

agendo sui beta 2 recettori, ne stimolano la traslocazione all'interno del nucleo e favoriscono il *binding* con le sequenze responsive. Ne consegue che LABA e CSI si potenziano reciprocamente. L'effetto non genomico, o di membrana, dei CS riguarda specialmente i CSI ed è un effetto vasocostrittore esercitato a livello della muscolatura liscia dei vasi dell'albero respiratorio; esso dipende dalla capacità dei CSI di inibire il *re-uptake* della noradrenalina da parte delle terminazioni nervose simpatiche e di concentrarne l'azione sugli α -recettori. A differenza dell'effetto genomico, l'effetto non genomico si esplica nell'arco di alcuni minuti. Questo effetto è comune a tutti i CSI, ma maggiormente presente per la budesonide rispetto al fluticasone e al BDP.

RESISTENZA AI CORTICOSTEROIDI

Il meccanismo di resistenza ai CS è multifattoriale, e comprende fattori genetici e fattori acquisiti, tra cui il microbiota delle vie aeree. È stato dimostrato ad esempio che lo stress ossidativo riduce l'attività e l'espressione dell'istone deacetilasi 2 (HDAC2), attraverso l'attivazione della fosfoinositide 3 chinasi delta (PI3K δ), andando quindi a contrastare l'attività dei CS. Sono noti inoltre anche dei fattori di resistenza su base genetica. In una coorte di asmatici adulti è stato dimostrato che la resistenza ai CS dipendeva da alcuni polimorfismi del gene HSD3B1, codificante per la 3β -idrossisteroide deidrogenasi-1 (3β -HSD1), responsabile del catabolismo del DHEA (deidroepiandrosterone). Il genotipo restrittivo surrenale HSD3B1(1245) è associato alla resistenza al CS; ciò è dimostrato dal fatto che i livelli ematici di DHEA correlano con il FEV₁ (Zein J., *et al.* PNAS 2020;117:2187-2193)

UTILIZZO DEI CORTICOSTEROIDI NELL'ASMA

I CS rappresentano farmaci di imprescindibile importanza nell'asma, essendo in grado di agire su tutti gli elementi cellulari coinvolti nell'infiammazione di tipo 2. Inibiscono infatti la fosfolipasi A2 (PLA2), riducono l'espressione della ciclossigenasi 2 (COX 2), la produzione ed il rilascio di citochine proinfiammatorie da parte di macrofagi e linfociti. Agiscono poi sulle molecole di adesione ICAM 1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1*) e ELAM1 (*Endothelial leucocyte adhesion molecule-1*), inibiscono il rilascio IgE- dipendente di istamina e leucotrieni (LTC₄), favoriscono l'apoptosi degli eosinofili, riducono la densità mastocitaria e riducono la proliferazione dei fibroblasti. Tutte le linee guida internazionali mettono al centro del trattamento dell'asma acuto l'impiego del CS per via sistemica. È stato infatti ampiamente dimostrato che una singola dose di CS è in grado di ridurre i tassi di ospedalizzazione ed i tempi di degenza. In base all'emivita i CS si suddividono in steroidi a emivita breve, intermedia e lunga. La potenza antinfiammatoria corrisponde anche alla capacità di inibire l'asse ipotalamo- ipofisi-surrene. Molecole a lunga emivita, come il desametasone e il betametasone, hanno la capacità di inibire il surrene 50 volte maggiore rispetto all'idrocortisone; prednisolone, metilprednisolone, deflazacort e prednisone, steroidi ad emivita intermedia, con una media potenza di azione, ma anche una minore interferenza sul surrene, risultano i CS più indicati nell'attacco acuto di asma. Indipendentemente dalla molecola, l'azione dei CS si estrinseca nell'arco di ore, quindi essi vanno introdotti precocemente nel trattamento dell'attacco acuto dell'asma per ottimizzarne l'efficacia. È stato dimostrato che non vi sono sostanziali differenze tra la somministrazione di CS per via orale o parenterale. Tuttavia il metilprednisolone per via parenterale rappresenta il CS di riferimento per via iniettiva nell'asma grave, per via di una maggiore affinità per il tessuto polmonare. Nella scelta del CS vanno anche considerati gli effetti secondari. Il prednisolone ha un'attività immunosoppressiva 8 volte inferiore rispetto al metil-prednisolone e 3 volte inferiore rispetto al betametasone. Il deflazacort, un CS di sintesi ad emivita intermedia, è accreditato di una minore interferenza sul metabolismo osseo e di un minore effetto sulla secrezione di GH. Il rapporto di equipotenza tra deflazacort e prednisolone è di 1.5:1. Il dosaggio raccomandato per prednisone, prednisolone metilprednisolone e deflazacort è di 1-2 mg/Kg/die in 2-3 sottodosi (dose massima 80 mg) (Cutrera R., *et al.* Ital. J. Pediatr. 2017;43(1):31).

UTILIZZO DEI CS NEL WHEEZING PRESCOLARE

Ad oggi non esistono evidenze robuste circa l'efficacia dei CS nel wheezing prescolare. Tuttavia, una metanalisi del 2016 suggerisce che se ne può considerare l'utilizzo nei casi di maggiore gravità, nei *setting* ospedalieri e in pazienti con storia di wheezing ricorrente riacutizzato (Castro-Rodriguez J.A., *et al.* Pediatr. Pulmonol. 2016;51(8):868-76). La variabilità di risposta del wheezing prescolare ai CS risiede inoltre nel fatto che trattasi di un'entità eterogenea, che racchiude fenotipi diversi. Nella maggioranza dei bambini con wheezing prescolare prevale una infiammazione a livello delle vie aeree di tipo neutrofilo ed è noto che i CS non hanno la capacità di promuovere l'apoptosi dei neutrofili.

UTILIZZO DEI CS NEL CROUP

Per quanto riguarda l'impiego dei CS nel *croup*, è dimostrata l'efficacia della budesonide inalatoria a dosaggi elevati (2 mg in unica dose, eventualmente ripetuta) nel *croup* lieve-moderato, sovrapponibile a quella del desametasone. Il rationale risiede nell'effetto non genomico vasocostrittore ad alte dosi (c.d. effetto "bleaching"). Nelle forme severe comunque è preferibile l'utilizzo del desametasone per via sistemica, in associazione all'adrenalina. La co-somministrazione di CS per via orale e per via inalatoria non sembra aggiungere benefici.

UTILIZZO DEI CS NELLA BRONCHIOLITE

Tutte le LG concordano nel affermare che i CS non sono raccomandati nella bronchiolite, non riducendo il tasso di ospedalizzazione né la severità delle manifestazioni cliniche. Inoltre alcuni lavori dimostrano che i CS possono prolungare lo *shedding* virale e ostacolare la *clearance* del VRS (Dalziel S.L., *et al.* Lancet 2022;30;400:392-406).