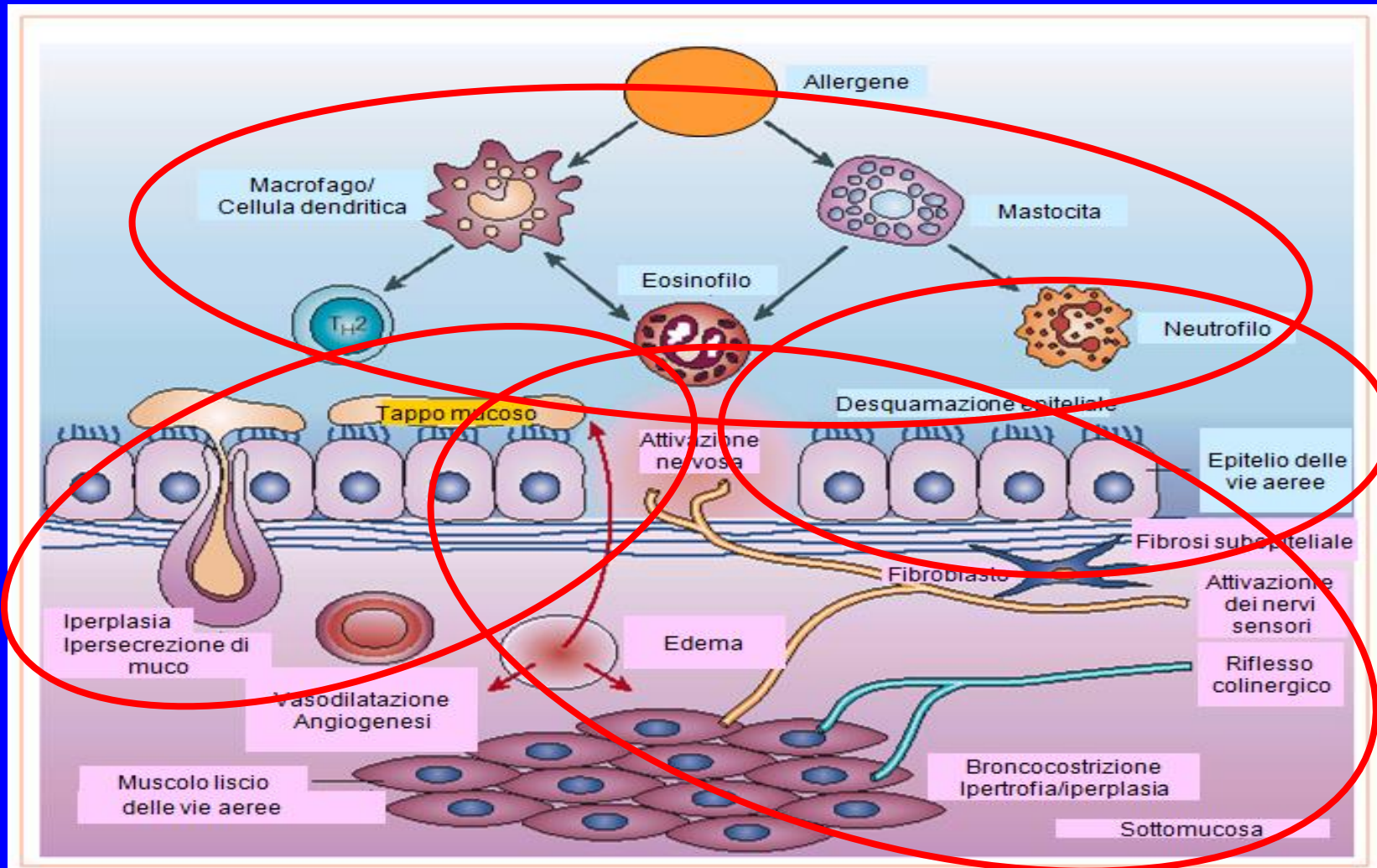


Asma bronchiale: Epidemiologia, Clinica, Diagnosi e Terapia

Pierluigi Carratù e Silvano Dragonieri,
Clinica Malattie
Respiratorie, Università di Bari

Patogenesi dell'asma bronchiale

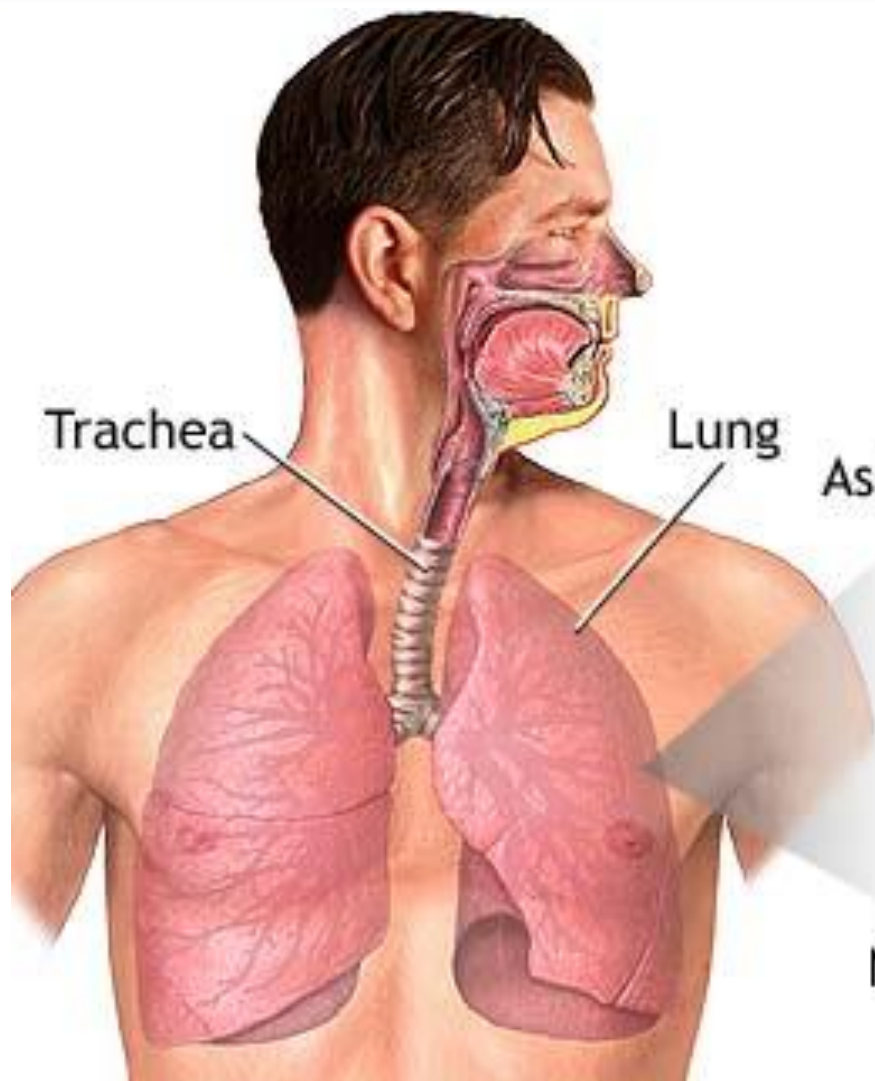
Il concetto di patogenesi dell'asma bronchiale è rappresentato da un complesso processo infiammatorio che coinvolge le vie aeree determinando da una parte broncoostruzione e dall'altra un aumento della responsività bronchiale.



Definizione

L'asma bronchiale è una malattia caratterizzata da:

- Ostruzione delle vie aeree reversibile, spontaneamente o dopo trattamento
- Flogosi delle vie aeree
- Iperresponsività bronchiale



Trachea

Lung



Asthmatic bronchiole



Normal bronchiole

Classificazione

Dal punto di vista patogenetico,
l'asma bronchiale si distingue in

- Asma allergico (o estrinseco) che riconosce un substrato genetico e immunologico
- Asma non allergico (o intrinseco) al quale concorrono soprattutto fattori neuromuscolari e ambientali

Epidemiologia: Incidenza

L'asma è una delle malattie croniche più frequenti in tutto il mondo. La prevalenza attuale dell'asma nella popolazione europea varia tra il 4 e 7%. Si calcola che l'asma bronchiale colpisca in Italia un totale di circa 2,5-3 milioni di persone. L'asma è presente in tutte le razze ed in tutti i paesi indipendentemente dal grado di sviluppo.

Epidemiologia: Mortalità

Nell'intera popolazione italiana, il tasso di mortalità per asma è pari a circa 3,5 x100.000/anno. Nell'ultima decade, il numero totale di morti per asma è risultato alquanto stabile e compreso tra 1.500 e 2000 soggetti. La mortalità risulta maggiore nelle aree urbane e nei soggetti anziani.

Clinica

L'asma si presenta con crisi parossistiche di mancanza di respiro, di durata variabile, inframezzate da episodi di completo benessere. L'esordio può essere improvviso, oppure può manifestarsi dopo un periodo prodromico in cui si osservano manifestazioni rinitiche o asmatiche di lieve entità

Sintomatologia

La tipica crisi asmatica si manifesta con una sintomatologia caratterizzata da:

- *Oppressione toracica*
- *Dispnea prevalentemente espiratoria, con sibili e fischi percepibili anche a distanza dal paziente*
- *Tosse, che può precedere o accompagnare la crisi*
- *Espettorato, generalmente schiumoso, talvolta denso e gelatinoso*

Crisi d'asma

Fase prodromica



Fase acuta



Esame obiettivo generale

Durante la crisi il paziente si presenta sofferente, dispnoico, talvolta cianotico, con sudori freddi e muscoli ausiliari del collo tesi

Esame obiettivo del torace: ispezione

1. Posizione inspiratoria della gabbia toracica
2. Diminuzione delle escursioni diaframmatiche
3. Aumento della frequenza respiratoria
4. Respiro superficiale

Esame obiettivo del torace: palpazione

Netta diminuzione del fremito vocale tattile su tutto l'ambito polmonare

Esame obiettivo del torace: percussione

- Iperfonesi polmonare, fino al timpanismo
- Abbassamento e ipomobilità delle basi polmonari

Esame obiettivo del torace: auscultazione

- *Inspirazione prolungata con rumori secchi (fischi, sibili, ronchi) soprattutto durante l'espiazione*

Classificazione clinica

La classificazione clinica della gravità della malattia si basa sui seguenti fattori:

- Frequenza dei sintomi
- Frequenza delle riacutizzazioni
- Gravità delle riacutizzazioni
- Grado di ostruzione bronchiale
- Variabilità della ostruzione bronchiale

Sulla base della combinazione di questi fattori sono stati individuati quattro stadi di gravità secondo la classificazione adottata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dal National Asthma Education and Prevention Program degli National Institutes of Health, USA.

Classificazione della gravità dell'asma

GRADO	GIORNI CON SINTOMI	NOTTI CON SINTOMI	PEF o FEV1	VARIABILITÀ DEL PEF
Grave persistente	continui	frequenti	$> 0 = 60\%$	$> 30\%$
Moderato persistente	tutti i giorni	$> 0 = 5/\text{mese}$	$60\% < 80\%$	$> 30\%$
Lieve persistente	3-6/settimana	3-4/mese	$> 0 = 80\%$	20-30%
Lieve intermittente	$< 0 = 2/\text{settimana}$	$< 0 = 2/\text{mese}$	$> 0 = 80\%$	$< 20\%$

Diagnosi

La diagnosi di asma si basa sulla raccolta dei seguenti dati:

- Anamnesi personale e familiare
- Visita
- Diario sintomi
- Prove di funzionalità respiratoria
- Test di reversibilità
- Test di provocazione bronchiale con metacolina, istamina, UNDW....
- Esame citologico dell'espettorato indotto
- Prick test o Test Allergologici cutanei
- PRIST e RAST
- Rx torace
- EGA

Metodiche di diagnosi dell'asma in differenti paesi europei

	Italia	Austria	Germania	UK
In base alla sintomatologia clinica	65	48	61	62
Anamnesi personale e familiare	26	3	13	9
Dopo accertamenti specialistici	9	49	26	29

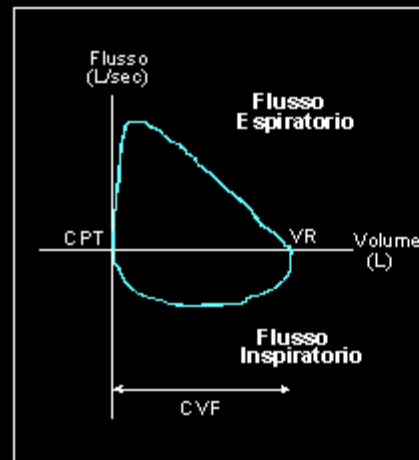
Diagnosi: PFR

Le prove di funzionalità respiratoria rappresentano una misurazione obiettiva del grado di ostruzione delle vie aeree. In ragione del fatto che l'asma è caratterizzata da **ostruzione**, gli indici funzionali più importanti sono quelli che misurano l'alterazione del flusso in fase espiratoria.

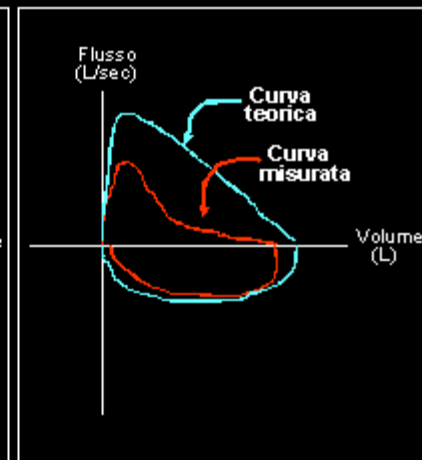
I parametri più comunemente misurati durante esecuzione di una curva di espirazione forzata sono: il VEMS, FEF25-75 ed il PEF. Il VEMS (FEV1) è il volume d'aria espirato dal pz al primo secondo che diviso per la capacità vitale forzata % (CVF) rappresenta l'indice di ostruzione (Tiffeneau)

Curva di capacità vitale forzata in soggetti normali e asmatici

Normali



Asmatici

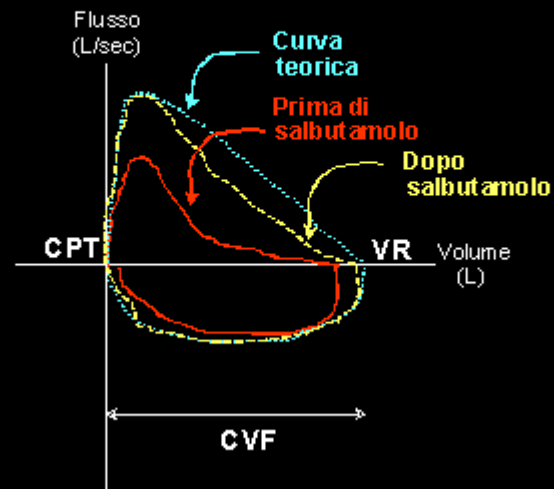


CPT= capacità polmonare totale; VR= volume residuo; CVF= capacità vitale forzata

Diagnosi: PFR, test di reversibilità

In presenza di una ostruzione bronchiale ($VEMS < 80\%$ del teorico e $VEMS/CVF < 65\%$) occorre eseguire il test di reversibilità acuta delle vie aeree. Il test consiste nell'inalazione mediante aerosol dosato provvisto di spaziatore di 200-400 mg di salbutamolo. La curva di espirazione forzata viene quindi ripetuta dopo 15-20 minuti. Si definisce risposta significativa e tipica dell'asma una variazione indotta del VEMS pari al 12% rispetto al valore di VEMS teorico e con contestuale variazione assoluta del VEMS di più di 200 ml.

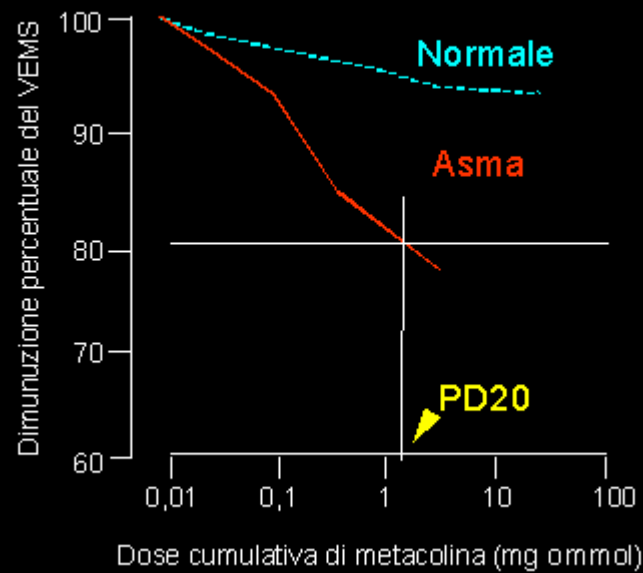
Test di reversibilità delle vie aeree dopo somministrazione di salbutamolo. In questo particolare caso evidenzia un netto miglioramento dei flussi espiratori, ma anche una modificazione dei volumi (VR e CVF).



Diagnosi: Test di provocazione bronchiale

Il test di provocazione bronchiale con metacolina (o istamina, UNDW ecc) permette di evidenziare la presenza di iperreattività o iperresponsività bronchiale, caratteristica funzionale tipica e quasi esclusiva dell'asma. Il test consiste nell'inalazione di dosi crescenti di tale farmaco fino ad individuare la dose che determina una riduzione del VEMS pari al 20% rispetto ai valori di base ("Provocative Dose"- PD20).

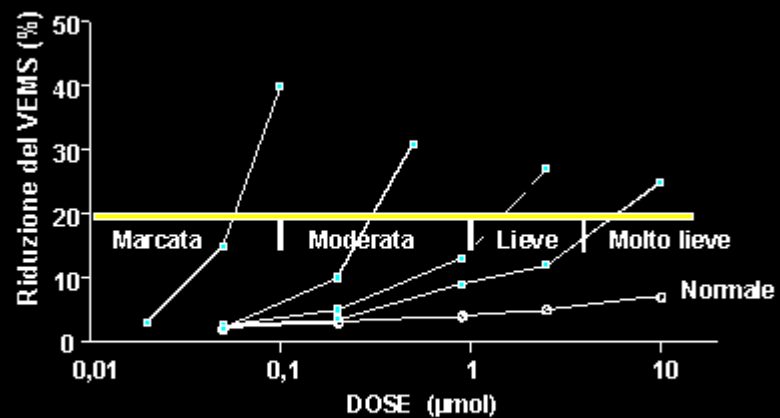
**Diagramma della risposta bronchiale alla metacolina
in un soggetto normale e con asma**



Diagnosi: Test di provocazione bronchiale

Il test di provocazione bronchiale con metacolina permette anche di quantizzare il grado di iperreattività e può essere utilizzato nel follow-up del paziente asmatico sia in assenza che in presenza di trattamento farmacologico

Gravità della iperreattività bronchiale alla metacolina espressa come PD20 VEMS



Diagnosi: Test di provocazione bronchiale

Occorre rilevare che il risultato del test con metacolina nello stesso paziente può risultare nel tempo molto variabile e che ne è controindicato l'uso diagnostico in pazienti con marcata ostruzione ($VEMS < 70$) ed in pazienti con storia recente di infarto e di danno vascolare cerebrale. Il risultato del test può essere alterato da infezioni respiratorie delle alte e basse vie aeree insorte nelle 4-6 settimane precedenti. Il test con metacolina ha anche un ruolo nell'individuare la presenza di iperreattività bronchiale in pazienti con condizioni predisponenti allo sviluppo di asma quali rinite, sinusite, poliposi nasale, eczema. Esso è utilizzato anche a scopi medico-legali in pazienti con asma professionale e in soggetti in età di leva militare.

Diagnosi: Citologia dell'espettorato

La citologia dell'espettorato indotto non ha ancora un ruolo ben codificato nella diagnostica dell'asma. Tuttavia è probabile che tale metodica potrà avere un sempre maggior utilizzo diagnostico nel prossimo futuro. L'espettorato indotto nell'asma è caratterizzato da un aumento degli eosinofili (>3%) e dalla presenza di mastociti. Un suo utilizzo nella diagnostica dell'asma è giustificato da:

- la presenza di un'elevata percentuale di eosinofili nello sputo si associa ad una maggior gravità della sintomatologia;
- un netto incremento dei soli eosinofili durante una riacutizzazione di tipo allergico;
- da un aumento dei neutrofilo durante riacutizzazione indotta da infezione virale;
- lo sputo indotto contiene quasi esclusivamente neutrofilo nella BPCO in fase stabile;
- da un aumento variabile degli eosinofili in pazienti con BPCO solo durante una riacutizzazione;
- i neutrofilo risultano aumentati nell'asma severo.

Diagnosi: Prick test o test allergologici cutanei

- I test cutanei sono di due tipi, il test percutaneo ed il test intracutaneo. In un test percutaneo, i sospetti allergeni vengono strofinati o inseriti in una piccola incisione sulla pelle del paziente, solitamente quella dell'avambraccio; il test è condotto per più allergeni contemporaneamente e reazioni quali gonfiore moderato ed arrossamento rivelano la reazione agli allergeni presi in considerazione. In un test intracutaneo, invece, l'allergene viene iniettato direttamente sotto pelle; si tratta di un esame molto più sensibile e che, per questo motivo, potrebbe anche dare risultati falsati o produrre reazioni sistemiche. In genere i test cutanei non provocano problemi e non sono dolorosi, anche se un piccolo fastidio può essere avvertito, nei due casi, per il trattamento della pelle nei luoghi di iniezione e di strofinatura.

Il grande vantaggio dei test cutanei è l'immediatezza dei risultati, che giungono dopo circa 20 minuti dall'inizio del test. Bisogna però aspettare almeno altri 30 minuti per osservare eventuali reazioni più forti all'allergene, soprattutto se si è effettuato un test intracutaneo. Solitamente non ci sono altre reazioni, ma talvolta possono presentarsi reazioni ritardate, che tendono a scomparire dopo circa 24-48 ore

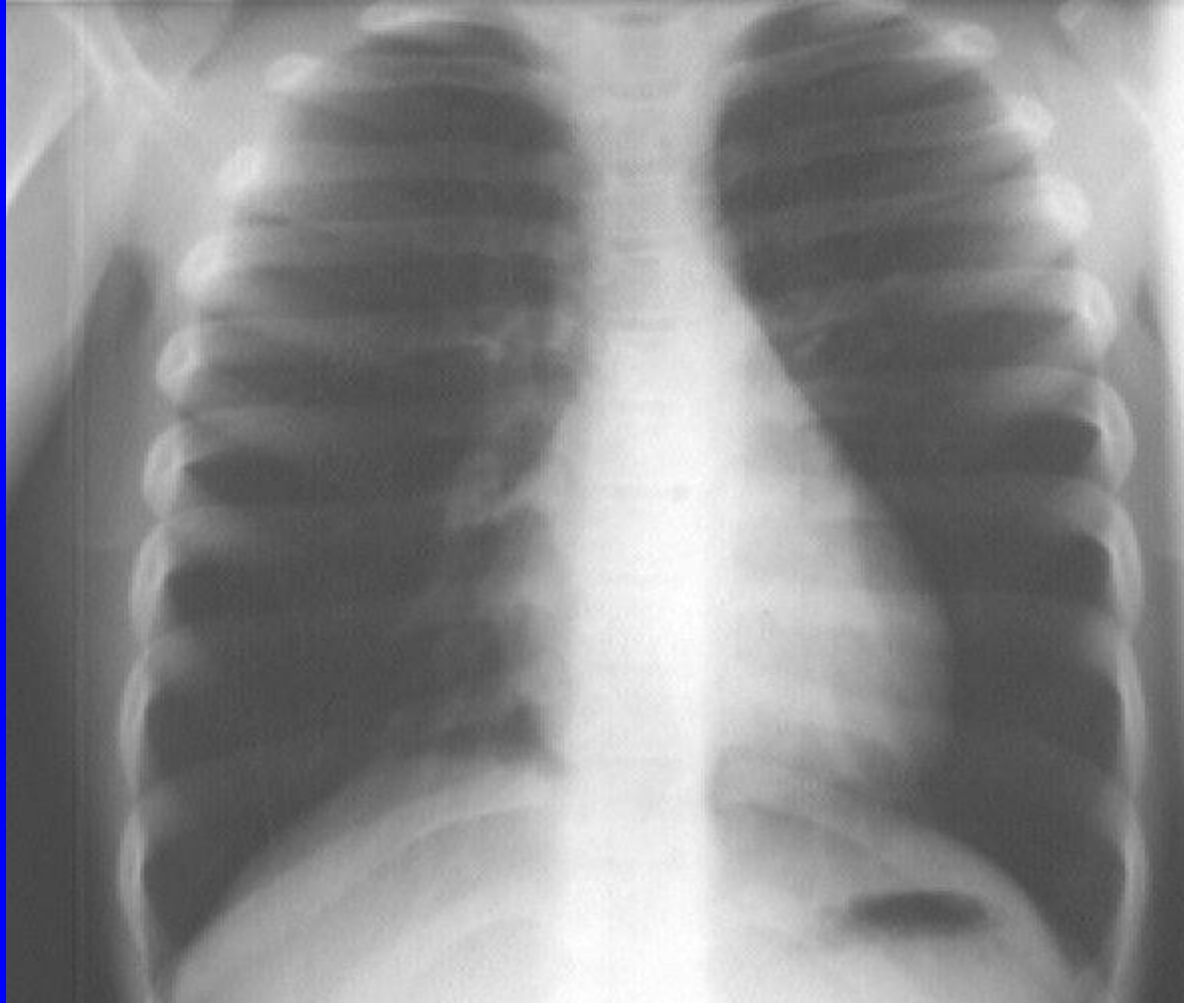
Diagnosi: Prick test o test allergologici cutanei



Diagnosi: Test sul sangue, RAST e IgE

- L'esame del **sangue** è principalmente volto alla ricerca, nel circolo sanguigno, di anticorpi agli allergeni specifici. Solitamente si effettua un test chiamato **RAST** (RadioAllergoSorbent Test, cioè test radioallergoassorbente) che cerca la quantità di IgE nel **sangue** in circolo (la presenza di **immunoglobuline E** è la conferma di una reazione allergica in atto). Altri test effettuati sul **sangue** cercano la quantità di **immunoglobuline** (elettroforesi sierica) e la quantità di eosinofili (un aumento di eosinofili è un altro indizio a favore di un'allergia in atto). A differenza dei test cutanei, i risultati dell'esame del **sangue** richiedono diversi giorni di lavorazione perché il campione di **sangue** deve essere inviato in un laboratorio specialistico per essere analizzato e i risultati inviati al medico che ha effettuato il prelievo.

Diagnosi: Radiografia del torace



Diagnosi: EGA

L'Emogasanalisi arteriosa nella fase acuta
dimostra

↓ PaO₂

→ CaO₂

↓ pH

Diagnosi

Occorre anche ricordare che l'asma deve sempre essere sospettata in presenza di alcuni segni e sintomi chiave, anche se solo sporadicamente riportati dal paziente

- Tosse insistente
- Sibili respiratori in assenza di infezione respiratoria in atto
- Sibili respiratori in presenza di infezione respiratoria in atto
- Dispnea
- Sibili respiratori o tosse che occorrono durante uno sforzo
- Tosse che compare periodicamente in alcune particolari situazioni (in presenza di animali, in alcune località, in ambienti specifici o nell'ambiente di lavoro) o dopo l'assunzione di farmaci
- Alcune forme di reflusso gastro-esofageo



Approccio progressivo alla terapia dell'asma nell'adulto



Farmaci alternativi per il controllo ed il sollievo dei sintomi possono essere considerati (vedi testo).

Terapia

L'identificazione, quando è possibile, delle cause che determinano l'inizio ed il mantenimento dell'asma rappresenta la premessa indispensabile per una corretta terapia. Quando si individuano gli agenti responsabili dei sintomi si può attuare la cosiddetta terapia specifica, che si basa sull'impiego di due metodi: l'eliminazione dell'esposizione agli allergeni responsabili e l'immunoterapia specifica. L'eliminazione dell'esposizione agli allergeni responsabili della sensibilizzazione è sicuramente il metodo migliore, purtroppo attuabile in pochi casi.

Terapia: Immunoterapia

L'immunoterapia specifica consiste nella somministrazione di estratti allergenici a dosi progressivamente crescenti ed è efficace in un piccolo numero di casi di asma allergico.

Terapia della crisi acuta

Il trattamento della crisi acuta di asma ha lo scopo di

- Ripristinare e mantenere la pervietà delle vie aeree
- Correggere l'ipossiemia
- Correggere le alterazioni metaboliche indotte

Terapia della crisi acuta

Il trattamento deve essere iniziato prima possibile mediante l'utilizzo di β -2 agonisti short acting (salbutamolo), corticosteroidi a breve durata d'azione (idrocortisone, prednisolone) e teofillinici (teofillina e derivati) per via sistemica

Terapia dell'asma cronico

L'infiammazione bronchiale è l'elemento caratteristico di tutte le forme di asma bronchiale e quindi l'obiettivo terapeutico primario dovrebbe essere il combatterla, ma ancora oggi molto spesso i pazienti sono trattati in modo inadeguato e in Italia, per esempio, sono usati più farmaci sintomatici che farmaci ad azione antinfiammatoria.

Terapia dell'asma cronico

- Corticosteroidi
- Simpaticomimetici
- Antileucotrieni
- Teofillinici
- Anticolinergici
- Cromoni
- Anticorpi anti Ig-E

Terapia dell'asma cronico: corticosteroidi

Sono i più potenti antiinfiammatori ed agiscono sia attraverso l'inibizione dei mediatori della flogosi, sia attraverso la modulazione della risposta immunitaria cellulo-mediata. Essi inibiscono il rilascio di citochine proinfiammatorie (TNF- α , IL-1 β , IL4, IL-5 ecc), l'attivazione degli eosinofili, la proliferazione del muscolo liscio bronchiale, bloccandone i mediatori (PDGF, ET-1, TGF ecc) e l'espressione di molecole di adesione (ICAM-1, VCAM-1). Essi inoltre riducono l'edema e la permeabilità vascolare

Terapia dell'asma cronico: simpaticomimetici

Agiscono sui recettori adrenergici β -2 e hanno azione rilassante sulla muscolatura liscia bronchiale, stimolano la clearance mucociliare e riducono la liberazione di mediatori chimici indotta da stimoli immunologici

Terapia dell'asma cronico: antileucotrieni

I leucotrieni sono tra i più potenti broncocostrittori e sono considerati anche mediatori proflogistici. I farmaci che si utilizzano sono antagonisti dei recettori e vengono somministrati in monodose giornaliera, risultando quindi molto maneggevoli nella terapia dell'asma, soprattutto nella prevenzione delle crisi

Terapia dell'asma cronico: teofillinici

La teofillina ed i suoi derivati hanno un'azione rilassante sulla muscolatura liscia bronchiale e vengono da molto tempo usati nella terapia dell'asma per la rapidità e l'intensità dell'effetto broncodilatatore. Attualmente vengono utilizzati meno nella fase di mantenimento

Terapia dell'asma cronico: anticolinergici

L'impiego degli anticolinergici (atropina e simili) è consigliato soprattutto nella fase intercritica dell'asma bronchiale. I più diffusi in commercio sono l'ipratropio e il tiotropio

Terapia dell'asma cronico: cromoni

I cromoni (sodiocromoglicato, nedocromil sodico ecc) sono in grado di ridurre la liberazione dei mediatori mastocitari e quindi sono utilizzati in particolar modo nella prevenzione della crisi asmatica

Terapia dell'asma cronico: Anticorpi anti Ig-E

- È disponibile un **anticorpo monoclonale ricombinante** (ex. omalizumab), che impedisce alle **IgE** di legarsi ai mastociti e ai basofili, le cellule responsabili della **risposta allergica**, bloccando in questo modo il rilascio di mediatori infiammatori (come l'istamina e altre molecole che causano la **broncocostrizione**) dopo l'esposizione all'allergene.
- Tale anticorpo può essere somministrato solo nei pazienti che presentano un asma allergica grave, anche eseguendo al contempo un'immunoterapia.