

terapia farmacologica accettabile per i sintomi lievi e intermittenti; tuttavia, gli antistaminici da banco di prima e seconda generazione possono essere associati a eventi avversi sulla funzione cognitiva e sull'apprendimento come risultato delle loro proprietà sedative. Gli antistaminici alleviano starnuti e rinorrea. Gli antistaminici di seconda generazione sono preferibili per via della minore sedazione. Sono attualmente disponibili cinque preparazioni orali di seconda generazione:

Cetirizina: 6-12 mesi: 2,5 mg/die; 1-2 anni: 2,5 mg/die, il dosaggio può essere aumentato a 2,5 mg due volte al dì; 2-5 anni: 2,5 mg/die, il dosaggio può essere aumentato fino a un massimo di 5 mg/die somministrato sia come monodose sia suddiviso in 2 somministrazioni; >6 anni: 5-10 mg/die come monodose o suddivisi in 2 somministrazioni.

Levocetirizina: 6-11 anni: 2,5 mg per os una volta al dì; >12 anni: 5 mg per os una volta al dì.

Loratadina (disponibile da banco): 2-5 anni: 5 mg/die; >6 anni: 10 mg/die.

Fexofenadina: 6-11 anni: 30 mg per os due volte al dì; >12 anni: 60 mg due volte al dì o 180 mg/die per os.

Desloratadina: 6-11 mesi: 1 mg/die; 1-5 anni: 1,25 mg/die; 6-11 anni: 2,5 mg/die; >12 anni: 5 mg/die.

L'azelastina è un antistaminico attivo a livello topico disponibile come spray nasale (5-12 anni: 1 erogazione per narice due volte al dì; >12 anni: 2 erogazioni/narice due volte al dì) e come gocce oculari (>3 anni: 1 goccia per occhio interessato due volte al dì). La pseudoefedrina (disponibile da banco, generalmente in associazione ad antistaminici da banco) è un vasocostrittore orale noto per provocare irritabilità e insonnia e per essere associato a mortalità infantile. Lo spray nasale anticolinergico ipratropio bromuro (2 erogazioni/narice due o tre volte al dì; uso 0,03% del preparato) è efficace per il trattamento della rinorrea sierosa. I decongestionanti endonasali devono essere usati per un periodo inferiore ai 5 giorni e non si devono ripetere per più di un ciclo al mese. Il sodio cromoglicato (disponibile da banco) è efficace ma richiede somministrazioni frequenti, ogni 4 ore. I farmaci che modificano i leucotrieni hanno un effetto modesto sulla rinorrea e sulla congestione nasale. L'irrigazione nasale con soluzione salina costituisce una buona opzione supplementare a tutti gli altri trattamenti della rinite allergica.

I pazienti affetti da sintomi più gravi e persistenti richiedono il trattamento con corticosteroidi endonasali, la terapia più efficace contro l'AR. Questi farmaci riducono tutti i sintomi dell'AR con infiammazione eosinofila ma non quelli della rinite associata ai neutrofili o in assenza di infiammazione. I farmaci meno recenti come il beclometasone, il triamcinolone e il flunisolide vengono assorbiti sia dal tratto gastrointestinale sia dall'apparato respiratorio. Sono state sviluppate delle nuove preparazioni corticosteroidi (budesonide, fluticasone propionato, mometasone furoato e ciclesonide) che offrono una maggiore attività topica con una minore esposizione sistemica. Il fluticasone (>4 anni: 1-2 erogazioni/narice una volta al dì), il mometasone (2-11 anni: 1 erogazione/narice una volta al dì; >12 anni: 2 erogazioni/narice una volta al dì), il budesonide (>6 anni: 1 erogazione/narice una volta al dì, la dose può essere aumentata se necessario; dose massima per i bambini <12 anni: 2 erogazioni/narice una volta al dì, per i bambini >12 anni: 4 erogazioni/narice una volta al dì) e la ciclesonide (>6 anni con SAR e >12 anni con PAR: 2 erogazioni/narice una volta al dì) hanno una bassa biodisponibilità sistemica e migliori profili di sicurezza. I pazienti colpiti in maniera più grave possono beneficiare di un trattamento combinato di antistaminici e corticosteroidi endonasali.

L'immunoterapia allergene-specifica somministrata per iniezione sottocutanea deve essere considerata per i bambini in cui i sintomi allergici mediati dalle IgE non possono essere controllati in maniera adeguata mediante i farmaci o evitando l'esposizione, specialmente in presenza di condizioni di comorbidità. L'immunoterapia allergica interferisce con la produzione di IgE e con i

sintomi allergici. Ne è stata riscontrata l'efficacia nel trattamento della rinite allergica. L'immunoterapia applicata a livello locale, che può essere per via orale, sublinguale o nasale, è stata impiegata con successo in Europa e in America Meridionale. L'immunoterapia per via sublinguale è efficace per il trattamento della rinite allergica, ma negli Stati Uniti viene attualmente considerata sperimentale finché non saranno disponibili formulazioni approvate dalla Food and Drug Administration statunitense. Gli studi hanno oggi dimostrato che le anti-IgE riducono le risposte allergiche del naso. Le strategie terapeutiche che impiegano sia le anti-IgE sia l'immunoterapia saranno efficaci in futuro.

PROGnosi

Il trattamento con antistaminici non sedativi e corticosteroidi endonasali migliora in maniera importante la valutazione della qualità della vita relativa alla salute nei pazienti di tutte le età con AR, a condizione che i pazienti continuino ad assumere i farmaci. I tassi di remissione dall'AR riportati nei bambini sono compresi tra il 10 e il 23%. La prognosi per il futuro è comunque molto più positiva e include misure apprezzabili per prevenire l'atopia, indurre tolleranza immunitaria e ostacolare l'espressione del fenotipo allergico. La farmacoterapia punterà alle cellule e alle citochine coinvolte nell'infiammazione e tratterà l'allergia come un processo sistemico.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Capitolo 138

Asma infantile

Andrew H. Liu, Ronina A. Covar, Joseph D. Spahn
e Donald Y.M. Leung

L'asma è una patologia infiammatoria cronica delle vie respiratorie polmonari, in grado di provocare un'ostruzione episodica delle vie aeree. Questa infiammazione cronica aumenta i movimenti spasmodici delle vie aeree in caso di esposizione scatenante, provocando la cosiddetta **iperreattività delle vie aeree** (*Airways HyperResponsiveness*, AHR). Il trattamento dell'asma è volto a ridurre l'infiammazione riducendo al minimo l'esposizione ad agenti ambientali proinfiammatori mediante il ricorso su base quotidiana a farmaci antinfiammatori "controller" e tenendo sotto controllo le comorbidità che potrebbero aggravare la gravità. Tipicamente, un numero inferiore di episodi infiammatori porta a un controllo migliore dell'asma, con un numero più ridotto di esacerbazioni e un ricorso limitato ai farmaci antiasmatici "a sollievo rapido". Ciononostante, è sempre possibile che si manifestino esacerbazioni della malattia, la cui gravità può essere fortemente contenuta mediante un intervento precoce con corticosteroidi sistemici. I progressi compiuti nel trattamento, specialmente nella farmacoterapia, consentono una vita normale a tutti, tranne che ai bambini affetti da asma grave, che però costituiscono casi piuttosto rari.

Eziologia

Sebbene la causa dell'asma infantile non sia stata ancora definita, attualmente la ricerca si concentra su una combinazione di esposizioni ambientali e di vulnerabilità genetiche e biologiche a essa correlate (Fig. 138.1). L'esposizione respiratoria all'ambiente comprende allergeni inalati e infezioni respiratorie virali, oltre che inquinanti biologici e chimici dell'aria, tra cui il fumo di tabacco. In un ospite predisposto le immunorisposte all'esposizione ai suddetti agenti, molto comuni, possono scatenare un'infiammazione patogena prolungata e una riparazione aberrante dei tessuti lesi delle vie aeree.

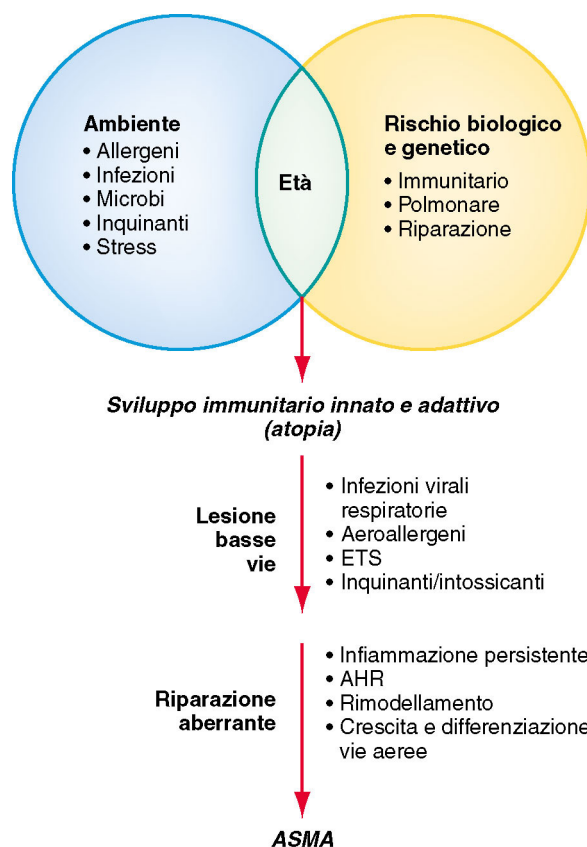


Figura 138.1 Eziologia e patogenesi dell'asma. Lo sviluppo del sistema immunitario e la sua risposta alle esposizioni ambientali ubiquitarie dipendono da una combinazione di fattori genetici e ambientali nella prima infanzia. Patogeni respiratori, allergeni inalati e tossine in grado di ledere le basse vie aeree portano il processo patologico fino ai polmoni. Le risposte riparatorie e immunitarie aberranti alla lesione delle vie aeree sono alla base di una malattia persistente. AHR, iperreattività delle vie aeree; ETS, fumo di tabacco nell'ambiente.

Ne consegue una disfunzione polmonare, come ad esempio AHR e flusso d'aria ridotto. Nella prima infanzia, in un polmone in formazione questi processi patogeni hanno un effetto avverso sulla crescita e sulla differenziazione delle vie aeree e, di conseguenza, causano alterazioni delle vie respiratorie anche in età matura. Una volta che l'asma si è sviluppato, un'ulteriore esposizione agli agenti scatenanti sembra peggiorare la patologia, determinando la persistenza della malattia e un maggiore rischio di recrudescenze gravi.

Genetica

Sono stati correlati all'asma più di 100 loci genetici. Sebbene i legami genetici talvolta abbiano mostrato differenze tra coorti, l'asma è stato coerentemente collegato ai loci che contengono geni proinfiammatori proallergici (il cluster genico dell'interleuchina [IL]-4 sul cromosoma 5). La variazione genetica nei recettori per farmaci antiasmatici diversi è associata a cambiamenti della risposta biologica a questi farmaci (polimorfismi del recettore β_2 -adrenergico). Altri geni candidati comprendono l'ADAM-33 (membro della famiglia delle metalloproteinasi), il gene del recettore prostanoide DP e i geni situati sul cromosoma 5q31 (eventualmente IL-12).

Ambiente

Ai virus respiratori comuni, tra cui il virus respiratorio sinciziale, il rinovirus, il virus dell'influenza, l'adenovirus, il virus della parainfluenza e il metapneumovirus umano, sono associati episodi ricorrenti di sibili nella prima infanzia. Questa associazione implica che le caratteristiche dell'ospite che influenzano le sue difese immunitarie e influiscono sull'infiammazione e sull'estensione delle lesioni delle vie aeree causate da patogeni virali ubiquitari siano anche gli elementi responsabili del manifestarsi di questa sintomatologia nella prima

infanzia. Inoltre, altri fattori di rischio per l'asma persistente durante l'infanzia sono rappresentati dalle infezioni virali lesive delle vie aeree che si manifestano sotto forma di polmonite o bronchiolite e che richiedono il ricovero ospedaliero. Anche altri tipi di esposizione delle vie aeree sono in grado di esacerbare un'infiammazione già in corso e di aumentare la gravità di una patologia, portando ad asma persistente. L'esposizione ad allergeni interni e ad allergeni domestici in soggetti già sensibili può dare origine a un'infiammazione o a un'ipersensibilità ad altri agenti irritanti delle vie aeree ed è quindi fortemente connessa alla gravità e alla persistenza della malattia. Anche altri tipi di esposizione delle vie aeree sono in grado di esacerbare un'infiammazione già in corso e di aumentare la gravità di una patologia, portando ad asma persistente. Il fumo di tabacco e gli agenti inquinanti (ozono, anidride solforosa) nell'ambiente aggravano l'infiammazione delle vie respiratorie e aumentano la gravità dell'asma. L'aria fredda e secca e gli odori forti possono scatenare una broncocostrizione quando è già presente irritazione nelle vie aeree; tuttavia, non peggiorano l'infiammazione o l'iperreattività a carico delle stesse.

EPIDEMIOLOGIA

L'asma è una malattia cronica comune che causa notevole morbidità. Nel 2007, 9,6 milioni di bambini (il 13,1%) hanno ricevuto una diagnosi di asma nel corso della vita. In questo gruppo, il 70% presentava segni indicativi della malattia in corso e 3,8 milioni di bambini (il 5,2%), quasi il 60% di quelli che presentava asma in corso, aveva avuto almeno un attacco di asma nei 12 mesi precedenti. I maschi (14% rispetto al 10% delle femmine) e i bambini di entrambi i sessi appartenenti a famiglie povere (16% contro il 10% tra i non poveri) hanno una maggiore probabilità di contrarre l'asma.

Negli Stati Uniti l'asma infantile è la causa più comune delle visite d'urgenza al pronto soccorso e della perdita di giorni scolastici, con 12,8 milioni di giorni scolastici persi, 750.000 visite al pronto soccorso, 198.000 ricoveri e 186 bambini deceduti nel 2004. Una disparità negli esiti dell'asma collega alti tassi di ospedalizzazione o decesso con la povertà, le minoranze etniche e la vita in un ambiente urbano. Negli ultimi due decenni, un confronto tra afroamericani e bambini bianchi ha evidenziato che i primi hanno avuto un numero di visite al pronto soccorso, di ricoveri ospedalieri e di decessi da 2 a 4 volte maggiori. Per i pazienti asmatici di minoranze etniche che vivono in comunità a basso reddito nei centri urbani statunitensi, si ritiene che una combinazione di fattori di rischio di natura biologica, ambientale, economica e psicosociale aumenti la probabilità che si verifichino gravi esacerbazioni dell'asma. Sebbene la prevalenza sia più alta nei bambini afroamericani piuttosto che nei bianchi (nel 2003-2005, il 12,8% contro il 7,9% per i bianchi e il 7,8% per i latinoamericani), queste differenze non possono spiegare completamente tale disparità per quanto concerne gli esiti dell'asma.

A livello mondiale, la prevalenza dell'asma infantile sembra aumentare, nonostante il notevole miglioramento dei trattamenti e, in particolare, della farmacopea. Numerosi studi condotti in Paesi diversi hanno evidenziato un aumento della prevalenza dell'asma pari a circa il 50% per decennio. A livello globale, la prevalenza dell'asma infantile varia notevolmente in rapporto all'ambiente. Una vasta ricerca a livello internazionale relativa alla prevalenza dell'asma in 97 Paesi (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) ha riscontrato una grande varietà, dallo 0,8 al 37,6%. Inoltre, la prevalenza dell'asma si correlava bene con i dati riferiti per quella della rinocongiuntivite allergica e dell'eczema atopico. L'asma infantile sembra particolarmente frequente negli ambienti metropolitani moderni e nei Paesi maggiormente sviluppati, oltre a essere fortemente correlato ad altre patologie allergiche. Al contrario, i bambini che vivono nelle aree rurali dei Paesi in via di sviluppo e nelle comunità agricole hanno una probabilità minore di contrarre asma e allergie, sebbene in questi stessi Paesi l'asma infantile si manifesti con gradi di severità più elevati.

Circa l'80% dei pazienti asmatici riferisce che la malattia si è manifestata prima dei 6 anni di età. Tuttavia, fra i bambini molto

Tabella 138.1 FATTORI DI RISCHIO DELL'ASMA PERSISTENTE NELLA PRIMA INFANZIA

Asma parentale
Allergia:
Dermatite atopica (eczema)
Rinite allergica
Allergia alimentare
Sensibilizzazione ad allergeni inalanti
Sensibilizzazione ad allergeni alimentari
Infezione grave del tratto respiratorio inferiore:
Polmonite
Bronchiolite che necessita di ospedalizzazione
Sibili indipendenti da raffreddore
Sesso maschile
Basso peso alla nascita
Esposizione a fumo di tabacco nell'ambiente
Possibile uso di paracetamolo
Esposizione a piscine contenenti cloro:
Ridotta funzionalità polmonare alla nascita

piccoli che presentano sibili ricorrenti, soltanto una minoranza continuerà ad avere asma persistente nella seconda infanzia. I fattori di rischio di asma persistente nella prima infanzia sono stati chiaramente identificati (Tab. 138.1). L'indice predittivo dell'asma include fattori di rischio primari (asma nei genitori, eczema, sensibilizzazione ad allergeni inalanti) e secondari (rinite allergica, sibili indipendenti da raffreddore, $\geq 4\%$ di eosinofili, sensibilizzazione ad allergeni alimentari). Nei bambini piccoli l'allergia è emersa come importante fattore di rischio per la persistenza dell'asma infantile.

Tipi di asma infantile

L'asma è considerato una manifestazione clinica comune con sibili e/o tosse intermittenti e ricorrenti, derivante da processi patologici differenti nell'apparato respiratorio, che a loro volta sono la base di tipi di asma diversi. Ne esistono due tipi principali per quello infantile: (1) **con sibili ricorrenti** nella prima infanzia, per lo più scatenati dalle comuni infezioni virali dell'apparato respiratorio, e (2) **asma cronico** associato ad allergia che persiste nella seconda infanzia e spesso in età adulta. Un terzo tipo di asma infantile tipicamente emerge nelle femmine che sviluppano obesità e hanno una pubertà precoce (entro l'undicesimo anno di età). Alcuni bambini possono essere ipersensibili ai più comuni inquinanti dell'aria (fumo di tabacco nell'ambiente, ozono, endotossine), a tal punto che l'esposizione a questi agenti potrebbe non soltanto peggiorare un asma già esistente, ma avere anche un effetto determinante nei soggetti predisposti. La forma persistente più diffusa di asma infantile è quella associata ad allergie e alla sensibilità alle esacerbazioni indotte dai comuni virus respiratori (Tab. 138.2).

PATOGENESI

L'ostruzione del flusso d'aria in presenza di asma è la conseguenza di numerosi processi patologici. Nelle piccole vie aeree il flusso d'aria è regolato dalla muscolatura liscia che racchiude il lume; la broncostrizione di questi fasci muscolari nei bronchioli riduce o blocca il flusso d'aria. Un infiltrato infiammatorio cellulare ed essudati caratterizzati dalla presenza di eosinofili ma comprendenti anche altri tipi di cellule infiammatorie (neutrofili, monociti, linfociti, mastociti, basofili) possono riempire e ostruire le vie aeree e indurre un danno epiteliale e una desquamazione nel loro lume. Questi processi infiammatori sono mediati dai linfociti T helper e da altre cellule immunitarie che producono citochine proinfiammatorie proallergiche (IL-4, IL-5, IL-13) e chemochine (eotassine). Le risposte immunitarie patologiche e l'infiammazione possono dipendere anche dal venir meno dei normali immunoprocessi regolatori (come i linfociti T regolatori che producono IL-10 e fattore di crescita trasformante [TGF]- β) che attenuano la componente effettrice e l'infiammazione quando non sono più necessarie. L'ipersensibilità o la suscettibilità legate all'esposizione a una varietà di agenti scatenanti

Tabella 138.2 MODELLI DI TOSSE/SIBILI RICORRENTI NELL'INFANZIA, BASATI SULLA STORIA NATURALE

SIBILI PRECOCI TRANSITORI
Comuni nei primi anni prescolari
Tosse/sibili ricorrenti, scatenati principalmente dalle comuni infezioni virali delle vie aeree
Tendono a risolversi negli anni prescolari, senza un maggiore rischio di ricorrenza dell'asma negli anni successivi
Il flusso d'aria ridotto alla nascita, che suggerisce delle vie aeree relativamente strette, migliora entro l'età scolare
ASMA PERSISTENTE ASSOCIATO AD ATOPIA
Inizia nei primi anni prescolari
Negli anni prescolari, associato ad atopia:
Clinica (ad es. dermatite atopica nell'infanzia, rinite allergica, allergia alimentare)
Biologica (ad es. sensibilizzazione precoce agli allergeni inalanti, aumento delle immunoglobuline E sieriche, aumento degli eosinofili nel sangue)
Più elevato rischio di persistenza nella seconda infanzia e nell'età adulta
Anomalie della funzionalità polmonare:
I soggetti in cui la malattia insorge prima del terzo anno di vita mostrano un flusso d'aria ridotto entro l'età scolare
I soggetti con insorgenza tardiva dei sintomi o con insorgenza tardiva della sensibilizzazione agli allergeni hanno meno probabilità di riscontrare una limitazione del flusso d'aria in età pediatrica
SIBILI NON ATOPICI
I sibili e la tosse iniziano in un'età precoce, spesso con infezione virale sinciziale respiratoria; si risolvono nella seconda infanzia senza aumentare il rischio di asma persistente
Associati a iperreattività bronchiale nel periodo vicino alla nascita
ASMA CHE PEGGIORA LA FUNZIONALITÀ POLMONARE
Bambini affetti da asma con aumento progressivo della limitazione del flusso d'aria
Associato a iperinsufflazione nell'infanzia, sesso maschile
ASMA A INSORGENZA TARDIVA NELLE FEMMINE, ASSOCIATO A OBESITÀ E PUBERTÀ PRECOCE
Insorgenza tra gli 8 e i 13 anni di età
Associato a obesità e pubertà precoce; specifico delle femmine
ASMA DI TIPO OCCUPAZIONALE NEI BAMBINI
Bambini con asma associato a esposizioni di tipo occupazionale note per il fatto di scatenare l'asma negli adulti negli ambienti di lavoro (ad es. esposizione a endotossine nei bambini cresciuti in fattoria)

Da Taussig LM, Landau LI, et al, editors: *Pediatric respiratory medicine*, ed 2, Philadelphia, 2008, Mosby/Elsevier, p 822.

(Tab. 138.3) possono condurre a infiammazione delle vie aeree, AHR, edema, ispessimento della membrana basale, precipitazione del collagene sottoepiteliale, ipertrofia della muscolatura liscia e delle ghiandole mucose e ipersecrezione di muco, tutti processi che contribuiscono all'ostruzione del flusso respiratorio (Cap. 134).

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI

Una tosse secca intermittente e la presenza di sibili espiratori sono i sintomi cronici più comuni dell'asma. In associazione a questi, i bambini più grandi e gli adulti riferiscono anche respiro corto e tensione toracica; è più probabile, invece, che i bambini più piccoli manifestino un dolore intermittente non focale al torace. I sintomi respiratori possono esacerbarsi di notte, specialmente nel corso di recrudescenze prolungate scatenate da infezioni respiratorie o da allergeni inalanti, ma i sintomi più frequenti nell'infanzia, spesso collegati ad attività fisiche o al gioco, sono quelli diurni. Nei bambini l'asma si può presentare con altri sintomi subdoli e aspecifici, tra cui una limitazione autoimposta delle attività fisiche, affaticamento generale (eventualmente dovuto a disturbi del sonno) e difficoltà a essere all'altezza dei propri coetanei nell'esercizio fisico. Le informazioni relative a esperienze precedenti con i farmaci contro l'asma (broncodilatatori) possono fornire un'anamnesi di miglioramento sintomatico che può supportare la diagnosi di asma. L'assenza di miglioramento dopo l'assunzione di broncodilatatori e corticosteroidi non è tuttavia compatibile con una diagnosi di asma

Tabella 138.3 AGENTI SCATENANTI DELL'ASMA

Infezioni virali comuni del tratto respiratorio
Aeroallergeni in pazienti asmatici sensibilizzati:
Detriti epidermici degli animali
Allergeni interni
Acari della polvere
Scarafaggi
Muffe
Aeroallergeni stagionali:
Pollini (alberi, erbe, erbe selvatiche)
Muffe stagionali
Fumo di tabacco nell'ambiente
Inquinanti dell'aria:
Ozono
Anidride solforosa
Materia particolata
Fumo di fuoco di legna o di carbone
Endotossina, micotossina
Polvere
Odori o esalazioni forti o nocivi:
Profumi, lacche
Detergenti
Esposizioni occupazionali:
Esposizioni in fattorie e stalle
Formaldeidi, cedro, esalazioni di vernici
Aria fredda, aria secca
Esercizio fisico
Pianto, riso, iperventilazione
Patologie comorbose:
Rinite
Sinusite
Reflusso gastroesofageo

sottostante e dovrebbe indurre a considerare con più attenzione altre patologie che lo mascherano.

I sintomi dell'asma possono essere scatenati da numerosi eventi o esposizioni comuni: esercizio fisico e iperventilazione (riso), aria fredda o secca e sostanze irritanti delle vie aeree (si veda Tab. 138.3). Anche le esposizioni che inducono un'inflammatione delle vie aeree, come infezioni (rinovirus, virus sinciziale respiratorio, metapneumovirus, terquetenovirus, virus della parainfluenza, virus dell'influenza, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), e gli allergeni inalati aumentano l'AHR a esposizioni irritanti. La conoscenza dell'anamnesi ambientale è essenziale per un trattamento ottimale dell'asma (Cap. 135).

La presenza di fattori di rischio, come un'anamnesi di altre patologie allergiche (rinite allergica, congiuntivite allergica, dermatite atopica, allergie alimentari), un asma parentale e/o sintomi dissociati dal raffreddore, va a sostegno della diagnosi di asma. Durante le visite di routine, i bambini affetti da asma solitamente non presentano segnali anomali, a sottolineare l'importanza dell'anamnesi ai fini della diagnosi di asma. Alcuni bambini possono presentare una tosse secca persistente; l'esame del torace risulta spesso nella norma, tuttavia l'esecuzione di respiri più profondi può scatenare difficoltà di respirazione altrimenti non diagnosticabili. In clinica, una rapida risoluzione (entro 10 min) oppure un convincente miglioramento di segni e sintomi dell'asma in seguito all'inalazione di un β -agonista ad azione rapida (SABA; ad es. albuterolo) sono indicativi di una diagnosi di asma.

In caso di esacerbazioni dell'asma, solitamente è possibile auscultare sibili espiratori e una fase espiratoria prolungata. Suoni respiratori ridotti in alcuni campi polmonari, normalmente il lobo posteroinferiore destro, sono compatibili con un'ipoventilazione polmonare dovuta a ostruzione delle vie aeree. Talvolta si possono sentire crepitii (scricchiolii) e rantoli, dovuti a un'eccessiva produzione di muco e di essudato infiammatorio nelle vie aeree. La combinazione di crepitii segmentali e di scarsi suoni respiratori può essere indicativa di atelectasia segmentale polmonare, che è difficile da distinguere dalla polmonite bronchiale e che può complicare il trattamento dell'asma acuto. Nelle esacerbazioni gravi, l'aumentata ostruzione

delle vie aeree provoca respiro affannoso e distress respiratorio, con presenza di sibili inspiratori ed espiratori, aumentato prolungamento dell'espirazione, scarsa immissione di aria, retrazione soprasternale e intercostale, arrossamento del naso e ricorso ai muscoli respiratori accessori. In extremis, il flusso dell'aria può essere così limitato che il respiro affaticato è impercettibile (Tabella 138.4).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Molte patologie respiratorie pediatriche possono presentare segni e sintomi simili all'asma (Tabella 138.5). Oltre all'asma, altre cause frequenti della tosse cronica intermittente comprendono il reflusso gastroesofageo (*GastroEsophageal Reflux*, GER) e la rinosinusite. Sia il GER sia la sinusite cronica possono essere difficili da diagnosticare in età pediatrica. Spesso il GER è clinicamente silente nell'infanzia e i bambini affetti da sinusite cronica non riferiscono sintomi specifici di questa patologia, come pressione o dolore localizzati in corrispondenza dei seni nasali. Inoltre, sia il GER sia la rinosinusite si manifestano spesso in concomitanza con l'asma infantile e, se non vengono trattati in maniera specifica, rendono difficile anche il trattamento dell'asma.

Nella prima infanzia, la tosse cronica e i sibili possono essere indicativi di aspirazione ricorrente, tracheobroncomalacia, un'anomalia anatomica ricorrente delle vie aeree, aspirazione di un corpo estraneo, fibrosi cistica o displasia broncopolmonare.

Nei bambini più grandi e negli adolescenti, una **disfunzione delle corde vocali** (*Vocal Cord Dysfunction*, VCD) può manifestarsi con sibili diurni intermittenti. In questa patologia, le corde vocali si chiudono in modo involontario e improprio durante l'inspirazione e a volte anche durante l'espirazione, dando luogo a respiro corto, tosse, tensione alla gola e spesso a sibili laringei e/o stridori auscultabili. Nella maggior parte dei casi di VCD, il test spirometrico della funzionalità polmonare evidenzierà dei loop volume/flusso inspiratori ed espiratori "troncati" e incoerenti, un quadro diverso dal pattern riproducibile di limitazione del flusso d'aria nell'asma, il quale migliora con l'assunzione di broncodilatatori. La VCD può coesistere all'asma. La rinolaringoscopia flessibile nel paziente con VCD sintomatica può rivelare movimenti paradossi delle corde vocali, pur essendo queste ultime nella norma dal punto di vista anatomico. Questa patologia può essere trattata con buoni risultati grazie alla terapia specializzata della parola che insegna al paziente i metodi di rilassamento e controllo del movimento delle corde vocali. Inoltre, il trattamento delle cause sottostanti all'irritabilità delle corde vocali (ad es. forte reflusso gastroesofageo/aspirazione, rinite allergica, rinosinusite, asma) può migliorare la VCD. Durante le esacerbazioni della VCD, le tecniche respiratorie di rilassamento unite all'inalazione di heliox (una miscela con il 70% di elio e il 30% di ossigeno) possono dare sollievo dagli spasmi delle corde vocali e dai sintomi della VCD.

In alcuni ambienti la polmonite da ipersensibilità (comunità agricole, abitazioni di proprietari di uccelli), le infestazioni di parassiti polmonari (aree rurali dei Paesi in via di sviluppo) o la tubercolosi possono essere cause comuni di tosse cronica e/o sibili. Patologie rare che possono mascherare l'asma nell'infanzia includono la bronchiolite obliterante, le pneumopatie interstiziali, le discinesie ciliari primitive, le immunodeficienze umorali, le micosi broncopolmonari allergiche, l'insufficienza cardiaca congestizia, le lesioni massive della laringe, della trachea o dei bronchi oppure lesioni che comprimono questi organi, e tosse e/o sibili che costituiscono degli effetti avversi del trattamento. Le pneumopatie croniche spesso producono ipocratismi digitali, un esito molto insolito nell'asma infantile.

REPERTI DI LABORATORIO

I test della funzionalità polmonare possono contribuire a confermare la diagnosi di asma e a determinare la gravità della malattia.

Test della funzionalità polmonare

La misurazione del flusso d'aria durante un'espirazione forzata può essere di aiuto nella diagnosi e nel monitoraggio dell'asma e

Tabella 138.4 VALUTAZIONE FORMALE DELLA GRAVITÀ DELLE ESACERBAZIONI DELL'ASMA NEL TRATTAMENTO D'EMERGENZA

	LIEVE	MODERATO	GRAVE	SOTTOGRUPPO: IMMINENTE ARRESTO RESPIRATORIO
SINTOMI				
Affanno	Durante la deambulazione	A riposo (lattante, pianto più corto e lieve, difficoltà nella nutrizione)	A riposo (lattante, interruzione della nutrizione)	
	Non riesce a stendersi	Preferisce stare seduto	Resta in posizione eretta	
Parla con	Frase complete	Frase brevi	Parole	
Stato di agitazione	Può essere in stato di agitazione	Solitamente in stato di agitazione	Solitamente in stato di agitazione	Mostra sonnolenza o stato confusionale
SEGNI				
Frequenza respiratoria [†]	Aumento	Aumento	Spesso > 30 atti respiratori/min	
Uso dei muscoli accessori; retrazioni suprasternali	Generalmente no	Comuni	Frequenti	Movimenti toracoaddominali paradossi
Sibili	Moderati; spesso solo di fine espirazione	Forti; per tutta la durata dell'espirazione	Solitamente forti; per tutta la durata dell'inspirazione e dell'espirazione	Assenza di sibili
Frequenza cardiaca (battiti/min) [‡]	< 100	100-120	> 120	Bradycardia
Polso paradossale	Assente < 10 mmHg	Può essere presente 10-25 mmHg	Spesso presente > 25 mmHg (nell'adulto) 20-40 mmHg (nel bambino)	L'assenza suggerisce astenia dei muscoli respiratori
VALUTAZIONE FUNZIONALE				
Flusso di picco espiratorio (valore previsto o migliore personale)	≥ 70%	Circa 40-69% oppure la risposta dura < 2 ore	< 40%	< 25% [§]
Po ₂ (aria respirata) e/o	Normale (test solitamente non necessario)	≥ 60 mmHg (test solitamente non necessario)	< 60 mmHg; possibile cianosi	
Pco ₂	< 42 mmHg (test solitamente non necessario)	< 42 mmHg (test solitamente non necessario)	≥ 42 mmHg; possibile insufficienza respiratoria	
Sao ₂ (aria respirata) al livello del mare	> 95% (test solitamente non necessario)	90-95% (test solitamente non necessario)	< 90%	
L'ipercapnia (ipoventilazione) si sviluppa più facilmente nei bambini piccoli rispetto a quanto avviene negli adulti e negli adolescenti				

*Note:

- La presenza di numerosi parametri, sebbene non necessariamente tutti, indica la classificazione generale dell'esacerbazione.
- Molti di questi parametri non sono stati studiati sistematicamente, specialmente per il fatto che sono correlati tra loro. Pertanto, essi fungono esclusivamente da linee guida generali.
- L'impatto emotivo dei sintomi dell'asma sul paziente e sulla famiglia è variabile. Tuttavia, questo deve essere identificato e guidato e, di conseguenza, può influire sugli approcci al trattamento e sul follow-up.

[†]Normali frequenze respiratorie in bambini svegli per fascia di età: < 2 mesi, < 60 atti respiratori/min; 2-12 mesi, < 50 atti respiratori/min; 1-5 anni, < 40 atti respiratori/min; 6-8 anni, < 30 atti respiratori/min.

[‡]Normali frequenze cardiache nei bambini per fascia di età: 2-12 mesi, < 160 battiti/min; 1-2 anni, < 120 battiti/min; 2-8 anni, < 110 battiti/min.

[§]Il test dei flussi di picco espiratori potrebbe non essere necessario in attacchi di elevata gravità.

Modificata da EPR—3. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma, NIH Publication No. 07-4051, Bethesda, MA, 2007, U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

per valutare l'efficacia della terapia. Questo test è particolarmente utile nei bambini asmatici con scarsa percezione dell'ostruzione del flusso d'aria o nel caso in cui i segni fisici dell'asma non si manifestino finché l'ostruzione non si aggrava.

Molte linee guida suggeriscono di effettuare le misurazioni spirometriche del flusso d'aria e la valutazione del volume polmonare durante manovre espiratorie forzate come esami di routine. La **spirometria** è utile come misurazione obiettiva della limitazione del flusso d'aria (Fig. 138.2). Per effettuare e interpretare i test spirometrici è necessario ricorrere a personale esperto. La validità di queste misurazioni dipende anche dalla capacità del paziente di eseguire correttamente una manovra espiratoria piena, potente e prolungata, il che normalmente è possibile con i bambini di > 6 anni di età (con qualche eccezione tra i bambini più piccoli). Gli sforzi spirometrici riproducibili sono un indicatore della validità del test; se, su tre tentativi, il FEV₁ (*Forced Expiratory Volume*; volume espiratorio forzato in 1 secondo) rimane entro il 5%, allora si considera valido il più alto FEV₁ dei tre. Questo utilizzo standard del più alto dei tre sforzi riproducibili è indicativo del fatto che, per essere affidabili, i test spirometrici devono essere sforzo-dipendenti.

Nell'asma, il blocco delle vie aeree porta a un flusso di aria ridotto con espirazione forzata e volumi polmonari più piccoli nell'espirazione parziale (si veda Fig. 138.2). Dal momento che i polmoni degli asmatici sono tipicamente iperinsufflati, il FEV₁ si può semplicemente adattare in modo da ottenere tutto il volume

espiratorio, ossia la capacità vitale forzata (*Forced Vital Capacity*, FVC) con un rapporto FEV₁/FVC. Generalmente, un rapporto FEV₁/FVC < 0,80 indica una significativa ostruzione del flusso d'aria (Tab. 138.6). I valori normativi del FEV₁ per i bambini sono stati stabiliti in base all'altezza, al sesso e all'etnia. Un FEV₁ eccessivamente basso espresso in percentuale rispetto ai valori previsti rappresenta uno dei sei criteri utilizzati per determinare la gravità dell'asma secondo le linee guida promosse dai National Institutes of Health (NIH).

Tali misurazioni del solo flusso di aria non sono sufficienti a confermare la diagnosi di asma, poiché diverse altre patologie possono provocare un'analogia riduzione del flusso stesso. La risposta broncodilatatoria a un β-agonista somministrato per inalazione (ad es. albuterolo) è maggiore nei pazienti asmatici rispetto ai soggetti non affetti; un miglioramento del FEV₁ ≥ 12% o con un valore > 200 mL è compatibile con l'asma. I test di **broncoprovocazione** possono essere utili per diagnosticare l'asma e ottimizzarne il trattamento. Le vie aeree asmatiche sono iperreattive e quindi più sensibili all'inalazione di metacolina, istamina o anche aria fredda o secca. Il grado di AHR all'esposizione a questi agenti è in qualche modo legato alla gravità dell'asma e dell'infiammazione delle vie respiratorie. Sebbene i test di broncoprovocazione siano accuratamente dosati e monitorati nei laboratori di analisi, il ricorso a essi in medicina generale è piuttosto raro. I test da sforzo (esercizio aerobico o "corsa" per 6-8 min) possono essere utili a identificare i bambini affetti da **broncospasmo**

Tabella 138.5 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'ASMA INFANTILE**PATOLOGIE DEL TRATTO RESPIRATORIO SUPERIORE**

Rinite allergica*
 Rinite cronica*
 Sinusite*
 Ipertrofia tonsillare o adenoidea
 Corpo estraneo nel naso

PATOLOGIE DEL TRATTO RESPIRATORIO MEDIO

Laringotracheobroncomalacia*
 Laringotracheobronchite (ad es. pertosse)*
 Rete, cisti o stenosi laringea
 Disfunzione delle corde vocali*
 Paralisi delle corde vocali
 Fistola tracheoesofagea
 Anello vascolare, fascia al collo o massa esterna che comprime le vie aeree (ad es. tumore)
 Aspirazione di corpo estraneo*
 Bronchite cronica da esposizione a fumo di tabacco nell'ambiente*
 Inalazioni tossiche

PATOLOGIE DEL TRATTO RESPIRATORIO INFERIORE

Displasia broncopulmonare (pneumopatia cronica in neonati prematuri)
 Bronchiolite virale*
 Reflusso gastroesofageo*
 Cause della bronchiectasia:
 Fibrosi cistica
 Immunodeficienza
 Micosi broncopulmonari allergiche (ad es. aspergillosi)
 Aspirazione cronica
 Sindrome delle ciglia immobili, discinesia ciliare primaria
 Bronchiolite obliterante
 Pneumopatie interstiziali
 Polmonite da ipersensibilità
 Eosinofilia polmonare, vasculite di Churg-Strauss
 Emosiderosi polmonare
 Tubercolosi
 Polmonite
 Edema polmonare (ad es. insufficienza cardiaca congestizia)
 Farmaci associati alla tosse cronica:
 Inibitori dell'acetilcolinesterasi
 Antagonisti β -adrenergici
 Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

*Le più comuni malattie che mascherano l'asma.

Tabella 138.6 ANOMALIE DELLA FUNZIONALITÀ POLMONARE NELL'ASMA

Spirometria (in clinica):
 Limitazione del flusso d'aria:
 FEV_1 basso (percentuale rispetto ai valori normali previsti)
 Rapporto $FEV_1/FVC < 0,80$
 Risposta broncodilatatoria (a un β -agonista inalato):
 Miglioramento del $FEV_1 \geq 12\%$ e ≥ 200 mL*
 Test da sforzo:
 Peggioramento del $FEV_1 \geq 15\%$ *
 Monitoraggio del flusso di picco giornaliero o del FEV_1 : variazione da un giorno all'altro e/o AM-PM $\geq 20\%$ *

*Principali criteri compatibili con l'asma.

FEV_1 , volume espiratorio forzato in 1 s; FVC, capacità vitale forzata.

indotto da sforzo. Sebbene la risposta al flusso d'aria dei non asmatici durante l'esercizio fisico sia costituita da un incremento del volume funzionale dei polmoni e da un leggero miglioramento del FEV_1 (5-10%), negli asmatici trattati in maniera inadeguata l'attività fisica provoca spesso un'ostruzione del flusso d'aria. Di conseguenza, nei pazienti asmatici, il FEV_1 diminuisce solitamente durante o dopo l'esercizio fisico di $> 15\%$ (si veda Tabella 138.6). L'insorgenza del broncospasmo indotto dall'attività fisica si verifica solitamente entro 15 min dopo un intenso test da sforzo e può risolversi spontaneamente entro 30-60 min. Le indagini effettuate con test da sforzo nei bambini in età scolare identificano tipicamente un ulteriore 5-10% affetto da broncospasmo indotto da sforzo e asma precedentemente

non riconosciuto. Tuttavia, questi test da sforzo presentano due punti a sfavore: in primo luogo, i test sul tapis roulant in clinica non sono completamente affidabili e possono non identificare l'asma da sforzo, che può essere invece individuato sul campo da gioco; in secondo luogo, i test sul tapis roulant possono indurre gravi esacerbazioni nei pazienti a rischio. Per questo motivo, è necessario effettuare un'attenta selezione dei pazienti per i test da sforzo e occorre essere preparati per eventuali gravi esacerbazioni dell'asma.

La misurazione dell'ossido di azoto esalato (FE_{NO}), un marker dell'infiammazione delle vie aeree nell'asma associato ad allergie, può contribuire a titolare i medicinali e a confermare la diagnosi.

I dispositivi per il **monitoraggio del picco del flusso espiratorio** (*Peak Expiratory Flow*, PEF) forniscono uno strumento semplice ed economico utilizzabile a domicilio per misurare il flusso d'aria e possono rivelarsi utili in diverse circostanze (Fig. 138.3). I pazienti con una ridotta percezione dell'ostruzione del flusso d'aria causata da asma, i cosiddetti *poor perceiver*, possono trarre vantaggio dal monitoraggio quotidiano dei PEF; questo infatti permette di ottenere una valutazione oggettiva del flusso d'aria, che può costituire un indicatore del livello di controllo dell'asma o dei problemi correlati a esso più sensibile della percezione dei sintomi da parte dei pazienti stessi. I dispositivi per PEF variano con riguardo alla capacità di individuare l'ostruzione del flusso d'aria: essi sono generalmente meno sensibili all'ostruzione del flusso d'aria rispetto alla spirometria e, pertanto, in alcuni pazienti i valori di PEF si abbassano solo quando l'ostruzione è grave. Pertanto, il monitoraggio dovrebbe iniziare misurando i PEF del mattino e della sera (il migliore di tre tentativi) per diverse settimane, in modo tale che i pazienti si impratichiscano nella tecnica e siano in grado di determinare il "dato personale migliore" e quindi di correlare i valori dei PEF con i sintomi (e idealmente con la spirometria). Una variazione dei PEF $> 20\%$ è compatibile con l'asma (si vedano Fig. 138.3 e Tab. 138.6).

Radiologia

Nei bambini affetti da asma, le radiografie del torace (viste postero-anteriore e laterale) risultano spesso normali, a parte alcuni esiti di iperinsufflazione lievi e aspecifici (appiattimento del diaframma) e alcuni di ispessimento peribronchiale (Fig. 138.4). Le radiografie del torace sono d'aiuto anche nell'individuazione delle anomalie caratteristiche delle **malattie che mascherano l'asma** (polmonite da aspirazione, campi polmonari iperlucenti nella bronchiolite obliterante) e delle complicanze in corso di esacerbazione (atelectasia, pneumomediastino, pneumotorace). Alcune anomalie polmonari si possono apprezzare meglio grazie alle TC del torace a sezione sottile e ad alta risoluzione. La **bronchiectasia** è talvolta difficile da rilevare con le radiografie del torace, ma è chiaramente visibile con la TC e implica la presenza di una malattia che maschera l'asma, come la fibrosi cistica, le micosi broncopulmonari allergiche (aspergillosi), le discinesie ciliari o determinati deficit immunitari.

Altri test, come quelli allergici per misurare la sensibilizzazione agli allergeni inalanti, sono d'aiuto per il trattamento e la prognosi dell'asma. In un esauriente studio condotto negli Stati Uniti su bambini asmatici dai 5 ai 12 anni (Childhood Asthma Management Program, CAMP), l'88% al Prick test mostrava una sensibilizzazione agli allergeni inalanti.

TRATTAMENTO

Le linee guida del *National Asthma Education and Prevention Program's Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007* sono disponibili online (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm) e sono, inoltre, stati pubblicati i punti principali relativi a modifiche sostanziali rispetto alla versione precedente delle linee guida. Gli elementi chiave di un trattamento ottimale dell'asma sono ben noti (Fig. 138.5). Il **trattamento** dell'asma dovrebbe comprendere le seguenti componenti: (1) valutazione e monitoraggio del decorso della malattia; (2) educazione del paziente e della famiglia per fornire loro informazioni e competenze ai fini della gestione autonoma

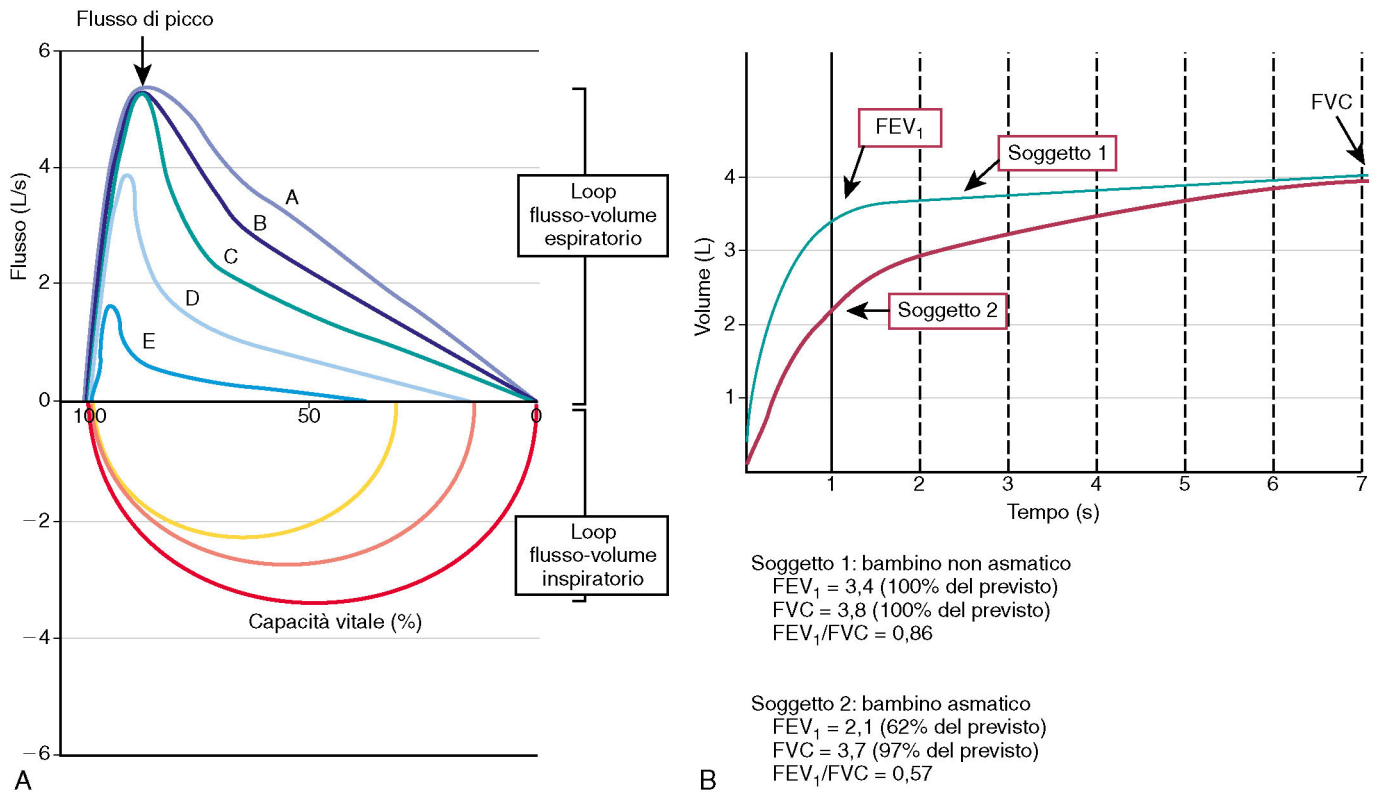


Figura 138.2 Spirometria. A. Loop spirometrici flusso-volume. A è un loop flusso-volume espiratorio di un soggetto non asmatico, senza limitazioni del flusso d'aria. B-E: loop flusso-volume espiratori in pazienti asmatici affetti da gradi crescenti di limitazione del flusso d'aria (B = lieve; E = grave). Si nota l'aspetto "a cucchiaino" o concavo nei loop flusso-volume espiratori degli asmatici; la concavità aumenta con l'ostruzione. B. Curve volume-tempo in spirometria. Il soggetto 1 è non asmatico; il soggetto 2 è asmatico. Da notare come siano stati ottenuti i volumi polmonari FEV₁ e FVC. FEV₁ è il volume d'aria esalato nel primo secondo di uno sforzo di espirazione forzata. FVC è il volume totale di aria esalata durante uno sforzo di espirazione forzata. Il FEV₁ e il rapporto FEV₁/FVC del soggetto 2 sono inferiori rispetto a quelli del soggetto 1, che dimostra la limitazione del flusso d'aria. Inoltre, l'FVC del soggetto 2 è molto simile a quello che si poteva prevedere. FEV₁, volume espiratorio forzato in 1 s; FVC, capacità vitale forzata.

della malattia; (3) identificazione e gestione dei fattori di peggioramento e delle malattie comorbide che possono esacerbare l'asma; e (4) selezione appropriata dei farmaci in base alle esigenze del paziente. L'obiettivo a lungo termine del trattamento dell'asma è ottenere un controllo ottimale della malattia.

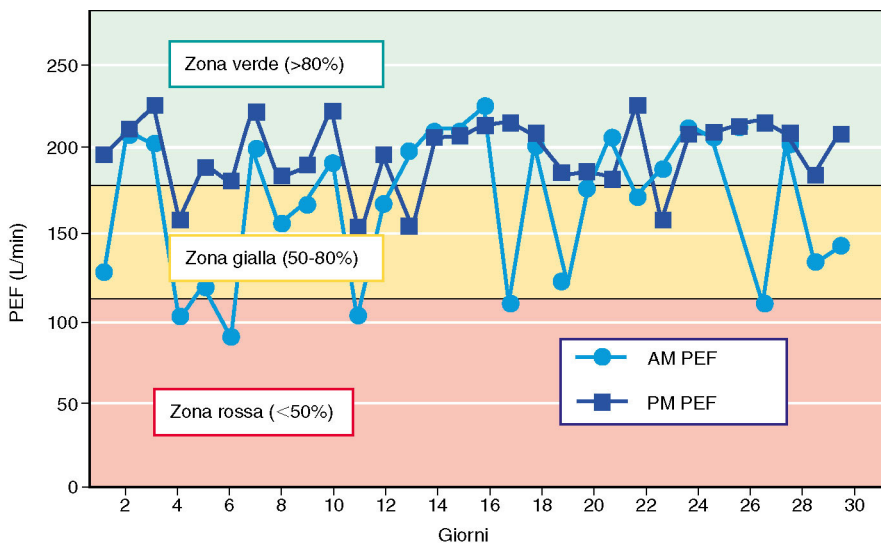
Componente 1: valutazione e monitoraggio a intervalli regolari

La valutazione e il monitoraggio a intervalli regolari si basano sui concetti di gravità dell'asma, controllo dell'asma e risposta alla terapia. La **gravità dell'asma** è l'intensità intrinseca della malattia e la valutazione è generalmente più accurata nei pazienti che non ricevono terapia con farmaci controller. Pertanto, la valutazione della gravità dell'asma costituisce una linea guida per il livello iniziale di terapia. L'asma può essere suddiviso in due categorie generali: l'asma **intermittente** e l'asma **persistente**; quest'ultimo si suddivide ulteriormente in **lieve**, **moderato** e **grave**. Il livello di gravità dell'asma si valuta una sola volta, durante la valutazione iniziale del paziente, e solo per i pazienti che non ricevono ancora un agente controller su base quotidiana. Al contrario, il **controllo dell'asma** si riferisce al grado con cui i sintomi, le alterazioni funzionali in corso e il rischio di eventi avversi vengono minimizzati e allo stesso tempo vengono raggiunti gli obiettivi della terapia. Nei bambini che ricevono terapia con farmaci controller, è necessario valutare il controllo dell'asma. Questa valutazione è importante per personalizzare la terapia e può essere categorizzata in tre livelli: controllo buono, controllo insufficiente e controllo estremamente scarso. La **risposta alla terapia** rappresenta il grado di facilità con cui si ottiene il controllo dell'asma mediante un determinato trattamento. Può anche includere il monitoraggio di effetti avversi correlati all'uso di farmaci.

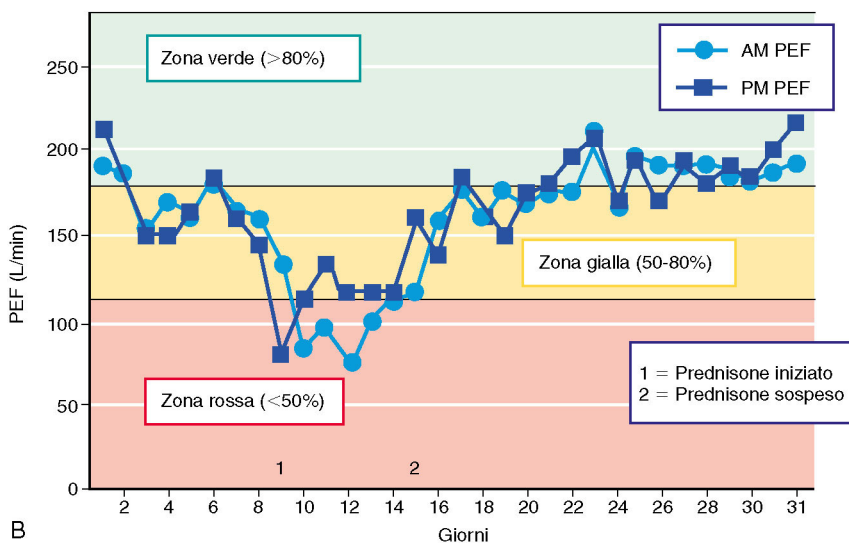
La classificazione della gravità e del controllo dell'asma si basa sui domini di **disfunzione** e **rischio**. Questi domini possono non

essere correlati tra loro e rispondere in maniera differente al trattamento. Le linee guida dei NIH prevedono criteri per tre gruppi di età, da 0 a 4 anni, da 5 a 11 anni e ≥ 12 anni, per la valutazione sia della gravità (Tab. 138.7) sia del controllo (Tab. 138.8). Il livello di gravità o di controllo dell'asma si basa sulla massima categoria di disfunzione o di rischio. Nella valutazione della gravità dell'asma, il **livello di disfunzione** è rappresentato da una valutazione della frequenza dei sintomi recenti in un paziente (di giorno e di notte con leggere differenze negli intervalli numerici tra i tre gruppi di età), della necessità di β_2 -agonisti ad azione rapida per un immediato sollievo, della capacità di svolgere attività normali o desiderate e della compromissione del flusso d'aria, che viene valutato mediante spirometria nei bambini dai 5 anni di età in poi. Il **livello di rischio** si riferisce a una valutazione della probabilità che il singolo paziente sviluppi esacerbazioni dell'asma. In assenza di sintomi frequenti, occorre considerare l'asma persistente e, pertanto, iniziare la terapia con farmaci controller a lungo termine per i lattanti o i bambini che presentano fattori di rischio per l'asma (si veda sopra) e quattro o più episodi di sibili nell'ultimo anno con una durata maggiore di un giorno e che hanno influenzato il sonno, oppure due o più esacerbazioni negli ultimi 6 mesi che hanno richiesto la terapia con corticosteroidi sistemici.

Il trattamento dell'asma può essere ottimizzato mediante regolari visite cliniche ogni 2-6 settimane fino a quando non si ottiene un buon controllo dell'asma. Per i bambini già sottoposti a terapia con farmaci controller, il trattamento viene personalizzato per ciascun soggetto in base al livello di controllo. Le linee guida dei NIH forniscono tabelle per la valutazione del livello di controllo dell'asma per i tre gruppi di età (si veda Tab. 138.8). Nella valutazione del controllo dell'asma, come nella valutazione della gravità, il livello di disfunzione prevede anche un'analisi della frequenza dei sintomi (diurni e notturni)



A



B

Figura 138.3 Esempio del ruolo del monitoraggio del flusso di picco nell'asma infantile. A. Flussi di picco espiratori (PEF) eseguiti e registrati due volte al giorno, la mattina (AM) e la sera (PM), per un mese in un bambino asmatico. Il PEF "migliore personale" di questo bambino è di 220 L/min; pertanto, la zona verde (>80-100% del valore migliore) è di 175-220 L/min; la zona gialla (50-80%) è di 110-175 L/min; e la zona rossa (<50%) è <110 L/min. I PEF pomeridiani (PM) di questo bambino cadono quasi sempre nella zona verde, mentre quelli del mattino (AM) si trovano spesso nella zona gialla o rossa. Questo modello illustra la tipica variazione diurna AM-PM di un asma non controllato in modo adeguato. B. PEF eseguiti due volte al giorno, la mattina (AM) e la sera (PM), per un mese in un bambino asmatico che ha sviluppato un'esacerbazione a causa di un'infezione virale del tratto respiratorio. I PEF inizialmente cadevano nella zona verde, pertanto, un'infezione virale del tratto respiratorio ha provocato il peggioramento dell'asma, con un abbassamento del PEF fino alla zona gialla e via via fino alla rossa. A quel punto è stato somministrato un ciclo di prednisone per 4 giorni, cui ha fatto seguito un miglioramento del PEF, che è tornato nella zona verde.

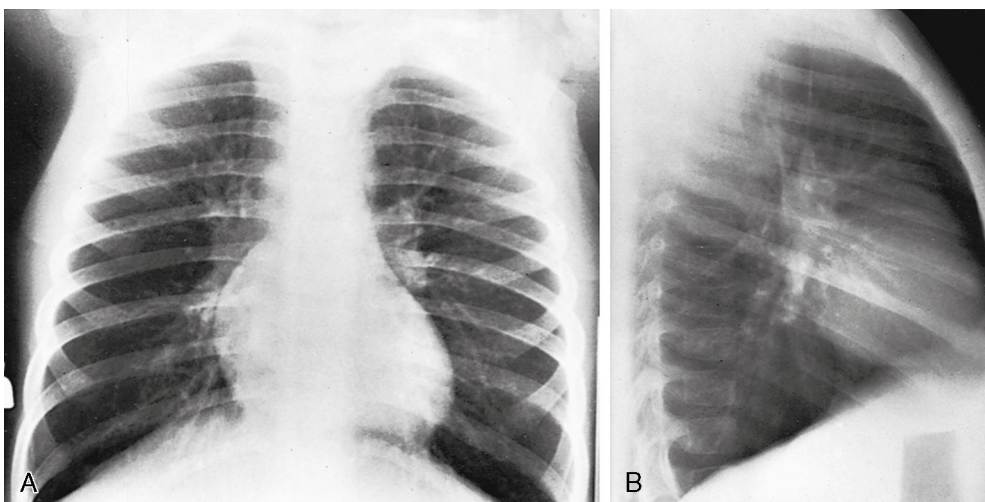


Figura 138.4 Un bambino di 4 anni affetto da asma. Le radiografie frontale (A) e laterale (B) mostrano un'iperinsufflazione polmonare e un ispessimento peribronchiale minimo. Non vi sono evidenze di complicanze asmatiche.

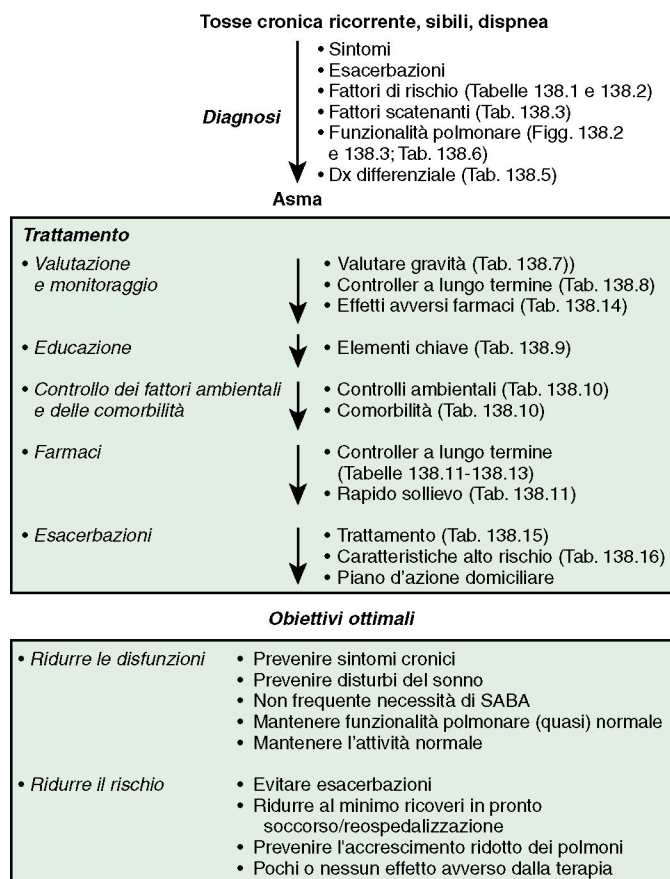


Figura 138.5 Gli elementi più importanti per la gestione ottimale dell'asma. SABA, β_2 -agonista ad azione rapida.

a carico del paziente, della necessità di β_2 -agonisti ad azione rapida per un sollievo immediato, della capacità di svolgere attività normali o desiderate e, per i bambini più grandi, delle misurazioni del flusso d'aria. Inoltre, è inclusa la determinazione della qualità della vita per i bambini più grandi. Inoltre, per quanto riguarda la valutazione del rischio, oltre a considerare la gravità e la frequenza delle esacerbazioni che richiedono il ricorso a corticosteroidi sistemici, occorre garantire, nei bambini più grandi, un monitoraggio dell'accrescimento polmonare e degli effetti non desiderati delle terapie farmacologiche. Come menzionato in precedenza, i gradi di disfunzione e di rischio sono utilizzati per determinare il livello di controllo dell'asma da parte del paziente come buono, insufficiente o estremamente scarso. I bambini con un *buon controllo dell'asma* presentano: sintomi diurni ≤ 2 giorni/settimana e necessitano un supporto con broncodilatatore ≤ 2 giorni/settimana; un FEV_1 di $>80\%$ del previsto (e rapporto $FEV_1/FVC >80\%$ per i bambini nella fascia dei 5-11 anni); nessuna interferenza con le normali attività; e <2 esacerbazioni nell'ultimo anno. I criteri di disfunzione variano leggermente in base al gruppo di età: vi sono soglie differenti della frequenza di risvegli notturni; aggiunta di criteri per il rapporto FEV_1/FVC per i bambini tra 5 e 11 anni di età e aggiunta di questionari accreditati mirati alla valutazione della qualità della vita nei bambini più grandi. Per i bambini il cui stato non soddisfa tutti i criteri che definiscono un buon controllo dell'asma, si determina l'identificazione di un controllo dell'asma insufficiente o estremamente scarso, stabilito mediante il singolo criterio con il punteggio più basso.

Per l'asma, si consigliano da due a quattro visite di controllo l'anno per ripetere la valutazione e mantenere un buon controllo della malattia. Nel corso di queste visite, per valutare il controllo dell'asma occorre stabilire: (1) la frequenza dei sintomi dell'asma durante il giorno, la notte e nel caso di attività fisica; (2) la frequenza dell'uso e delle somministrazioni ripetute di farmaci SABA "di soccorso";

(3) la qualità della vita per i bambini più grandi con uno strumento di valutazione; (4) le misurazioni della funzionalità polmonare per i bambini più grandi e i ragazzi; (5) il numero e la gravità delle esacerbazioni dell'asma; e (6) la presenza di effetti avversi dei medicinali a partire dall'ultima visita (si veda Fig. 138.5). Si consiglia di eseguire un test della funzionalità polmonare (spirometria) almeno una volta l'anno e più spesso in caso di controllo inadeguato dell'asma o di funzionalità polmonare eccessivamente bassa. Il monitoraggio domiciliare del PEF può essere d'aiuto nella valutazione dei bambini asmatici con scarsa percezione dei sintomi, in presenza di altre cause di tosse cronica oltre all'asma, di asma moderato o grave oppure di un'anamnesi di esacerbazioni gravi dell'asma. Il monitoraggio dei PEF è possibile nei bambini di età non inferiore ai 4 anni che abbiano imparato correttamente la tecnica. È possibile ottimizzarne l'efficacia e l'interesse grazie al ricorso allo **stoplight zone system**, adattato ai "migliori PEF personali" di ciascun bambino (si veda Fig. 138.3): la zona verde (80-100% del miglior risultato personale) indica un controllo buono; la zona gialla (50-80%) indica un controllo meno che ottimale e richiede un aumento dell'attenzione e un'intensificazione della terapia; la zona rossa ($<50\%$) indica un controllo scarso e una maggiore probabilità di esacerbazioni comportando il rischio di intervento immediato. Nella pratica, questi intervalli sono approssimativi e potrebbe essere necessario adattarli a seconda dei soggetti, innalzando le soglie che indicano un controllo inadeguato (nella zona gialla, 70-90%). Le linee guida dei NIH raccomandano di effettuare un monitoraggio del PEF almeno una volta al giorno, quando i flussi dei picchi sono tipicamente più bassi.

Componente 2: educazione del paziente

Si ritiene che un'educazione specifica in ambiente medico per i bambini affetti da asma sia importante per il trattamento domiciliare e per l'aderenza delle famiglie a un piano di assistenza ottimale che possono avere un impatto sugli esiti del paziente (Tab. 138.9). Ciascuna visita rappresenta un'importante opportunità per educare il bambino e i suoi familiari, per consentire loro di divenire esperti alleati nel trattamento dell'asma, poiché un trattamento ottimale dipende dalle loro valutazioni quotidiane e dalla messa in atto di un piano di assistenza corretto. Una comunicazione efficace tiene conto di fattori socioculturali ed etnici per i bambini e le loro famiglie, mira a chiarire dubbi relativi all'asma e al suo trattamento e coinvolge pazienti e familiari come partecipanti attivi nello sviluppo degli obiettivi del trattamento e nella selezione dei medicinali. Le capacità di una gestione e un monitoraggio autonomi della malattia devono essere potenziate regolarmente.

Nel corso delle visite iniziali con il paziente, può essere utile impartire ai bambini asmatici e ai loro genitori informazioni di base sulla patogenesi dell'asma (infiammazione cronica e AHR sottostante a una manifestazione clinica intermittente), in modo da consentire loro di capire l'importanza delle raccomandazioni volte a ridurre l'infiammazione delle vie aeree. Si dovrebbe specificare che cosa ci si possa aspettare, in termini di buon controllo dell'asma, da una gestione ottimale della malattia (si veda Fig. 138.5). Una spiegazione dell'importanza delle misure da intraprendere per ridurre l'infiammazione delle vie aeree per ottenere un buon controllo dell'asma e un chiarimento delle preoccupazioni relative ai potenziali effetti avversi dei farmaci antiasmatici e in particolare dei rischi in rapporto ai benefici apportati sono essenziali per ottenere un'aderenza a lungo termine alla farmacoterapia dell'asma e alle misure di controllo ambientale.

Per i bambini affetti da asma e per le loro famiglie, e in particolare per i pazienti con forme persistenti da moderate a gravi di asma o per coloro i quali hanno un controllo scarso della malattia e, ancora, quelli che hanno avuto esacerbazioni di elevata intensità, è utile stilare un **piano di trattamento dell'asma per iscritto**. Questo piano deve prevedere due componenti principali: (1) un piano di trattamento quotidiano di routine che descriva l'uso regolare dei medicinali antiasmatici e le altre misure necessarie per mantenere un buon controllo dell'asma; (2) un piano di azione per le esacerbazioni, in cui siano descritti gli indicatori di un imminente

Tabella 138.7 VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELL'ASMA E INIZIO DEL TRATTAMENTO PER I PAZIENTI PER I QUALI NON È IN CORSO LA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI DI CONTROLLO A LUNGO TERMINE

	CLASSIFICAZIONE DELLA GRAVITÀ DELL'ASMA			
	Intermittente	Lieve	Persistente Moderato	Grave
COMPONENTI DELLA GRAVITÀ				
Disfunzione				
Sintomi diurni	≤2 giorni/settimana	>2 giorni/settimana, ma non su base giornaliera	Su base giornaliera	Per tutto il giorno
Risvegli notturni:				
Età 0-4 anni	0	1-2×/mese	3-4×/mese	>1×/settimana
Età ≥5 anni	≤2×/mese	3-4×/mese	>1×/settimana, ma non di notte	Spesso 7×/settimana
Ricorso ai β ₂ -agonisti per i sintomi (non per la prevenzione del broncospasmo indotto da sforzo)	≤2 giorni/settimana	>2 giorni/settimana, ma non su base quotidiana, e non più di 1× al giorno	Su base giornaliera	Diverse volte al giorno
Interferenza con le normali attività	Nessuna	Limitazione ridotta	Limitazione moderata	Limitazione estrema
Funzionalità polmonare:				
FEV ₁ % previsto, età ≥5 anni	FEV ₁ normale tra le esacerbazioni >80% previsto	≥80% previsto	60-80% previsto	<60% previsto
Rapporto FEV₁/FVC[†]:				
Età 5-11 anni	>85%	>80%	75-80%	<75%
Età ≥12 anni	Normale	Normale	Ridotto 5%	Ridotto >5%
Rischio				
Esacerbazioni che richiedono corticosteroidi sistemici: Età 0-4 anni	0-1/anno (si vedano le note)	≥2 esacerbazioni in 6 mesi che richiedono corticosteroidi sistemici o ≥4 episodi/anno di sibili che durano >1 giorno e fattori di rischio per l'asma persistente		
Età ≥5 anni	0-1/anno (si vedano le note)	≥2/anno (si vedano le note)	≥2/anno (si vedano le note)	≥2/anno (si vedano le note)
Tenere in considerazione la gravità e il periodo di tempo dall'ultima esacerbazione. La frequenza e la gravità possono variare nel tempo per i pazienti appartenenti a qualsiasi categoria di gravità. Il rischio relativo annuale di esacerbazioni può essere correlato al FEV ₁ .				
FASE RACCOMANDATA PER L'INIZIO DELLA TERAPIA				
Tutte le età	Fase 1	Fase 2		
Età 0-4 anni			Fase 3	Fase 3
Età 5-11 anni			Fase 3, opzione ICS a dosaggio medio	Fase 3, opzione ICS a dosaggio medio oppure Fase 4
Età ≥12 anni			Prendere in considerazione un ciclo breve con corticosteroidi sistemici	Prendere in considerazione un ciclo breve con corticosteroidi sistemici
In 2-6 settimane, valutare il livello di controllo dell'asma ottenuto e modificare, di conseguenza, la terapia. Se non si ottengono miglioramenti evidenti entro 4-6 settimane, valutare la possibilità di modificare la terapia o diagnosi differenziali.				

*Note:

- L'approccio suddiviso in fasi è inteso ad agevolare, e non a sostituire, le decisioni cliniche necessarie per andare incontro alle esigenze dei singoli pazienti.
- Il livello di gravità è determinato in base alle disfunzioni e al rischio. La valutazione della disfunzione si effettua in base ai resoconti del paziente/medico nelle precedenti 2-4 settimane. La valutazione dei sintomi per periodi più lunghi deve rientrare in una valutazione globale, che prevede ad esempio un resoconto da parte del paziente di un miglioramento o peggioramento dell'asma dall'ultima visita. Assegnare il livello di gravità alla categoria più grave in cui si riscontra un qualsiasi elemento.
- Attualmente, i dati relativi alla frequenza delle esacerbazioni associate ai differenti livelli di gravità dell'asma sono inadeguati. Ai fini del trattamento, i pazienti che hanno avuto ≥2 esacerbazioni che hanno richiesto la somministrazione orale di corticosteroidi sistemici negli ultimi 6 mesi oppure ≥4 episodi di sibili nell'ultimo anno e che sono esposti a fattori di rischio per l'asma persistente possono essere considerati allo stesso modo dei pazienti affetti da asma persistente, anche in assenza dei livelli di disfunzione compatibili con l'asma persistente.

[†]FEV₁/FVC normale: 8-19 anni, 85%; 20-39 anni, 80%.FEV₁, volume espiratorio forzato in 1 s; FVC, capacità vitale forzata; ICS, corticosteroidi inalati.Adattata da National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 120(Suppl):S94-S138, 2007.

peggioramento dell'asma unitamente alle indicazioni relative ai farmaci da assumere e ai casi in cui occorre rivolgersi al medico di base oppure ricorrere alla terapia d'urgenza o d'emergenza.

Visite di follow-up regolari possono contribuire a mantenere un controllo ottimale dell'asma. Oltre a determinare il livello di controllo della malattia e a riesaminare, di conseguenza, il piano di trattamento quotidiano e il piano di azione per eventuali esacerbazioni dell'asma, le visite di follow-up rappresentano un'importante opportunità formativa per incoraggiare una comunicazione aperta volta a chiarire i dubbi in merito alle indicazioni per il trattamento (ad es. somministrazione quotidiana di farmaci controller). La

rivalutazione del ruolo di farmaci diversi nel trattamento e nel controllo dell'asma e della tecnica utilizzata per i medicinali somministrati per inalazione può essere utile per i pazienti e i loro familiari allo scopo di aumentare la comprensione delle informazioni fornite e migliorare l'aderenza a un piano di trattamento che in precedenza non sia stato seguito in modo adeguato o corretto. L'approccio mirato alla gestione autonoma del trattamento deve essere adattato alle esigenze, ai livelli di istruzione e alle convenzioni o alle pratiche etnoculturali dei pazienti e delle loro famiglie.

L'educazione relativa all'asma deve, inoltre, coinvolgere tutti i membri dell'équipe sanitaria, dai medici e dagli infermieri fino ai

Tabella 138.8 VALUTAZIONE DEL CONTROLLO DELL'ASMA E MODIFICA DELLA TERAPIA NEI BAMBINI

	CLASSIFICAZIONE DEL LIVELLO DI CONTROLLO DELL'ASMA		
	Controllo buono	Controllo insufficiente	Controllo estremamente scarso
COMPONENTI DEL CONTROLLO			
Disfunzione			
Sintomi	≤2 giorni/settimana, ma non più di una volta al giorno	>2 giorni/settimana oppure più volte per ≤2 giorni/settimana	Per tutto il giorno
Risvegli notturni:			
Età 0-4 anni	≤1×/mese	>1×/mese	>1×/settimana
Età 5-11 anni	≤1×/mese	≥2×/mese	≥2×/settimana
Età ≥12 anni	≤2×/mese	1-3×/settimana	≥4×/settimana
Ricorso ai β ₂ -agonisti per i sintomi (non per il pretrattamento del broncospasmo da sforzo)	≤2 giorni/settimana	>2 giorni/settimana	Diverse volte al giorno
Interferenza con le normali attività	Nessuna	Limitazione moderata	Limitazione estrema
Funzionalità polmonare:			
Età 5-11 anni:			
FEV ₁ (% previsto o flusso di picco)	>80% valore previsto o migliore personale	60-80% valore previsto o migliore personale	<60% valore previsto o migliore personale
FEV ₁ /FVC	>80%	75-80%	<75%
Età ≥12 anni:			
FEV ₁ (% previsto o flusso di picco)	>80% valore previsto o migliore personale	60-80% valore previsto o migliore personale	<60% valore previsto o migliore personale
Questionari accreditati [†] :			
Età ≥12 anni:			
ATAQ	0	1-2	3-4
ACQ	≤0,75	≤1,5	N/A
ACT	≥220	16-19	≤15
Rischio			
Esacerbazioni che richiedono corticosteroidi sistemici:			
Età 0-4 anni	0-1/anno	2-3/anno	>3/anno
Età ≥5 anni	0-1/anno	≥2/anno (si vedano le note)	
Tenere in considerazione la gravità e il periodo di tempo dall'ultima esacerbazione.			
Effetti avversi correlati al trattamento	Gli effetti collaterali dei farmaci possono variare in intensità da un livello nullo a un livello estremamente pericoloso e preoccupante. Il grado di intensità non è correlato a livelli specifici di controllo; tuttavia, deve essere considerato nella valutazione complessiva del rischio.		
Riduzione dell'accrescimento polmonare oppure perdita progressiva di funzionalità polmonare	La valutazione richiede un'assistenza di follow-up a lungo termine.		
AZIONE RACCOMANDATA PER IL TRATTAMENTO			
	Mantenere la fase corrente. Follow-up di routine ogni 1-6 mesi per mantenere il controllo. Considerare la possibilità di scendere di una fase se il buon livello di controllo viene mantenuto per almeno 3 mesi.	Passaggio a fase successiva [†] (salire di 1 fase) ed effettuare nuova valutazione dopo 2-6 settimane. Se non si ottengono miglioramenti evidenti entro 4-6 settimane, valutare diagnosi differenziali o la possibilità di modificare la terapia. Per gli effetti collaterali, considerare opzioni alternative di trattamento.	Prendere in considerazione un ciclo breve di corticosteroidi orali. Passaggio a fase successiva [§] (salire di 1-2 fasi) ed effettuare nuova valutazione dopo 2 settimane. Se non si ottengono miglioramenti evidenti entro 4-6 settimane, valutare diagnosi differenziali o la possibilità di modificare la terapia. Per gli effetti collaterali, considerare opzioni alternative di trattamento.

*Note:

- L'approccio suddiviso in fasi è inteso ad agevolare, e non a sostituire, le decisioni cliniche necessarie per andare incontro alle esigenze dei singoli pazienti.
- Il livello di controllo dell'asma si basa sulla massima categoria di disfunzione o di rischio. La valutazione della disfunzione si effettua in base ai resoconti del medico nelle precedenti 2-4 settimane. La valutazione dei sintomi per periodi più lunghi deve rientrare in una valutazione globale, che prevede ad esempio un resoconto da parte del paziente di un miglioramento o peggioramento dell'asma dall'ultima visita.
- Attualmente, i dati relativi alla frequenza delle esacerbazioni associate ai differenti livelli di controllo dell'asma sono inadeguati. In generale, esacerbazioni più frequenti e intense (ad es. che richiedono assistenza non prevista, urgente, ospedalizzazione o ricovero in terapia intensiva) indicano un più scarso controllo della patologia. Ai fini del trattamento, i pazienti che hanno avuto ≥2 esacerbazioni che hanno richiesto la somministrazione per via orale di corticosteroidi sistemici nell'ultimo anno possono essere considerati allo stesso modo dei pazienti che hanno un controllo insufficiente dell'asma, anche in assenza dei livelli di disfunzione compatibili con il controllo insufficiente dell'asma.

[†]Questionari accreditati per il grado di disfunzione (non valutano la funzionalità polmonare o il rischio) e definizione della minima differenza importante (*minimal important difference*, MID) per ciascuno:

- ATAQ, questionario di valutazione della terapia dell'asma (*Asthma Therapy Assessment Questionnaire*); MID = 1,0
- ACQ, questionario relativo al controllo dell'asma (*Asthma Control Questionnaire*); MID = 0,5
- ACT, test di controllo dell'asma (*Asthma Control Test*); MID non determinata

[‡]I valori dell'ACQ pari a 0,76-1,40 sono indeterminati in relazione a un buon controllo dell'asma.

[§]Prima di salire di fase nella terapia: (1) analizzare l'aderenza alla terapia farmacologica, la tecnica di inalazione e il controllo ambientale; (2) se è stata utilizzata un'opzione alternativa di trattamento in una fase, interromperla e utilizzare il trattamento di elezione per quella fase.

FEV₁, volume espiratorio forzato in 1 s; FVC, capacità vitale forzata.

Adattata da National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 120(Suppl):S94-S138, 2007.

Tabella 138.9 ELEMENTI PRINCIPALI PER CONDURRE VISITE CLINICHE PRODUTTIVE NEL TRATTAMENTO DELL'ASMA

Specificare gli obiettivi del trattamento dell'asma
 Esporre questioni basilari relative all'asma:
 Contrasto tra vie aeree normali rispetto a quelle asmatiche
 Correlare l'infiammazione delle vie aeree con gli spasmi e la broncocostrizione
 Controllo a lungo termine e farmaci ad azione rapida
 Chiarire i dubbi relativi a potenziali effetti avversi della terapia farmacologica dell'asma
 Insegnare e dimostrare, anche con esercitazioni, al paziente la tecnica corretta per:
 Uso di farmaci per inalazione (uso del distanziatore con un inalatore predosato)
 Misurazione dei flussi di picco
 Studiare e gestire i fattori che contribuiscono a una maggiore gravità dell'asma:
 Esposizioni ambientali
 Patologie comorbose
 Piano bipartito di gestione dell'asma per iscritto:
 Trattamento quotidiano
 Piano di azione per le esacerbazioni dell'asma
 Visite di routine per il follow-up:
 Due volte l'anno (più spesso in caso di controllo insufficiente dell'asma)
 Monitoraggio annuale della funzionalità polmonare

Tabella 138.10 CONTROLLO DEI FATTORI CHE CONTRIBUISCONO ALLA GRAVITÀ DELL'ASMA

Eliminare o ridurre le esposizioni ambientali problematiche:
 Eliminazione o riduzione del fumo di tabacco nell'ambiente:
 In casa e in auto
 Eliminazione o riduzione dell'esposizione agli allergeni negli asmatici sensibilizzati:
 Detriti epidermici degli animali:
 Animali domestici (gatti, cani, roditori, uccelli)
 Animali infestanti (topi, ratti)
 Acari della polvere
 Scarafaggi
 Muffe
 Altri irritanti delle vie aeree:
 Fumo da fuoco di legna o di carbone
 Forti profumi oppure odori di sostanze chimiche (ad es. detergenti per la casa)
 Polveri
 Trattare le patologie comorbose:
 Rinite
 Sinusite
 Reflusso gastroesofageo
 Vaccinazione annuale contro l'influenza (esclusi i pazienti allergici all'uovo)

farmacisti, ai terapeuti della respirazione e agli educatori specialisti dell'asma. Oltre allo scenario clinico, l'educazione per la gestione dell'asma può essere impartita presso i domicili dei pazienti, nelle farmacie, nei pronti soccorsi e negli ospedali, nelle scuole e nelle comunità.

ADERENZA L'asma è una patologia cronica, spesso ben gestita grazie a un farmaco di controllo quotidiano. L'aderenza a un regime giornaliero è di frequente subottimale; i corticosteroidi inalati (*Inhaled Corticosteroids*, ICS) sono sottoutilizzati nel 60% dei casi. In uno studio, solo nel 15% dei casi i bambini affetti da asma che hanno avuto bisogno di un corticosteroide per via orale a causa di un'esacerbazione della malattia hanno usato quotidianamente un ICS di controllo. L'aderenza è tanto più scarsa quanto maggiore è la frequenza di somministrazione richiesta (3-4 volte/die). Le formulazioni dei farmaci che prevedono una o due somministrazioni al giorno possono migliorare la compliance dei pazienti. La scarsa aderenza è spesso dovuta a convinzioni erranee in merito alla sicurezza e all'efficacia dei farmaci controller, pertanto delle informazioni mirate nel corso delle visite possono contribuire a eliminare questi fraintendimenti. Inoltre, la selezione di un trattamento personalizzato in base agli esiti previsti e alle preferenze di un paziente o della sua famiglia costituirà un incentivo per una maggiore aderenza al piano di azione.

Componente 3: controllo dei fattori che contribuiscono alla gravità dell'asma

I fattori controllabili che possono aggravare significativamente l'asma si possono genericamente raggruppare come (1) esposizioni ambientali e (2) patologie comorbose (Tab. 138.10).

ELIMINAZIONE E RIDUZIONE DELLE ESPOSIZIONI AMBIENTALI PROBLEMATICHE Nella maggior parte dei bambini asmatici la malattia presenta una componente allergica; negli asmatici sensibilizzati si dovrebbero prendere misure adeguate per analizzare e ridurre al minimo l'esposizione agli allergeni. Per questi asmatici, infatti, una ridotta esposizione agli allergeni domestici perenni diminuisce i sintomi dell'asma, il ricorso ai farmaci, l'AHR e le esacerbazioni della malattia. Gli agenti domestici importanti collegati a un aggravamento dell'asma sono diversi da un ambiente all'altro e persino da una casa all'altra. L'esposizione più comune si ha agli allergeni perenni, quali gli animali con pelo o piume come quelli domestici (gatti, cani, furetti, uccelli) o quelli infestanti (topi, ratti), nonché agli allergeni domestici occulti, come gli acari della polvere, gli scarafaggi e le muffe. Sebbene alcuni bambini sensibilizzati riferiscano un aumento dei sintomi dell'asma in caso di esposizione alla fonte allergenica, anche in assenza di contatto con quest'ultima, potrebbe non essere evidente un miglioramento se il periodo di mancata esposizione non dura almeno diversi giorni o addirittura

settimane. Il fumo di tabacco, legno o carbone, le polveri, gli odori forti e le esalazioni nocive possono aggravare l'asma. Questi fattori irritanti delle vie aeree andrebbero eliminati o le loro emissioni dovrebbero essere ridotte nelle abitazioni o nelle auto usate dai bambini asmatici. L'asma può peggiorare a causa di esposizioni ambientali anche nelle aule di scuole e asili. Eliminare o ridurre al minimo queste esposizioni (ad es. la presenza di animali con peli o piume nelle aule scolastiche in cui ci siano bambini asmatici sensibilizzati) può portare alla riduzione dei sintomi e della gravità dell'asma, nonché della quantità di farmaci necessari per ottenere un buon controllo della malattia. Si continua inoltre a raccomandare la vaccinazione annuale contro l'influenza per i bambini asmatici (a esclusione di quelli allergici all'uovo), sebbene l'influenza non sia responsabile della maggior parte delle esacerbazioni indotta da virus che colpisce i bambini.

TRATTAMENTO DELLE COMORBILITÀ La rinite, la sinusite e il reflusso gastroesofageo accompagnano l'asma e spesso ne mimano i sintomi e ne aumentano la gravità. In effetti, queste patologie, insieme all'asma, sono le tre cause più comuni della tosse cronica. Un efficace trattamento di queste patologie comorbose può spesso alleviare i sintomi e la gravità dell'asma, così da rendere necessaria una quantità di farmaci minore per ottenere un buon controllo di quest'ultimo.

Il reflusso gastroesofageo (*GastroEsophageal Reflux*, GER) è più comune, con un'incidenza fino al 64% di sintomi asmatici correlati. Il GER può peggiorare l'asma attraverso due supposti meccanismi: (1) aspirazione del contenuto gastrico refluito (micro- o macroaspirazione); e (2) broncospasmo indotto da sforzo riflesso vagomediato. Negli individui affetti da un asma di difficile controllo si dovrebbe sospettare il GER, specialmente in quelli con sintomi asmatici prevalenti durante i pasti o il sonno (in posizione orizzontale) oppure che a letto devono stare sollevati per poter ridurre i sintomi notturni. Il GER si può dimostrare grazie al reflusso di bario nell'esofago in seguito a esami che prevedano la somministrazione di questo elemento o tramite il monitoraggio del pH esofageo. Dal momento che gli esami radiografici non hanno sufficiente sensibilità e specificità, il metodo di elezione per diagnosticare il GER è il monitoraggio prolungato del pH esofageo. Se si riscontra un GER significativo, si dovranno stabilire delle precauzioni contro il reflusso (non assumere alimenti 2 ore prima di andare a dormire, sollevare la testata del letto di 15 cm, evitare alimenti e bevande contenenti caffeina) e somministrare medicinali quali inibitori di pompa protonica (omeprazolo, lansoprazolo) oppure gli antagonisti degli H₂-recettori (cimetidina, ranitidina) per 8-12 settimane. In uno studio sugli adulti affetti da asma e GER, l'inibizione della pompa protonica non migliora il controllo dell'asma.

Anche la **rinite** è di solito comorbosa dell'asma ed è presente nel $\approx 90\%$ dei bambini asmatici. La rinite può essere stagionale e/o perenne con componenti di natura allergica o non allergica. Essa complica e aggrava l'asma attraverso diversi meccanismi diretti e indiretti. La respirazione nasale può ridurre il broncospasmo indotto da sforzo e diminuire la disfunzione delle vie aeree rendendo umida e tiepida l'aria inspirata; può inoltre filtrare gli allergeni e le sostanze irritanti che possono scatenare l'asma e aumentare l'AHR. La riduzione della congestione nasale e dell'ostruzione può agevolare le operazioni di umidificazione, riscaldamento e filtraggio da parte del naso. Negli asmatici il miglioramento della rinite è associato a quello dell'AHR e a una diminuzione dell'infiammazione delle vie aeree, dei sintomi dell'asma e dell'uso di medicinali che combattono questa malattia. Il trattamento ottimale della rinite nell'età pediatrica è simile a quello dell'asma per quanto riguarda l'importanza degli interventi per ridurre l'infiammazione nasale (Cap. 137).

Nei pazienti affetti da asma sono frequenti le evidenze radiografiche di malattia sinusale. In quelli, per contro, a cui sia stata diagnosticata e curata una malattia sinusale, si registra un significativo miglioramento del controllo dell'asma. Una TC coronale "limitata" o "di screening" dei seni è il test gold standard per la malattia sinusale; si dimostra spesso utile nel sospetto di una sinusite ricorrente che era stata trattata in assenza di questa evidenza. Se il paziente affetto da asma ha un'evidenza clinica e radiografica di sinusite, si dovrebbe istituire una terapia topica che comprenda irrigazioni saline nasali ed eventualmente corticosteroidi endonasali. Inoltre si dovrebbero somministrare antibiotici per 2-3 settimane.

Componente 4: principi di farmacoterapia dell'asma

La versione attuale delle linee guida sull'asma dei NIH (2007) propone un più ampio approccio in fasi al trattamento per dare supporto alle decisioni prese in ambito clinico, senza per questo sostituirsi a queste, al fine di andare incontro alle esigenze dei singoli pazienti. Le raccomandazioni variano in base ai gruppi di età e si definiscono secondo le evidenze attuali (Tab. 138.11). Gli obiettivi della terapia prevedono la riduzione delle componenti della disfunzione delle vie aeree (ad es. la prevenzione di sintomi cronici e invalidanti, il raro ricorso di farmaci ad azione rapida, il mantenimento della "normale" funzionalità polmonare, il mantenimento dei normali livelli di attività, compreso l'esercizio fisico e la frequenza a scuola, la garanzia di un'assistenza medica in grado di soddisfare le richieste e le aspettative delle famiglie) e del rischio (ad es. la prevenzione delle esacerbazioni ricorrenti, del ridotto accrescimento dei polmoni e degli effetti avversi dei farmaci). La scelta della terapia iniziale si basa sulla valutazione della gravità dell'asma e, per i pazienti che sono già sottoposti a trattamento con farmaci controller, la modificazione del trattamento si basa sulla valutazione del controllo dell'asma e della risposta alla terapia. Uno degli obiettivi primari di questo approccio è quello di identificare e trattare tutti i casi di asma persistente e non controllato con farmaci controller antinfiammatori. La terapia quotidiana con farmaci controller non è consigliata per i bambini affetti da asma intermittente. Il trattamento dell'asma intermittente prevede semplicemente la somministrazione per inalazione di β -agonisti ad azione rapida, secondo le necessità dettate dai sintomi e dal pretrattamento nei pazienti che manifestano broncospasmo indotto da sforzo (fase 1 della terapia; si veda Tab. 138.11).

Il trattamento preferito per tutti i pazienti con asma persistente prevede la terapia quotidiana con ICS, come monoterapia o in associazione a terapia adiuvante. Le tipologie e i dosaggi da utilizzare per i farmaci controller da somministrare quotidianamente devono essere determinati in base alla gravità dell'asma e al grado di controllo della malattia. Farmaci alternativi per la fase 2 della terapia includono un antagonista dei leucotrieni (montelukast), agenti antinfiammatori non steroidei (cromolina e nedocromile) e teofillina (per i ragazzi). Per i bambini più piccoli (≤ 4 anni di età) con asma persistente da moderato a grave, si raccomanda la monoterapia con dosaggi medi di ICS (fase 3); la terapia in associazione è consigliata solo come fase 4 del trattamento dell'asma non controllato.

Oltre alla terapia con dosaggi medi di ICS, la terapia in associazione con ICS e una qualsiasi delle seguenti terapie adiuvanti (a seconda del gruppo d'età) è consigliata come fase 4 del trattamento per l'asma persistente moderato o come terapia per migliorare l'asma persistente non controllato: β_2 -agonisti inalati ad azione prolungata (LABA), agenti modificanti la via dei leucotrieni, cromoni e teofillina. I bambini con asma persistente grave (fasi 5 e 6 del trattamento) devono ricevere un elevato dosaggio di ICS, un LABA e la somministrazione a lungo termine di corticosteroidi orali, se necessario. Inoltre, è possibile utilizzare omalizumab nei bambini più grandi (≥ 12 anni) con asma allergico grave. In qualsiasi fase del trattamento, potrebbe essere necessario una somministrazione di soccorso di corticosteroidi sistemici. Per i bambini dai 5 anni in su affetti da asma allergico e che richiedono la terapia di fase 2-4, può essere valutata l'immunoterapia allergenica.

APPROCCIO "STEP-UP, STEP-DOWN" Le linee guida dei NIH sottolineano l'importanza di cominciare con una terapia con farmaci controller di livello più alto, in modo da ottenere un controllo immediato, per poi applicare una riduzione a scalare quando si ottiene un buon controllo dell'asma. Inizialmente, la limitazione del flusso d'aria e la patologia asmatica possono ridurre l'apporto e l'efficacia dell'ICS a un punto tale da rendere necessario il ricorso graduale a dosi superiori e/o a una terapia di associazione. Inoltre, per ottenere un'efficacia ottimale, l'ICS deve essere somministrato quotidianamente per settimane o mesi. La farmacoterapia di associazione consente di ottenere un miglioramento quasi immediato quando è in corso la somministrazione di ICS su base quotidiana per migliorare il controllo a lungo termine.

Quando si raggiungono l'efficacia ottimale dell'ICS e, pertanto, un buon controllo della malattia, si può ridurre gradualmente la terapia individuando il numero minimo di somministrazioni o la dose minima giornaliera di farmaci in grado di garantire tale controllo, diminuendo così il rischio di potenziali effetti avversi. Se un bambino ha mostrato un buon controllo dell'asma per almeno 3 mesi, le linee guida suggeriscono di ridurre la dose o il numero di farmaci controller per stabilire qual è la quantità minima di farmaci necessari per mantenere il buon controllo della malattia. Viene nuovamente sottolineata l'importanza di un follow-up regolare poiché la variabilità del decorso dell'asma è ben nota. Al contrario, se un bambino non ha un buon controllo dell'asma, il livello di terapia deve essere aumentato di 1 fase unitamente a un monitoraggio serrato della malattia. Per un bambino il cui controllo dell'asma è estremamente scarso, le raccomandazioni suggeriscono un innalzamento di due fasi della terapia e/o la somministrazione per un breve periodo di tempo di corticosteroidi orali, con una nuova valutazione entro 2 settimane. Poiché la terapia di step-up può essere considerata in qualsiasi momento, è importante monitorare la tecnica di inalazione e l'aderenza alla terapia, mettere in atto misure di controllo ambientale, nonché identificare e trattare le patologie comorbose.

CONSULTO CON LO SPECIALISTA DELL'ASMA Il consulto di uno specialista dell'asma per una consulenza o per il co-trattamento è consigliato in caso di difficoltà nel raggiungimento o nel mantenimento del controllo. Per i bambini di età inferiore ai 4 anni, si consiglia il consulto dello specialista in caso di asma persistente moderato o se il paziente richiede di essere trattato almeno con la terapia di fase 3, mentre nel caso di pazienti curati con terapia di fase 2 deve essere preso in considerazione. Per i bambini di 5 anni in su, il consulto con uno specialista è consigliato se il paziente richiede una terapia di fase 4 o superiore e deve essere preso in considerazione in caso di fase 3. È inoltre raccomandato se sono in corso di valutazione l'immunoterapia allergenica o la terapia con anti-IgE.

Farmaci controller a lungo termine

Tutti i livelli di asma persistente dovrebbero essere trattati con una farmacoterapia giornaliera volta a migliorare il controllo a lungo termine (si veda Tab. 138.11). Tali farmaci comprendono gli ICS, i LABA, i modificatori della via dei leucotrieni, gli agenti antinfiammatori non steroidei e la teofillina a rilascio sostenuto.

Tabella 138.11 APPROCCIO IN FASI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA NEI BAMBINI

ETÀ	TERAPIA [†]	ASMA INTERMITTENTE	ASMA PERSISTENTE: SOMMINISTRAZIONE QUOTIDIANA DI FARMACI				
		STEP DOWN se possibile (e se l'asma è ben controllato da almeno 3 mesi) VALUTAZIONE CONTROLLO STEP UP se necessario (controllare per prima cosa la tecnica di inalazione, l'aderenza, il controllo ambientale e le comorbidità)					
		Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5	Fase 6
0-4 anni	Preferita	SABA secondo necessità	ICS a basso dosaggio	ICS a medio dosaggio	ICS a medio dosaggio + LABA oppure LTRA	ICS ad alto dosaggio + LABA oppure LTRA	ICS ad alto dosaggio + LABA oppure LTRA e corticosteroide orale
	Alternativa		Cromolina o montelukast				
5-11 anni	Preferita	SABA secondo necessità	ICS a basso dosaggio	ICS a basso dosaggio ± LABA, LTRA oppure teofillina o ICS a medio dosaggio	ICS a medio dosaggio + LABA	ICS ad alto dosaggio + LABA	ICS ad alto dosaggio + LABA e corticosteroide orale
	Alternativa		Cromolina, LTRA, nedocromile o teofillina		ICS a medio dosaggio + LTRA oppure teofillina	ICS ad alto dosaggio + LTRA oppure teofillina	ICS ad alto dosaggio + LTRA oppure teofillina e corticosteroide orale
≥ 12 anni	Preferita	SABA secondo necessità	ICS a basso dosaggio	ICS a basso dosaggio + LABA oppure ICS a medio dosaggio	ICS a medio dosaggio + LABA	ICS ad alto dosaggio + LABA e valutare la somministrazione di omalizumab a pazienti allergici	ICS ad alto dosaggio + LABA + corticosteroide orale e valutare la somministrazione di omalizumab a pazienti allergici
	Alternativa		Cromolina, LTRA, nedocromile o teofillina	ICS a basso dosaggio + LTRA, teofillina o zileuton	ICS a medio dosaggio + LTRA, teofillina o zileuton		
Ciascuna fase: educazione del paziente, controllo ambientale e gestione delle patologie comorbide. Età ≥ 5 anni: Fasi 2-4: considerare l'immunoterapia allergenica sottocutanea per i pazienti affetti da asma allergico.							
FARMACI AD AZIONE RAPIDA PER TUTTI I PAZIENTI							
SABA secondo necessità, in base ai sintomi. L'intensità del trattamento dipende dalla gravità dei sintomi: fino a 3 trattamenti a intervalli di 20 minuti secondo necessità. Potrebbe essere necessario un ciclo breve di corticosteroidi sistemici orali. Attenzione: l'uso di SABA >2 giorni/settimana per alleviare i sintomi (non per prevenire il broncospasmo indotto da sforzo) generalmente indica un controllo inadeguato e la necessità di passare a una fase successiva (step up) del trattamento. Per bambini con 0-4 anni di età: con infezione respiratoria virale: SABA ogni 4-6 ore fino a 24 ore (consulto con il medico per prolungare la somministrazione). Valutare un breve ciclo di corticosteroidi sistemici se l'esacerbazione è grave o se il paziente ha un'anamnesi di esacerbazioni gravi.							

*Note:

- L'approccio suddiviso in fasi è inteso ad agevolare, e non a sostituire, le decisioni cliniche necessarie per andare incontro alle esigenze dei singoli pazienti.
- Se si ricorre a un trattamento alternativo e la risposta è inadeguata, interromperlo e utilizzare il trattamento di elezione prima di ricorrere a una fase successiva del trattamento.
- Se non si ottengono miglioramenti entro 4-6 settimane e la tecnica di somministrazione o l'aderenza del paziente/della famiglia sono soddisfacenti, considerare una modifica della terapia o una diagnosi differenziale.
- Gli studi sui bambini nella fascia tra 0 e 4 anni sono limitati. L'approccio suddiviso in fasi è inteso ad agevolare, e non a sostituire, le decisioni cliniche necessarie per andare incontro alle esigenze dei singoli pazienti.
- I medici che somministrano immunoterapia oppure omalizumab dovrebbero essere preparati per identificare e trattare l'eventuale anafilassi.
- La teofillina è un'alternativa meno desiderabile a causa della necessità di monitorare i livelli di concentrazione sierica.
- Lo zileuton è un'alternativa meno desiderabile poiché gli studi come terapia adiuvante sono limitati e poiché è necessario monitorare i livelli di funzionalità epatica.

*Si usa l'ordine alfabetico quando tra le terapie preferite o alternative è elencata più di un'opzione di trattamento.

ICS, corticosteroide inalato; LABA, β_2 -agonista inalato ad azione prolungata; LTRA, antagonista dei recettori dei leucotrieni; SABA, β_2 -agonista inalato ad azione rapida.Adattata da National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 120(Suppl):S94-S138, 2007.

Un preparato anti-IgE, l'omalizumab, è stato approvato dall'FDA come terapia aggiuntiva per i bambini ≥ 12 anni affetti da asma allergico da moderato a grave con un controllo difficoltoso della malattia. I corticosteroidi sono in ogni caso i farmaci più potenti ed efficaci per il trattamento delle manifestazioni asmatiche sia acute (somministrazione sistemica) sia croniche (somministrazione per inalazione). Sono disponibili in forme inalate, orali e parenterali (Tabelle 138.12 e 138.13).

CORTICOSTEROIDI INALATI Le linee guida dei NIH raccomandano una terapia giornaliera con ICS come trattamento di elezione per tutti i pazienti affetti da asma persistente (si veda Tab. 138.11). È stato provato che la terapia con ICS riduce i sintomi, migliora la funzionalità polmonare, riduce l'AHR, rende minore il bisogno della terapia di soccorso e, fattore più importante, diminuisce di circa il 50% le visite alla terapia d'urgenza, i ricoveri e l'uso di prednisone per le esacerbazioni. Anche il rischio di morte per asma può

Tabella 138.12 DOSAGGI NORMALI DEI FARMACI DI CONTROLLO A LUNGO TERMINE

FARMACO	ETÀ		
	0-4 anni	5-11 anni	≥ 12 anni
CORTICOSTEROIDI INALATI (Si veda anche Tabella 138.13)			
Metilprednisolone: Compresse da 2, 4, 8, 16, 32 mg Prednisolone: Compresse da 5 mg; 5 mg/5 mL, 15 mg/5 mL Prednisone: Compresse da 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg; 5 mg/mL, 5 mg/5 mL	0,25-2 mg/kg al giorno in singole dosi AM o a giorni alterni secondo necessità per il controllo - Terapia d'urto, ciclo breve: 1-2 mg/kg/die; massimo 30 mg/die per 3-10 giorni	0,25-2 mg/kg al giorno in singole dosi AM o a giorni alterni secondo necessità per il controllo - Terapia d'urto, ciclo breve: 1-2 mg/kg/die; massimo 60 mg/die per 3-10 giorni	7,5-60 mg al giorno in singole dosi AM o a giorni alterni secondo necessità per il controllo - Breve ciclo di terapia d'urto per ottenere il controllo: 40-60 mg/die come dose singola o 2 dosi per 3-10 giorni
Salmeterolo: DPI 50 mg/blister	N/A	1 blister ogni 12 ore	1 blister ogni 12 ore
Formoterolo: DPI 12 mg/capsula monouso	N/A	1 capsula ogni 12 ore	1 capsula ogni 12 ore
Fluticasone/salmeterolo: DPI: 100, 250 o 500 mg/50 mg	N/A	1 inalazione 2 volte/die; la dose dipende dal livello di gravità o di controllo	1 inalazione 2 volte/die; la dose dipende dal livello di gravità o di controllo
HFA: 45 µg/21 µg, 115 µg/21 µg, 230 µg/21 µg		2 inalazioni 2 volte/die; la dose dipende dal livello di gravità o di controllo	2 inalazioni 2 volte/die la dose dipende dal livello di gravità o di controllo
Budesonide/formoterolo: HFA: 80 µg/4,5 µg, 160 µg/4,5 µg	N/A	2 inalazioni 2 volte/die; la dose dipende dal livello di gravità o di controllo	2 inalazioni 2 volte/die la dose dipende dal livello di gravità o di controllo
Cromolina: MDI 0,8 mg/erogazione	N/A	2 erogazioni 4 volte/die	2 erogazioni 4 volte/die
Nebulizzatore 20 mg/fiala	1 fiala 4 volte/die; ND <2 anni di età	1 fiala 4 volte al giorno	1 fiala 4 volte al giorno
Nedocromile: MDI 1,75 mg/erogazione	ND <6 anni di età	2 erogazioni 4 volte/die	2 erogazioni 4 volte/die
Antagonisti dei recettori dei leucotrieni: Montelukast: Compresa masticabile da 4 o 5 mg Bustine in granuli da 4 mg Compresa da 10 mg Zafirlukast: Compresa da 10 o 20 mg	4 mg ogni notte (1-5 anni di età) N/A	5 mg ogni notte (6-14 anni) 10 mg 2 volte/die (7-11 anni)	10 mg ogni notte 40 mg al giorno (compresa da 20 mg 2 volte/die)
Inibitore della 5-lipossigenasi: Zileuton: Compresa da 600 mg	N/A	N/A	2.400 mg/die (somministrare compresse 4 volte/die)
Teofillina: liquidi, compresse rilascio sostenuto, capsule	Dose iniziale 10 mg/kg/die; solitamente max: • <1 anno di età: 0,2 (età in settimane) + 5 = mg/kg/die • >1 anno di età: 16 mg/kg/die	Dose iniziale 10 mg/kg/die; solitamente max: 16 mg/kg/die	Dose iniziale 10 mg/kg/die fino a 10 mg massimo; solitamente max 300 mg/die
Immunomodulatori: Omalizumab (anti-IgE): Iniezione sottocutanea 150 mg/1,2 mL dopo ricostituzione con 1,4 mL di acqua sterile per l'iniezione	N/A	N/A	150-375 mg sc ogni 2-4 settimane, a seconda del peso corporeo e del livello di IgE sierica pretrattamento

DPI, inalatore a polvere secca; HFA, idrofluoroalcano; Ig, immunoglobulina; MDI, inalatore predosato; sc, sottocutanea. Formulazioni e dosi indicate sono quelle autorizzate e in uso negli Stati Uniti.

risultare ridotto grazie alla terapia con ICS. Questa terapia può, in sostanza, raggiungere tutti gli obiettivi del trattamento dell'asma; pertanto, è considerata di prima linea per l'asma persistente.

Attualmente, sono sei gli ICS approvati dall'FDA per l'uso nei bambini e le linee guida dei NIH forniscono una classificazione d'equivalenza (si veda Tab. 138.13), sebbene manchino confronti diretti dei risultati di efficacia e sicurezza nei bambini. Gli ICS sono disponibili in inalatori predosati (MDI), inalatori a polvere secca (DPI) o in sospensione per nebulizzazione. Il fluticasone propionato, il mometasone furoato, la ciclesonide e, in misura minore, la budesonide sono considerati ICS di seconda generazione, in quanto presentano un'aumentata efficacia antinfiammatoria e una ridotta biodisponibilità sistemica per potenziali effetti avversi, avendo un metabolismo di first-pass epatico ampio. La scelta della dose iniziale di ICS si basa sulla gravità della malattia. Spesso, per mantenere un controllo buono, una volta che è stato raggiunto, è sufficiente una frazione della dose di ICS iniziale.

Sebbene la terapia con ICS sia stata ampiamente utilizzata negli adulti affetti da asma persistente, essa trova scarsa applicazione in

pediatria a causa dei potenziali effetti avversi dovuti all'uso a lungo termine. In generale, significativi effetti dal punto di vista clinico non si sono riscontrati in seguito a un trattamento sistemico cronico con corticosteroidi e per di più, nei bambini trattati con ICS alle dosi raccomandate, questi effetti sono risultati rari. Il rischio di effetti avversi nella terapia con ICS è legato alla dose e alla frequenza di somministrazione (Tab. 138.14). È più probabile che questi effetti, sia locali sia sistemici, siano provocati da dosaggi elevati (≥ 1.000 µg/die nei bambini) e da un utilizzo frequente (4 volte/die). Inoltre, è probabile che i bambini mantenuti a dosaggi di ICS più alti necessitino di cicli di corticosteroidi sistemici per le esacerbazioni dell'asma, il che aumenta il rischio dei loro effetti avversi.

I più frequenti **effetti avversi** da ICS si riscontrano a livello locale: candidosi orale (mughetto) e disfonia (voce rauca). Il mughetto deriva da un'irritazione della mucosa indotta dal propellente e da immunosoppressione locale, mentre la disfonia da una miopatia delle corde vocali. Questi effetti sono dose-dipendenti e sono più comuni nei soggetti sottoposti ad alti dosaggi di ICS e/o terapia con corticosteroidi orali. L'incidenza di questi effetti locali si può

Tabella 138.13 DOSAGGI COMPARATIVI STIMATI PER I CORTICOSTEROIDI INALATI

FARMACO	DOSAGGIO GIORNALIERO BASSO PER ETÀ			DOSAGGIO GIORNALIERO MEDIO PER ETÀ			DOSAGGIO GIORNALIERO ALTO PER ETÀ		
	0-4 anni	5-11 anni	≥ 12 anni	0-4 anni	5-11 anni	≥ 12 anni	0-4 anni	5-11 anni	≥ 12 anni
Beclometasone HFA, 40 o 80 µg/erogazione	N/A	80-160 µg	80-240 µg	N/A	> 160-320 µg	> 240-480 µg	N/A	> 320 µg	> 480 µg
Budesonide DPI 90, 180 o 200 mcg/inalazione	N/A	180-400 µg	180-600 µg	N/A	> 400-800 µg	> 600-1.200 µg	N/A	> 800 µg	> 1.200 µg
Sospensione di budesonide inalata per nebulizzazione, dose da 0,25, 0,5 e 1,0 mg	0,25-0,5 mg	0,5 mg	N/A	> 0,5-1,0 mg	1,0 mg	N/A	> 1,0 mg	2,0 mg	N/A
Flunisolide, 250 mcg/erogazione	N/A	500-750 µg	500-1.000 µg	N/A	1.000-1.250 µg	> 1.000-2.000 µg	N/A	> 1.250 µg	> 2.000 µg
Flunisolide HFA, 80 µg/erogazione	N/A	160 µg	320 µg	N/A	320 µg	> 320-640 µg	N/A	≥ 640 µg	> 640 µg
Fluticasone HFA/MDI: 44, 110 o 220 µg/erogazione	176 µg	88-176 µg	88-264 µg	> 176-352 µg	> 176-352 µg	> 264-440 µg	> 352 µg	> 352 µg	> 440 µg
Fluticasone DPI, 50, 100 o 250 µg/inalazione	N/A	100-200 µg	100-300 µg	N/A	> 200-400 µg	> 300-500 µg	N/A	> 400 µg	> 500 µg
Mometasone DPI, 220 µg/inalazione	N/A	N/A	220 µg	N/A	N/A	440 µg	N/A	N/A	> 440 µg
Triamcinolone acetoneide, 75 µg/erogazione	N/A	300-600 µg	300-750 µg	N/A	> 600-900 µg	> 750-1.500 µg	N/A	> 900 µg	> 1.500 µg

DPI, inalatore a polvere secca; HFA, idrofluoroalcano; MDI, inalatore predosato; N/A non approvato e nessun dato a disposizione per questo gruppo di età.

Adattata da National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 120(Suppl):S94–S138, 2007.

Tabella 138.14 VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI EFFETTI AVVERSI DEI CORTICOSTEROIDI

	PATOLOGIE	RACCOMANDAZIONI
Basso rischio	(≤1 fattore di rischio*) Dosaggio da basso a medio di ICS (si veda Tabella 138.11)	- Monitorare pressione sanguigna e peso a ogni visita - Misurare annualmente l'altezza (stadiometria); monitorare periodicamente per eventuale calo dell'accrescimento e ritardo dello sviluppo puberale - Incoraggiare un esercizio fisico regolare - Assicurare un adeguato apporto di calcio e vitamina D nell'alimentazione con aggiunta giornaliera di integratori di calcio, se necessario - Evitare fumo e alcol - Controllare il TSH se il paziente ha un'anamnesi di anomalia tiroidea
Rischio medio	(in caso di >1 fattore di rischio,* considerare di valutarlo come alto rischio) ICS ad alto dosaggio (si veda Tabella 138.11) Almeno 4 cicli di corticosteroidi orali/anno	Come sopra, più: - Valutazioni oftalmologiche annue per monitorare cataratte o glaucomi - Densitometria ossea baseline (DEXA) - Considerare un aumentato rischio di insufficienza surrenale, in particolare se presenti agenti fisiologici stressanti (ad es. interventi, incidenti, malattie significative)
Rischio elevato	Corticosteroidi sistemici cronici (>7,5 mg/die o equivalente per >1 mese) ≥7 dosi di carico/anno di corticosteroidi orali ICS a dosaggio estremamente elevato (ad es. fluticasone propionato ≥800 µg/die)	Come sopra, più: - DEXA: Se il valore DEXA Z è ≤1,0, si raccomanda un monitoraggio stretto (ogni 12 mesi) - Considerare il rinvio a un ortopedico o un endocrinologo - Valutazione dell'età ossea - Conta ematica completa - Calcio, fosforo, fosfatasi alcalina sierici - Misurazione del calcio e della creatinina nelle urine - Misurazione di testosterone nei maschi, estradiolo nelle donne amenorroiche premenopausa, vitamina D (25-OH e 1,25-OH vitamina D), ormone paratiroideo, osteocalcina - Telopeptidi nelle urine per pazienti sotto trattamento con corticosteroidi sistemici oppure orali frequenti - Presumere una insufficienza surrenale per agenti stressanti fisiologici (ad es. interventi, incidenti, malattie significative)

DEXA, assorbimetria a raggi X a doppia energia; ICS, corticosteroide inalato; TSH, ormone stimolante la tiroide.

***Fattori di rischio per l'osteoporosi:** presenza di altre malattie croniche, farmaci (corticosteroidi, anticonvulsivi, eparina, diuretici), basso peso corporeo, anamnesi familiare di osteoporosi, anamnesi di fratture significative sproporzionate al trauma, cadute ricorrenti, abbassamento della vista, basso apporto di calcio e vitamina D nell'alimentazione e fattori legati allo stile di vita, come attività fisica ridotta, fumo e assunzione di alcol.

abbassare notevolmente usando un distanziatore con un ICS MDI, in quanto i distanziatori riducono la deposizione orofaringea del farmaco e del propellente. Dopo la somministrazione di ICS è utile sciacquarsi la bocca con la tecnica *swish and spit*.

Un'altra fonte di preoccupazione è costituita dal potenziale di soppressione della crescita e di osteoporosi associato alla terapia con ICS a lungo termine. Nel lungo termine, nello studio prospettico CAMP promosso dai NIH, dopo una media di ≈4,3 anni di terapia con ICS e 5 anni dopo il trial, vi è stata una riduzione

significativa di 1,7 cm dell'altezza delle femmine, ma non dei maschi. Vi è inoltre stato un lieve effetto dose-dipendente della terapia con ICS sull'accrescimento minerale osseo nei maschi, ma non nelle femmine. Un maggiore effetto sull'accrescimento minerale osseo è stato osservato con un numero maggiore di cicli di terapia d'urto con corticosteroidi orali per l'asma, insieme a un aumento del rischio di osteopenia, anch'esso limitato per i maschi. Sebbene questo studio non possa prevedere un effetto significativo in età pediatrica della terapia con ICS sull'osteoporosi nell'età adulta, un controllo

migliorato dell'asma con la terapia con ICS può comportare, nel tempo, la necessità di un numero inferiore di cicli di terapia d'urto con corticosteroidi orali. Questi reperti sono relativi all'uso di budesonide con dosaggi di circa 400 µg/die; dosi più elevate di ICS, in particolare di agenti con potenza aumentata, hanno un maggiore potenziale per gli effetti avversi. Pertanto, sono consigliate misure di prevenzione dell'osteoporosi e di screening per gli effetti avversi dei corticosteroidi per i pazienti che ricevono dosi più elevate di ICS, poiché è probabile che questi richiedano cicli sistemici per le esacerbazioni (si veda Tab. 138.14).

CORTICOSTEROIDI SISTEMICI La terapia con ICS ha consentito alla maggior parte dei bambini affetti da asma di conservare un buon controllo della malattia senza ricorrere a corticosteroidi orali di mantenimento. La terapia con corticosteroidi orali si applica principalmente per trattare le esacerbazioni dell'asma e, raramente, nei pazienti con patologia grave che rimangono sintomatici nonostante un uso ottimale di altri farmaci antiasmatici. In questi asmatici gravi si dovrebbe tentare in ogni modo di escludere qualunque patologia comorbosa e di mantenere una dose di corticosteroidi orali di ≤20 mg a giorni alterni. Le dosi eccedenti questa quantità sono associate a vari effetti avversi (Cap. 571). Per determinare la necessità di continuare una terapia con corticosteroidi orali, si dovrebbe considerare una diminuzione a scalare della dose (da alcune settimane a svariati mesi) con stretto monitoraggio dei sintomi e della funzionalità polmonare del paziente.

Quando vengono somministrati per via orale, il prednisone, il prednisolone e il metilprednisolone vengono assorbiti rapidamente e quasi completamente e i picchi della concentrazione plasmatica si raggiungono entro 1-2 ore. Il prednisone è un profarmaco inattivo che richiede una biotrasformazione in prednisolone, la sua forma attiva, tramite un metabolismo di first pass epatico. Nel fegato i corticosteroidi sono metabolizzati in composti inattivi e il tasso di metabolismo è influenzato dalle interazioni del farmaco e dallo stato della malattia. Gli anticonvulsivanti (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) accelerano il metabolismo del prednisolone, del desametasone e del metilprednisolone; quest'ultimo è il farmaco più significativamente influenzato. Anche la rifampicina aumenta la clearance dei corticosteroidi e può comportare una riduzione dell'effetto terapeutico; altri farmaci (ketoconazolo, contraccettivi orali) possono ritardare significativamente il metabolismo dei corticosteroidi. Gli antibiotici macrolidi (eritromicina, claritromicina, troleandomicina) ritardano soltanto la clearance del metilprednisolone.

Con il passare del tempo, i bambini che necessitano di una somministrazione cronica di corticosteroidi orali sono a rischio di sviluppare effetti avversi. Essenzialmente tutti i principali sistemi di organi possono andare incontro a effetti avversi a seguito della terapia a lungo termine con corticosteroidi orali (Cap. 571). Alcuni di questi effetti si manifestano immediatamente (effetti metabolici), altri si possono sviluppare in modo insidioso nel corso di diversi mesi o anche anni (soppressione della crescita, osteoporosi, cataratte). La maggior parte si verifica comunque in maniera dipendente dalla durata e dalla dose cumulativa. I bambini che necessitano di brevi cicli frequenti e routinari con corticosteroidi orali, specialmente in concomitanza con forti dosi di ICS, dovrebbero essere sottoposti a screening per gli effetti avversi dei corticosteroidi (si veda Tab. 138.14) e a misure preventive contro l'osteoporosi (Cap. 698).

β-AGONISTI INALATI AD AZIONE PROLUNGATA (LABA) I LABA (salmeterolo, formoterolo) sono considerati farmaci controller per uso quotidiano e non di soccorso per i sintomi acuti o per le esacerbazioni dell'asma, né come ionoterapia dell'asma persistente. Le formulazioni controller che combinano un ICS a un LABA (fluticasone/salmeterolo, budesonide/formoterolo) sono disponibili e consigliate in sostituzione di appositi dispositivi di rilascio per inalazione. Il salmeterolo ha un inizio di azione prolungato, con la broncodilatazione massima circa 1 ora dopo la somministrazione, mentre il formoterolo comincia la sua azione entro 5-10 minuti. Entrambi i farmaci hanno una durata dell'effetto prolungata per almeno 12 ore. Per questo motivo, sono particolarmente adatti ai pazienti affetti da asma notturno e per i soggetti che necessitano di

un uso frequente di SABA durante il giorno per prevenire il broncospasmo indotto da sforzo. Sono inoltre utilizzati principalmente come agenti aggiuntivi nei pazienti che sotto esclusivo trattamento con ICS avrebbero un controllo subottimale dell'asma. Per questi pazienti, vari studi hanno riscontrato che aggiungendo un LABA agli ICS si otteneva un effetto superiore al raddoppiamento della dose di ICS, specialmente con riguardo ai sintomi diurni e notturni. Occorre notare che l'FDA ha stabilito che tutti i farmaci contenenti LABA debbano riportare in etichetta un'avvertenza relativa a un aumento degli episodi di asma grave associato a questi agenti. Alcuni studi hanno evidenziato un numero più elevato di decessi correlati all'asma tra i pazienti che hanno ricevuto terapia con LABA in aggiunta alla terapia di routine per l'asma rispetto ai pazienti ai quali non sono stati somministrati LABA. Queste informazioni sottolineano l'importanza di un uso appropriato dei LABA nel trattamento dell'asma. In particolare, i prodotti contenenti LABA non devono essere somministrati come terapia di prima linea o come ionoterapia senza l'uso in concomitanza di un ICS, utilizzati in caso di peggioramento dei sintomi o utilizzati per il controllo acuto del broncospasmo. La somministrazione di LABA deve essere interrotta quando si ottiene un buon controllo dell'asma e il mantenimento della malattia deve essere raggiunto mediante un agente controller dell'asma (ICS). Le preparazioni a dosaggi fissi (con un ICS) sono consigliate per garantire l'aderenza a queste linee guida.

AGENTI MODIFICANTI LA VIA DEI LEUCOTRIENI I leucotrieni sono potenti mediatori proinfiammatori in grado di indurre broncospasmo, secrezione di muco ed edema delle vie aeree. Sono state sviluppate due classi di modificatori dei leucotrieni: gli inibitori della loro sintesi e gli antagonisti dei loro recettori (*Leukotriene Receptor Antagonists*, LTRA). Lo zileuton, l'unico inibitore della sintesi dei leucotrieni, non è approvato per uso pediatrico per età <12 anni. Dato che deve essere somministrato 4 volte/die, può comportare un eccesso di enzimi della funzionalità epatica nel 2-4% dei pazienti e può interagire con i farmaci metabolizzati tramite il sistema del citocromo P450; di conseguenza, è prescritto molto di rado ai bambini asmatici.

Gli LTRA presentano proprietà broncodilatatorie e antinfiammatorie mirate e riducono la broncocostrizione indotta da sforzo, acido acetilsalicilico e allergeni. Sono raccomandati come terapia alternativa dell'asma lieve persistente e come farmaco aggiuntivo agli ICS in caso di asma moderato persistente. Due sono gli LTRA approvati per uso pediatrico: il montelukast e lo zafirlukast. Entrambi migliorano i sintomi dell'asma, riducono la necessità di β-agonisti di soccorso e migliorano la funzionalità polmonare. Il montelukast, approvato dall'FDA per l'uso pediatrico nei bambini ≥1 anno d'età, si somministra una volta al giorno. Lo zafirlukast è, invece, approvato dall'FDA per l'uso pediatrico nei bambini ≥5 anni d'età e viene somministrato due volte al giorno. Sebbene gli studi sugli LTRA in bambini affetti da asma siano incompleti, questi farmaci sembrano meno efficaci degli ICS nei pazienti con asma moderato persistente. In generale, gli ICS migliorano la funzionalità polmonare del 5-15%, mentre gli LTRA del 2-7,5%. Non risulta che gli LTRA abbiano significativi effetti avversi, sebbene le casistiche riferiscano una vasculite simile alla sindrome di Churg-Strauss (infiltrati polmonari, eosinofilia, cardiomiopatia) in adulti con un asma corticosteroide-dipendente trattato con LTRA. Rimane da definire se questi pazienti presentassero una vasculite eosinofila primitiva mascherata da asma che veniva "scoperta" man mano che si riduceva il dosaggio di corticosteroidi orali, oppure se la malattia fosse un effetto avverso molto raro degli LTRA.

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI La cromolina e il nedocromile sono agenti antinfiammatori non steroidei in grado di inibire le risposte asmatiche causate da allergeni e di ridurre il broncospasmo indotto da sforzo. Secondo le linee guida dei NIH, entrambi i farmaci sono considerati antinfiammatori alternativi per bambini affetti da asma lieve persistente. Sebbene largamente privi di effetti avversi, questi medicinali devono essere somministrati di frequente (2-4 volte/die) e come farmaci di controllo non hanno la stessa efficacia di quelli di controllo d'uso quotidiano come gli

ICS e gli agenti modificanti la via dei leucotrieni. Dal momento che sono in grado di inibire il broncospasmo indotto da sforzo, si possono usare al posto dei SABA, specialmente nei bambini che sviluppano effetti avversi indesiderati se sottoposti a terapia con β -agonisti (tremore e frequenza cardiaca elevata). La cromolina e il nedocromile possono anche essere utilizzati in aggiunta a un SABA in un pretrattamento in associazione per il broncospasmo indotto da sforzo nei pazienti in cui la sintomatologia continua in caso di pretrattamento con i soli SABA.

TEOFILLINA Oltre ad avere effetti broncodilatatori, la teofillina ha proprietà antinfiammatorie come inibitore della fosfodiesterasi, sebbene la rilevanza clinica di queste caratteristiche non sia stata ancora del tutto chiarita. La teofillina, se usata cronicamente, può ridurre i sintomi dell'asma e la necessità di ricorrere a SABA in formulazioni di soccorso. Sebbene sia considerata una monoterapia di controllo alternativa nei bambini più grandi e negli adulti con asma lieve persistente, non è più ritenuta un agente di prima linea per i bambini piccoli, che presentano una variabilità significativa nell'assorbimento e nel metabolismo di preparati di teofillina diversi, che richiedono frequenti monitoraggi e adeguamenti della dose (livelli ematici). Dal momento che la teofillina può avere effetti di risparmio sull'uso dei corticosteroidi in individui affetti da asma corticosteroide-dipendente, a volte si utilizza ancora in questo gruppo di pazienti. La teofillina ha una finestra terapeutica limitata; quindi, in caso di utilizzo, i suoi livelli sierici dovranno essere monitorati di routine, specialmente se il paziente ha una malattia virale associata a febbre o se deve assumere un farmaco che notoriamente ritarda la clearance della teofillina, come gli antibiotici macrolidi, la cimetidina, gli agenti antifungini orali, un contraccettivo orale, gli inibitori della sintesi dei leucotrieni o la ciprofloxacina. Il sovradosaggio o elevati livelli di teofillina sono stati associati a cefalee, vomito, aritmie cardiache, convulsioni e morte.

ANTI-IMMUNOGLOBULINA E (OMALIZUMAB) L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega con l'IgE impedendole così di legarsi a sua volta al recettore IgE ad alta affinità e bloccando l'infiammazione e le risposte allergiche IgE-mediate. Poiché non è in grado di legarsi all'IgE quando essa è già legata ai recettori IgE ad alta affinità, si evita il rischio di anafilassi dovuta a un cross-linking diretto con l'IgE da parte del farmaco. È approvato dall'FDA per pazienti >12 anni con asma da moderato a grave, con una documentata ipersensibilità a un aeroallergene perenne e sottoposti a un controllo inadeguato della malattia tramite corticosteroidi inalati oppure orali. L'omalizumab viene somministrato ogni 2-4 settimane per via sottocutanea con dosi basate sul peso corporeo e sui livelli sierici di IgE. La sua efficacia clinica come terapia aggiuntiva per i pazienti affetti da asma allergico da moderato a grave è stata dimostrata in ampi trial clinici, in cui si somministrava a pazienti asmatici che, anche in seguito alla riduzione del dosaggio di ICS e/o di corticosteroidi orali, manifestavano un numero inferiore di esacerbazioni dell'asma e dei sintomi. È generalmente ben tollerato, sebbene nel sito dell'iniezione possano manifestarsi reazioni locali. Raramente sono stati associati all'uso di omalizumab reazioni da ipersensibilità (tra cui l'anafilassi) e tumori maligni. L'FDA ha stabilito che sulle confezioni di omalizumab deve essere riportato un riquadro nero con l'avvertenza riguardante le reazioni anafilattiche potenzialmente gravi e letali che possono scatenarsi a seguito del trattamento con questo farmaco. Sulla base dei resoconti di circa 39.500 pazienti, l'anafilassi a seguito del trattamento con omalizumab si è verificata in almeno lo 0,1% dei soggetti. Sebbene la maggior parte delle reazioni fosse stata registrata entro 2 ore dall'iniezione dell'omalizumab, sono stati riportati casi di reazioni gravi ritardate a 2-24 ore e anche oltre dall'iniezione. L'anafilassi si è verificata dopo qualsiasi dose del farmaco (compresa la prima somministrazione). I pazienti trattati con omalizumab devono restare in osservazione nella struttura sanitaria per un periodo prolungato dopo la somministrazione e il personale medico che effettua l'iniezione deve essere preparato a gestire eventuali reazioni anafilattiche potenzialmente letali. I pazienti che ricevono questo farmaco devono essere messi al corrente dei segni e dei sintomi

dell'anafilassi, le loro probabilità di sviluppo di un'anafilassi ritardata a seguito di ciascuna iniezione e le modalità di trattamento, compreso l'uso di adrenalina autoiniettabile.

È stato dimostrato che il mepolizumab, un anticorpo anti-interleuchina 5, migliora il controllo dell'asma, contribuisce a diminuire le dosi di prednisone e ad abbassare gli eventi eosinofili nell'espettorato e nel sangue negli adulti con asma prednisone-dipendente che hanno presentato anche eosinofili nell'espettorato.

Farmaci di rapido sollievo

I farmaci di rapido sollievo o di soccorso (SABA, anticolinergici inalati e corticosteroidi sistemici a ciclo breve) sono utilizzati nel trattamento dei sintomi acuti dell'asma (Tab. 138.15).

β -AGONISTI INALATI A EFFETTO RAPIDO Dati il rapido inizio di azione, l'efficacia e la durata da 4 a 6 ore, i SABA (albuterolo, levalbuterolo, terbutalina, pirbuterolo) sono i primi farmaci di elezione per i sintomi asmatici acuti (farmaci di soccorso) e per prevenire il broncospasmo indotto da sforzo. I β -agonisti dilatano i bronchi inducendo un rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree, diminuendo la permeabilità vascolare, riducendo l'edema delle vie aeree e migliorando la clearance mucociliare. Il levalbuterolo, ovvero l'r-isomero dell'albuterolo, provoca meno tachicardia e meno tremori, effetti che possono essere problematici in alcuni asmatici. L'eccessivo uso di β -agonisti è tuttavia associato a un aumentato rischio di morte o premorte a causa dell'asma. Per questo costituisce una grande preoccupazione per alcuni pazienti che fanno uso frequente di SABA come rimedio rapido dell'asma, piuttosto che ricorrere preventivamente ai farmaci di controllo. È utile monitorare la frequenza dell'impiego dei SABA, perché l'uso di almeno 1 MDI/mese o 3 MDI/anno (200 inalazioni/MDI) indica un controllo inadeguato dell'asma e richiede un miglioramento di altri aspetti della terapia e della gestione di questa patologia.

AGENTI ANTICOLINERGICI Come broncodilatatori, gli agenti anticolinergici (ipratropio bromuro) sono molto meno potenti dei β -agonisti. L'ipratropio inalato si usa principalmente nel trattamento dell'asma grave acuto. Se assunto in associazione con albuterolo, può migliorare la funzionalità polmonare e ridurre il tasso di ospedalizzazione nei bambini che si presentano al pronto soccorso per asma acuto. L'ipratropio è la formulazione anticolinergica elettiva in età pediatrica, perché ha scarsi effetti avversi sul sistema nervoso centrale ed è disponibile sia come MDI sia come nebulizzatore. Sebbene risulti di vasto impiego nei bambini di tutte le età affetti da esacerbazioni dell'asma, è approvato dall'FDA solo per quelli >12 anni di età.

Dispositivi di rilascio e tecnica di inalazione

I farmaci per inalazione si somministrano sotto forma di aerosol in un inalatore predosato, come formulazione in polvere secca per inalatore o in una sospensione o soluzione rilasciata mediante un nebulizzatore. In passato, gli MDI hanno dominato il mercato. Tuttavia, essi richiedono coordinazione e uso di un distanziatore. Gli MDI attualmente prevedono il ricorso a propellente idrofluoroalcano per le sue proprietà rispettose dell'ozono, contrariamente ai clorofluorocarburi. I distanziatori, raccomandati per la somministrazione di tutti i farmaci inalati con MDI, sono dispositivi semplici e poco costosi che: (1) riducono la coordinazione necessaria per usare gli MDI, specialmente nei bambini piccoli; (2) migliorano l'erogazione del medicinale inalato fino alle basse vie aeree; e (3) riducono al minimo il rischio di effetti avversi mediati da propellenti (mughetto). La tecnica ottimale per ciascuna erogazione effettuata mediante MDI è costituita da una lenta inalazione (5 s) seguita da un trattenimento del respiro per 5-10 s. Non sono necessari tempi di attesa tra un'erogazione e l'altra. Dal momento che i bambini in età prescolare non sono in grado di eseguire questa tecnica, i farmaci per MDI possono altrimenti essere somministrati con l'ausilio di un distanziatore e di una maschera utilizzando una tecnica diversa: ciascuna erogazione sarà somministrata per 30 s oppure per 5-10 atti respiratori, con l'occorrenza di una chiusura ermetica e prestando attenzione perché l'atto di parlare, tossire o

Tabella 138.15 TRATTAMENTO DELL'ESACERBAZIONE DELL'ASMA (STATO DI MALE ASMATICO)

VALUTAZIONE DEL RISCHIO ALL'INGRESSO		
Anamnesi focalizzata	• Inizio esacerbazione corrente • Frequenza e gravità dei sintomi diurni e notturni e limitazione dell'attività • Frequenza d'uso dei broncodilatatori di soccorso • Farmaci e allergie correnti • Potenziali fattori scatenanti • Anamnesi di cicli di steroidi sistemici, visite al pronto soccorso, ricoveri, intubazione o episodi rischiosi per la vita	
Valutazione clinica	• Reperti della valutazione fisica: segni vitali, respiro affannoso, movimenti dell'aria, uso dei muscoli accessori, retrazioni, livello di ansia, alterazioni dello stato mentale • Ossimetria di polso • Funzionalità polmonare (rinviare in pazienti affetti da distress da moderato a grave o con anamnesi di labilità)	
Fattori di rischio di morbidità e morte per asma	Si veda Tab. 138.16	
TRATTAMENTO		
FARMACO	MECCANISMI DI AZIONE E DOSAGGIO	PRECAUZIONI ED EFFETTI AVVERSI
Ossigeno (maschera o cannula nasale)	Tratta l'ipossia	• Monitorare ossimetria di polso per mantenere la saturazione dell'O₂ >92%
β-agonisti inalati ad azione rapida:	Broncodilatatore	• Monitoraggio cardiorespiratorio • Durante le esacerbazioni, dosi continue o frequenti possono provocare vasodilatazione polmonare, alterato rapporto ventilazione/perfusione (V/Q) e ipossiemia • Effetti avversi: palpitazioni, tachicardia, aritmie, tremore, ipossiemia
Albuterolo in soluzione per nebulizzatore (concentrato 5 mg/mL; 2,5 mg/3 mL, 1,25 mg/3 mL, 0,63 mg/3 mL)	Nebulizzatore: 0,15 mg/kg (minimo: 2,5 mg) fino a un'erogazione ogni 20 min per 3 dosi secondo necessità, quindi 0,15-0,3 mg/kg fino a 10 mg ogni 1-4 ore secondo necessità, oppure fino a 0,5 mg/kg/ora mediante nebulizzazione continua	• Nebulizzatore: per somministrare in forme concentrate, diluire con soluzione salina fino a 3 mL totali di volume nebulizzato
Albuterolo MDI (90 μg/erogazione)	2-8 erogazioni fino a un'erogazione ogni 20 min per 3 dosi secondo necessità, poi ogni 1-4 ore secondo necessità	• Per MDI: utilizzare distanziatore/camera di tenuta
Levalbuterolo (<i>Xopenex</i>) in soluzione per nebulizzatore (1,25 mg/0,5 mL concentrato; 0,31 mg/3 mL, 0,63 mg/3 mL, 1,25 mg/3 mL)	0,075 mg/kg (minimo: 1,25 mg) fino a un'erogazione ogni 20 min per 3 dosi, quindi 0,075-0,15 mg/kg fino a 5 mg ogni 1-4 ore secondo necessità, oppure 0,25 mg/kg/ora mediante nebulizzazione continua	• Levalbuterolo 0,63 mg equivalente a 1,25 mg di albuterolo standard sia per efficacia sia per effetti collaterali
Corticosteroidi sistemici:	Antinfiammatori	• Se il paziente è stato esposto a varicella o morbillo, considerare profilassi con immunoglobulina passiva; inoltre, rischio di complicanze di herpes simplex e tubercolosi • Per dosaggi giornalieri, la somministrazione 8 AM riduce al minimo la soppressione surrenale • I bambini possono trarre vantaggio da una riduzione del dosaggio se il ciclo supera i 7 giorni • Monitoraggio degli effetti avversi: frequenti terapie d'urto comportano il rischio di numerosi effetti avversi per i corticosteroidi (Cap. 571); si veda Tabella 138.14 per le raccomandazioni di screening degli effetti avversi
Prednisone: Compresse da 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg Metilprednisolone (<i>Medrol</i>): Compresse da 2, 4, 8, 16, 24, 32 mg Prednisolone: Compresse da 5 mg; 5 mg/5 mL e 15 mg/5 mL in soluzione <i>Depo-Medrol</i> (im); <i>Solu-Medrol</i> (ev)	0,5-1 mg/kg ogni 6-12 ore per 48 ore, poi 1-2 mg/kg/die 2 volte al giorno (massimo: 60 mg/die) Breve ciclo dose di carico per esacerbazione: 1-2 mg/kg/die 1 o 2 volte al giorno per 3-7 giorni	
Anticolinergici:	Mucolitico/broncodilatatore	• Non utilizzare come terapia di prima linea; addizionati a terapia con β₂-agonisti
Ipratropio: <i>Atrovent</i> (soluzione per nebulizzatore 0,5 mg/2,5 mL; MDI 18 μg/inalazione)	Nebulizzatore: 0,5 mg ogni 6-8 ore (3-4 volte al giorno) secondo necessità MDI: 2 erogazioni 4 volte al giorno	
Ipratropio con albuterolo: Soluzione per nebulizzatore <i>DuoNeb</i> (0,5 mg di ipratropio + 2,5 mg di albuterolo/3 mL in fiala)	1 fiala per nebulizzatore 4 volte al giorno	• Nebulizzatore: possibilità di miscelare ipratropio con albuterolo

(segue)

Tabella 138.15 TRATTAMENTO DELL'ESACERBAZIONE DELL'ASMA (STATO DI MALE ASMATICO) – seguito

FARMACO	MECCANISMI DI AZIONE E DOSAGGIO	PRECAUZIONI ED EFFETTI AVVERSI
Adrenalina simpatomimetica iniettabile:	Broncodilatatore	Per circostanze estreme (ad es. insufficienza respiratoria incombente nonostante dosaggi elevati di SABA inalati, insufficienza respiratoria)
Adrenalina 1 mg/mL (1: 1.000) Dispositivo per autoiniezione (0,3 mg; Jr 0,15 mg)	sc o im: 0,01 mg/kg (dose massima 0,5 mg); possibilità di ripetere dopo 15-30 min	
Terbutalina:		- La terbutalina è β-agonista-selettiva rispetto all'adrenalina - Monitoraggio con infusione continua: monitor cardiorespiratorio, ossimetria di polso, pressione sanguigna, potassio sierico - Effetti avversi: tremore, tachicardia, palpitazioni, aritmia, ipertensione, cefalee, nervosismo, nausea, vomito, ipossiemia
Bretina 1 mg/mL	Infusione ev continua (solo terbutalina): 2-10 μ g/kg di dose di carico, seguita da 0,1-0,4 μ g/kg/min La titolazione in 0,1-0,2 μ g/kg/min aumenta ogni 30 min, a seconda della risposta clinica	
VALUTAZIONE DEL RISCHIO ALLA DIMISSIONE		
Stabilità medica	Dimissioni dopo almeno 3 ore da un miglioramento sostenuto dei sintomi e dei trattamenti con il broncodilatatore, con reperti fisici nella norma, PEF > 70% del valore previsto o migliore personale e saturazione dell'ossigeno > 92% con respirazione di aria ambiente	
Supervisione domiciliare	Capacità di somministrare un intervento e di osservare e rispondere in modo appropriato al deterioramento clinico	
Educazione all'asma	Si veda Tab. 138.9	

ev, endovenosa; im, intramuscolare; MDI, inalatore predosato; PEF, flusso di picco espiratorio; SABA, β -agonisti ad azione rapida; sc, sottocutanea; $\dot{V}/\dot{Q}$, ventilazione-perfusione. Formulazioni e dosi indicate sono quelle autorizzate e in uso negli Stati Uniti.

piangere porterebbe all'erogazione del farmaco al di fuori del distanziatore. Con questa tecnica verrà erogata una quantità inferiore a quella ottimale somministrata con gli MDI e che è utilizzata dai bambini più grandi e dagli adulti.

I dispositivi DPI (ad es. Diskus, Flexhaler Autohaler, Twisthaler, Aerolizer) sono molto popolari per la loro semplicità d'uso, sebbene sia necessario un flusso inspiratorio adeguato. Sono attivati dal respiro (il medicinale esce solo durante l'inspirazione) e non sono necessari distanziatori. Si raccomanda di sciacquare la bocca dopo l'uso di ICS ed eliminare i residui di ICS depositati sulla mucosa orale al fine di ridurre la quantità di ICS ingerita ed evitare il rischio di formazione di mugugno.

I nebulizzatori sono sempre stati il punto di forza della terapia con aerosol nei neonati e nei bambini piccoli. Un vantaggio dei nebulizzatori è rappresentato dal fatto che richiedono semplicemente una respirazione rilassata. La preferenza per la respirazione nasale, le vie aeree piccole, il basso volume tidale e l'alta frequenza respiratoria nei lattanti aumentano fortemente la difficoltà di trasferire il medicinale inalato alle vie respiratorie polmonari. Gli svantaggi dei nebulizzatori includono invece la necessità del ricorso a una presa di corrente, la scomodità derivante dal fatto che questi trattamenti durano circa 5 minuti, la spesa e la possibilità di contaminazione batterica.

Esacerbazioni dell'asma e loro trattamento

Le esacerbazioni dell'asma sono episodi acuti o subacuti di un peggioramento progressivo dei sintomi e dell'ostruzione del flusso d'aria. L'ostruzione del flusso d'aria durante le esacerbazioni può diventare estensiva fino a raggiungere un'insufficienza respiratoria pericolosa per la vita del paziente. Spesso le esacerbazioni peggiorano durante il sonno (tra mezzanotte e le 8 del mattino), quando l'infiammazione delle vie aeree e l'iperreattività sono all'apice. Un dato importante è che i SABA, che costituiscono la terapia di elezione per i sintomi e le esacerbazioni, con l'aumentare del

dosaggio e della frequenza di somministrazione accrescono il flusso ematico polmonare nelle aree ostruite e non ossigenate dei polmoni. Se l'ostruzione delle vie aeree non si risolve con il ricorso ai SABA, l'ineguaglianza del rapporto ventilazione-perfusione può provocare ipossiemia significativa, che a sua volta può perpetuare la broncoostruzione e peggiorare ulteriormente la patologia. Le esacerbazioni gravi e progressive devono essere trattate in ambiente medico, con l'utilizzo di una quantità supplementare di ossigeno come terapia di elezione e con uno stretto monitoraggio di un eventuale peggioramento. Le possibili complicanze nel corso di esacerbazioni gravi comprendono atelettasia e infiltrazioni d'aria nel torace (pneumomediastino, pneumotorace).

Una grave esacerbazione dell'asma che non si risolve con la terapia standard si definisce **stato di male asmatico**. Il trattamento immediato di un'esacerbazione dell'asma comprende una rapida valutazione della gravità dell'ostruzione e una stima del rischio di ulteriore deterioramento clinico (si vedano Tabelle 138.14 e 138.15). Per la maggior parte dei pazienti le esacerbazioni si risolvono mediante un trattamento frequente con broncodilatatori e un ciclo di corticosteroidi sistemici (per via orale o endovenosa). La gestione ottimale di un bambino, tuttavia, dovrebbe includere un esame più esaustivo degli eventi che portano all'esacerbazione e a una valutazione della gravità della patologia sottostante. In effetti, la frequenza e la gravità delle esacerbazioni contribuisce alla definizione della gravità dell'asma in un determinato paziente. Mentre la maggior parte dei bambini che soffre di episodi asmatici pericolosi per la vita in base ad altri criteri presenta asma da moderato a grave, alcuni bambini affetti da asma sembrano avere una forma lieve con esacerbazioni gravi, addirittura quasi fatali. I fattori di rischio biologici, ambientali, economici e psicosociali associati a morbidità asmatica e morte possono essere un'ulteriore guida per la suddetta valutazione (Tab. 138.16).

Le esacerbazioni dell'asma, sebbene caratteristicamente differenti tra individui, nello stesso paziente tendono a risultare simili.

Tabella 138.16 FATTORI DI RISCHIO DI MORBILITÀ E MORTALITÀ DELL'ASMA

BIOLOGICI
Precedente esacerbazione grave dell'asma (ricovero in terapia intensiva, intubazione per asma)
Episodi asfittici improvvisi (insufficienza/arresto respiratori)
Due o più ricoveri per asma nell'ultimo anno
Tre o più visite per asma al pronto soccorso nell'ultimo anno
Variazione ampia e fluttuazioni dei flussi di picco diurni
Uso di >2 confezioni di β -agonisti al mese
Scarsa risposta alla terapia con corticosteroidi sistemici
Sesso maschile
Basso peso alla nascita
Etnia non bianca (specialmente nera)
Sensibilità ad <i>Alternaria</i>
AMBIENTALI
Esposizione ad allergeni
Esposizione a fumo di tabacco nell'ambiente
Esposizione ad aria inquinata
Ambiente urbano
ECONOMICI E PSICOSOCIALI
Povertà
Affollamento
Madre <20 anni di età
Madre con istruzione inferiore alla scuola superiore
Cure mediche inadeguate:
Inaccessibili
Spesa non sostenibile
Nessuna terapia medica regolare (solo per emergenze)
Nessun piano di azione per l'asma per iscritto
Nessun ricorso a cure per sintomi asmatici cronici
Ritardo nella terapia delle esacerbazioni dell'asma
Cure ospedaliere inadeguate per l'esacerbazione dell'asma
Psicopatologia nei genitori o nel bambino
Scarsa percezione dei sintomi o della gravità dell'asma
Abuso di alcol o sostanze stupefacenti

Quelle gravi, che comportano distress respiratorio, ipossia, ricovero e/o insufficienza respiratoria, costituiscono i migliori predittori di future esacerbazioni pericolose per la vita o di un episodio di asma fatale. Queste esacerbazioni sono distintive dei bambini ad alto rischio, ma in alcuni esse si ripetono per vari giorni, con ostruzione del flusso d'aria dovuta a progressiva infiammazione, distacco epiteliale e occlusione delle piccole vie aeree. In presenza di esacerbazioni estreme, a causa dell'affaticamento può insorgere un'insufficienza respiratoria con necessità di ricorrere alla ventilazione meccanica per vari giorni. Al contrario, alcuni bambini manifestano esacerbazioni improvvise che possono dipendere da un'AHR e da una suscettibilità fisiologica alla chiusura delle vie aeree estreme. Tali esacerbazioni, quando si manifestano in modo estremo, sono di natura asfittica, si verificano spesso al di fuori di un ambiente medico, sono inizialmente associate a livelli di P_{CO_2} arterioso molto alti e tendono a necessitare di ventilazione di sostegno soltanto per brevi periodi. È importante riconoscere le differenze caratteristiche dei diversi tipi di esacerbazione, per ottimizzare un trattamento precoce.

Trattamento domiciliare delle esacerbazioni dell'asma

Le famiglie dei bambini asmatici dovrebbero essere sempre provviste di un **piano di azione scritto** che serva da guida per il riconoscimento e il trattamento delle esacerbazioni, insieme con l'indicazione dei farmaci e dei dispositivi necessari per trattarle. Il riconoscimento precoce delle esacerbazioni dell'asma allo scopo di intensificarne il trattamento precoce permette spesso di prevenire un ulteriore peggioramento e impedire l'aggravamento delle esacerbazioni. Un piano di azione scritto da utilizzare a domicilio può ridurre del 70% il rischio di morte per asma. Le linee guida dei NIH raccomandano un trattamento immediato con farmaci "di soccorso" (SABA inalati, fino a 3 trattamenti in 1 ora). Una buona risposta è caratterizzata

dalla risoluzione dei sintomi entro 1 ora, dalla loro scomparsa nelle 4 ore successive e dal miglioramento del PEF fino al raggiungimento di almeno l'80% del valore personale migliore. Si dovrebbe poi contattare il pediatra del paziente per il follow-up, specialmente se nel corso delle successive 24-48 ore è necessario il ricorso ripetuto a broncodilatatori. Se il bambino ha una risposta incompleta al trattamento iniziale con il farmaco di soccorso (sintomi persistenti e/o PEF <80% del valore personale migliore), si dovrebbe istituire un breve ciclo di corticosteroidi orali (prednisone 1-2 mg/kg/die [non superare i 60 mg/die] per 4 giorni) in aggiunta a una terapia con β -agonisti inalati. Sarebbe indicato rivolgersi al medico anche per ricevere istruzioni più dettagliate. L'immediato ricorso al medico è invece necessario in caso di esacerbazioni gravi, segni persistenti di sofferenza respiratoria, assenza della risposta prevista o del miglioramento atteso dopo il trattamento iniziale, ulteriore aggravamento o fattori ad alto rischio per la morbidità o la mortalità da asma (anamnesi precedente di esacerbazioni gravi). Per i pazienti affetti da asma grave e/o con un'anamnesi di episodi rischiosi per la vita, specialmente se di natura improvvisa, può essere utile somministrare in casa una formulazione autoiniettante di adrenalina ed eventualmente ricorrere a una forma portatile di ossigeno. Il ricorso a una di queste due misure estreme di trattamento domiciliare giustificerebbe una chiamata ai servizi di emergenza (118).

Trattamento delle esacerbazioni dell'asma nel reparto di pronto soccorso

Nel reparto di pronto soccorso, gli obiettivi primari del trattamento dell'asma includono la correzione dell'ipossiemia, il rapido miglioramento dell'ostruzione del flusso d'aria e la prevenzione del peggioramento e della ricomparsa dei sintomi. Gli interventi sono basati sulla gravità clinica all'ingresso, sulla risposta alla terapia iniziale e sulla presenza di fattori di rischio associati alla morbidità e alla mortalità da asma (si veda Tab. 138.16). Le indicazioni di un'esacerbazione grave includono affanno, dispnea, retrazioni, uso dei muscoli accessori, tachipnea o respiro difficoltoso, cianosi, mutamenti dello stato mentale, torace silente con scambio d'aria scarso e grave limitazione del flusso d'aria (PEF o FEV₁ <50% dei valori personali migliori o dei valori previsti). Il trattamento iniziale include l'erogazione di ossigeno supplementare, la somministrazione di β -agonisti inalati ogni 20 minuti per 1 ora e, se necessario, il ricorso a corticosteroidi per via orale o endovenosa (si veda Tab. 138.15). In assenza di risposta significativa nel corso del primo trattamento con β -agonista inalato, a questa terapia si può aggiungere ipratropio inalato. In casi gravi si può praticare anche un'iniezione intramuscolare di adrenalina o di un altro β -agonista. La somministrazione di ossigeno dovrebbe essere protratta per almeno 20 minuti dopo l'ultima iniezione, per compensare eventuali anomalie di ventilazione-perfusione causate dai SABA.

Lo stretto monitoraggio delle condizioni cliniche, dell'idratazione e dell'ossigenazione è un fattore critico del trattamento immediato. Una bassa risposta a un trattamento intensivo nella prima ora fa ipotizzare che l'esacerbazione non si risolverà rapidamente. Il paziente potrà essere dimesso in presenza di un miglioramento sostenuto dei sintomi, di valori fisici normali, di un PEF >70% rispetto al valore personale migliore o previsto, di una saturazione dell'ossigeno >92% per 4 ore di esposizione all'aria ambiente. La farmacoterapia alla dimissione comprende l'utilizzo di β -agonisti inalati al massimo ogni 3-4 ore più un ciclo di 3-7 giorni con un corticosteroide orale. Si consiglia inoltre di ottimizzare la terapia di controllo prima della dimissione. L'aggiunta di ICS a un ciclo di corticosteroidi orali nel reparto di pronto soccorso riduce il rischio di ricomparsa delle esacerbazioni nel mese successivo.

Trattamento ospedaliero delle esacerbazioni dell'asma

Per quanto riguarda i pazienti affetti da esacerbazioni da moderate a gravi che non si risolvono entro 1-2 ore di trattamento intensivo, è probabile che sia necessario tenerli in osservazione durante la notte e/o ricoverarli. Altre indicazioni per un ricovero ospedaliero includono caratteristiche d'alto rischio di morbidità e mortalità

da asma (si veda Tab. 138.16). Il ricovero in un'unità di terapia intensiva è indicato per i pazienti affetti da sofferenza respiratoria grave, scarsa risposta alla terapia e timore di potenziale insufficienza e arresto respiratori.

L'erogazione supplementare di ossigeno, la somministrazione frequente o continua di un broncodilatatore inalato e una terapia con corticosteroidi sistemici sono gli interventi tradizionali per i bambini ricoverati per stato di male asmatico (si veda Tab. 138.15). Si somministra ossigeno supplementare perché molti bambini ospedalizzati per asma acuto avranno o svilupperanno ipossiemia, specialmente di notte e nel caso si aumenti l'utilizzo di SABA. I SABA possono essere impiegati frequentemente (ogni 20 min-1 ora) o di continuo (5-15 mg/ora). In quest'ultimo caso si ha un significativo assorbimento sistemico del β -agonista e, di conseguenza, la nebulizzazione continua può ovviare alla necessità di terapia endovenosa con β -agonisti. Gli effetti avversi della somministrazione frequente di un β -agonista includono tremori, irritabilità, tachicardia e ipokaliemia. I pazienti che necessitano di una terapia frequente o continua con un β -agonista nebulizzato dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio cardiaco continuo. Inoltre, è indicata l'ossimetria, poiché con una frequente terapia con un β -agonista si può generare una ineguaglianza del rapporto ventilazione-perfusione e l'ipossiemia può precipitare. Se i pazienti non mostrano un marcato miglioramento, è pratica comune aggiungere ipratropio bromuro inalato all'albuterolo ogni 6 ore, sebbene ci siano scarse evidenze a sostegno del suo utilizzo nei bambini ospedalizzati sotto terapia con un β -agonista inalato aggressivo e corticosteroidi sistemici. Oltre alla possibilità di fornire un effetto sinergico con quello del β -agonista nel sollievo dei broncospasmi gravi, esso può essere d'aiuto nei pazienti affetti da ipersecrezione mucosa o sotto β -bloccanti.

La terapia a breve termine con corticosteroidi sistemici è consigliata nelle esacerbazioni dell'asma da moderate a gravi per accelerare il ristabilimento e impedire la ricomparsa dei sintomi. I corticosteroidi sono efficaci in singole dosi somministrate al pronto soccorso, in brevi cicli di quelli orali in ambiente clinico e in formulazioni sia orali sia endovenose in bambini ospedalizzati. Gli studi sui bambini ricoverati per asma acuto hanno dimostrato che i corticosteroidi orali sono efficaci quanto quelli somministrati per via endovenosa. Pertanto, è spesso possibile ricorrervi, sebbene i bambini con sofferenza respiratoria sostenuta e incapaci di tollerare i preparati orali o liquidi siano i candidati ideali per la terapia con corticosteroidi per via endovenosa.

I pazienti affetti da dispnea grave persistente e che necessitano di un elevato flusso di ossigeno richiedono ulteriori esami, come l'emogalinasi arteriosa, la conta completa delle cellule del sangue, gli elettroliti sierici e una radiografia del torace per monitorare l'insufficienza respiratoria, le comorbidità, l'infezione e/o la disidratazione. Il monitoraggio delle condizioni di idratazione è particolarmente importante nei lattanti e nei bambini piccoli a rischio di disidratazione per l'aumentata frequenza respiratoria (perdite insensibili) e la riduzione dell'assunzione orale. Questa situazione è ulteriormente complicata dall'associazione dell'incremento nella secrezione dell'ormone antidiuretico (ADH) con lo stato di male asmatico. Si consiglia la somministrazione di liquidi ai livelli di mantenimento o appena inferiori. La terapia fisica del torace, la spirometria incentivante e i mucolitici **non** sono consigliati durante il periodo acuto precoce delle esacerbazioni dell'asma, in quanto possono scatenare broncocostrizione grave.

Nonostante la terapia intensiva, alcuni bambini asmatici rimarranno criticamente malati e a rischio di insufficienza respiratoria, intubazione e ventilazione meccanica. Le complicanze (sindrome da air leak) connesse con le esacerbazioni dell'asma aumentano con l'intubazione e la ventilazione assistita; si dovrebbe fare tutto il possibile per dare sollievo al broncospasmo indotto da sforzo e prevenire l'insufficienza respiratoria. Diverse terapie, tra cui l'adrenalina per via parenterale, i β -agonisti, le metilxantine, il magnesio solfato (25-75 mg/kg, dose massima 2,5 g, per via endovenosa in 20 min) e l'heliolox inalato, hanno mostrato qualche beneficio come

terapie aggiuntive in pazienti con stato di male asmatico grave. La somministrazione di metilxantina o di magnesio solfato richiede un monitoraggio dei livelli sierici e dello stato cardiovascolare. L'adrenalina o la terbutalina-solfato per via parenterale (sottocutanea, intramuscolare o endovenosa) possono essere efficaci nei pazienti affetti da ostruzione con rischio per la vita che non rispondono ad alte dosi di β -agonisti inalati, in quanto in tali pazienti i farmaci inalati non raggiungono le basse vie aeree.

Raramente, un'esacerbazione grave dell'asma porta a un'insufficienza respiratoria nei bambini e al ricorso all'intubazione e alla ventilazione meccanica. Nelle esacerbazioni gravi la ventilazione meccanica richiede un bilanciamento accurato tra l'erogazione di pressione, che deve essere sufficiente a superare l'ostruzione delle vie aeree, e la necessità di ridurre un'insufflazione esagerata, l'intrappolamento dell'aria e la probabilità di un barotrauma (pneumotorace, pneumomediastino) (Cap. 65.1). Per ridurre al minimo la probabilità che si verifichino queste complicanze, si dovrebbe prevedere la possibilità di praticare la ventilazione meccanica e i bambini asmatici a rischio di sviluppare un'insufficienza respiratoria dovrebbero essere seguiti in un'unità di terapia intensiva pediatrica. L'intubazione tracheale elettiva con ricorso a sedativi a induzione rapida e ad agenti paralizzanti è più sicura dell'intubazione di emergenza. La ventilazione meccanica ha lo scopo di raggiungere un'ossigenazione adeguata, con tolleranza per un'ipercapnia da lieve a moderata (P_{CO_2} 50-70 mmHg) per ridurre al minimo il barotrauma. I ventilatori a volume predefinito consentono parametri di ventilazione meccanica in grado di raggiungere obiettivi specifici, che prevedono tempi di inspirazione brevi e tempi di espirazione lunghi, volume tidale di 10-15 mL/kg, 8-15 atti respiratori/min, picchi pressori < 60 cm H₂O e non prevedono una pressione telerespiratoria positiva. Non sono invece consigliati come misure per eliminare i tappi mucosi le percussioni del torace e il lavaggio delle vie aeree, perché possono provocare un ulteriore broncospasmo. Se consideriamo la natura delle esacerbazioni dell'asma in grado di provocare insufficienza respiratoria, quelle a insorgenza rapida o improvvisa tendono a risolversi rapidamente (da qualche ora a 2 giorni); al contrario, quelle che progrediscono gradualmente fino all'insufficienza respiratoria possono necessitare di ventilazione meccanica per giorni o settimane. Questi casi prolungati sono ulteriormente complicati dall'atrofia muscolare e, se combinati con miopatia indotta da corticosteroidi, possono portare a una debolezza muscolare che richiederebbe una riabilitazione prolungata. Questa miopatia non deve essere confusa con la rara insorgenza di paralisi flaccida associata all'asma (sindrome di Hopkins), la cui eziologia non è nota ma protrae la degenza nell'unità di terapia intensiva.

Nei bambini, la gestione delle esacerbazioni gravi in ambienti medici è spesso coronata da successo, anche nel caso in cui siano necessarie misure estreme. Di conseguenza, è raro che in ambiente ospedaliero si verifichino morti per asma in età pediatrica; la maggior parte dei decessi avviene in casa o in comunità prima che si riescano a somministrare terapie salvavita. Questo mette in evidenza l'importanza del trattamento domiciliare o in comunità delle esacerbazioni, delle misure di rapido intervento per prevenire il loro aggravamento e di quelle per ridurre la gravità dell'asma. Si dovrebbe prevedere un appuntamento di follow-up dopo 1-2 settimane dalla dimissione, allo scopo di monitorare il miglioramento clinico e rafforzare gli elementi educativi di base, tra cui i piani di azione e i farmaci di controllo.

CIRCOSTANZE DI TRATTAMENTO PARTICOLARI

Trattamento dei lattanti e dei bambini piccoli Gli episodi di sibili ricorrenti sono molto comuni nei bambini in età prescolare, interessando addirittura $\frac{1}{3}$ di loro. Tra questi, la maggior parte supererà il problema e diverrà persino asintomatico negli anni prepuberali, mentre altri rimarranno affetti da asma persistente per tutta la vita. Tutti necessitano comunque del trattamento per sibili ricorrenti (si vedano Tabelle 138.5, 138.6 e 138.11). Le linee guida aggiornate dei NIH raccomandano una valutazione del rischio per identificare i bambini in età prescolare che probabilmente svilupperanno asma

persistente. Un'implicazione di questa raccomandazione consiste nel fatto che questi bambini possano essere candidati al trattamento tradizionale dell'asma, compresa la terapia quotidiana con farmaci controller e l'intervento precoce in caso di esacerbazioni (si vedano Tabelle 138.7, 138.8 e 138.11). La budesonide e il montelukast per nebulizzazione sembrano essere più efficaci della cromolina. La budesonide per nebulizzazione è approvata dall'FDA per i bambini piccoli con un'anamnesi di esacerbazioni da moderate a gravi e il suo uso come medicinale di controllo potrebbe prevenire esacerbazioni successive.

L'aerosolterapia presenta particolari problemi nei neonati e nei bambini piccoli. I metodi per somministrare i farmaci inalati in questi pazienti sono due: il nebulizzatore e l'MDI con distanziatore/camera di tenuta e maschera facciale. Molti studi hanno dimostrato l'efficacia sia dell'albuterolo nebulizzato in episodi acuti sia della budesonide nebulizzata nel trattamento dei sibili ricorrenti. Nei bambini piccoli i farmaci inalati tramite MDI con distanziatore e maschera facciale possono essere accettabili, anche se non risultano preferibili a causa dell'attuale scarsità di pubblicazioni e perché manca ancora l'approvazione dell'FDA per l'uso pediatrico nei bambini <4 anni di età.

Trattamento dell'asma durante la gravidanza Il trattamento dell'asma in gravidanza segue essenzialmente le linee guida pratiche dei NIH. Gli obiettivi di tale trattamento dovrebbero includere la prevenzione delle esacerbazioni e il controllo dei sintomi cronici grazie all'utilizzo di farmaci che garantiscano un rischio minimo alla madre e al feto, perché la maggior parte di questi farmaci attraversa la placenta. Si considera più sicuro trattare le donne asmatiche in stato di gravidanza con farmaci di controllo piuttosto che correre il rischio di sintomi incontrollati ed esacerbazioni gravi. L'albuterolo è il SABA di elezione durante la gravidanza. Sull'efficacia e sulla sicurezza esistono dati rassicuranti che provengono da studi prospettici su coorti e che sono a favore dell'uso di ICS nelle donne gravidie affette da asma. Attualmente la budesonide è l'ICS di elezione per le donne incinte, essendo stato inserito dall'FDA nella Classe B per la Categoria Gravidanza in quanto i dati sulla sicurezza sono sostanzialmente confortanti. Per migliorare il controllo dell'asma si incoraggia anche il ricorso ad approcci non farmacologici. Si consiglia, inoltre, un approccio multidisciplinare con valutazioni mensili (tra cui i test di funzionalità polmonare quando non sia controindicato) e la consultazione continua con l'ostetrico e lo specialista in malattie respiratorie. Un controllo frequente sia della madre sia del feto è particolarmente importante in caso di ragazze adolescenti con controllo subottimale dell'asma, di quelle affette da asma da moderato a grave e di quelle con esacerbazioni recenti.

Trattamento dell'asma durante un intervento chirurgico I pazienti affetti da asma sono a rischio di complicanze associate alla malattia in caso di intervento chirurgico, come broncocostrizione ed esacerbazioni, atelectasia, tosse inefficace, infezione respiratoria ed esposizione al lattice in pazienti affetti da allergia a questo materiale. Tutti i soggetti con asma dovrebbero essere sottoposti a esami prima di un intervento chirurgico e, qualora il controllo dell'asma risulti insufficiente, prima di effettuare l'intervento dovrebbero essere sottoposti, se possibile, a un trattamento intensificato per un tempo sufficiente a migliorare la stabilità dell'asma. Un ciclo di corticosteroidi sistemici può essere indicato per i pazienti sintomatici e/o con FEV₁ o PEF <80% del miglior valore personale. Inoltre, i pazienti sottoposti alla terapia con corticosteroidi sistemici per >2 settimane e/o a dosi da moderate ad alte di ICS possono essere a rischio di insufficienza surrenale intraoperatoria. Per questi pazienti, si dovrebbe allertare l'anestesista perché somministri dosi di corticosteroidi sistemici "stress-sostitutive" per tutta la durata dell'intervento chirurgico ed eventualmente anche per il periodo postoperatorio.

PROGnosi

Nel 35% dei bambini in età prescolare si verificano tosse e sibili ricorrenti. Un terzo di questi pazienti continua a manifestare asma persistente anche nell'infanzia più avanzata, mentre i ²/₃ migliorano

spontaneamente negli anni prepuberali. La gravità dell'asma dai 7 ai 10 anni d'età è predittiva della sua persistenza in età adulta. I bambini affetti da asma da moderato a grave e con funzionalità polmonare ridotta sono probabili candidati a soffrire di asma persistente in età adulta, mentre risulta probabile che i bambini con asma più lieve e funzionalità polmonare nella norma migliorino con il tempo, anche se alcuni di loro soffriranno di asma periodico (assenza di malattia per un periodo da pochi mesi a più anni); tuttavia, una remissione completa per 5 anni nel corso dell'infanzia è piuttosto insolita.

PREVENZIONE

Sebbene l'infiammazione cronica delle vie aeree possa comportare un rimodellamento patologico delle vie respiratorie polmonari, gli interventi con antinfiammatori tradizionali (tuttora la terapia di elezione per il controllo dell'asma) nei bambini non aiutano questi pazienti a estirpare l'asma. Sebbene i farmaci controller riducano la morbilità dell'asma, la maggior parte dei bambini con asma da moderato a grave continuano a presentare sintomi nelle prime fasi dell'età adulta. Alcune analisi dei fattori ambientali e dello stile di vita, che comportano una minore prevalenza dell'asma infantile nelle aree rurali e nelle comunità agricole, fanno ipotizzare che un immunointervento modulatore precoce possa prevenire lo sviluppo dell'asma. Un'"ipotesi igienica" sostiene che esposizioni microbiche naturali in età pediatrica possano portare allo sviluppo di un'immunità precoce rispetto alla sensibilizzazione agli allergeni, all'infiammazione persistente delle vie aeree e al rimodellamento. Se queste esposizioni microbiche naturali avessero davvero un effetto protettivo sull'asma, in assenza di effetti avversi significativi per la salute, allora questi risultati potrebbero favorire lo sviluppo di nuove strategie per la prevenzione.

Diverse misure non farmacologiche con svariate caratteristiche positive per la salute potrebbero ridurre la probabilità di sviluppare l'asma, come ad esempio l'evitare il fumo di tabacco nell'ambiente (iniziando prima del parto), un prolungato allattamento al seno (>4 mesi), uno stile di vita attivo e un'alimentazione sana. Attualmente si ritiene che la probabilità di sviluppare l'asma non sia aumentata da nessun tipo di vaccinazione; pertanto, si raccomandano anche per i bambini affetti da asma tutte le vaccinazioni standard dell'infanzia, inclusi i vaccini della varicella e dell'influenza annuale.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa, consultare il sito internet www.expertconsult.com.



Capitolo 139

Dermatite atopica (eczema atopico)

Donald Y.M. Leung

La dermatite atopica (*Atopic Dermatitis*, AD), o eczema è la patologia cutanea cronica recidivante più comune in età neonatale e infantile. Colpisce il 10-30% dei bambini a livello globale e si manifesta spesso nelle famiglie affette da altre patologie atopiche, quali asma, rinite allergica e allergia alimentare. I neonati affetti da AD sono predisposti a sviluppare rinite allergica e/o asma nel corso dell'infanzia, un processo chiamato "marcia atopica".

Eziologia

L'AD è una patologia genetica complessa, che provoca una barriera cutanea difettosa, una riduzione delle risposte immunitarie cutanee innate e un'eccessiva risposta dei linfociti T agli allergeni e ai microbi ambientali, con conseguente infiammazione cutanea cronica.