

# Le malattie allergiche delle vie aeree

Donatella Lamacchia<sup>1</sup>, Giorgio Walter Canonica<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro di medicina Personalizzata Asma e Allergologia, Istituto Clinico Humanitas Rozzano, Milano; Ospedale Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA) e Humanitas Medical Care; <sup>2</sup> Responsabile Centro di Medicina Personalizzata Asma e Allergologia, Istituto Clinico Humanitas Rozzano, Milano; Professore Straordinario Malattie Respiratorie e Allergie, Humanitas University Milano

Le malattie allergiche respiratorie rappresentano un argomento di grande attualità e interesse scientifico a causa della loro elevata prevalenza e di un'incidenza in continuo aumento nella popolazione generale.

Annoveriamo fra di esse la rinite allergica e la congiuntivite allergica che di solito costituiscono un'unica entità nosologica denominata rinocongiuntivite e l'asma bronchiale allergica.

Dal punto di vista patogenetico le allergie respiratorie si sviluppano a seguito dell'attivazione di una risposta del sistema immunitario indotta da molecole aero-disperse definite allergeni inalanti.

Gli allergeni inalanti si differenziano in stagionali, ossia pollini di erbe, alberi, e alcune muffe e perenni, tipici dell'ambiente indoor, quali derivati epidermici degli acari della polvere, degli animali domestici e muffe.

La frequenza di sensibilizzazione ad allergeni inalanti, cioè la produzione di anticorpi specifici IgE dopo la prima esposizione dell'organismo all'allergene, in Europa, si attesta intorno al 40% della popolazione.

## Rinite allergica e congiuntivite allergica

Si stima che almeno 500 milioni di persone soffrono di rinite allergica nel mondo.

In Europa la prevalenza della rinite allergica si attesta intorno al 23% della popolazione, ma almeno il 45% dei casi non è diagnosticato<sup>1</sup>.

In Italia la prevalenza stimata è, in accordo con il dato europeo, fra il 16 e il 25% della popolazione.

La patologia presenta un picco d'incidenza tra la seconda e la quarta decade di vita per poi ridursi gradualmente nelle altre fasce d'età.

È causata da una reazione IgE-mediata verso allergeni inalanti che determina un'infiammazione della mucosa nasale sostenuta dai linfociti T (Th2).

La riesposizione all'allergene verso cui un soggetto è sensibilizzato, attraverso il legame con le IgE adese a un tipo di cellule residenti nella mucosa nasale, i mastociti, induce il rilascio di sostanze neuroattive e vasoattive (istamina, prostaglandina D2 e cisteinil leucotrieni), responsabili dei sintomi nasali che compaiono in pochi minuti. Successivamente si sviluppa, nella mucosa

nasale, un processo infiammatorio (di tipo Th2) che coinvolge diverse cellule (mastociti, cellule epiteliali, cellule dendritiche, linfociti T, linfociti innati, eosinofili e basofili) ed è causa della persistenza dei sintomi per ore dopo l'esposizione agli allergeni. La mucosa sede di flogosi diventa, inoltre, più reattiva sia all'allergene causale nonché ad altri allergeni o stimoli non allergenici, quali le sostanze irritanti (iperreattività nasale non specifica)<sup>2</sup>.

Dal punto di vista clinico si presenta con rinorrea, starnuti, prurito e ostruzione nasale, reversibili spontaneamente o in seguito a terapia.

Solitamente non è una malattia grave, ma è correlata a un notevole impatto su prestazioni scolastiche e lavorative, vita sociale, qualità del sonno e svolgimento delle attività ludiche all'aperto dei soggetti che ne soffrono con conseguente scadimento della loro qualità di vita.

Inoltre, un dettagliato studio europeo sull'analisi dei costi derivanti dalla perdita di produttività dei soggetti affetti da malattie allergiche respiratorie ha messo in luce l'impatto economico della rinite allergica sulla società a causa del suo mancato o

### Conflitto di interessi

Donatella Lamacchia dichiara di aver svolto attività di consulenza didattica e docenza per le aziende Laboratori Guidotti e Chiesi e di aver ricevuto sponsorizzazione per partecipazione ad eventi scientifici dalle aziende Shire, Malesci, Astrazeneca e Chiesi.

Giorgio Walter Canonica dichiara di aver supporto per grant per Ricerca, Advisory Boards o Speaker: A. Menarini, Alk-Abello<sup>1</sup>, Allergy Therapeutics, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Genentech, Guidotti-Malesci, Glaxo Smith Kline, Hal Allergy, Mylan, Merck, Merck Sharp & Dome, Mundipharma, Novartis, Regeneron, Roche, Sanofi-Aventis, Sanofi-Genzyme, Stallergenes-Greer, UCB Pharma, Uriach Pharma, Valeas, Vibor-Pharma.

**How to cite this article:** Lamacchia D, Canonica GW. Le malattie allergiche delle vie aeree. Rivista SIMG 2020;27(1):62-68.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

TABELLA 1.

Guida per una corretta anamnesi della rinite.

0. È presente familiarità per allergie?		
1. È presente qualcuno dei seguenti sintomi?		
Sintomi solo in una narice	Si	No
Secrezioni dense di colore giallo o verdastro	Si	No
Secrezioni che scendono in gola, specialmente con muco denso	Si	No
Dolore facciale	Si	No
Sanguinamento dal naso	Si	No
Perdita dell'olfatto	Si	No
2. È presente qualcuno dei seguenti sintomi almeno un'ora al giorno, in molti giorni consecutivi o durante una particolare stagione dell'anno?		
Rinorea acquosa	Si	No
Starnuti anche a salve	Si	No
Ostruzione nasale	Si	No
Prurito nasale	Si	No
Congiuntivite	Si	No
La presenza di uno o più sintomi previsti dalla domanda 1 suggerisce una natura NON allergica dei disturbi. Dolore facciale, rinorea purulenta e iposmia sono spesso associati alla rinosinusite, ma non escludono la presenza di rinite allergica. La rinorea acquosa associata ad uno o più degli altri sintomi previsti alla domanda 2 pone un forte sospetto di rinite allergica. Progetto Libra 2019-ARIA Linee guida.		

inadeguato trattamento e, di conseguenza, il risparmio ottenuto da cure corrette<sup>3</sup>.

Si associa spesso ad altre comorbilità tra cui la più frequente, come già anticipato, è la congiuntivite allergica. Quest'ultima rappresenta l'espressione del processo infiammatorio su descritto a livello della mucosa congiuntivale. Si manifesta con iperemia, prurito, lacrimazione oculare e talora edema palpebrale, sintomatologia che va, dunque, sempre indagata nel paziente rinitico.

I bambini affetti da rinite allergica più frequentemente vanno incontro a otiti ricorrenti e/o resistenti alle terapie mediche e ad intervento chirurgico di adeno-tonsillectomia rispetto ai non allergici.

Infine, la presenza di rinite rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale allergica<sup>4</sup>.

I costi socio-sanitari attribuiti alla rinite allergica sono rilevanti e ciò dipende, in parte, dalla cronicità della condizione, ma anche dal notevole ricorso del paziente

a farmaci di automedicazione. Questi, se non correttamente utilizzati, possono creare, come vedremo in seguito, complicanze iatrogene (rinite medicamentosa)<sup>3</sup>.

Secondo le linee guida nazionali per la gestione della rinite allergica, elaborate nell'ambito del progetto mondiale ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), essa si classifica, in base alla durata dei sintomi, in intermittente (< 4 giorni/settimana o < 4 settimane) o persistente (> 4 giorni/settimana e 4 settimane) e, in base alla gravità degli stessi, in moderata-grave (associata ad alterazioni del sonno, limitazioni delle attività quotidiane, riduzione prestazioni lavorative/scolastiche e sintomi gravi) oppure lieve (sintomi che non impattano negativamente sulla qualità di vita del paziente).

### Diagnosi

La diagnosi di sospetto della rinite allergica è spesso clinica e si fonda su un'accu-

ta anamnesi volta a indagare i sintomi e la loro correlazione con fattori scatenanti (*trigger*), quali stagione di insorgenza, condizioni meteorologiche (vento, precipitazioni, umidità), prevalenza in ambienti *indoor* o *outdoor*, contatto con animali domestici, familiarità per atopia e, non in ultimo, risposta a trattamenti empirici con antistaminici o glucocorticoidi nasali (Tab. I).

La diagnosi di certezza si fonda, poi, sulla dimostrazione della sensibilizzazione ad allergeni specifici effettuata mediante test epicutanei (*skin prick test*) e/o test sierologici (dosaggio delle IgE specifiche) e la corrispondenza sintomi-esposizione.

Più in dettaglio gli *skin prick test* vengono effettuati facendo penetrare, superficialmente nella cute del braccio del paziente, estratti liquidi dei principali allergeni inalanti. In caso di positività si osserva una risposta immediata di prurito, eritema e pomfo in corrispondenza dell'allergene cui il paziente è sensibilizzato. Per quantificare gli anticorpi verso un dato allergene e, in tutte le condizioni in cui il test cutaneo è controindicato (ad es. dermatiti, assunzione di farmaci antistaminici), abbiamo a disposizione la ricerca delle IgE specifiche per allergeni stagionali e perenni effettuata tramite un semplice prelievo di sangue.

La sensibilità del test cutaneo e della ricerca delle IgE specifiche è sovrapponibile. Il vantaggio del test sierologico risiede nel fatto che esso è effettuabile in tutte le condizioni in cui il test cutaneo è controindicato. Per contro il test cutaneo offre una risposta immediata e la possibilità di una pronta diagnosi ambulatoriale. È opportuno sottolineare che lo *skin prick test* è effettuabile in qualsiasi stagione dell'anno e che la presenza di sintomatologia rinitica non controindica la sua esecuzione.

Tra le metodiche di diagnostica allergologica di terzo livello, riservate a un setting specialistico, vi è la ricerca degli anticorpi IgE specifici verso singole proteine/peptidi di un allergene. Tale diagnostica molecolare consente di stabilire più specificamente a quale porzione dell'allergene il paziente è sensibilizzato, il che risulta utile soprattutto nei casi di pazienti con poliallergie per distinguere le sensibilizzazioni genuine da quelle dovute a cross-reattività.

Fra le indagini diagnostiche della rinite allergica annoveriamo, infine, la citologia nasale: una metodica non invasiva, economica ed effettuabile ambulatorialmente volta a identificare le caratteristiche cellulari specifiche dell'infiammazione nasale. Consiste nell'osservare al microscopio, dopo opportuna colorazione (May-Grunval - Giemsa), un campione prelevato con un tampone nasale.

Consente allo specialista di distinguere la rinite allergica da quella non allergica in base al quadro infiammatorio osservato. Il ricorso a tale metodica risulta particolarmente rilevante quando l'anamnesi e la clinica non sono sufficienti per giungere a una corretta diagnosi, ciononostante è ancora poco utilizzata.

La diagnosi differenziale della rinite allergica è rappresentata essenzialmente da forme non allergiche, come la rinite vasomotoria e le riniti infettive e dalla rinosinusite cronica. L'eziologia virale è particolarmente rilevante in età pediatrica o in soggetti a contatto con bambini. Risulta interessante che alcune riniti virali, come ad esempio quelle causate da rhinovirus, hanno una stagionalità con un picco di incidenza a settembre e un secondo picco inferiore in primavera, che può far sospettare erroneamente una correlazione con le stagioni polliniche.

La rinite vasomotoria è dovuta a una iperreattività della mucosa nasale che risente delle differenze di temperatura, le quali scatenano episodicamente la sintomatologia.

Nel sospetto di rinosinusite cronica deve essere sempre coinvolto lo specialista otorinolaringoiatra, giacché la diagnosi necessita di metodiche endoscopiche e radiologiche per documentare il processo infiammatorio a carico di uno o più seni paranasali (Tab. I).

Un cenno a parte merita, poi, la rinite allergica locale (LAR) ossia una patologia caratterizzata dalla produzione di IgE specifiche per allergeni inalanti limitatamente alla mucosa nasale.

I soggetti con LAR, pur presentando una sintomatologia rinitica suggestiva con caratteri di stagionalità o innescata da determinati trigger allergenici e risposta a antistaminici, risultano negativi ai test cutanei e al dosaggio di IgE specifiche sieriche.

La LAR è, infatti, identificabile con un test di provocazione nasale specifico con aero-allergeni, metodica attualmente non routinaria, e richiederebbe la dimostrazione di IgE specifiche mucosali con un test che purtroppo è ancora poco standardizzato <sup>5</sup>.

### Trattamento

La terapia della rinite allergica si fonda essenzialmente sulle norme di profilassi ambientale, sulla terapia medica e sull'immunoterapia specifica detta anche desensibilizzazione.

Ove possibile devono essere messe in atto le norme di bonifica anti-acaro e anti-muffe e l'allontanamento della fonte allergenica (ad es. animali domestici).

Laddove la profilassi non è applicabile o comunque non sufficiente da sola, interviene la terapia medica. I farmaci utilizzati nel trattamento della rinite allergica sono gli antistaminici (sistemici e topici), i glucocorticoidi nasali e i cromoni (Fig. 1). Alcuni di questi farmaci sono disponibili come farmaci di automedicazione o da banco e possono essere acquistati senza la prescrizione medica. Tuttavia, come vedremo, in caso di ricorso agli stessi è comunque indicato consultare il medico oltre che attenersi alle indicazioni del farmacista all'atto dell'acquisto.

Gli antistaminici orali o topici di seconda generazione, ossia quelli dotati di minor effetto sedativo, sono raccomandati nelle linee guida per il trattamento della rinite e della congiuntivite allergica in adulti e bambini. L'inizio dell'azione di tali farmaci è rapido motivo per cui possono essere utilizzati al bisogno (terapia *on demand*). L'efficacia degli antistaminici topici è paragonabile a quelli sistemici, ma talora i primi sono meno tollerati dai paziente a causa del sapore amaro.

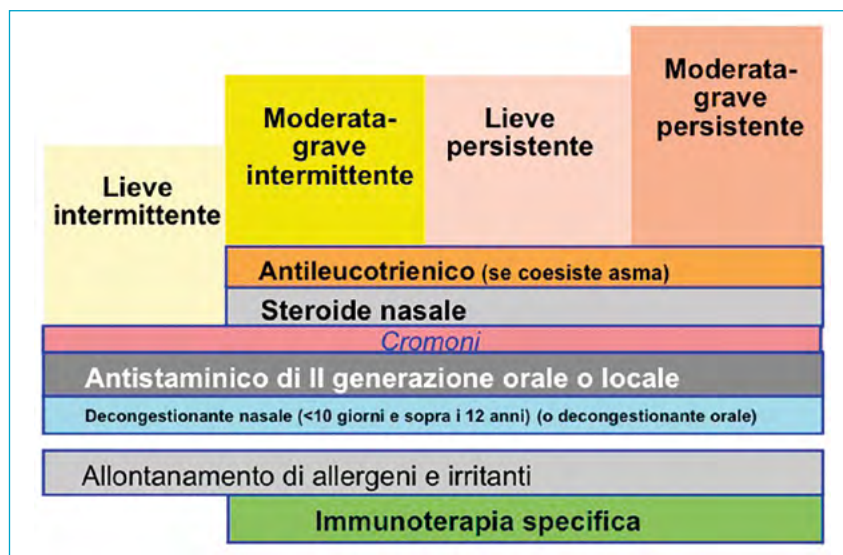
Gli antistaminici di seconda generazione sono soprattutto efficaci su rinorrea, starnuti e prurito. Alcuni di essi possiedono attività antinfiammatorie e agiscono in parte anche sull'ostruzione.

Tuttavia, in generale l'effetto sulla congestione nasale di tale categoria di farmaci è modesto, quindi vengono comunemente consigliati in associazione ai glucocorticoidi nasali.

In gravidanza, condizione in cui la rinite allergica può peggiorare, i farmaci topici rappresentano la prima scelta sebbene la sicurezza di alcuni farmaci antistaminici di seconda generazione è ben comprovata. I glucocorticoidi nasali sono considerati i farmaci più efficaci per il trattamento della rinite allergica stagionale in adulti e bambini. Tale superiorità rispetto agli

FIGURA 1.

Trattamento della rinite allergica. Progetto Libra 2019-ARIA Linee guida ([www.progetto-aria.it](http://www.progetto-aria.it)).



antistaminici è meno evidente per le riniti perenni. Beclometasone, mometasone e fluticasone hanno mostrato di poter migliorare anche eventuali sintomi oculari concomitanti.

In gravidanza è ragionevole continuare lo steroide nasale che ha controllato i sintomi precedentemente invece, se lo steroide nasale si inizia durante la gravidanza, dovrebbe essere preferita la budesonide.

I cromoni (ac. cromoglicico) possono essere usati per il trattamento della rinite e della congiuntivite allergica, hanno un profilo di sicurezza ottimale, ma la loro efficacia è modesta e, dunque, nella pratica clinica risultano attualmente poco impiegati.

Nei trial clinici la combinazione terapeutica che ha mostrato maggiore efficacia è sicuramente quella tra antistaminici e glucocorticoidi nasali.

Di qui il razionale dell'associazione azelastina/fluticasone per uso topico che consente al paziente di assumere una duplice terapia ricorrendo a un unico spray nasale.

Infine, nella rinite allergica, gli antileucotrieni (montelukast) hanno efficacia inferiore agli steroidi topici. Pertanto il loro utilizzo è giustificato solo quando coesistono i sintomi di asma bronchiale.

Molto spesso il paziente con rinite allergica giunge all'attenzione dello specialista dopo aver già utilizzato empiricamente antistaminici disponibili come farmaci di automedicazione o da banco nelle formulazioni a basse dosi in cui sono sovente associati a decongestionanti oppure decongestionanti topici in monoterapia. I decongestionanti nasali mostrano la massima efficacia e rapidità d'azione nell'alleviare l'ostruzione nasale e per questo sono di gran lunga preferiti dai pazienti.

Secondo le linee guida ARIA, però, tale categoria di farmaci è raccomandata, al di sopra dei 12 anni di età e solo per brevi periodi (2-4 settimane) in quanto un utilizzo protratto, oltre a determinare una rapida perdita dell'efficacia clinica, è gravato da importanti effetti collaterali, quali l'insorgenza di una rinite iatrogena con atrofia della mucosa.

Il ricorso ai glucocorticoidi orali per il trattamento protratto della rinite allergica è fortemente sconsigliato in quanto l'utilizzo

cronico di tali farmaci è associato a importanti effetti collaterali.

Infine, sulla base di una valutazione rischio/beneficio, gli steroidi *depot* per via iniettiva (triamcinolone acetone) non sono raccomandati per il trattamento della rinite allergica<sup>6</sup>.

In circa un terzo dei bambini e fino a due terzi degli adulti le terapie mediche su elencate risultano non efficaci o non tollerate.

L'immunoterapia specifica (ITS) è l'unico approccio eziologico che mira alla cura della patologia. Il principio su cui si basa è la somministrazione di una dose costante dell'allergene verso cui il paziente è sensibilizzato per un periodo protratto (3 anni) al fine di indurre la tolleranza del sistema immunitario verso l'allergene causa del disturbo (*down regulation*). L'ITS può essere effettuata per via sottocutanea (SCIT) o per via sublinguale (SLIT). Risultano candidati ideali pazienti in età scolare/giovanile, monosensibilizzati, in cui la sintomatologia allergica sia scarsamente controllata dalla terapia medica ed ove si vogliano prevenire comorbidità (ad es. insorgenza di asma).

## Asma bronchiale

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree che provoca episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, oppressione toracica e tosse. Tali sintomi sono associati ad ostruzione bronchiale, diffusa e variabile, che è reversibile spontaneamente o in seguito a trattamento (*Global Initiative for Asthma 2019*).

A seconda della durata dei sintomi la patologia, viene definita intermittente o persistente. L'infiammazione determina, inoltre, iperreattività bronchiale (tendenza dei bronchi a rispondere in maniera esagerata rispetto ai soggetti normali a stimoli specifici e aspecifici).

L'asma bronchiale rappresenta un problema sanitario rilevante sia in termini di incidenza, si stima infatti che colpisca oltre 300 milioni di persone nel mondo, che in termini di gravità in quanto potenzialmente fatale. Sebbene, nella maggior parte dei casi, è ben controllabile con le terapie disponibili, ancora oggi si assiste a un numero di decessi troppo alto causato da questa pato-

logia, anche nei giovani<sup>7</sup>. Ingenti risultano, poi, i costi sanitari per le terapie dell'asma che si aggiungono ai costi sociali dovuti alla perdita di produttività dei soggetti affetti o, nel caso dei pazienti pediatrici, delle loro famiglie<sup>3</sup>.

A oggi la vecchia classificazione in asma bronchiale allergica (estrinseca) e asma bronchiale non allergica (intrinseca) risulta superata.

Da un punto di vista eziologico è possibile distinguere una tipologia di asma, molto più frequente, in cui l'infiammazione bronchiale è indotta dalla componente del sistema immunitario definita T2, da quella, certamente più rara, in cui l'infiammazione è definita di tipo non-T2.

Nelle forme di asma bronchiale T2 (asma bronchiale allergico ed asma eosinofilo) sono coinvolti molti tipi cellulari sia dell'immunità acquisita che, secondo recenti evidenze, dell'immunità innata. Mentre nelle forme non-T2 risulta predominante l'infiammazione neutrofila (asma associato a obesità o al fumo di sigaretta)<sup>8</sup>.

La più frequente tra le forme di tipo T2 è l'asma bronchiale allergica (~80%), in cui il *primum movens* del processo infiammatorio è innescato da uno stimolo allergenico riconosciuto. Successivamente, a carico delle basse vie aeree, si sviluppa un'infiammazione sostenuta principalmente dagli eosinofili (ma anche linfociti innati, mastociti e basofili) responsabile dell'iperreattività e del rimodellamento bronchiale. Quest'ultimo consiste nell'insieme di processi riparativi e sostitutivi che culminano in un aumentato spessore della parete bronchiale causata da un progressivo restringimento del lume bronchiale e una minore capacità della parete di dilatarsi.

L'asma bronchiale allergico si associa spesso ad altre patologie allergiche, quali la rinocongiuntivite, che spesso costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo dell'asma e la dermatite atopica<sup>4</sup>.

Caratteristicamente associata alle forme di asma bronchiale eosinofilo è invece la rinosinusite cronica con poliposi nasale.

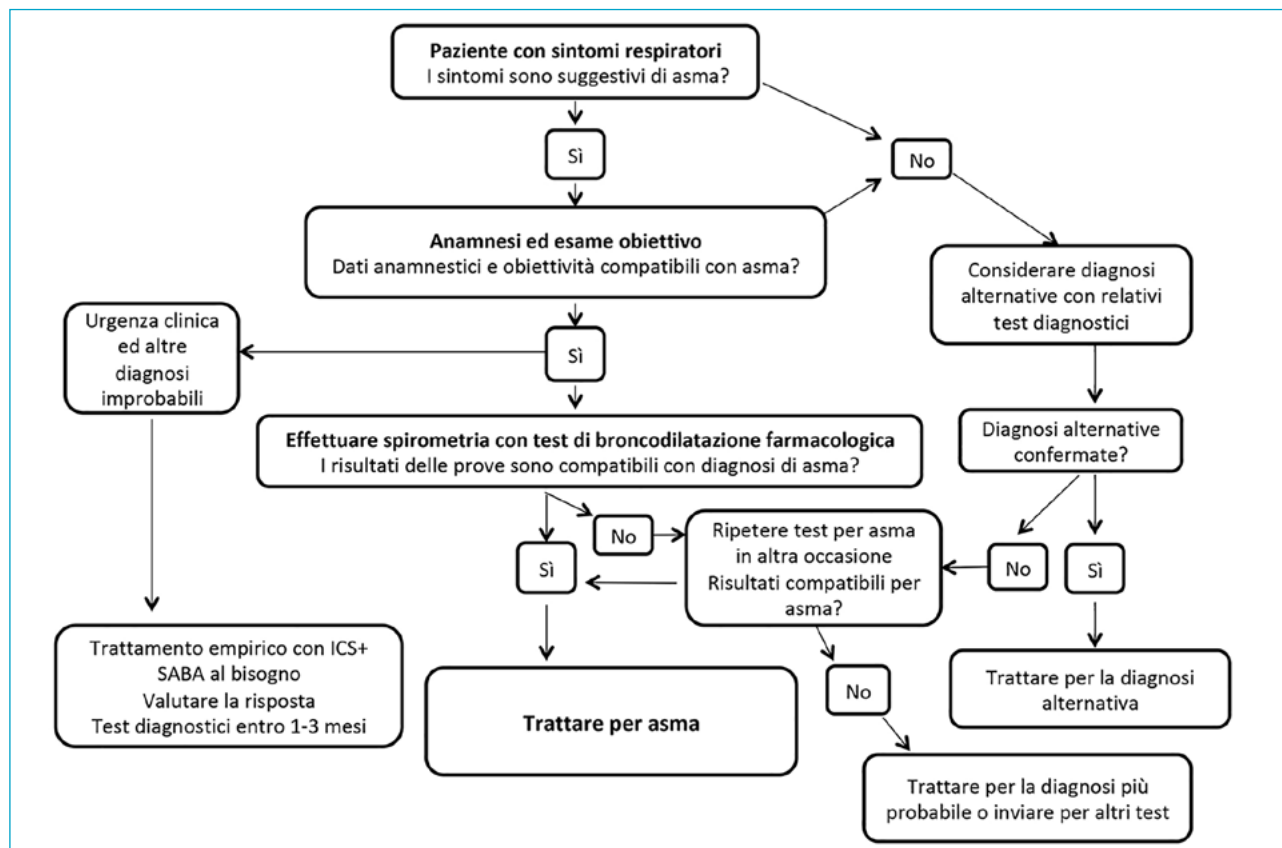
## Diagnosi

La diagnosi di asma bronchiale si fonda su un'anamnesi accurata che indaghi la



FIGURA 2.

Flow chart per la diagnosi di asma bronchiale (da documento GINA, Aggiornamento 2019, mod.).



presenza dei sintomi suggestivi (dispnea, respiro sibilante, costrizione toracica e tosse), i quali si presentano tipicamente in maniera episodica, variano nel tempo e nell'intensità, insorgono di solito la notte o alle prime ore del mattino e sono scatenati da esposizione ad allergeni ambientali, esercizio fisico, risate o aria fredda. Spesso la sintomatologia peggiora in occasione di infezioni virali.

L'esame obiettivo del torace può risultare del tutto normale in un soggetto asmatico nelle fasi inter critiche; talora è possibile apprezzare sibili espiratori soprattutto nelle manovre di espirazione forzata.

Il sospetto clinico-anamnestico deve, poi, essere confermato dalla dimostrazione di ostruzione bronchiale mediante un test funzionale, quale l'esame spirometrico basale che, per tale motivo, è mandatorio. Si tratta di un'indagine non invasiva che misura i volumi polmonari.

Secondo le linee guida ATS/ERS per la gestione dell'asma la riduzione del volume espiratorio massimo nel primo secondo di un'espirazione forzata (FEV1) al di sotto del 70% del valore teorico e la riduzione dell'indice di Tiffenau (rapporto tra FEV1 e la capacità vitale forzata) al di sotto del 70% del valore teorico configurano un deficit ostruttivo. In caso di ostruzione, la spirometria basale deve essere seguita dal test di broncodilatazione farmacologica. Tale test consiste nell'effettuare una spirometria dopo 20 minuti dall'inalazione di una dose fissa di un farmaco broncodilatatore (salbutamolo 400 mcg) (Fig. 2). L'aumento del FEV1 del 12% e di più di 200 ml, rispetto al basale, attesteranno la condizione di reversibilità dell'ostruzione caratteristica dell'asma.

Nei casi in cui la clinica sia molto suggestiva, ma le prove basali risultano nella norma, la dimostrazione dell'iperreattività bronchiale

richiede un test di broncoprovocazione con metacolina. In sintesi il test risulta positivo quando, l'inalazione di dosi crescenti di tale sostanza, provoca una riduzione del FEV1 del 20% rispetto al valore basale<sup>8</sup> (Fig. 3).

FIGURA 3.

Misurazione dell'ossido nitrico esalato: FeNO test.



## FIGURA 4.

Terapia dell'asma (da documento GINA, Aggiornamento 2019, mod.).

ICS: corticosteroidi inalatori; LABA: beta2-agonisti a lunga durata d'azione; SABA: beta2-agonisti a breve durata d'azione; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; OCS: corticosteroidi orali.

FARMACI DI CONTROLLO DI PRIMA SCELTA	STEP 1 ICS a bassa dose- formoterolo al bisogno	STEP 2 ICS a bassa dose o ICS a bassa dose/ formoterolo al bisogno	STEP 3 ICS a bassa dose/ LABA	STEP 4 ICS a dose media/ LABA	STEP 5 ICS a dose alta/ LABA
ALTRE OPZIONI DI TERAPIA DI CONTROLLO	Basse dosi di ICS ogni volta che si assume SABA	LTRA o ICS a basse dosi ogni volta che si assume SABA	ICS a dose media o ICS a bassa dose + LTRA*	ICS a dose alta, aggiungere tiotropio o LTRA*	Aggiungere bassa dose di OCS ma considerare effetti collaterali
FARMACI AL BISOGNO	ICS a bassa dose/formoterolo al bisogno				
Altre opzioni di terapia al bisogno	Beta-agonista a breve durata d'azione				

\* Considerare l'aggiunta di SLIT per acaro nei pazienti sensibilizzati con rinite allergica e con FEV1 > 70% del predetto.

Per valutare l'infiammazione bronchiale è disponibile, inoltre, una metodica non invasiva, eseguibile in ambulatorio, sia negli adulti che nei bambini, che consiste nella misurazione dell'ossido nitrico nell'aria espirata (FeNO). I pazienti asmatici presentano concentrazioni di ossido nitrico esalato maggiori dei soggetti non asmatici in ragione dello stato di infiammazione bronchiale e, tali concentrazioni, si innalzano ulteriormente nel corso delle esacerbazioni. Il test è quindi utile soprattutto per il monitoraggio dei pazienti laddove valori di ossido nitrico esalato inferiori a 25 ppb indicano un buon controllo della patologia.

Parallelamente alle prove funzionali devono essere praticate le prove allergologiche cutanee (*skin prick test*) o su siero (IgE totali e specifiche), che accertino la presenza di una sensibilizzazione verso allergeni inalanti (perenni o stagionali).

Molto utile è, poi, il monitoraggio periodico della formula leucocitaria giacché gli eosinofili possono essere più alti della norma

nell'asma allergico e/o aumentare nelle riacutizzazioni di patologia e risultano tipicamente elevati nell'asma eosinofilo.

### Trattamento

La terapia dell'asma bronchiale è volta ad azzerare la mortalità correlata alla malattia, controllare i sintomi, ridurre il rischio di riacutizzazioni, prevenire lo sviluppo di complicanze e gli effetti collaterali dovuti all'assunzione dei farmaci, trattare le comorbidità associate e, di conseguenza, ridurre l'impatto complessivo della patologia sulla qualità di vita degli individui affetti.

In quest'ottica risulta fondamentale informare dettagliatamente il paziente al fine di fornirgli gli strumenti adeguati per prendere parte attiva nel processo di cura che prevede anche momenti di autogestione.

La terapia dell'asma deve essere personalizzata e aggiustata in base ai dati clinici e funzionali raccolti ai controlli periodici.

Nelle forme lievi (asma intermittente) è possibile effettuare una terapia al bisogno

(on demand) che prevedeva, fino a poco tempo fa, l'utilizzo di un farmaco broncodilatatore a breve durata d'azione (SABA), mentre ora è indicata un'associazione di cortisonico inalatorio (ICS) + formoterolo (broncodilatatore a lunga durata d'azione, ma a rapido effetto LABA)<sup>9</sup>. Secondo recenti evidenze, riprese dall'aggiornamento del 2019 del documento GINA (*Global Initiative for Asthma*), infatti, l'utilizzo del solo SABA, non previene la progressione della patologia verso forme più gravi né le riacutizzazioni e, il ricorso a dosi crescenti di SABA è direttamente correlato con la gravità e mortalità dell'asma. Per le forme persistenti la terapia di fondo prevede la somministrazione in cronico (1 o 2 volte al giorno) di associazioni inalatorie ICS/LABA in cui la dose di cortisonico (budesonide, beclometasone, fluticasone, mometasone, ciclesonide) sarà bassa, media o alta a seconda del livello di gravità (step GINA da 1 a 5) con, eventualmente dosi aggiuntive al bisogno. In associazione

a tale terapia si possono inserire gli anti-leucotrieni, quali il montelukast (step GINA da 2 a 4), e un anticolinergico, quale il tiotropio (step GINA 4-5). L'impiego di glucocorticoidi orali a basse dosi, previsti nelle forme gravi o nelle riacutizzazioni, deve essere limitato al più breve tempo possibile, perché tali farmaci sono gravati da importati effetti collaterali con elevati costi di gestione<sup>10</sup>.

Per le forme di asma bronchiale grave, non controllato da una terapia massimale, il paziente andrà indirizzato presso centri di riferimento per asma grave che, attraverso la caratterizzazione del suo fenotipo (ad es. asma allergico con incremento IgE e/o eosinofilo), porranno indicazione all'eventuale impiego di farmaci biologici. Si tratta di terapie che si avvalgono di molecole proteiche complesse, ad esempio gli anticorpi monoclonali, con lo scopo di modificare il decorso della malattia agendo su una o più molecole chiave nel processo infiammatorio diminuendo gli attacchi d'asma e riducendo

drasticamente l'uso del cortisone<sup>11</sup> (Fig. 4).

### Bibliografia

- 1 Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
- 2 Wheatley LM, Togias A. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015;372:456-63.
- 3 Zuberbier T, Lötval J, Simoens S, et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy* 2014;69:1275-9.
- 4 Bousquet J, Agache I, Agarwal A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
- 5 Incorvaia C, Fuiano N, Martignago I, et al. Local allergic rhinitis: evolution of concepts. *Clin Transl Allergy* 2017;7:38
- 6 Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017;47:856-89.
- 7 Vianello A, Caminati M, Crivellaro M, et al. Fatal asthma; is it still an epidemic? *World Allergy Organ J* 2016;9:42.
- 8 International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bleeker, Louis-Philippe Boulet, Christopher Brightling, Pascal Chanez, Sven-Erik Dahlén, Ratko Djukanovic, Urs Frey, Mina Gaga, Peter Gibson, Qutayba Hamid, Nizar N. Jajour, Thais Mauad, Ronald L. Sorkness and W. Gerald Teague. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373. *Eur Respir J* 2018, 27 lug. 52 (1). pii: 1352020
- 9 O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
- 10 Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: a pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J* 2019;12:100007.
- 11 Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017;377:965-76.

*In collaborazione con Federchimica Assosalute*