla metacolina (210, 211) che all'istamina (212); le spiegazioni di questo fenomeno in età avanzata possono essere molteplici: l'effetto cumulativo dell'esposizione al fumo di sigarette, all'inquinamento e agli agenti occupazionali, la riduzione del ritorno elastico e dell'effetto broncodilatatore dell'inalazione profonda, il ridotto calibro bronchiale di base, l'aumento delle comorbidità (per esempio scompenso cardiaco subclinico).

L'invecchiamento condiziona la risposta immunitaria che risulta essere caratterizzata soprattutto da una riduzione della immunità cellulomediata T-linfocitaria, con una aumentata suscettibilità alle infezioni e ai tumori, e da un aumento dell'afflusso di neutrofili a livello polmonare. Negli anziani si osserva un generale aumento dei mediatori dell'infiammazione nel siero e si può pensare che vi sia anche una modesta infiammazione polmonare di base che, grazie alla liberazione di mediatori dei neutrofili, come elastasi e radicali liberi, è potenzialmente in grado di danneggiare i tessuti favorendone il rimodellamento (Fig. 3.3) (213). Viceversa, con l'invecchiamento, si osserva una riduzione dei livelli di IgE totali e della produzione di IgE specifiche che può spiegare la generale tendenza a una riduzione delle manifestazioni allergiche (213).

Diagnosi di asma nell'anziano

Nei pazienti anziani spesso l'asma non viene diagnosticato o viene posta una diagnosi errata facendo sì che non vengano curati sintomi respiratori trattabili; in uno studio multicentrico italiano, Bellia ha riscontrato che quasi il 30% degli asmatici anziani studiati non avevano mai avuto la diagnosi di asma e che quasi il 20% di loro aveva avuto una diagnosi errata di broncopneumopatia cronica ostruttiva (199).

Dal punto di vista clinico la diagnosi può essere difficile a causa di una minore sensibilità ai sintomi (caratteristica degli anziani), che spesso sono non specifici, e a causa delle frequenti comorbidità. Queste ultime possono confondere il quadro clinico, aumentarne la gravità e rendere problematico il trattamento della malattia (214, 215). Gli anziani sono suscettibili ad episodi di respiro sibilante e tosse provocati da insufficienza ventricolare sinistra (216); la presenza di un aumento dei sintomi a seguito di uno sforzo fisico e durante la notte può peggiorare la confusione diagnostica. Una attenta anamnesi ed un approfondito esame obiettivo per cercare i sintomi e i segni di una patologia cardiaca, in combinazione con un elettrocardiogramma ed una radiografia del torace, generalmente chiariscono la situazione; qualora persistesse il dubbio, può risultare utile un trattamento diuretico. La presenza di un consistente gruppo di pazienti che manifesta i primi sintomi di asma in età avanzata complica la diagnosi differenziale. Nel già citato studio di Bellia l'esordio dell'asma si era manifestato oltre i 60 anni di età in più del 50% dei soggetti studiati (199); questi soggetti differivano da quelli con asma esordito in età più giovane per la minore frequenza di antecedenti allergici mentre non vi erano differenze nel grado di ostruzione bronchiale e nella reversibilità dopo broncodilatatore. Poiché spesso è difficile porre una diagnosi differenziale tra asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva basandosi solo sui sintomi e sull'età di insorgenza della malattia, si deve ricorrere alle prove di funzionalità respiratoria tenendo presente che alcune persone anziane hanno difficoltà anche solo ad effettuare la misura del picco di flusso espiratorio. La fattibilità di spirometrie di alta qualità negli anziani è stata dimostrata nell'ambito dello studio "Salute Respiratoria nell'Anziano" condotto in Italia (217); lo studio ha dimostrato che è possibile ottenere spirometrie altamente riproducibili nell'83% dei casi.

Per la diagnosi di asma, dal punto di vista funzionale respiratorio si deve tenere conto che il FEV₁ declina linearmente con l'età di circa 30

ml all'anno (Fig. 3.4) mentre il declino della capacità vitale forzata, dovuto all'aumento del volume residuo (v. sopra), è minore (218). Questo causa una riduzione lineare del rapporto FEV₁/FVC durante l'invecchiamento; ne consegue che l'impiego di un valore prefissato al di sotto del quale identificare la presenza di ostruzione bronchiale (per esempio FEV₁/FVC < 70%) nei soggetti anziani può portare a giudicare ostruiti soggetti che non lo sono (219). Per accertare con accuratezza la presenza di ostruzione al flusso aereo nei soggetti anziani sarebbe quindi necessario utilizzare appropriati valori teorici per potere determinare se il rapporto FEV₁/FVC è al di sotto del limite inferiore di normalità; attualmente sono disponibili equazioni di riferimento prodotte a livello internazionale e italiano appositamente per questa fascia di età (218, 220). In un paziente con una storia suggestiva e ostruzione bronchiale, la normalizzazione del FEV₁ dopo la somministrazione di un broncodilatatore ad azione rapida conferma il sospetto diagnostico di asma; un miglioramento del FEV₁ maggiore del 12% e di 200 ml è compatibile con la diagnosi di asma. Tuttavia anche un terzo degli anziani affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva presenta un'ostruzione parzialmente reversibile. Peraltro l'assenza di reversibilità non consente di escludere l'asma (e fare diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva) poiché spesso, particolarmente nei pazienti anziani, l'ostruzione non è reversibile in acuto e la risposta non predice i miglioramenti dopo trattamento cronico con broncodilatatori o steroidi inalatori (221). Non si deve trascurare anche la possibilità che l'esposizione prolungata nell'arco della vita all'inquinamento e al fumo di sigaretta possa causare più facilmente che nelle altre fasce di età una sovrapposizione fra le due malattie con quadri anatomopatologici, infiammatori e funzionali intermedi. Per quanto riguarda l'iperreattività bronchiale, utilizzando i classici cutpoint (dose o concentrazione di metacolina in grado di causare una caduta del FEV₁ del 15% o 20%) gli anziani hanno una maggiore probabilità di avere un test positivo rispetto ai soggetti più giovani

(222). Tuttavia nessuna delle maggiori società scientifiche, come ATS e ERS, suggerisce di adattare la soglia di risposta alla metacolina per i soggetti più anziani. Con i limiti sopra esposti, l'attenta valutazione della storia clinica del paziente ed i test funzionali consentono di raggiungere una buona probabilità diagnostica nella maggior parte dei casi e la risposta alla terapia antiasmatica costituisce una ulteriore, importante, verifica della corretta diagnosi.

Ancora più delicata della diagnosi è la valutazione della gravità dell'asma a causa della ridotta percezione dei sintomi e dell'adattamento acquisito nel tempo da parte dei pazienti. Il frequente coesistere di altre patologie, anche invalidanti, rende utile una stima dello stato di salute o del livello di autonomia funzionale oltre alla classica valutazione di gravità dell'asma basata sui dati funzionali respiratori che è valida nei pazienti più giovani (223). Infatti nell'anziano lo spartiacque tra salute e malattia, benessere e disagio, autonomia e inabilità risulta sfumato e di difficile definizione. Sarebbe indispensabile un approccio multidimensionale, di cui facciano parte una valutazione della salute psicologica e della performance cognitiva, così come quella dello stato nutrizionale; in questo ambito è compresa anche la valutazione delle condizioni economiche e della rete di supporto sociale di cui il paziente può disporre. L'importanza di tale valutazione è connessa con l'esigenza di definire le implicazioni della malattia sul piano della disabilità e, conseguentemente, del carico assistenziale complessivo che la malattia comporta. Occorre quindi diffondere le competenze relative all'impiego degli strumenti specifici per la misura della qualità della vita ed è necessario affrontare i problemi socioeconomici degli anziani: ignorarne la drammaticità significa condannare a un sostanziale insuccesso qualunque iniziativa terapeutica.

Terapia dell'asma nell'anziano

La terapia dell'asma nell'anziano non ha elementi di specificità farmacologica ma è condizionata da variazioni nella farmacocinetica e

farmacodinamica, da una maggiore incidenza di eventi avversi, anche per interazioni con i farmaci utilizzati per malattie concomitanti, e dalla scarsa compliance. Quindi, pur nel rispetto delle linee guida internazionali (224), nell'anziano l'impiego dei farmaci deve essere individualizzato. L'obiettivo del trattamento deve essere il controllo dei sintomi e delle esacerbazioni e il ripristino di una funzione respiratoria pressoché normale, in modo da rendere possibile le normali attività fisiche e la qualità della vita confacenti con l'età. La terapia farmacologica deve essere mirata in primo luogo, anche nell'anziano, ad annullare l'infiammazione bronchiale e quindi a controllare i sintomi; l'approccio deve essere quello "scalare" proposto dalle linee guida, avendo particolare cura nell'impiegare per ciascun gradino il minor numero di farmaci e fornendo sempre un chiaro protocollo terapeutico scritto. Nonostante la minore capacità di utilizzare correttamente gli inalatori (225), la via di somministrazione da preferire per la terapia di fondo è quella inalatoria. Infatti negli anziani si osservano alterazioni dell'assorbimento gastroenterico, della distribuzione, del metabolismo e dell'escrezione renale dei farmaci sistemici con il frequente riscontro di sovradosaggio; questo fenomeno è particolarmente critico per le metilxantine e i β -agonisti che possono indurre cefalea, agitazione, insonnia e, soprattutto, tachicardia e aritmie gravi. Deve essere quanto più possibile evitato anche il trattamento con glucocorticoidi orali per il maggiore rischio di indurre o aggravare osteoporosi, ipertensione sistemica, edemi, diabete, cataratta, glaucoma, assottigliamento della cute, porpora, debolezza muscolare, psicosi e depressione. L'erogazione degli aerosol predosati in bombolette pressurizzate migliora se si utilizzano i distanziatori che riducono anche la deposizione di farmaco a livello orale, la tosse e la possibilità di candidosi orale (226); gli erogatori di polvere secca consentono una tecnica di utilizzo più semplice, purché non vi siano eccessive limitazioni della manualità, delle funzioni cognitive e del flusso inspiratorio necessario per l'inalazione stessa.

Per quanto riguarda la scelta dei principi attivi da utilizzare deve essere rilevato che sono assolutamente carenti, sia per i broncodilatatori che per gli steroidi inalatori, specifici clinical trial indirizzati a confrontare la loro efficacia e sicurezza negli anziani; spesso la scelta, soprattutto per quanto riguarda i broncodilatatori inalatori, è dettata più dalla necessità di ridurre gli effetti collaterali e le interazioni con altri trattamenti concomitanti che da ragioni di efficacia. I simpaticomimetici possono indurre la comparsa di tremori muscolari, tachicardia e aritmie, squilibri elettrolitici (ipokaliemia) e aumentare il consumo di ossigeno miocardico; gli anticolinergici possono peggiorare il glaucoma e l'ipertrofia prostatica. Il trattamento concomitante, anche per via topica (per esempio colliri), con β -bloccanti e agenti colinergici può ridurre l'efficacia della terapia broncodilatatrice e aggravare la sintomatologia asmatica; gli ACE-inibitori possono indurre la comparsa di tosse che può fare pensare a uno scarso controllo della malattia respiratoria. La necessità di trattare l'asma ma soprattutto di mantenere l'equilibrio, di per sé instabile, dell'anziano impone di valutare il paziente nella sua complessità con visite ravvicinate, per valutare obiettivamente la gravità e il controllo della malattia - adattando e modificando la terapia - e per rafforzare la compliance al trattamento nel tempo.

Bibliografia Sezione 3

Capitolo 3.1 - G. Caramia

1. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990; 300: 1306.
2. Fasoli M, La Vecchia C, Formigaro M, Repetto F. Trends in hospital admission for asthma in Lombardy, Italy, 1976-86. *J Epidemiol Comm Health* 1992; 46:171-6.
3. Weitzman M, Gortmaker SL, Sobol AM, et al. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *JAMA* 1992; 268: 2673.
4. Pearce N, Weiland S, Keil U, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC written and video questionnaire. *Eur Respir J* 1993; 6: 1445-61.
5. ISAAC Co-ordinating Committee. Manual for the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Bochum and Auckland: ISAAC Co-ordinating Committee, 1992.
6. ISAAC Steering Committee: Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Eur Resp* 1998; 1: 315-35.
7. Gruppo Collaborativo SIDRIA. Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente - SIDRIA *Epid Prev* 1995;19: 76-8.
8. Gruppo Collaborativo SIDRIA: La frequenza dell'asma pediatrico in diverse aree italiane. I risultati di SIDRIA *Epid Prev* 1997; 21: 235-42.
9. Gruppo Collaborativo SIDRIA: La frequenza dei fattori di rischio per l'asma bronchiale in varie aree italiane. *Epid Prev* 1997; 21: 243-51.
10. Gruppo Collaborativo SIDRIA: Studi italiani sui disturbi respiratori nell'infanzia e l'ambiente. Dossier 45 Regione Emilia-Romagna 2000; 1: 25-48.
11. Global Initiative for Asthma: (GINA) Aggiornamento 2004 - Workshop GINA Italia - Modena, 11-13 Marzo 2004 - <http://www.ginasma.it>.
12. Goria E. Asma bronchiale nell'adulto e nel bambino. Guida pratica per il medico di medicina generale e per il Pediatra. II Edizione Mattioli Editore, Fidenza 2004.
13. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Lancet*. 1998; 351: 1225-32.
14. Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, Chiaffi L, et al. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 1034-42.
15. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of

- schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001; 17: 881-6.
16. Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1232-8.
 17. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-72.
 18. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:192-200.
 19. Gray L, Peat JK, Belousova E, Xuan W, Woolcock AJ. Family patterns of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness: an epidemiological study. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 393-9.
 20. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9-19.
 21. Nelson HS. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S 628-32.
 22. Rusconi F, Ciccone G, De Sario M, Viegi G, et al. Ruolo dell'ambiente nella patologia respiratoria: lo studio SIDRIA. Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004; 151-2.
 23. Gern JE.: Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S497-502.
 24. Illi S, von Mutius E, Bergman R, Lau S, Niggemann B, Wahn U, et al. Upper respiratory tract infections in the first year of life and asthma in children up to the age of 7 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A707.
 25. Woodcock A, Custovic A. Role of the indoor environment in determining the severity of asthma. *Thorax* 1998; 53 Supp 2: S47-51.
 26. Gold DR. Environmental tobacco smoke, indoor allergens, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2001; 108 S 4: 643-51.
 27. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356:1392-7.
 28. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
 29. <http://www.asthmainamerica.com/asthma-guide>
 30. Lee S, Kirking DM, Erickson SR. Methods of measuring asthma severity and influence on patient assignment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 449-54.
 31. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 883-92.
 32. Romei I, Boner A. Asma lieve. Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004: 13-16.
 33. Halterman JS, Yoos HL, Kaczorowski JM, McConnochie K, et al. Providers underestimate symptom severity among urban children with asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 141-6.
 34. Baker KM, Brand DA, Hen J Jr. Classifying asthma: disagreement among specialists. *Chest* 2003; 124: 2156-63.
 35. Braganza S, Sharif I, Ozuah, PO. Documenting asthma severity: do we get it right? *J Asthma* 2003; 40: 661-5.
 36. Boner AL, De Stefano G, Piacentini GL, Bonizzato C, et al. Perception of bronchoconstriction in chronic asthma. *J Asthma* 1992; 29: 323-30.
 37. Skoner DR. Outcome measures in childhood asthma. *Pediatrics* 2002; 109: 393-8.
 38. Horak E, Grassi G, Skladal D, Ulmer H. Lung function and symptom perception in children with asthma and their parents. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 23-8.
 39. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59-65.
 40. Kuehni CE, Frey U. Age-related differences in

- perceived asthma control in childhood: guidelines and reality. *Eur Respir J* 2002; 20: 880-9.
41. Currie GP, Jackson CM, Lee DK, Lipworth BJ. Determinants of airway hyperresponsiveness in mild asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 560-3.
 42. Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1044-9.
 43. Stempel DA. The myth of mild asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 340-3.
 44. Becker JM, Rogers J, Rossini G, et al. Asthma deaths during sports: report of a 7-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 264-7.
 45. Dinakar C, Reddy M. The yellow zone in asthma treatment: is it a gray zone? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 7-16.
 46. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32-42.
 47. Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH, Holgate ST. Inhaled beclomethasone dipropionate downregulates airway lymphocyte activation in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 86-90.
 48. Bacci E, Di Franco A, Bartoli ML, et al. Comparison of antiinflammatory and clinical effects of beclomethasone dipropionate and salmeterol in moderate asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 66-72.
 49. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, et al. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 547-54.
 50. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
 51. Olivieri D, Chetta A, Del Donno A, et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1864-71.
 52. Chetta A, Zanini A, Foresi A, et al. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 751-7.
 53. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbation of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-11.
 54. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-53.
 55. Sont JK, Willems LN, Bel EH, et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1043-51.
 56. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbation and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21.
 57. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
 58. Martin RJ, Szeffler SJ, Chinchilli VM, et al. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1377-83.
 59. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
 60. Dunlap NE, Fulmer JD. Corticosteroid therapy in asthma. *Clin Chest Med* 1984; 5: 669-83.
 61. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: ran-

- domised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:271-5.
62. Piacentini G. Quando e come monitorate la flogosi. Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004; 162-5.
 63. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (1): 11-94.
 64. Lex C, Payne D, Wilson NM, et al. Is a two week trial of oral prednisolone predictive of tar-get lung function in paediatric asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A270.
 65. Bush A. Severe asthma: is the analysis of phenotypes useful? Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004; 17-20.
 66. Boulet LP. Long- versus short-acting beta 2-agonists. Implications for drug therapy. *Drugs* 1994; 47: 207-22.
 67. Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995; 333: 499-506.
 68. Wallin A, Sandstrom T, Soderberg M, et al. The effects of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 79-86.
 69. Li X, Ward C, Thien F, et al. An antiinflammatory effect of salmeterol, a long acting beta 2 agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1493-9.
 70. Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, Egerod I, et al. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20: 1378-85.
 71. Yuksel B, Greenough A. Effect of nebulized salbutamol in preterm infants during the first year of life. *Eur Respir J* 1991; 4: 1088-92.
 72. Kraemer R, Frey U, Sommer CW, Russi E. Short-term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device, in wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 347-51.
 73. Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 257-61.
 74. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 463-70.
 75. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320: 1368-73.
 76. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-8.
 77. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-7.
 78. Kavuru M, Melamed J, Gross G, Laforce C. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1108-16.
 79. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J. Combined salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 527-34.
 80. Zetterstrom O, Buhl R, Mellem H, Perpina M. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18: 262-8.
 81. Travers A, Jones AP, Kelly K, et al. Intravenous beta 2-agonists for acute asthma in the emergency department (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004; 3.
 82. Caramia G. Acidi grassi polinsaturi: gli omega-3 in età evolutiva. *Ped Med Chir* 2002; 24: 337-45.
 83. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57-62.
 84. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.

85. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55: 478-83.
86. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-8.
87. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1123-9.
88. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1862-8.
89. Ng D, Di Salvo F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2004; 3.
90. Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2004; 3.
91. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998; 279: 1181-6.
92. Pearlman DS, Lampi KL, Dowling PJ Jr, Miller CJ, Bonuccelli CM. Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clin Ther* 2000; 22: 732-47.
93. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48.
94. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87-90.
95. Virchow JC, Prasse A, Naya I, et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 578-85.
96. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204-10.
97. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003 ; 58: 211-6.
98. Busse W, Nelson H, Wolfe J, et al. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1075-80.
99. Jones TR, Labelle M, Belley M, et al. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 191-201.
100. Knorr B, Larson P, Nguyen HH, et al. Montelukast dose selection in 6-to 14-year-olds: comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 786-93.
101. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 187-90.
102. Vidal C, Fernandez-Ovide E, Pineiro J, et al. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 655-8.
103. Bisgaard H, Zielen S, Giles L, Menten J, Polos P. Montelukast and the prevention of viral induced asthma (The PRE-VIA study). *Eur Respir J* 2003; 22: 533s (abstract).

104. Miraglia Del Giudice M, Amelio R, Pezzullo A, Santaniello F. Influenza del trattamento sulla storia naturale dell'asma. Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004; 68-70.
105. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroid for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001107.
106. Adkins JC, Brogden RN. Zafirlukast. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of asthma. *Drugs* 1998; 55: 121-44.
107. Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994; 7: 579-91.
108. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 1380-8.
109. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, et al. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993; 92: 64-77.
110. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412-8.
111. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2754-60.
112. Reed CE, Offord KP, Nelson HS, Li JT, Tinkelman DG. Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild to-moderate asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Beclomethasone Dipropionate-Theophylline Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 14-23.
113. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, et al. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax* 2000; 55: 837-41.
114. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 325-32.
115. Paggiaro PL, Giannini D, Di Franco A, Testi R. Comparison of inhaled salmeterol and individually dose-titrated slow-release theophylline in patients with reversible airway obstruction. *Eur Respir J* 1996; 9: 1689-95.
116. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
117. Murphy DG, McDermott MF, Rydman RJ, Sloan EP, Zalenski RJ. Aminophylline in the treatment of acute asthma when beta2-adrenergics and steroids are provided. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1784-8.
118. Carter E, Cruz M, Chesrown S, et al. Efficacy of intravenously administered theophylline in children hospitalized with severe asthma. *J Pediatr* 1993; 122: 470-6.
119. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994; 106: 1071-6.
120. Mitra A. The current role of intravenous aminophylline in acute paediatric asthma. *Minerva Pediatr* 2003; 55: 369-75.
121. Mitra A, Bassler D, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over 2 years using inhaled bronchodilators (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2004; 3.
122. Diaz P, Galleguillos FR, Gonzalez MC, Pantin CF, et al. Bronchoalveolar lavage in asthma: the effect of disodium cromoglycate (cromolyn) on leukocyte counts, immunoglobulins, and complement. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 41-8.
123. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
124. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2004; 3.

125. Pflieger A, Eber E, Weinhandl E, Zach MS. Effects of nedocromil and salbutamol on airway reactivity in children with asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 624-9.
126. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2004; 3.
127. O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG, et al. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 1: 1418-20.
128. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999; 107: 363-70.
129. Plotnick LH, Ducharme FM. Acute asthma in children and adolescents: should inhaled anticholinergics be added to beta2-agonists? *Am J Respir Med* 2003; 2: 109-15.
130. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2004; 3.
131. Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 798-803.
132. Ennis M, Turner G, Schock BC, et al. Inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage samples from children with and without asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 362-6.
133. Baraldi E, Sonetto G, Carraio S, Zanconato S. Terapia dell'asma: motivazioni delle scelte. *Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004*; 68-70.
134. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
135. Baldini M, Boselli L, Ciantelli M, et al. VRS e asma. *Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004*; 52-5.
136. Pifferi M, Maggi F, De Marco E, et al.: Virus nuovi o emergenti nella patologia respiratoria dei bambino. *Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004*; 56-9.
137. Fiocchi A, Besana R, Rydén AC, et al. Clinical evaluation of phadiatop infant in differential diagnosis of IgE-mediated allergy in young children with wheezing or/and eczema symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 116-21.
138. Fiocchi A, Terracciano L, Martelli A, Sarratud T. La predizione dell'asma nel lattante. *Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004*; 60-7.
139. Djukanovic R. Airway inflammation in asthma and its consequences: implications for treatment in children and adults. *Allergy Clin Immunol* 2002; 109: S539-48.
140. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidenced based review of the key components. *Thorax* 2004; 59: 94-9.
141. Naspitz C. The new antihistamines novel concepts of histamine H1 receptor and antiinflammatory effects. *Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004*; 133.
142. Longo G. Quando iniziare e quando cessare i farmaci antiasmatici. *Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004*; 166-70.
143. Liu A. Consider the child: how early should we treat? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S19-24
144. Thompson L, Blaylock MG, Sexton DW, Campbell A, et al. Cetirizine and Levocetirizine inhibit eotaxin - induced eosinophil thranseendothelial migration throught human dermal or lung microvascolar endothelial cell. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1187-92.
145. Michel L, Jean-Louis F, Boland S, et al. Inibition by levocetirizine of VCAM-1 production in human dermal endothelial cells in vitro blockage of NF-KB and possible mechanism of anti allergic action. *Poster presentato al XXII Congresso EAACI di Parigi 7-11 Giugno 2003*.
146. Leurs R, Church MK, Tagliatalata M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489-98.

147. Tscopoulos A, Nadai P. Antihistamines as anti-inflammatory agents. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1476-8.
148. Migoya E, Kearns GL, Hartford A, et al. Pharmacokinetics of Montelukast in asthmatic patients to 24 months old. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 487-94
149. Strauch E, Moske O, Thoma S, et al. A randomized controlled trial on the effect of montelukast on sputum eosinophil cationic protein in children with corticosteroid dependent asthma. *Pediatr Res* 2003; 54: 198-203.
150. Bukstein, DA, Luskin AT, Bernstein A. "Real-world" effectiveness of daily controller medicine in children with mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 543-9.
151. Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 49-54.
152. Karaman O, Sunneli L, Uzuner N, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 ye old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32: 21-7.
153. Becker A, Swern A, Tozzi CA, et al. Montelukast in asthmatic patients 6 years-14 years old with an FEV1>75%. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1651-9.
154. Canonica W. Dall'inflammatione bronchiale al remodelling. In press su "Asma bronchiale dell'adulto e del bambino" di Gorla E. - III Edizione Mattioli Editore, Fidenza 2004.
155. Spahn J, Cherniack R, Paull K, Gelfand E. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 784-6.
156. Selroos O, Lofroos AB, Pietinalho A, Riska H. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study. *Resp Med* 2004 98; 254-62.
157. de Seta L, Maglione U, Pannuti F. Stridore e wheezing. Il wheezing ricorrente nella prima infanzia. Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004; 45-6.
158. Mattina R, Sisto F, Lanzafame A. Tecniche di diagnostica molecolare: cosa bisogna conoscere. Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004; 71-2.
159. Spinuzzi F, de Benedictis FM. Apoptosis, airway inflammation and anti-asthmatic drugs. Atti 8° Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) Ancona 2004; 134-8.

Capitolo 3.5 - C. Bucca

160. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79: 1-71.
161. Agarwal SK, Marshall GD. Perimenstrual alterations in type-1/type-2 cytokine balance of normal women. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 222-8.
162. National Asthma Education Program Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Management of asthma during pregnancy. Bethesda (MD); National Heart, Lung and Blood Institute; 1993. NIH publication 93-3279A.
163. Gluck JC. The change of asthma course during pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26(3): 171-80.
164. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1201-10.
165. Stenius-Ararniala BSM, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma in pregnancy. *Thorax* 1996; 51: 411-4.5
166. Foster PS, Goldie RG, Paterson JW. Effect of steroids on beta-adrenoceptor-mediated relaxation of pig bronchus. *Br J Pharmacol* 1983; 78: 441-5.
167. Juniper EF, Daniel EE, Roberts RS, Kline PA, Hargreave FE, Newhouse MT. Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 924-31.
168. Balzano G, Fuschillo S, Melillo G, Bonini S. Asthma and sex hormones. *Allergy* 2001; 6: 13-20.

169. Beecroft N, Cochrane GM, Milburn HJ. Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *BMJ* 1998; 317: 856-7.
170. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 283-8.
171. Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 509-17.
172. Bengt Källén, Hakan Rydhstroem, Anders Åberg. Asthma during pregnancy – a population based study. *European Journal of Epidemiology* 2000; 16: 167-71.
173. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 739-52.
174. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, Leaderer BP, Bracken MB. Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 585-93.
175. Schatz M, Zeiger RS, Hoffmann CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. *Chest* 1990; 98: 389-92.
176. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1040-5.
177. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffmann CP, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 301-6.
178. French N, Hagan R, Evans S, Godfrey M, Newnham J. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114-21.
179. National Asthma Education Program Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Management of asthma during pregnancy. Bethesda (MD); National Heart, Lung and Blood Institute; 1993. NIH publication 93-3279A.
180. Schatz M. Special considerations for the pregnant woman and senior citizen with airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S373.
181. Liccardi G, Cazzola M, Canonica GW, D'Amato M, D'Amato G, Passalacqua G. General strategy for the management of bronchial asthma in pregnancy. *Respir Med* 2003; 97: 778-89.
182. Gani F, Braida A, Lombardi C, Del Giudice A, Senna GE, Passalacqua G. Rhinitis in pregnancy. *Allerg Immunol (Paris)*. 2003; 35(8): 306-13.
183. ACAAI/ACOG Position Statement. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann All* 2000; 84: 475.
184. Blaiss MS, Food and Drug Administration (U.S.), ACAAI-ACOG (Am College of Allergy, Asthma, and Immunology and American College of Obstetricians and Gynecologists). Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Suppl 3): 16-22.
185. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79: 1-71.
186. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 1999; 54: 1119-38.
187. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1183-8.
188. PAARC. Groupe coopératif. Pollution atmosphérique et affections respiratoires chroniques ou à répétition. I. Méthodes et matériel. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18: 87-99.
189. Vollmer WM, Osborne ML, Buist AS. Twenty-year trends in the prevalence of asthma and chronic airflow obstruction in an HMO. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1079-84.
190. Lieberman D, Kopernik G, Porath A, et al. Sub-clinical worsening of bronchial asthma during estrogen replacement therapy in asthmatic post-menopausal women. *Maturitas* 1995; 21: 153-157

Capitolo 3.7 - A. Corsico, E. Pozzi

191. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Silverstein MD.

- A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146 (4): 888-94.
192. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest* 1999; 116 (3): 603-13.
193. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (3): 418-24.
194. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest* 1991; 100 (4): 935-42.
195. Viegi G, Baldacci S, Vellutini M, et al. Prevalence rates of diagnosis of asthma in general population samples of northern and central Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49 (3): 191-6.
196. Paoletti P, Carmignani G, Viegi G, et al. Prevalence of asthma and asthma symptoms in a general population sample of North Italy. *Eur Respir J Suppl* 1989; 6: 527s-531s.
197. ECRHS-Italy. Prevalence of asthma and asthma symptoms in a general population sample from northern Italy. European Community Respiratory Health Survey-Italy. *Allergy* 1995; 50 (9): 755-9.
198. de Marco R, Locatelli F, Cerveri I, et al. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (2): 228-35.
199. Bellia V, Battaglia S, Catalano F, et al. Aging and disability affect misdiagnosis of COPD in elderly asthmatics: the SARA study. *Chest* 2003; 123 (4): 1066-72.
200. Soler M, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. Trends in asthma mortality in Italy and Spain, 1980-1996. *Eur J Epidemiol* 2001; 17 (6): 545-9.
201. Thurlbeck W. Morphology of the aging lung. In Crystal R, West J (eds): *The Lung*. Raven Press, New York, 1991: 1743-8.
202. Verbeke EK, Cauberghe M, Mertens I, Clement J, Lauweryns JM, Van de Woestijne KP. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs (2). Functional aspects. *Chest* 1992; 101 (3): 800-9.
203. Crapo R. The aging lung. In Mahler D (ed): *Pulmonary disease in the elderly patients*. Marcel Dekker, New York, 1993: 1-25.
204. Knudson RJ, Clark DF, Kennedy TC, Knudson DE. Effect of aging alone on mechanical properties of the normal adult human lung. *J Appl Physiol* 1977; 43 (6): 1054-62.
205. Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, et al. Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (3): 934-41.
206. Scichilone N, Marchese R, Catalano F, Toghias A, Vignola AM, Bellia V. The bronchodilatory effect of deep inspiration diminishes with aging. *Respir Med* 2004; 98 (9): 838-43.
207. Kendall MJ, Woods KL, Wilkins MR, Worthington DJ. Responsiveness to beta-adrenergic receptor stimulation: the effects of age are cardioselective. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14 (6): 821-6.
208. Vestal RE, Wood AJ, Shand DG. Reduced beta-adrenoceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26 (2): 181-6.
209. Lipworth BJ, Clark RA, Dhillon DP, McDewitt DG. Comparison of the effects of prolonged treatment with low and high doses of inhaled terbutaline on beta-adrenoceptor responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142 (2): 338-42.
210. Hopp RJ, Bewtra A, Nair NM, Townley RG. The effect of age on methacholine response. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76 (4): 609-13.
211. Paoletti P, Viegi G, Carrozzi L. Bronchial hyperresponsiveness, genetic predisposition and environmental factors: the importance of epidemiological research. *Eur Respir J* 1992; 5 (8): 910-2.
212. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136 (1): 62-8.
213. Vignola AM, Scichilone N, Bousquet J, Bon-signore G, Bellia V. Aging and asthma: pathophysiological mechanisms. *Allergy* 2003; 58 (3): 165-75.

214. Enright PL, Ward BJ, Tracy RP, Lasser EC. Asthma and its association with cardiovascular disease in the elderly. The Cardiovascular Health Study Research Group. *J Asthma* 1996; 33 (1): 45-53.
215. Ben-Noun L. Characteristics of comorbidity in adult asthma. *Public Health Rev* 2001; 29 (1): 49-61.
216. Dow L. Asthma in older people. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 195-202.
217. Bellia V, Pistelli R, Catalano F, et al. Quality control of spirometry in the elderly. The SA.R.A. study. *SALute Respiratoria nell'Anziano (Respiratory Health in the Elderly)*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (4 Pt 1): 1094-100.
218. Enright PL, Kronmal RA, Higgins M, Schenker M, Haponik EF. Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. *Cardiovascular health study*. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147 (1): 125-33.
219. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20 (5): 1117-22.
220. Garcia-Rio F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J* 2004; 24 (3): 397-405.
221. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley SO, Keller JL, Newhouse MT. Acute response to bronchodilator. An imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988; 148 (9): 1949-52.
222. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Respir J* 1992; 5 (8): 921-9.
223. Dyer CA, Hill SL, Stockley RA, Sinclair AJ. Quality of life in elderly subjects with a diagnostic label of asthma from general practice registers. *Eur Respir J* 1999; 14 (1): 39-45.
224. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Asthma management and prevention. Global initiative for asthma. A practical guide for public health officials and health care professionals. Based on the global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, MD: NIH, 1995. (NIH publication No. 96-3659°.) Updated report 2002.
225. Braman SS. Drug treatment of asthma in the elderly. *Drugs* 1996; 51 (3): 415-23.
226. Cates CJ, Adams N, Bestall J. Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (2): CD001491.

Letture consigliate

- DePalo VA, McCool FD. Exercise-induced asthma. *Med Health R I* 2000; 83 (2): 52-5.
- Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institute of Health, NHLBI. Publication No. 97-4051A.
- Gazzetta Ufficiale Repubblica Italiana No. 116 del 20.05.99.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO. Workshop report. 1995; 1-176. Publication No. 95-3659.
- Rampulla C, Casali L, Rossi A, Gherson G, Gallico S, Cerveri I. Exercise induced bronchoconstriction in normal and asthmatic subjects. *Med Tor* 1982: 4-67.
- Todaro A, Rossi A. Orientamenti attuali nella valutazione pneumologica dell'atleta. *Med Sport* 1997; 50: 203-15.