

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## ASMA

Salbutamolo per via inalatoria:  
cosa indicano gli studi?

Asma indotto da esercizio fisico: stato dell'arte

Asma, è rimasto qualche dubbio da risolvere?

Quando la terapia dell'asma non "funziona"

Quando indaghiamo un paziente  
con IRR possiamo trovare sorprese

Infezioni respiratorie ricorrenti  
e ipogammaglobulinemia: un caso clinico

Impatto della pandemia COVID-19  
sull'incidenza dell'asma pediatrico

Linee Guida GINA 2024: cosa c'è di nuovo?

Diagnosi di asma: tra tradizione e innovazione

Ask the Expert - L'intervista  
alla Prof.ssa Silvia Carraro

Giornata Mondiale dell'Asma 2024:  
l'educazione come strumento di potere

Resoconto della XI edizione del Corso Teorico-  
Pratico di Spirometria in Età Pediatrica Livello Base  
(Esecutore Certificato) - Napoli, 8 giugno 2024

Le sfide nella gestione dell'asma tra scuola  
e famiglia



# INDICE

## Editoriale

Elisabetta Bignamini, Maria Elisa Di Cicco

3

## Articolo di Revisione

### Salbutamolo per via inalatoria: cosa indicano gli studi?

Stefania Bolognini, Luisa Del Giacco, Anna Lia Magnacavallo, Fabio Midulla, Maria Elisa Di Cicco, Ahmad Kantar

4

## Articolo di Aggiornamento

### Asma indotto da esercizio fisico: stato dell'arte

Paola Di Filippo, Marina Attanasi, Sabrina Di Pillo

10

## Dialogo tra la Volpe (Pediatria di libera scelta) e il Riccio (Pneumologo)

### Asma, è rimasto qualche dubbio da risolvere?

Angela Klain, Paolo Rosso, Giuseppe Marchese, Michele Ghezzi

14

### Quando la terapia dell'asma non "funziona"

Francesca Bizzoco, Valentina Tranchino, Fabio Cardinale

17

## Risposte alle domande del Volume 24 | Numero 93 | giugno 2024

### Quando indaghiamo un paziente con IRR possiamo trovare sorprese

Michele Ghezzi

19

### Infezioni respiratorie ricorrenti e ipogammaglobulinemia: un caso clinico

Valentina Tranchino

20

## Novità dalla Letteratura

### Impatto della pandemia COVID-19 sull'incidenza dell'asma pediatrico

Giulia Bertolucci

21

## Il mondo intorno a noi

### Linee Guida GINA 2024: cosa c'è di nuovo?

Paola Di Filippo

23

## Brevi Pillole

### Diagnosi di asma: tra tradizione e innovazione

Emanuela Di Palmo, Giulia Cammi, Valentina Fainardi

25

## Ask the Expert-L'intervista

### Ask the Expert - L'intervista alla Prof.ssa Silvia Carraro

Maria Elisa Di Cicco, Enrica Mancino, Marco Zaffanello

27

## Rubrica degli Junior Members

### Giornata Mondiale dell'Asma 2024: l'educazione come strumento di potere

Angela Klain, Giulia Bertolucci, Valentina Agnese Ferraro

29

## Bacheca della Pneumologia Pediatrica

### Resoconto della XI edizione del Corso Teorico-Pratico di Spirometria in Età Pediatrica Livello Base (Esecutore Certificato) - Napoli, 8 giugno 2024

Antonella Gambadauro, Beatrice Andrenacci, Simone Foti Randazzese

30

## Cosa dicono gli altri

### Le sfide nella gestione dell'asma tra scuola e famiglia

Valentina Tranchino, Marco Zaffanello

31

# Pneumologia Pediatrica

Volume 24, n. 94 - settembre 2024

## Editor in Chief

Elisabetta Bignamini (Torino)

## Editorial Board Coordinator

Maria Elisa Di Cicco (Pisa)

## Associate Editors

Ahmad Kantar (Ponte San Pietro)

Ugo Pradal (Rovereto)

## President

Stefania La Grutta (Palermo)

## Past-President

Fabio Midulla (Roma)

## Editorial Board

Giulia Bertolucci (Pisa)

Giulia Cammi (Torino)

Maria Giulia Conti (Roma)

Paolo Del Greco (Firenze)

Carlo De Pieri (Udine)

Paola Di Filippo (Chieti)

Emanuela Di Palmo (Bologna)

Valentina Fainardi (Parma)

Valentina Agnese Ferraro (Padova)

Antonella Frassanito (Roma)

Michele Ghezzi (Milano)

Angela Klain (Napoli)

Enrica Mancino (Roma)

Sara Manti (Messina)

Giuseppe Marchese (Darfo Boario Terme)

Federica Porcaro (Roma)

Paolo Rosso (Torino)

Laura Tenero (Verona)

Valentina Tranchino (Bari)

Alessandro Volpini (Ancona)

Marco Zaffanello (Verona)

## Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispaspa.it

www.gianninieditore.it

## Coordinamento Editoriale

Center Comunicazione e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

## Impaginazione e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2024 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di settembre 2024

Registrazione del Tribunale di Pisa  
n. 12 del 2002

## Informazioni per gli autori e norme per la preparazione degli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriale, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, rubriche, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi ad argomenti di **pneumologia pediatrica**.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista ed il loro contenuto deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini, soprattutto se coperte da Copyright, in forma scritta. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione delle eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator® o in .eps. Nelle foto di pazienti va oscurato il volto. La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo. Le dimensioni massime per le immagini sono in cm: 8x6; 8x11.5 in verticale; 16x11.5; 7x14.5 in orizzontale.

Il **testo** in lingua italiana deve essere digitato con un programma di video scrittura (per Mac OS X e Windows) e deve contenere:

- (1) nome, cognome ed affiliazione di ogni autore, evidenziando per ciascun di essi l'affiliazione in apice con numeri cardinali; è possibile indicare 2 primi autori (con il simbolo \* in apice) e 2 senior come ultimi autori (con il simbolo & in apice); email dell'autore di riferimento per la corrispondenza;
- (2) il titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese (se richiesto) in corsivo grassetto;
- (3) L'abstract (se richiesto) va scritto in italiano ed in inglese, (non deve superare le 500 battute – spazi inclusi – sia in italiano che in inglese); le parole chiave devono essere al massimo cinque, sia in italiano sia in inglese;
- (4) le tabelle e le figure, integrate da didascalie e legende, che vanno scritte in grassetto per la parte in italiano ed in corsivo grassetto per la parte in inglese, devono essere progressivamente numerate con numeri cardinali ed indicate nel testo.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). Per i lavori di revisione sistematica è indispensabile, dopo un'introduzione, descrivere i materiali ed i metodi, l'analisi statistica

utilizzata, i risultati e la discussione, con una conclusione finale.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali, identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono più di uno, va citato solo il primo seguito da "et al."

Ringraziamenti, indicazioni di *grant* o borse di studio, vanno citati al termine del manoscritto, prima della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità di misura devono conformarsi agli standard riportati in "Science" (1954; 120: 1078).

I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

Esempi di come citare la bibliografia:

### ARTICOLI E RIVISTE

1) Zonana J., et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J. Pediatr. 1989; 114: 392-395.

### LIBRI

2) Smith DW., *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

### CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmptic-Nemanic J., et al. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J., Dickinson JT., (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Eventuali citazioni di siti web vanno riportate nel testo tra parentesi.

### NORME EDITORIALI

**CON assegnazione codice DOI:**  
*Articoli di Revisione – Articolo di Aggiornamento* – max 15.500 battute (spazi inclusi); abstract, max 500 battute per ciascuna lingua; max 4 figure o tabelle; max 20 referenze bibliografiche.

*Rubrica La Volpe e il Riccio (ai Casi Clinici verrà assegnato il DOI)* – max 28.000 battute (spazi inclusi); abstract, max 500 battute per ciascuna lingua; max 4 figure o tabelle; max 20 referenze bibliografiche.

**SENZA assegnazione codice DOI:**  
*Novità dalla letteratura – Il mondo intorno a noi – Brevi pillole – Ask the Expert/Intervista* – max 5.500 battute (spazi inclusi); max 2 figure o tabelle; max 5 referenze bibliografiche da includere nel testo (Esempio: "Zimmermann P, et al. BMJ 2022;376:0143").

*Rubrica Junior Members – Bacheca della Pneumologia Pediatrica – Cosa dicono gli altri* – max 3.300 battute, spazi e bibliografia inclusi nel testo (Esempio: "Zimmermann P, et al. BMJ 2022;376:0143"), senza figure o tabelle.

### I LAVORI VANNO INVIATI A:

Redazione di Pneumologia Pediatrica

**e-mail**

redazionePP\_SIMRI@centercongressi.com

Il secondo numero di *Pneumologia Pediatrica* è interamente dedicato all'asma bronchiale, patologia ben nota per il suo ampio impatto sulla qualità di vita e per i risvolti assistenziali e sociali, in senso lato, che comporta.

Volendo sottolineare quali siano le motivazioni per cui sia opportuno, per i pediatri, continuare ad occuparsi di questa patologia, sicuramente si evidenzia la necessità clinico-assistenziale ed economica di agire sul “burden” che la stessa comporta, sia a livello individuale che sociale, studiandone i diversi determinanti generali, per esempio l'accesso alle cure e l'esposizione ad inquinanti, ed individuali, come l'aderenza alle terapie (in realtà caratteristica multifattoriale, non solo legata all'individuo), l'obesità, le comorbidità ed i fattori di rischio individuali (Romero-Tapia SJ, García-Marcos L. Global burden of pediatric asthma and rhinitis - what we have recently learned from epidemiology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2024 Jun 1;24(3):177-181)

La ricerca di base, epidemiologica e clinica in questo campo, anche in pediatria, è continuamente in progresso, e molti risultati sono già stati ottenuti nell'ambito diagnostico e terapeutico.

In questo fascicolo, ogni membro del Comitato Editoriale ed alcuni ospiti, hanno cercato di produrre contributi in linea con il quesito di fondo: “*quali sono gli aspetti dell'asma in età pediatrica, che un pediatra deve conoscere?*”.

Stefania Bolognini, Luisa Del Giacco Anna Lia Magnacavallo, Fabio Midulla, Maria Elisa Di Cicco, Ahmad Kantar offrono una accurata revisione sull'utilizzo del salbutamolo per via inalatoria, messo al centro della discussione clinica in alcune fasce di età, in Italia, a causa della nota AIFA del 27 Ottobre 2014, ed offrono un preciso confronto fra diverse Linee Guida internazionali. Ugo Pradal, con Carlo De Pieri e Paola Di Filippo, propongono, come argomento di aggiornamento, l'asma indotto da esercizio fisico, che vede come Autrici, Paola di Filippo stessa, Marina Attanasi e Sabrina Di Pillo, che affrontano la fisiopatologia, gli aspetti diagnostici e, argomento da non trascurare, le diagnosi differenziali. Angela Klain, Paolo Rosso, Giuseppe Marchese e Michele Ghezzi nel loro dialogo alla macchinetta del caffè questa volta si pongono una domanda, come Volpi (pediatri di famiglia) e Riccio (esperto della materia): “*Asma, è rimasto qualche dubbio da risolvere?*”. Leggete il dialogo e vi accorgete come ancora molti siano i dubbi... Le risposte vengono fornite in modo semplice, ma non trascurando spunti per l'approfondimento. Il caso clinico che segue questa rubrica, raccontato da Francesca Bizzoco, Valentina Tranchino, Fabio Cardinale, dal titolo “Quando la terapia dell'asma non funziona”, offre ulteriori spunti di riflessione e tenta di colmare ulteriori dubbi, che possono presentarsi “al letto del paziente”. Maria Elisa Di Cicco, Enrica Mancino, Marco Zaffanello, in “*Ask the expert*”, intervistano Silvia Carraro, professoressa presso l'Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica del Dipartimento Salute Donna e Bambino dell'Università di Padova, chiedendo di descrivere, principalmente, alcuni aspetti dell'asma grave, anche in relazione all'osservatorio SIMRI, per chiarire quesiti su alcuni aspetti strategici della gestione di questa particolare forma clinica, sia per i pediatri che per le famiglie.

Valentina Tranchino e Marco Zaffanello intervengono invece, nella rubrica da loro curata, su “il punto di vista delle Famiglie” sull'asma pediatrico, riportando le principali sfide che vanno affrontate nell'ambiente domestico.

Paola di Filippo, nella rubrica curata con Federica Porcaro e Paolo Del Greco, per “Il mondo intorno a noi”, ci aggiorna su alcuni aspetti delle ultime Linee Guida della *Global Initiative for Asthma* (GINA).

Giulia Bertolucci analizza l'impatto della Pandemia COVID sull'asma, analizzando recenti lavori della letteratura internazionale. La rubrica curata da Emanuela di Palmo, Giulia Cammi, Valentina Fainardi affronta il tema della diagnosi di asma, “tra tradizione ed innovazione”, riprendendo alcuni temi trattati anche da altri Autori in questo numero ed alcuni falsi miti, trasformandoli in brevi enunciati, analizzati con puntualità scientifica e riconducendoli alle categorie del “vero o falso”, per facilitarne la memorizzazione da parte del lettore.

Esistono molti eventi formativi, nell'ambito dell'asma bronchiale: SIMRI, da anni, si fa promotrice di corsi di formazione in spirometria, molto apprezzati dai discenti. Antonella Gambadauro, Beatrice Andrenacci, Simone Foti Randazzese ci aggiornano sulla XI edizione del Corso Teorico-Pratico di Spirometria in Età Pediatrica Livello Base (Esecutore Certificato), che si è tenuto a Napoli l'8 giugno 2024 e Angela Klain, Giulia Bertolucci, Valentina Agnese Ferraro sulla Giornata Mondiale dell'Asma 2024, celebrata il 7 maggio, cui SIMRI ha dato grande risalto con importanti iniziative a carattere nazionale.

Infine, informiamo che, dal mese di Settembre, per i soci SIMRI, nell'area riservata sarà disponibile anche una Miniserie con taglio pratico dedicata all'asma intitolata “Asma pediatrico: diagnosi, terapia, sfide e soluzioni”, composta da quattro articoli, che saranno pubblicati con il contributo non condizionato di Chiesi.

Vi auguriamo una buona lettura!

Elisabetta Bignamini

Maria Elisa Di Cicco

# Salbutamolo per via inalatoria: cosa indicano gli studi?

*Inhaled salbutamol: what literature says?*

Stefania Bolognini<sup>1</sup>, Luisa Del Giacco<sup>2</sup>, Anna Lia Magnacavallo<sup>2</sup>, Fabio Midulla<sup>3</sup>, Maria Elisa Di Cicco<sup>4</sup>, Ahmad Kantar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, istituti ospedalieri Bergamaschi, Bergamo

<sup>2</sup> Pediatria, Università San Raffaele, Milano

<sup>3</sup> Dipartimento Materno infantile e Scienze Urologiche, Policlinico Umberto I, Roma

<sup>4</sup> Ambulatorio di Pneumologia Pediatrica, UO Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

**Corrispondenza:** Stefania Bolognini **e-mail:** stefania\_bolognini@yahoo.com

**Riassunto:** Il salbutamolo è universalmente considerato la terapia di prima scelta per le riacutizzazioni asmatiche. Il dispositivo scelto per la terapia inalatoria con salbutamolo è fondamentale. Esistono differenze significative nel dosaggio e nella quantità di particelle respirabili emesse da diverse tipologie di dispositivi, da cui dipendono la deposizione polmonare e la frequenza di effetti avversi.

**Parole chiave:** Salbutamolo, effetti collaterali, distanziatore, nebulizzatore

**Summary:** Salbutamol is universally considered as the first-line therapy for asthma exacerbations. The choice of the device for inhaled salbutamol is critical. There are significant differences in the dosage and quantity of respirable particles emitted by different types of devices, which determine lung deposition and the frequency of adverse effects.

**Keywords:** Salbutamol, side effects, spacer, nebulizer

## INTRODUZIONE

Il salbutamolo, un broncodilatatore  $\beta_2$ -agonista a breve durata d'azione (SABA), è il farmaco di prima linea per il trattamento dell'attacco acuto di asma. Gli ultimi aggiornamenti delle linee guida internazionali, che questo articolo si propone di riportare, mirano a ottimizzare l'efficacia terapeutica e la sicurezza di questo farmaco, anche nei pazienti pediatrici.

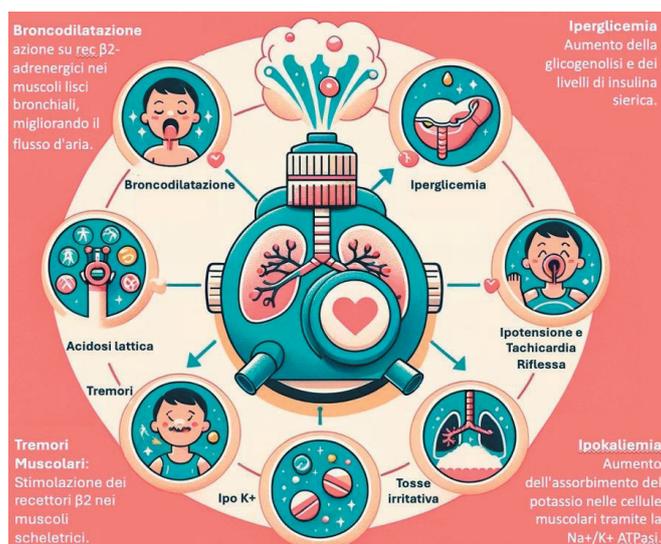
## MECCANISMO D'AZIONE, FARMACOCINETICA, FARMACODINAMICA

Il salbutamolo, a dosi terapeutiche, agisce direttamente sui  $\beta_2$ -recettori della muscolatura liscia bronchiale, aumentando la concentrazione intracellulare di 3,5-adenosina monofosfato ciclico, a cui segue una riduzione degli ioni calcio intracellulari, con conseguente rilassamento della muscolatura liscia lungo tutto l'albero respiratorio. La somministrazione per via inalatoria mediante pressurizzatore pre-dosato, con distanziatore (pMDI+S), o nebulizzatore è di prima scelta in quanto permette al farmaco di agire direttamente e rapidamente sulle cellule della muscolatura liscia bronchiale a differenza della somministrazione endovenosa o orale.

## EFFETTI COLLATERALI

L'azione diretta del salbutamolo sui recettori  $\beta_2$ -adrenergici spiega anche gli effetti collaterali più comuni, che sono tachicardia e tremori. La stimolazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici presenti nel miocardio e nei vasi sanguigni provoca vasodilatazione, riduzione della resistenza vascolare periferica e calo della pressione arteriosa diastolica e media, attivando un riflesso barocettivo compensatorio che provoca l'aumento della frequenza cardiaca. Questo effetto è dose-dipendente, può manifestarsi rapidamente (entro pochi minuti dall'assunzione) e durare diverse ore. Il tremore è causato, invece, dalla stimolazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici nei muscoli scheletrici delle estremità. Questo sintomo è transitorio e tende a ridursi con l'uso continuativo del farmaco o con l'aggiustamento della dose.

Il salbutamolo può causare anche iperglicemia, ipokaliemia ed acidosi lattica. L'iperglicemia è dovuta alla stimolazione della glicogenolisi a livello epatico, con conseguente aumento dei livelli sierici di insulina. L'effetto ipokaliemizzante spesso sfruttato in terapia intensiva per la correzione dell'iperkaliemia, è dovuto all'aumento dell'assorbimento del potassio nelle cellule muscolari tramite l'attivazione della  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi, e può predisporre i pazienti a crampi muscolari ed aritmie. L'acidosi lattica è dovuta alla stimolazione della glicolisi anaerobica nei muscoli scheletrici e nel fegato, specie con dosaggi di salbutamolo elevati. Questi effetti collaterali sono più frequenti nella somministrazione endovenosa, durante la quale è consigliabile un monitoraggio della frequenza cardiaca in continuo (**Tabella 1**).



**Fig. 1:** Infografica sugli effetti terapeutici ed avversi del salbutamolo

*Therapeutic and side effects of salbutamol*

*(immagine creata con programmi di scrittura e AI)*

<b>Tab. 1: Effetti collaterali del salbutamolo</b> <i>Side effects of salbutamol</i>				
Eventi avversi	Comuni ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	Non comuni ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	Rari ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )	Molto rari ( $< 1/10.000$ )
Disordini del sistema immunologico	-	Reazioni da ipersensibilità (angioedema, orticaria, ipotensione e collasso)	-	-
Disordini del metabolismo e della nutrizione	-	-	Ipokaliemia	-
Disordini del sistema nervoso	-	Cefalea	Iperattività, irrequietezza, vertigini	-
Disordini cardiaci	Palpitazioni	-	-	Ischemia miocardica, aritmie incluse fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistole
Disordini vascolari	Vasodilatazione periferica e tachicardia riflessa	-	-	-
Disordini respiratori, polmonari o del mediastino	-	-	Broncospasmo, tosse, irritazione del cavo orale o del faringe che possono essere prevenibili risciacquando il cavo orale dopo l'inhalazione	-
Disordini del sistema muscolo scheletrico, connettivo o dell'osso	Tremori	-	Crampi muscolari	-

Infine, l'uso di salbutamolo può causare irritazione delle vie aeree con broncospasmo paradossico, disturbi gastrointestinali e reazioni allergiche cutanee, come rash, orticaria e angioedema, che richiedono l'interruzione immediata del trattamento (2, 3).

## LINEE GUIDA A CONFRONTO

Nelle recenti linee guida GINA (Global Initiative for Asthma) del 2023 e non modificate nell'aggiornamento disponibile online da luglio 2024 al link <https://ginasthma.org/2024-report/>, il dosaggio del salbutamolo viene stabilito in base alla gravità della riacutizzazione, alla rapidità di risposta e all'età del paziente. Per i bambini tra 1 e 5 anni, si raccomanda l'utilizzo di pMDI+S con una dose di 2-6 puff, mentre per quelli tra 6 e 11 anni la dose consigliata è di 4-10 puff. In caso di nebulizzazione, la dose di salbutamolo è di 2.5 mg, diluita in 3 ml di soluzione salina, ripetuta ogni 20 minuti nella prima ora, se necessario. Se l'episodio si risolve dopo la terapia d'attacco, si deve proseguire con salbutamolo ogni 3-4 ore (max 6-10 puff ogni 2-4 ore, 10 mg nelle 24 ore se nebulizzato). In caso di risposta insufficiente al SABA nell'arco di 1-2 ore, è necessaria l'aggiunta di ipratropio bromuro per via inalatoria e di un corticosteroide per via sistemica entro la prima ora dall'esordio dei sintomi, come prednisolone per via orale (1-2 mg/kg, max 20 mg/die se <2 anni, 30 mg/die se 2-5 anni, 40 mg/die se >6 anni e adulti).

Le linee guida italiane della Società Italiana di Pediatria (SIP) del 2018 raccomandano, con l'utilizzo di pMDI+S, una dose di 2-4 puff in caso di attacchi da lievi a moderati, o di 4 puff per attacchi gravi; se nebulizzato, la dose varia da 2.5 a 5 mg con ossigeno come gas vettore. In caso di mancato miglioramento, è prevista la somministrazione endovenosa di salbutamolo in terapia intensiva.

Le linee guida britanniche, che includono le raccomandazioni del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), della British Thoracic Society (BTS) e del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), raccomandano la somministrazione di salbutamolo mediante pMDI+S (con mascherina se <3 anni) per attacchi da lievi a moderati (2-4 puff negli attacchi lievi, max 10 puff in base alla severità dell'attacco e regolandola in base alla risposta del paziente, con 30-60 secondi/5 atti respiratori tra ogni singolo puff, con efficacia terapeutica se regressione dei sintomi per 3-4 ore), oppure mediante nebulizzazione per attacchi severi, alla dose di 2.5-5 mg di salbutamolo nebulizzato in ossigeno. In caso di scarsa risposta iniziale, le somministrazioni successive dovrebbero avvenire in associazione con ipratropio bromuro (0.25 mg).

Secondo le linee guida australiane, la dose raccomandata, a seconda della gravità, è di 2-6 puff per i bambini di età compresa tra 1 e 5 anni, e di 4-12 puff per pazienti di età superiore a 6 anni, somministrata tramite pMDI+S. È possibile anche la somministrazione tramite nebulizzazione intermittente, alle dosi di 2.5 mg fino a 5 anni di età, e di 5 mg dopo i 6 anni. In caso di mancata risposta, si considera la nebulizzazione continua in ossigeno.

Le linee guida neozelandesi raccomandano una dose di 2-6 puff somministrata tramite pMDI+S per bambini di età compresa tra 4 e 11 anni. In caso di attacchi gravi, si possono somministrare 2.5 mg di salbutamolo tramite nebulizzatore.

<b>Tab. 1: Confronto dei dosaggi di salbutamolo indicati dalle Linee Guida in base alla gravità della riacutizzazione e all'età.</b>						
<i>Recommended doses of salbutamol in the management of acute asthma in children</i>						
Linee Guida	Asma lieve/moderato		Asma grave		Insufficienza respiratoria	
	0-5 anni	≥6 anni	0-5 anni	≥6 anni	0-5 anni	≥6 anni
<b>GINA 2024</b>	2 puff o 2,5 mg NEB	4-10 puff	2-6 puff o 2,5 mg NEB *	4-10 puff *	6 puff o 2,5 mg NEB §*	4-10 puff §*ç
<b>SIP</b>	2-4 puff		4-10 puff o 2,5-5 mg NEB §*		2,5 o 5 mg NEB §*ç in setting intensivistico	
<b>British Thoracic Society/NICE/SIGN</b>	1-10 puff (pMDI+S con maschera)		4-10 puff o 2,5-5 mg NEB *		2,5-5 mg NEB §*ç	
<b>Australian Asthma Handbook</b>	2-6 puff	4-12 puff	6 puff o 2,5 mg NEB §*	12puff o 5 mg NEB §*	2x2,5 mg NEB continua in O2 §*	2x5 mg NEB continua in O2 §*
	<b>4 – 11 anni</b>		<b>4 – 11 anni</b>		<b>4 – 11 anni</b>	
<b>Nuova Zelanda</b>	2-6 puff		6 puff o 2,5 mg NEB *§		2,5 mg NEB continua in O2 + idrocortisone ev 4 mg/kg §	

\* con prednisone 1-2 mg/kg (max 20 mg < 2 aa, 30 mg 2-5 aa)

§ con ipratropio bromuro 0.25 mg

ç considerare magnesio solfato

## SCelta DEL DOSAGGIO

Tutte le linee guida considerate suggeriscono un range di dosaggio di salbutamolo non calibrato sul peso del paziente e, eccetto quelle britanniche, prevedono la somministrazione della dose consigliata ogni 20 minuti nella prima ora, in base alla risposta. L'efficacia clinica, solitamente misurata come variazioni di FEV<sub>1</sub>, la dose utilizzata e l'assorbimento del salbutamolo sono variabili non strettamente correlate tra loro.

Newman et al. (9) hanno dimostrato che somministrando a pazienti con asma controllato la stessa dose di salbutamolo con pMDI+S e pMDI-S, è stata osservata una risposta clinica simile ma con un assorbimento differente tra i due gruppi, misurato mediante scintigrafia (rispettivamente del 23,1% e del 12,8%). In uno studio retrospettivo, McLaughlin et al. (10) hanno riscontrato cambiamenti simili nel FEV<sub>1</sub> (% predetto) somministrando a alcuni pazienti 2 puff di salbutamolo e ad altri 4 puff. Inoltre, Blake et al. (11), arruolando 81 pazienti con asma di età compresa tra 8 e 65 anni, hanno osservato che l'etnia era una covariante statisticamente significativa nella risposta al salbutamolo, con necessità di dosaggi superiori nei pazienti di etnia afroamericana, evidenziando inoltre che frequenza cardiaca e pressione arteriosa siano rimaste invariate rispetto al basale dopo dosi massime di salbutamolo.

Dalla letteratura emerge anche la comune pratica di somministrare dosi fisse secondo il peso per timore di eccessivi effetti sistemici con conseguente rischio di ridurre l'efficacia terapeutica nei più piccoli per sottodosaggio. Lo studio condotto da Bønnelykke (12), sugli effetti dell'esposizione a una dose fissa di salbutamolo inalato secondo uno specifico dispositivo (pMDI+S) in differenti gruppi di età, ha dimostrato che non si sono verificati effetti avversi e che il dosaggio, utilizzando tale dispositivo, dovrebbe essere adattato all'età o alle dimensioni corporee, e non calcolato in mcg/kg. Un altro studio significativo è quello condotto da Rotte (13), un trial clinico randomizzato su bambini di età 1-5 anni con diagnosi di crisi asmatica afferenti al servizio di emergenza/urgenza, che valuta l'influenza dell'età sulla concentrazione sierica di salbutamolo: concentrazioni maggiori sono state rilevate nei pazienti di età superiore a 2 anni rispetto al gruppo di età inferiore, con differenza statisticamente significativa ( $p = 0.05$ ), sebbene la dose scelta fosse peso-dipendente, senza differenze rispetto al dispositivo utilizzato (nebulizzazione o pMDI+S).

## SCelta DEL DEVICE

Una revisione sistematica Cochrane del 2013 ha confrontato l'efficacia dei distanziatori rispetto ai nebulizzatori per la somministrazione di SABA in 1.897 bambini e 729 adulti, in 39 studi condotti in comunità, dipartimenti di emergenza/urgenza e reparti di degenza. La revisione non ha rilevato differenze nei risultati (picco di flusso e volumi espiratori forzati) tra i due metodi di somministrazione, ma ha evidenziato che l'uso di pMDI+S nei bambini ha comportato una significativa riduzione del tempo di trattamento al pronto soccorso (33 minuti in meno; intervallo di confidenza al 95% [CI] da -43 a -24 minuti), meno effetti collaterali come tachicardia (differenza media -5% al basale; IC al 95% da -8% a -2%) e tremore (rischio relativo 0,64; IC al 95% 0,44-0,95), e una riduzione dei ricoveri ospedalieri in caso di respiro sibilante acuto da moderato a grave (odds ratio 0,42; 95% CI 0,24-0,72).

Confrontando l'escrezione urinaria tra due gruppi di pazienti ai quali era stata somministrata la stessa dose di salbutamolo mediante distanziatore nei primi e nebulizzazione nei secondi, Mazhar et al. hanno stimato la deposizione polmonare di salbutamolo, concludendo che non c'erano differenze significative nell'assorbimento sistemico, ma che questo era maggiore nella somministrazione per nebulizzazione (80%) rispetto al pMDI+S (44%). Ciò spiega la ridotta incidenza di effetti collaterali sistemici (in particolare tachicardia e tremori) riportati in letteratura con pMDI+S rispetto al nebulizzatore.

Numerose evidenze suggeriscono che, nel confronto tra pMDI+S e nebulizzatori, l'efficacia clinica è equivalente, mentre i costi aggiuntivi e gli inconvenienti della nebulizzazione rendono il pMDI+S preferibile. Tuttavia, i nebulizzatori sono ancora molto utilizzati nei pazienti pediatrici con asma acuto o respiro sibilante sia a domicilio che nei reparti pediatrici.

Nella scelta del dispositivo per la nebulizzazione tradizionale, fattori importanti che influenzano la dose totale erogata alle vie aeree di un paziente includono il riempimento del volume iniziale, l'efficienza con cui l'aerosol nebulizzato viene reso disponibile per l'inalazione del paziente, e la quantità di volume residuo rimasto nel nebulizzatore non somministrato, talvolta fino a 1,5 ml, una quantità considerevole rispetto al volume impiegato abitualmente (3-3,5 ml).

Un altro aspetto controverso della nebulizzazione è il rischio di trasmissione di infezioni mediante diffusione di droplets contaminate da secrezioni del paziente, facilitata dalla posizione del serbatoio al di

sotto del percorso del gas nei nebulizzatori a getto, mentre nei nebulizzatori jet il flusso di gas esterno aumenta la dispersione dell'aria espirata nell'ambiente. Recentemente, Tang et al. hanno utilizzato un vaccino antinfluenzale vivo attenuato come tracciante virale surrogato e hanno calcolato che gli aerosol si diffondono a una concentrazione decrescente con l'aumentare della distanza da un manichino che respira spontaneamente in una stanza di isolamento (con 12 cambi d'aria/ora), con evidente possibilità di accumulo in stanze con areazione minore.

Inoltre, come già sottolineato, la terapia inalatoria con pMDI+S richiede un tempo di somministrazione più breve, è più semplice da effettuare e presenta meno effetti collaterali sistemici. Non sorprende, quindi, che tra le raccomandazioni internazionali più note, anche GINA e BTS raccomandano l'uso di pMDI+S per la gestione del respiro sibilante acuto nei bambini, e i nebulizzatori non sono più raccomandati né considerati indispensabili per le riacutizzazioni lievi/moderate.

In uno studio di Breuer et al., i nebulizzatori sono stati sostituiti da pMDI+S e il loro utilizzo è stato monitorato dal medico supervisore. Dopo 2 anni, sono stati esaminati i risultati e l'analisi dei costi ha dimostrato una riduzione dei costi di circa il 63% dopo aver optato nel 92,5% dei casi per una terapia con pMDI+S durante tutta la degenza ospedaliera (pronto soccorso e reparto pediatrico).

## LA NOTA AIFA

Il 27 ottobre 2014 l'AIFA ha emesso una nota informativa riguardo l'utilizzo in età pediatrica di Broncovaleas® soluzione da nebulizzare, limitandone l'uso ai bambini sopra i 2 anni, a causa di reazioni avverse gravi, principalmente tremori e tachicardia, talvolta con ospedalizzazione, sebbene con risoluzione della sintomatologia dopo sospensione del trattamento. Secondo la nota, per i bambini dai 2 ai 12 anni, il dosaggio iniziale deve basarsi sul peso corporeo (da 0,1 a 0,15 mg/kg/dose), con successiva titolazione fino al raggiungimento della risposta clinica desiderata. La dose non deve mai eccedere i 2,5 mg nebulizzati per 3-4 volte al giorno. Alla luce della letteratura, queste raccomandazioni presentano dei punti deboli. In primo luogo, prevedono una scelta di dose dipendente dal peso corporeo, con il rischio di sotto dosaggio nei più piccoli e conseguente inefficacia terapeutica, come già esplicitato precedentemente. Inoltre, la dose raccomandata per la nebulizzazione (max 2,5 mg 3-4 volte al giorno) è insufficiente, specialmente se si considerano le Linee Guida Internazionali. Infine, le reazioni avverse segnalate da AIFA (tremore molto comune  $\geq 1/10$ ; tachicardia comune  $< 1/10$  e  $\geq 1/100$ ) compaiono negli studi clinici come effetti farmacologici, sono prevedibili in quanto direttamente legati alla dose e al meccanismo d'azione della molecola e caratterizzati da regressione spontanea. La nota imputa tali eventi a errori posologici, vie di somministrazione errate e scambio di molecola, fattori evitabili con una gestione consapevole del farmaco.

## TAKE HOME MESSAGE

- ✓ Palpitazioni e tachicardia sono effetti collaterali comuni nell'utilizzo di salbutamolo.
- ✓ La broncodilatazione indotta dal salbutamolo è altamente variabile tra i diversi pazienti, il dosaggio del salbutamolo deve essere definito in base all'età e non in base al peso. Le linee guida riconosciute propongono dosaggi differenti.
- ✓ La nebulizzazione di salbutamolo aumenta il rischio di effetti collaterali, è associata a un'ampia varietà di dosi di erogazione a seconda del tipo e del meccanismo di nebulizzazione e le indicazioni AIFA per la nebulizzazione del salbutamolo portano a sotto dosaggio.
- ✓ La nebulizzazione aumenta il rischio di dispersione degli agenti infettivi.
- ✓ Oltre ad essere più pratico e funzionale, l'utilizzo di inalatori pMDI+S presenta un impatto economico favorevole sui reparti di emergenza/urgenza e degenza ordinaria.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Andrzejowski P., et al. *Salbutamol in paediatrics: pharmacology, prescribing and controversies*. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2016; 101: 194-197
- (2) Cates C.J., et al. *Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 13;2013(9):CD000052.
- (3) Phillips P.J., et al. *Metabolic and cardiovascular side effects of the  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists salbutamol and rimiterol*. Br J Clin Pharmacol 1980;9:483-91.

- (4) Venkatesan P. *2023 GINA report for asthma*. Lancet Respir Med. 2023 Jul;11(7):589.
- (5) Indinnimeo L., et al. *Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics*. Ital J Pediatr 2018;44:46.
- (6) British Thoracic Society. (2021). *BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma*. Retrieved from.
- (7) National Asthma Council Australia. *Australian Asthma Hand-book*. 2017.
- (8) Asher I. et al. *Asthma and Respiratory Foundation NZ child and adolescent asthma guidelines: a quick reference guide*. N Z Med J. 2017 Dec 1;130(1466):10-33.
- (9) Newman S.P., et al. *Salbutamol aerosol delivery in man with the Rondo Spacer*. Acta Ther 1991;17:49-58.
- (10) McLaughlin A.V., et al. *Two vs four puffs of albuterol: does dose change bronchodilator response?* J Asthma Allergy. 2019 Jan 31;12:59-65.
- (11) Blake K., et al. *Population pharmacodynamic model of bronchodilator response to inhaled albuterol in children and adults with asthma*. Chest 2008 Nov;134(5):981-989
- (12) Bønnelykke K., et al. *Age dependent systemic exposure to inhaled salbutamol*. Br J Clin Pharmacol. 2007 Aug;64(2):241-4.
- (13) Rotta E.T., et al. *Plasma concentrations of salbutamol in the treatment of acute asthma in a pediatric emergency. Could age be a parameter of influence?* Eur J Clin Pharmacol. 2010 Jun;66(6):605-10.
- (14) Mazhar S.H., et al. *Relative lung deposition of salbutamol following inhalation from a spacer and a Sidestream jet nebulizer following an acute exacerbation*. Br J Clin Pharmacol 2007;65:334-7.
- (15) Bauchner H. *Evidence-based medicine: a new science or an epidemiologic fad?* Pediatrics 1999;103:1029-1031.
- (16) Tang J.W., et al. *Nebulisers as a potential source of airborne virus*. J Infect 2020;81:647-679.
- (17) Deerojanawong J., et al. *Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs. jet nebulizer in young children with wheezing*. Pediatr Pulmonol 2005;39:466-472
- (18) Breuer O., et al. *Implementation of a Policy Change: Replacement of Nebulizers by Spacers for the Treatment of Asthma in Children*. Isr Med Assoc J. 2015 Jul;17(7):421-424.
- (19) Seminara M., et al. *Salbutamolo nella riacutizzazione asmatica: domande frequenti*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica. 2019. 2:15-25.

# Asma indotto da esercizio fisico: stato dell'arte

*Exercise-induced asthma: state of the art*

**Paola Di Filippo, Marina Attanasi, Sabrina Di Pillo**

Centro Regionale di Broncopneumologia Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata di Chieti

**Corrispondenza:** Paola Di Filippo **e-mail:** difilippopaola@libero.it

**Riassunto:** La broncocostrizione in corso di esercizio fisico è una condizione molto frequente, e si definisce come asma indotta da esercizio fisico quando si presenta in un soggetto asmatico. I sintomi sono aspecifici e questa condizione viene spesso sovradiagnosticata. Lo scopo di questo articolo è passare in rassegna le attuali evidenze scientifiche in merito a questa condizione, con particolare riguardo alla diagnosi differenziale e all'iter diagnostico.

**Parole chiave:** broncocostrizione indotta da esercizio fisico, asma indotta da esercizio fisico, asma da sforzo

**Summary:** *Exercise-induced bronchoconstriction is common and is defined as exercise-induced asthma when occurring in asthmatics. Symptoms are nonspecific and this condition is often overdiagnosed. The aim of this manuscript is to review the current scientific evidence about this disorder, with particular attention to the differential diagnosis and the diagnostic work-up.*

**Keywords:** *exercise-induced bronchoconstriction, exercise-induced asthma, exertional asthma*

## INTRODUZIONE

L'asma indotta da esercizio fisico o *Exercise-Induced Asthma* (EIA) è una condizione per cui un soggetto asmatico presenta broncocostrizione in corso di attività sportiva. La broncocostrizione indotta da esercizio fisico o *Exercise-Induced Bronchoconstriction* (EIB) è un restringimento transitorio delle vie aeree conseguente all'attività fisica [1]. Ad ogni modo, EIA e EIB non devono essere considerati sinonimi, in quanto la definizione e la gestione terapeutica sono differenti. Se è vero che i bambini asmatici presentano EIB nel 40-90% dei casi (soprattutto bambini con asma grave e/o non controllato), non tutti i bambini con EIB sono asmatici. Pertanto, l'EIA presuppone una condizione di cronicità caratterizzata da iperattività bronchiale e infiammazione cronica, per cui l'attività sportiva rappresenta un trigger. Peraltro, il 30% dei bambini che presentano EIB in assenza di asma svilupperà asma in età adulta [2].

Inoltre, la gestione terapeutica prevede solo la somministrazione di un beta-2-agonista a breve durata d'azione (SABA) prima dell'esercizio in caso di EIB, mentre l'EIA necessita spesso di uno steroide inalatorio per contrastare l'infiammazione bronchiale. In entrambi i casi, la sintomatologia non è caratteristica e comprende dispnea, tosse, respiro corto, respiro sibilante e dolore toracico [1]. Il picco si verifica 5-15 minuti dopo un esercizio muscolare costante durato almeno 6-8 minuti e si risolve spontaneamente entro circa 1 ora [3].

## FISIOPATOLOGIA

Lo sviluppo di EIB è sostenuto da un'infiammazione cellulare e neurogena, nonché da un danno cellulare, che innescano una serie di eventi che portano alla broncocostrizione [2].

Talvolta lo sforzo fisico è l'unico elemento in grado di scatenare la crisi d'asma, ma spesso coesistono fattori ambientali scatenanti, quali allergeni o sostanze irritanti, come il cloro per i nuotatori, l'inquinamento per i corridori o i ciclisti, l'aria fredda e secca per i pattinatori sul ghiaccio o i giocatori di hockey, così come in caso di esposizione a profumi, detergenti, vernici, nuove attrezzature nelle palestre [2].

L'ipotesi osmotica sostiene che l'attività fisica aumenta la ventilazione e l'inalazione di aria fredda e secca, provoca inoltre la respirazione orale, il raffreddamento e la disidratazione della mucosa delle vie aeree. Quest'ultima provoca un aumento dell'osmolarità, che innesca un afflusso di eosinofili e mastociti con il rilascio dei relativi mediatori infiammatori tra cui prostaglandine, leucotrieni e istamina, che causano la contrazione della muscolatura liscia e l'alterazione della permeabilità vascolare [2]. Inoltre, lo stimolo osmotico, così come le prostaglandine, attivano direttamente i nervi sensoriali, influenzando il tono delle vie aeree [1].

Il raffreddamento stesso delle vie aeree innesca l'attivazione dei recettori colinergici, portando ad un aumento del tono della muscolatura liscia e alla produzione di secrezioni. La fine dell'attività fisica con il rapido ripristino del volume sanguigno porta inoltre a ingorgo vascolare ed edema, con conseguente

danno epiteliale e EIB. Il processo di riparazione del danno può contribuire all'iperemia e allo sviluppo di iperreattività delle vie aeree in soggetti sani [2].

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

### Ostruzione laringea indotta dall'esercizio fisico o *exercise-induced laryngeal obstruction* (EILO)

Inizialmente nominata disfunzione delle corde vocali, più recentemente si è compreso che l'ostruzione può verificarsi a più livelli della laringe [4]. La causa dello stridore durante l'attività fisica è l'inappropriata e transitoria adduzione delle strutture della laringe [5]. EILO è relativamente comune negli adolescenti soprattutto di sesso femminile, con una prevalenza di circa il 7% e una proporzione ancora più elevata nei giovani atleti. È solitamente caratterizzata da dispnea durante l'inspirazione, talvolta associata a stridore, che compare 1-5 minuti dopo l'inizio dell'attività fisica, più precocemente rispetto alla EIB. Nei pazienti etichettati come EIA che non rispondono ai broncodilatatori, con sintomi che insorgono e cessano improvvisamente e con test di provocazione bronchiale negativi, il test da sforzo cardiopolmonare (TSCP) può essere utile per evidenziare i sintomi di EILO e dimostrare l'assenza di EIB. Nei pazienti con sintomi gravi o debilitanti, la laringoscopia continua durante l'esercizio permette di valutare il grado ed il livello dell'ostruzione. Questo esame consente anche un intervento di biofeedback, in quanto la visualizzazione diretta della laringe consente ai pazienti di comprendere il problema e migliorarlo con la fisioterapia specialistica e/o logopedia [4].

### Disturbi del pattern respiratorio (DPR)

I DPR spesso si verificano in pazienti con una malattia respiratoria sottostante (come l'asma), ma avvengono in assenza di EIB. Il più frequente è la sindrome da iperventilazione. Essi sono caratterizzati da dispnea da sforzo o a riposo in assenza di suoni respiratori udibili.

La sensazione di mancanza di respiro è generalmente causata dalla iperventilazione e dall'alcalosi respiratoria associata, oppure da movimenti asincroni della parete toracica, come la respirazione toracica dominante [4].

La diagnosi richiede una valutazione multidisciplinare, compreso un approccio psicofisiologico [1]. Il TSCP fornisce misurazioni oggettive e rileva i modelli respiratori anormali; inoltre, se combinato con la spirometria basale e da sforzo, può dimostrare l'assenza di EIB. Ciò può essere utile anche quando il paziente e/o la famiglia siano riluttanti ad accettare che il paziente non soffra di asma [4].

L'esame può essere inoltre eseguito in presenza di un fisioterapista, per consentire anche un intervento terapeutico attraverso la riqualificazione della respirazione [4].

### Deformità e restrizioni della parete toracica

Per far fronte alle crescenti richieste metaboliche durante l'esercizio fisico, la ventilazione aumenta incrementando il volume corrente oppure la frequenza respiratoria. Qualsiasi condizione che interessi la gabbia toracica può ridurre il volume corrente e causare una limitazione ventilatoria all'esercizio fisico. Le condizioni più frequenti sono le deformità del petto e la scoliosi. Ad esempio, nei soggetti con pectus excavatum, sia la disfunzione del movimento della parete toracica sia l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo destro con una limitata funzione cardiaca possono provocare i sintomi durante lo sforzo [4].

### Patologie cardiovascolari

In età pediatrica, patologie cardiovascolari come la tachicardia sopraventricolare, la cardiomiopatia, le cardiopatie congenite cianogene e non cianogene possono esordire con sintomi durante l'esercizio fisico, quali dispnea, dolore toracico, sincope e palpitazioni. In tal caso i sintomi sono imputabili a una ridotta gittata cardiaca e/o ipossiemia [4].

Il TSCP è essenziale per identificare forme di dispnea dovute a patologie cardiovascolari. Esso fornisce informazioni dettagliate sulla risposta cardiovascolare all'esercizio fisico, rappresentando un'indagine sicura e utile in termini prognostici, soprattutto se eseguito in serie; può ad esempio porre l'indicazione al trapianto cardiaco [1,4].

### Anafilassi indotta dall'esercizio (*Exercise-Induced Anaphylaxis*, EIA<sub>n</sub>)

È una condizione rara in cui l'anafilassi si verifica dopo l'attività fisica. I segni e i sintomi possono includere prurito, orticaria, vampate, dispnea, respiro sibilante e manifestazioni cliniche gastrointestinali, comprese nausea e diarrea. Se l'attività intensa viene continuata, i pazienti possono sviluppare segni e

sintomi più gravi, come angioedema, edema laringeo, ipotensione e collasso cardiovascolare [2].

**Tabella 1:** Principali differenze delle patologie causa di sintomi che compaiono durante l'attività fisica. *Main differences of diseases causing symptoms on exertion.* **EIB:** Exercise-Induced Bronchocostriction; **EIA:** Exercise-Induced Asthma; **EILO:** exercise-induced laryngeal obstruction; **DPR:** deformità parete toracica; **EIA<sub>n</sub>:** Exercise-Induced Anaphylaxis; **SABA:** broncodilatatori a breve durata d'azione; **CSI:** corticosteroidi inalatori.

	<b>EIB/EIA</b>	<b>EILO</b>	<b>DPR</b>	<b>Deformità torace</b>	<b>Patologie cardiovascolari</b>	<b>EIA<sub>n</sub></b>
<b>Fisiopatologia</b>	Ipotesi osmotica	Adduzione inappropriata della laringe	Iperventilazione, movimenti asincroni del torace	Riduzione del volume corrente e limitazione ventilatoria	Ridotta gittata cardiaca e/o ipossiemia	Aumentata permeabilità intestinale
<b>Sintomi</b>	Dispnea, tosse, respiro corto, respiro sibilante, dolore toracico 5-15 minuti dopo un esercizio muscolare	Dispnea durante l'inspirazione 1-5 minuti dopo l'inizio dell'attività	Dispnea da sforzo o a riposo	Dispnea	Dispnea, dolore toracico	Dispnea, respiro sibilante
<b>Sintomi associati</b>		Stridore			Sincope, palpitazioni	Prurito, orticaria, nausea, diarrea, angioedema, edema laringeo, ipotensione e collasso cardiovascolare
<b>Terapia</b>	SABA ± CSI	Fisioterapia e logopedia	Fisioterapia	Correzione della patologia sottostante	Correzione della patologia sottostante	Adrenalina

## DIAGNOSI

L'approccio diagnostico inizia con un'accurata anamnesi, prestando attenzione alle tempistiche rispetto all'inizio dell'attività fisica e alle caratteristiche dei sintomi riferiti. Una percentuale significativa di bambini con sintomi respiratori durante l'attività fisica viene etichettata erroneamente come asmatica in quanto la diagnosi viene effettuata sulla base dei sintomi riportati, non tenendo conto che la dispnea è un sintomo soggettivo e non correla bene con l'EIB nei bambini [4]. La EIB viene pertanto spesso sovra diagnosticata rispetto a condizioni con simile incidenza quali l'EILO. Dunque, le linee guida prevedono l'utilizzo di test oggettivi per la diagnosi di EIB [5].

La spirometria dopo il test da sforzo è considerata il gold standard [1]. L'intensità dell'esercizio deve essere tale da aumentare la frequenza cardiaca fino all'85% della frequenza cardiaca massimale (220 - età del paziente). Questa intensità dovrebbe essere sostenuta per almeno 4-5 minuti nei bambini. Per ridurre il rischio di falsi negativi, si deve usare uno stringinaso e l'aria ispirata deve essere secca, con un contenuto di acqua <10 mgH<sub>2</sub>O/L. Questo valore si ottiene quando la temperatura dell'aria ispirata è di 23°C o meno e la sua umidità relativa è ≤50% [6]. Secondo le linee guida dell'*American Thoracic Society (ATS)* e dell'*European Respiratory Society (ERS)*, il FEV<sub>1</sub> viene rilevato prima dell'esercizio fisico e 5, 10, 15 e 30 minuti dopo. Una differenza tra il valore FEV<sub>1</sub> basale e il valore FEV<sub>1</sub> più basso registrato entro 30 minuti dopo l'esercizio maggiore del 10% è diagnostica di EIB [1]. Oltre la variazione di FEV<sub>1</sub> è molto importante osservare la presentazione dei sintomi, se questi sono più evidenti in inspirazione o espirazione, se raggiungono il picco durante o dopo la ventilazione massima, e il tempo necessario alla loro risoluzione. Inoltre, dovrebbero essere descritti i sintomi associati, i suoni respiratori e la reazione del paziente [5].

Il test con metacolina, l'iperventilazione volontaria eucapnica, il test con mannitolo, il test con solu-

zione salina ipertonica sono tutti test alternativi, anche se ad oggi il loro ruolo è ancora dibattuto [1]. Recentemente, uno studio olandese ha suggerito che lo studio dell'attività elettrica del diaframma tramite elettromiografia di superficie possa essere impiegato come strumento diagnostico alternativo. Le ampiezze di picco dell'EMG misurate al diaframma erano significativamente aumentate nei bambini con EIB rispetto ai bambini senza EIB, suggerendo l'esecuzione di questo test non invasivo e indipendente dallo stress quando la spirometria dopo esercizio fisico non è fattibile [1].

Il TSCP è importante soprattutto per la diagnosi differenziale con altri disturbi alla base dei sintomi durante l'esercizio fisico [5] ed è essenziale quando gli altri test risultino normali e non si è identificata la causa dei sintomi respiratori [4].

La broncoscopia o l'*imaging* potrebbero rivelare condizioni come tracheobroncomalacia, eccessivo collasso dinamico delle vie aeree o malformazioni vascolari congenite, che compromettono le vie aeree centrali e producono sintomi che vengono aggravati dall'esercizio intenso [5].

## TRATTAMENTO

Nei pazienti affetti da EIB, l'ATS raccomanda l'uso di un SABA 5-20 minuti prima dell'esercizio fisico. La terapia farmacologica della EIA prevede gli stessi obiettivi dell'asma: ridurre l'infiammazione delle vie aeree e prevenire la broncocostrizione, utilizzando CSI regolarmente. I CSI possono essere usati sia in monoterapia che in combinazione con beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA). La combinazione CSI+LABA è utilizzata sia al bisogno che per la terapia di mantenimento [7]. Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni o un agente stabilizzante dei mastociti prima dell'esercizio sono alternative ai CSI. Infine, gli antistaminici e gli steroidi nasali sono raccomandati in aggiunta in pazienti allergici selezionati. Considerando che il 20-40% dei bambini con rinite presenta EIB, il trattamento dell'allergia è importante per garantire la respirazione per via nasale e pertanto l'inspirazione di aria riscaldata, umidificata e filtrata rispetto alla via orale.

Nonostante l'esercizio fisico rappresenti un trigger, è molto importante che questi bambini continuino a praticare attività sportiva, perché questa nel lungo termine migliora la funzionalità polmonare. A tal fine, è importante raggiungere il controllo farmacologico dell'asma ed adottare le opportune precauzioni, quali evitare i fattori scatenanti ed eseguire un riscaldamento prima dell'esercizio fisico [1].

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Klain A, et al. Exercise-Induced Bronchoconstriction in Children. *Front Med* 2021; 8: 814976
- (2) Klain A, et al. Exercise-induced bronchoconstriction, allergy and sports in children. *Ital J Pediatr* 2024; 50: 47
- (3) Klimenko O, et al. Effect of exercise-induced bronchoconstriction on the configuration of the maximal expiratory flow-volume curve in adults with asthma. *Physiol Rep* 2023; 11: e15614
- (4) Goddardand T, et al. The role of cardiopulmonary exercise testing in evaluating children with exercise-induced dyspnoea. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:24-32
- (5) Vollsæter M, et al. Exercise Related Respiratory Problems in the Young-Is It Exercise-Induced Bronchoconstriction or Laryngeal Obstruction? *Front Pediatr* 2022; 9:800073
- (6) Anderson SD, et al. A proposal to account for the stimulus, the mechanism, and the mediators released in exercise-induced bronchoconstriction. *Front Allergy* 2023;4:1004170
- (7) Ora J et al. Exercise-Induced Asthma: Managing Respiratory Issues in Athletes. *J Funct Morphol Kinesiol* 2024; 9: 15

## Asma, è rimasto qualche dubbio da risolvere?

Angela Klain<sup>1</sup>, Paolo Rosso<sup>2</sup>, Giuseppe Marchese<sup>3</sup>, Michele Ghezzi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento della donna, del bambino e di chirurgia generale e specialistica, Università degli Studi della Campania 'Luigi Vanvitelli', Napoli

<sup>2</sup>Pediatra di Libera Scelta, ASL TO4, Chivasso (TO)

<sup>3</sup>Pediatra di Famiglia, ASST della Valcamonica (BG)

<sup>4</sup>Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano

**Corrispondenza:** Angela Klain **e-mail:** klainangela95@gmail.com

### V. Da che età è possibile eseguire la spirometria per poter confermare la diagnosi di asma?

R. La maggior parte dei bambini di età pari o inferiore a 5 anni può avere difficoltà ad eseguire manovre espiratorie forzate riproducibili, pertanto la spirometria può avere un ruolo meno determinante nella diagnosi di asma a questa età.

Tuttavia è sempre opportuno effettuare un tentativo in quanto, se guidati da un tecnico esperto e con incentivi visivi, molti bambini sono in grado di eseguire una spirometria riproducibile anche prima dei 6 anni. L'utilizzo di strumenti come gli incentivatori ha permesso di incrementare le percentuali di riuscita dell'esame nei bambini.

- Arets HG, et al. *Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry?* Eur Respir J. 2001; 18:655–660.
- Aurora P, et al. *Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease.* Am J Respir Crit. Care Med. 2004; 169:1152–1159.
- Kampschmidt JC, et al. *Feasibility of spirometry testing in preschool children.* Pediatr Pulmonol. 2016 Mar;51(3):258-66. doi: 10.1002/ppul.23303. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26336077.

### V. Nel sospetto di asma è sufficiente la spirometria semplice?

R. In un paziente con una clinica suggestiva per asma, in caso di esame spirometrico normale bisogna considerare l'esecuzione di una prova spirometrica dopo broncodilatazione. L'incremento significativo del FEV1 (volume espirato forzato nel 1° secondo) del 12% e/o di almeno 200 ml in valore assoluto, risulterà diagnostico. In ogni caso va considerata anche l'opportunità di ripetere l'indagine ad esempio alla persistenza dei sintomi.

- 2024 GINA Main Report. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf). [Ultimo accesso 2 settembre 2024]

### V. Se un bambino con episodi di asma ricorrenti ha sempre esami spirometrici nella norma, come procedere?

R. In caso di quadro clinico suggestivo per asma, con indagini spirometriche sempre nella norma e test di broncoreversibilità non significativi si possono considerare, qualora l'età del paziente lo consenta, test di provocazione diretti, ad esempio il test alla metacolina, o indiretti, come il test da sforzo.

Un'altra possibile opzione è quella di valutare la risposta a un trial terapeutico con corticosteroidi inalatori.

- Gaillard EA, et al. *European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years.* Eur Respir J. 2021 Nov 4;58(5):2004173. doi: 10.1183/13993003.04173-2020. PMID: 33863747.
- Coates AL, et al. *ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests.* Eur Respir J. 2017 May 1;49(5):1601526. doi: 10.1183/13993003.01526-2016. PMID: 28461290.

### V. Quanto spesso deve ripetere l'esame spirometrico un paziente asmatico?

R. Le linee guida GINA raccomandano la valutazione della funzionalità polmonare tra gli accertamenti necessari per la diagnosi di asma e prima di impostare eventuali trattamenti.

È utile rivalutare a breve termine la funzione polmonare, dopo 3-6 mesi, dopo aver impostato o modificato il trattamento. Infatti, a differenza degli adulti, per i quali è raccomandato un controllo almeno ogni 1-2 anni, nei bambini la funzionalità polmonare dovrebbe essere valutata più frequentemente.

Vanno inoltre sottolineati in particolare due criteri per valutare quando ripetere l'esame spirometrico: l'andamento e la gravità dei sintomi asmatici, per poter rivalutare la terapia farmacologica e l'età del paziente alla luce del dato strumentale.

In caso di attacco acuto grave (che abbia richiesto accesso in Pronto Soccorso e/o ricovero ospedaliero e sia stato trattato con steroidi sistemici) è necessario ripetere la spirometria dopo 4 settimane anche in caso di buona risposta alle terapie in acuto e il successivo buon controllo dei sintomi. L'esame spirometrico sarà utile a supportare la rivalutazione dello schema terapeutico. In caso di persistenza di una spirometria patologica si dovrà considerare una ripetizione dell'esame più frequente, ad esempio ogni 3-4 mesi, per personalizzare l'approccio terapeutico.

Un altro criterio da tenere in considerazione è l'età del paziente. Sappiamo che i pazienti in età adolescenziale possono sottostimare i sintomi, con conseguente inefficacia del monitoraggio clinico, e spesso presentano una scarsa compliance verso la terapia farmacologica. Per questi motivi sono più a rischio di attacchi asmatici gravi ("near fatal asthma") ed eventi fatali: la spirometria ripetuta almeno ogni 6 mesi fornisce dati oggettivi utile per supportare il monitoraggio di questi pazienti.

Merita una considerazione anche il ruolo della spirometria in alcune categorie di soggetti asmatici particolarmente a rischio dal punto di vista della funzione polmonare: pazienti nati pretermine, obesi o soggetti con familiarità per BPCO. Queste categorie sono a rischio di una più precoce compromissione della funzionalità respiratoria e quindi il regolare monitoraggio della funzione polmonare con l'esame spirometrico è assolutamente raccomandato.

- Pijnenburg MW, et al. *Monitoring asthma in children*. Eur Respir J. 2015 Apr;45(4):906-25. doi: 10.1183/09031936.00088814. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25745042.
- GINA Main Report. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf). [Ultimo accesso 2 settembre 2024]

## **V. Il monitoraggio del Picco di Flusso Espiratorio si può sostituire al monitoraggio tramite spirometria?**

R. Sebbene il picco di flusso espiratorio (PEF) non possa sostituire l'esame spirometrico nella diagnosi di asma, può invece avere un ruolo il suo monitoraggio per obiettivare l'indagine anamnestica dei sintomi. Una volta effettuata la diagnosi di asma, il monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF) può essere utilizzato nel breve termine per valutare la risposta al trattamento, sebbene non abbia dimostrato un beneficio in diversi trial nella gestione del paziente asmatico.

In alcuni studi clinici è stato invece utilizzato il monitoraggio spirometrico domiciliare che richiede un attento addestramento dei pazienti alla tecnica spirometrica. Tale monitoraggio non si deve però sostituire alla valutazione clinica di follow up.

- Fonseca AC, et al. *Peak expiratory flow monitoring in asthmatic children*. J Pediatr (Rio J). 2006 Nov-Dec;82(6):465-9. doi: 10.2223/JPED.1566. PMID: 17171206.
- Pijnenburg MW, et al. *Monitoring asthma in children*. Eur Respir J. 2015 Apr;45(4):906-25. doi: 10.1183/09031936.00088814. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25745042.
- van der Kamp MR, et al. *eHealth Technologies for Monitoring Pediatric Asthma at Home: Scoping Review*. J Med Internet Res. 2023 Jul 21;25:e45896. doi: 10.2196/45896. PMID: 37477966; PMCID: PMC10403763.

## **V. Quando è necessario inviare un paziente asmatico a un centro di terzo livello?**

R. Un paziente asmatico dovrebbe essere inviato a un centro di terzo livello quando la gestione della sua condizione richiede interventi avanzati e specializzati, ad esempio se il paziente ha un asma severo non controllato che richiede fenotipizzazione e potrebbe essere candidabile a una terapia mirata personalizzata come i farmaci biologici. Inoltre, può essere utile anche valutare in un centro di terzo livello un paziente asmatico con multiple co-morbidità.

- 2024 GINA Main Report. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf). [Ultimo accesso 2 settembre 2024]

## **V. Cosa fare quando un paziente non risponde al trattamento previsto per l'asma?**

R. Quando un paziente non risponde al trattamento previsto per l'asma, è essenziale verificare l'aderenza al trattamento, educare il paziente e la famiglia a riconoscere ed evitare i fattori trigger, ottimizzare la terapia secondo le linee guida, e considerare l'invio a un centro specialistico se necessario. È essenziale riconsiderare la diagnosi di asma, valutando possibili diagnosi differenziali o comorbidità che potrebbero spiegare la mancata risposta al trattamento (ad esempio broncopneumopatie infettive

croniche, reflusso gastroesofageo, bronchiectasie, inalazione da corpo estraneo, displasia broncopulmonare, discinesie ciliari, disfunzione delle corde vocali, cardiopatie e archi vascolari anomali).

- Ullmann N, et al. *Asthma: Differential Diagnosis and Comorbidities*. Front Pediatr. 2018;6:276. Published 2018 Oct 3. doi:10.3389/fped.2018.00276

#### **V. È utile rivedere la tecnica inalatoria con cui il paziente esegue la terapia?**

R. Sì, è utile rivedere la tecnica inalatoria del paziente durante la visita di controllo per assicurarsi che stia utilizzando correttamente gli inalatori, migliorando così l'efficacia del trattamento dell'asma. In caso di inadeguatezza della tecnica utilizzata, è importante dimostrare al paziente l'esecuzione corretta attraverso l'uso di un modello o la visualizzazione di video educativi.

- Guida all'utilizzo dei Distanziatori nelle terapie inalatorie come l'asma <https://www.simri.it/guida-allutilizzo-dei-distanziatori-nelle-terapie-inalatorie-come-lasma/> [Ultimo accesso 2 settembre 2024]
- R.H. Moore, et al. *The use of inhaler devices in children*. In: *UpToDate Literature review: Jan 2022, Post TW (Ed)*, UpToDate, Waltham, MA.

#### **V. Perché è importante utilizzare il distanziatore per la terapia inalatoria?**

R. È importante utilizzare il distanziatore durante la terapia perché questo permette una migliore penetrazione del farmaco nelle vie aeree periferiche, migliorando l'efficacia del farmaco e riducendo gli effetti collaterali locali come irritazioni alla gola legati alla deposizione delle particelle nelle vie aeree superiori. *Guida all'utilizzo dei Distanziatori nelle terapie inalatorie come l'asma* <https://www.simri.it/guida-allutilizzo-dei-distanziatori-nelle-terapie-inalatorie-come-lasma/> [Ultimo accesso 2 settembre 2024]

- R.H. Moore, et al. *The use of inhaler devices in children*. In: *UpToDate Literature review: Jan 2022, Post TW (Ed)*, UpToDate, Waltham, MA.

#### **V. Ci sono altri esami strumentali utili per valutare l'asma in un bambino?**

R. Sì, ad esempio la misurazione della frazione esalata dell'ossido nitrico (FeNO) bronchiale fornisce indicazioni sulla presenza di un'inflammatione eosinofila bronchiale, tipica dell'asma in età pediatrica, e sull'aderenza alla terapia. Questo test non sostituisce la spirometria, considerata il gold standard diagnostico, ma può integrarla fornendo informazioni aggiuntive per la gestione dei pazienti asmatici. Il riscontro di FeNO  $\geq 25 - 35$  ppb supporta la diagnosi di asma nei bambini in età scolare. Inoltre, una possibilità per documentare la variabilità della limitazione del flusso aereo espiratorio è sottoporre il paziente a un test di provocazione bronchiale per valutare l'iperreattività delle vie aeree. Tuttavia, questo test ha una sensibilità limitata e non è fortemente raccomandato in età pediatrica.

- *Diagnosi di asma in età pediatrica: a che punto siamo?* [https://old.simri.it/Simri/simri.it/304\\_Doi53ac.pdf?idFile=2720](https://old.simri.it/Simri/simri.it/304_Doi53ac.pdf?idFile=2720) DOI: 10.32092/1112 [Ultimo accesso 2 settembre 2024]
- Gaillard E.A., et al. *European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years*. *Eur. Respir. J.* 2021;58:2004173
- *2024 GINA Main Report*. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf). [Ultimo accesso 2 settembre 2024]

## Quando la terapia dell'asma non “funziona”

*What happens if asthma treatment doesn't work*

**Francesca Bizzoco, Valentina Tranchino, Fabio Cardinale**

UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Pneumo-Allergologico, AOU Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII”, Bari

**Corrispondenza:** Valentina Tranchino **e-mail:** valentina.tranchino@libero.it

**Riassunto:** G., 14 anni, affetto da tosse stizzosa persistente prevalentemente diurna. Le prove di funzionalità respiratoria risultavano negative; riferito scarso controllo dei sintomi anche con terapia secondo GINA STEP 4. Un'angio TC torace e una broncoscopia risultavano nella norma. Una rinofibrolaringoscopia documentava un quadro di tenso-adduzione delle corde vocali. Considerati i sintomi e l'esito degli esami strumentali, si concludeva per VCD (vocal cord dysfunction), con successivo miglioramento dopo approccio multidisciplinare.

**Summary:** G., 14 years old, suffering from a persistent, mainly diurnal, wheezing cough. Respiratory function tests were negative but he reported poor symptom control even with therapy according to GINA STEP 4. A chest CT with contrast and bronchoscopy were normal. A rhinofibrolaryngoscopy documented vocal cord tenso-adduction. Given the symptoms and the outcome of instrumental examinations, VCD (vocal cord dysfunction) was diagnosed with subsequent clinical improvement after multidisciplinary approach.

Illustriamo il caso di G., 14 anni, condotto alla nostra osservazione per tosse persistente dall'età di circa 12 anni, ad impronta tendenzialmente stizzosa, talora abbaiente, a cadenza pressoché quotidiana (circa 20-25 giorni al mese), quasi esclusivamente durante le ore diurne.

In anamnesi riferita familiarità atopica di I grado (madre affetta da asma atopico). Riferita inoltre anamnesi personale di rinite allergica moderata intermittente con sensibilizzazione agli skin prick test per graminacee, cipresso ed olivo; era stata prescritta pertanto immunoterapia specifica sublinguale per graminacee con parziale beneficio clinico. Riferito inoltre percorso psicologico presso i Servizi di NPI territoriali per disturbo d'ansia.

Per la comparsa di episodi ricorrenti di tosse accessionale associata a difficoltà respiratoria e respiro sibilante era stata eseguita presso un Servizio di Pneumologia dell'adulto una spirometria basale, risultata nella norma, con test di broncodilatazione negativo, nonché un test di provocazione bronchiale alla metacolina, risultato anch'esso negativo; successivamente è stata prescritta terapia di fondo con fluticasone (500 mcg/die).

G. riferiva inoltre una scarsa tolleranza a sforzi fisici di lieve-moderata entità (es. esercizio fisico durante le ore scolastiche), con insorgenza di tosse stizzosa ingravescente, tali da comportare la sospensione dell'attività. In considerazione dello scarso controllo della sintomatologia tussigena, veniva eseguito step up terapeutico con LABA/CSI e, dopo circa un mese, dato il mancato miglioramento, veniva integrata la terapia di fondo con anti-leucotrieni.

Nonostante il nuovo schema terapeutico, il paziente continuava a presentare riacutizzazioni respiratorie caratterizzate da tosse con respiro sibilante udibile e dispnea, con frequenza di circa 1-2 episodi al mese. Venivano, dunque, eseguiti esami ematochimici comprensivi di dosaggio degli eosinofili e delle IgE totali, che risultavano nella norma.

Il paziente veniva nuovamente sottoposto ad esame spirometrico con test di broncodilatazione che veniva però interrotto per insorgenza di sensazione soggettiva di oppressione toracica e riferita difficoltà respiratoria. Veniva quindi effettuato un ulteriore step up terapeutico, con aggiunta di tiotropio.

Dopo circa un mese, per l'insorgere di un nuovo episodio caratterizzato da tosse a timbro “barky” associata a disfonia, della durata di circa due settimane, veniva effettuata terapia steroidea orale, con parziale miglioramento dei sintomi.

Al fine di un opportuno inquadramento del caso G. veniva ricoverato presso la nostra UO di Pediatria ad indirizzo pneumologico. Alla valutazione clinica, il paziente appariva in buone condizioni generali; eccesso ponderale (BMI > 97°pC). Nel corso dell'esecuzione degli esami di funzionalità respiratoria (spirometria, pletismografia, DLCO). G. presentava in più occasioni episodi di dispnea con stridore in- ed espiratorio, tale da impedire il completamento degli stessi. Veniva quindi somministrato salbutamolo con remissione dei sintomi. Nei giorni successivi, per la persistenza di dispnea soggettiva non correlata a evidenze patologiche cliniche e strumentali, nel sospetto di una comorbidità da disturbo respiratorio funzionale veniva somministrato questionario di Nijmegen, risultato nei limiti.

Al fine di escludere anomalie anatomiche, veniva eseguita anche un'angio-TC torace risultata nella norma e il paziente veniva inoltre sottoposto ad una broncoscopia risultata anch'essa nella norma.

La valutazione ORL con rinofibrolaringoscopia in veglia, effettuata successivamente ad un episodio di stridore, documentava, invece, un quadro di tenso-adduzione delle corde vocali.

Considerati i sintomi esclusivamente diurni, scarsamente responsivi a terapia secondo GINA STEP 4, l'insorgenza di fame d'aria solo in circostanze di stress (quale l'esecuzione degli esami diagnostici) e la negatività degli esami strumentali, si propendeva ad attribuire tale sintomatologia ad un quadro di VCD (vocal cord dysfunction). Pertanto si provvedeva ad avviare uno step down della terapia dell'asma, con presa in carico multidisciplinare pneumologica, logopedica, foniATRica e psicologica.

La VCD, anche nota come moto paradossale delle corde vocali (oggi nota anche come EILO - Exercise-induced laryngeal obstruction), rappresenta un disordine funzionale transitorio della motilità delle corde vocali vere caratterizzato da spasmo con conseguente tenso-adduzione paradossale delle stesse in inspirio. Dal punto di vista fisiopatologico, si determina una ostruzione laringea funzionale con ostacolo al flusso aereo. Ad oggi non ne è stata chiarita in maniera definitiva l'eziologia, verosimilmente multifattoriale ed ascrivibile alla sinergia di fattori organici e non (anatomici, neuropsichiatrici). Uno dei trigger più noti è rappresentato dallo sforzo fisico, accompagnato da reflusso gastroesofageo, esposizione a fumo di seconda mano, agenti chimici inalanti, inquinanti atmosferici. In termini epidemiologici, la VCD interessa principalmente pazienti di sesso femminile in età pre-adolescenziale (rapporto F:M 2:1, con età media di circa 14 anni). Dal punto di vista clinico, tale condizione si caratterizza per episodi di difficoltà respiratoria improvvisa, talora con tirage, stridore inspiratorio e disfonia, mai associati a desaturazione, solitamente autolimitantisi nell'arco di pochi minuti. Tali episodi sono tipicamente diurni e occorrono in veglia. Manifestazioni meno frequenti sono rappresentate da raucedine, sensazione soggettiva di oppressione toracica e di "soffocamento". L'impiego di broncodilatatori e cortisonici inalatori e sistemici non dovrebbe determinare modifiche del quadro clinico; tuttavia potrebbe sortire miglioramenti variabili a causa di un effetto placebo. Gli attacchi possono essere drammatici a tal punto da condurre il paziente in pronto soccorso. Si tratta di una condizione benigna, scevra da complicanze organiche e nella maggioranza dei casi circoscritta nel tempo, che si giova di una presa in carico multidisciplinare, nell'ambito della quale il momento terapeutico primario è dato dall'avvio di un percorso psicoterapeutico finalizzato ad una miglior gestione dei triggers emotivi, ancor meglio se embricato ad un trattamento logopedico e foniATRico. In caso di fallimento di dette terapie, nei pazienti di età superiore ai 2 anni è possibile considerare come strategia off-label l'iniezione di tossina botulinica nei muscoli tiro-arienoidei. È opportuno porre la VCD in diagnosi differenziale con l'asma, potendone tuttavia rappresentare una comorbidità, con parziale risposta clinica alla terapia con SABA e CSI. Fondamentale è una puntuale raccolta anamnestica, comprensiva anche di esclusione mirata di storia di inalazione misconosciuta di corpo estraneo. Gold standard è l'esame laringoscopico a fibre ottiche che consente la valutazione dinamica delle corde vocali, con visualizzazione dell'adduzione inspiratoria paradossale dei due terzi anteriori delle corde vocali (figura "a diamante"), apprezzabile in inspirazione ma anche nelle fasi precoci dell'espiazione. Le prove di funzionalità respiratoria (spirometria con test di broncodilatazione, pletismografia, DLCO), il FeNO e l'nNO, nonché i test di provocazione bronchiale (test da sforzo con cicloergometro o tapis roulant) possono non evidenziare reperti patologici. Talora, il pattern spirometrico può risultare suggestivo di ostruzione extratoracica variabile con plateau inspiratorio riproducibile. Il test di broncodilatazione con 400 mcg di salbutamolo non documenta alcuna reversibilità (oppure una parziale reversibilità in caso di compresenza asma/VCD).

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Wenzel M. *Gasping for a Diagnosis: Pediatric Vocal Cord Dysfunction*. J Pediatr Health Care. 2019 Jan;33(1):5-13.
- (2) Halvorsen T, et al. *Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement*. Eur Respir J. 2017 Sep 9;50(3).
- (3) George S, et al. *Vocal Cord Dysfunction: Analysis of 27 Cases and Updated Review of Pathophysiology & Management*. Int Arch Otorhinolaryngol. 2019 Apr;23(2):125-130.
- (4) Fretzayas A, et al. *Differentiating vocal cord dysfunction from asthma*. J Asthma Allergy. 2017 Oct 12;10:277-283
- (5) Purkey MR. *A unique presentation and etiology of neonatal paradoxical vocal fold motion*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019 Oct;125:199-200.

## RISPOSTA ALLE DOMANDE DEL VOLUME 24 | NUMERO 93 | GIUGNO 2024

### Quando indaghiamo un paziente con IRR possiamo trovare sorprese

**Michele Ghezzi**

Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano

**E-mail:** michele.ghezzi@asst-fbf-sacco.it

#### DOMANDA:

#### QUALI SONO LE CAUSE PIÙ FREQUENTI DI BRONCHIOLITE OBLITERANTE?

- a) Infezione respiratoria severa, tipicamente da Adenovirus
- b) Trapianto polmonare
- c) Trapianto di midollo osseo
- d) **Tutte le risposte sono corrette**

Si ritiene che la Bronchiolite Obliterante (BO) sia causata da un insulto iniziale delle vie aeree inferiori. Possiamo identificare tre categorie eziologiche distinte di BO.

Il grave danno al tratto respiratorio inferiore può essere causato da un agente patogeno, come l'adenovirus (il più frequente e tipico agente eziologico), l'influenza, il morbillo, il virus respiratorio sinciziale e anche la polmonite da micoplasma (PIBO).

La seconda categoria eziologica comprende pazienti sottoposti a trapianto di polmone, cuore (LT-BO) o midollo osseo (HSCT-BO).

Sono poi riportati casi, meno frequenti, di BO causata da gas tossici, aspirazione cronica, e alcuni farmaci che rappresentano la terza categoria eziologica della BO.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) Jerkic SP et al. *Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Diagnostic Workup and Therapeutic Options: A Workshop Report*. *Can Respir J*. 2020 Jan 30;2020:5852827. doi: 10.1155/2020/5852827. PMID: 32076469; PMCID: PMC7013295.

# Infezioni respiratorie ricorrenti e ipogammaglobulinemia: un caso clinico

---

**Valentina Tranchino**

UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Pneumo-Allergologico, AOU Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari

**E-mail:** valentina.tranchino@libero.it

---

## **DOMANDA:**

### **QUANDO SOTTOPORRE UN PAZIENTE AD UNO SCREENING IMMUNOLOGICO DI PRIMO LIVELLO?**

- a) *Dopo la terza infezione delle alte vie respiratorie*
- b) **Deve essere sempre considerato in pazienti che presentano infezioni ricorrenti in numero superiore all'atteso per età, seppure di lieve o moderata entità.**
- c) *Non è necessario se le infezioni sono di lieve entità.*

L'esecuzione di test di laboratorio di screening rappresenta l'approccio critico necessario per valutare la funzione immunitaria in un paziente con storia di infezioni ricorrenti in numero superiore all'atteso per età, in caso di infezioni severe, in presenza di germi inusuali o opportunisti, in caso di infezioni protratte o scarsamente rispondenti a terapia antibiotica mirata. È necessario inoltre sottoporre a screening i pazienti con familiarità per immunodeficienze primitive o malattie polmonari ereditarie. I test di primo livello sono considerati i seguenti: emocromo con formula (conteggio di neutrofilo e linfociti), dosaggio delle immunoglobuline, seguiti eventualmente dal dosaggio delle sottoclassi IgG, dosaggio di anticorpi specifici in risposta a principali vaccini, isoemoagglutinine, linfocitogramma.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) *Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee.* Journal of Clinical Immunology 2022; 42:1473–1507
- (2) Oliveira JB et al. *Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies.* J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb; 125(2 Suppl 2): S297–S305.
- (3) Brand PL et al. *Evaluating the child with recurrent lower respiratory tract infections.* Paediatr Respir Rev 2012 Sep;13(3): 135-8.

# Impatto della pandemia COVID-19 sull'incidenza dell'asma pediatrico

**Giulia Bertolucci**

Ambulatorio di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, UO di Pediatria - Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**E-mail:** giuliabertolucci91@gmail.com

Numerosi studi longitudinali hanno dimostrato l'associazione tra le malattie acute nell'infanzia dovute a infezioni da rhinovirus o virus respiratorio sinciziale (RSV) e la successiva progressione verso l'asma nell'infanzia e nell'adolescenza. La pandemia di COVID-19, causata dal virus SARS-CoV-2, ha avuto un impatto significativo sulla salute pubblica a livello globale. È ormai ben noto come la sindrome respiratoria acuta grave da SARS-CoV-2 possa causare un'infiammazione polmonare e sintomi respiratori prolungati, ma uno degli aspetti meno noti della pandemia riguarda l'influenza di questa infezione sull'incidenza dell'asma pediatrico. Tale aspetto è stato recentemente esaminato nel lavoro di Senter J P et al. (Senter JP, Aisenberg LK, Dudley JW, et al. COVID-19 and Asthma Onset in Children. *Pediatrics*. 2024;153(5):e2023064615) che hanno realizzato uno studio retrospettivo confrontando il rischio di nuova diagnosi di asma tra i bambini risultati positivi (l'11,5%) rispetto a quelli negativi al SARS-CoV-2, corretto per caratteristiche demografiche, variabili socioeconomiche e comorbidità atopiche. Le analisi corrette per le variabili non hanno mostrato un effetto significativo della positività al SARS-CoV-2 sul rischio di nuova diagnosi di asma (HR: 0,96;  $p = 0,79$ ). Tuttavia, in questo studio sono stati confermati alcuni fattori di rischio noti per l'asma pediatrico, tra cui l'etnia nera, le allergie alimentari, la rinite allergica e, per i bambini sotto i 5 anni di età, anche la nascita pretermine e l'indice di massa corporea. Altri studi epidemiologici si sono concentrati sulle diagnosi di asma pre e post pandemia e alcuni di questi hanno dimostrato un'incidenza simile di diagnosi tra i periodi pre e post pandemici (Zhang L, Wang X, Huang Y, et al. Pediatric Asthma Situation in Chengdu, China, During the COVID-19 Pandemic: An Observational Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:829-838). È da notare come, probabilmente per la limitazione delle attività all'aperto, la minore esposizione agli allergeni, all'aria fredda e agli inquinanti atmosferici, oltre alla diminuzione delle infezioni favorite dagli assembramenti, si sia verificato un calo significativo del numero di casi di asma nel febbraio 2020. Questo dato è attribuibile anche ad altri fattori, come la paura di recarsi in ospedale e la riduzione delle visite mediche di routine, che potrebbero aver portato a una sotto-diagnosi dell'asma in alcuni contesti. Nei mesi successivi del 2020, però il numero delle nuove diagnosi è risultato stabile rispetto agli anni 2017-2019 (**Figura 1**). Per quanto riguarda le riacutizzazioni di asma, invece, le misure preventive adottate per ridurre la diffusione di SARS-Cov-2, come l'uso di mascherine, il distanziamento sociale e l'igiene delle mani, hanno ridotto l'esposizione anche agli altri virus respiratori che spesso scatenano le esacerbazioni dell'asma.



**Fig. 1:** Zhang L, Wang X, Huang Y, et al. Pediatric Asthma Situation in Chengdu, China, During the COVID-19 Pandemic: An Observational Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:829-838.

Shah et al. (Shah SA, Quint JK, Sheikh A. Impact of COVID-19 pandemic on asthma exacerbations: Retrospective cohort study of over 500,000 patients in a national English primary care database. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;19:100428.) hanno condotto uno studio retrospettivo utilizzando un ampio database nazionale inglese di cure primarie, che includeva dati su oltre 500.000 pazienti con diagnosi di asma. Lo studio ha confrontato l'incidenza delle esacerbazioni dell'asma (definite come episodi che ri-

chiedevano una prescrizione di corticosteroidi orali o una visita in ospedale) durante la pandemia con i periodi precedenti, tenendo conto di vari fattori confondenti come età, sesso, comorbidità e uso di farmaci per l'asma. I risultati dello studio hanno mostrato, in effetti, una significativa riduzione delle esacerbazioni dell'asma durante la pandemia rispetto agli anni precedenti e ciò può essere legato a diversi aspetti: migliore aderenza ai farmaci per l'asma per evitare visite mediche non necessarie, ridotta esposizione ai trigger ambientali a causa delle misure di lockdown di distanziamento sociale, cambiamenti nel comportamento sociale (con uso diffuso di mascherine e di igienizzazione delle mani) e riduzione dello stress, noto fattore scatenante le esacerbazioni asmatiche.

In sintesi, l'infezione da SARS-CoV-2 non sembra influenzare lo sviluppo di asma in età pediatrica mentre la pandemia da COVID-19 ha portato a una serie di cambiamenti che hanno avuto effetti positivi sulla gestione e sul controllo della malattia. Le misure preventive adottate non hanno solo contenuto la diffusione del virus, ma hanno anche ridotto l'esposizione a fattori scatenanti dell'asma, dimostrando l'importanza di continuare a integrare tali pratiche nella gestione futura dell'asma nei bambini.

## Linee Guida GINA 2024: cosa c'è di nuovo?

**Paola Di Filippo**

Centro Regionale di Broncopneumologia Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata di Chieti

**E-mail:** difilippopaola@libero.it

Anche quest'anno, la *Global Initiative for Asthma* (GINA) ha pubblicato l'update sulla strategia globale per la prevenzione e la gestione dell'asma, basato sulle ultime evidenze scientifiche.

Le maggiori novità riguardano la diagnosi. Il picco di flusso espiratorio (PEF), sebbene meno affidabile, torna ad essere considerato ove non vi sia accesso alla spirometria, in quanto la sua valutazione permette una diagnosi più accurata rispetto alla sola valutazione dei sintomi. La diagnosi di asma prevede tuttora la simultanea presenza di sintomi suggestivi e limitazione al flusso aereo, ma quest'ultima è stata meglio definita nell'attuale documento. La limitazione al flusso aereo è stata definita dalla presenza di uno o più tra:

- Positività del test di broncodilatazione:  $FEV_1 \geq 12\%$  o  $PEF \geq 15\%$
- Variabilità  $> 13\%$  alla doppia misurazione quotidiana del PEF nell'arco di 2 settimane
- Miglioramento della funzionalità polmonare dopo 4 settimane di terapia ( $FEV_1$  aumentato del 12% o PEF del 15% rispetto al basale)
- Positività del test di iperreattività bronchiale: caduta del  $FEV_1$  almeno del 12% o del PEF almeno del 15% dopo test di iperreattività standardizzati, ricordando che la caduta del  $FEV_1$  può risultare anche da una inalazione incompleta (esempio in caso di ostruzione della laringe o sforzo inefficace); pertanto deve essere accompagnata da una caduta del rapporto  $FEV_1/FVC$
- Variazione del  $FEV_1 \geq 12\%$  o del  $PEF \geq 15\%$  tra le visite

Inoltre, la commissione tecnica ha ribadito che non adotterà la recente raccomandazione della *European Respiratory Society* e dell'*American Thoracic Society* di considerare positivo il test di broncodilatazione se il  $FEV_1$  aumenta del 10% e non del 12% o di 200 ml, fintanto che questa non sia esaminata in ulteriori popolazioni di studio o per *outcome* diversi dalla sopravvivenza.

In merito alla terapia, innanzitutto è stata conservata la terminologia adottata nel 2023, con il mantenimento del termine *anti-inflammatory reliever* (AIR) in riferimento all'associazione corticosteroide inalatorio (CSI)-formoterolo e CSI-  $\beta$ -2 agonisti a breve durata d'azione (SABA), e distinguendo la terapia al bisogno CSI-formoterolo (AIR *only*) negli step 1-2 dalla *maintenance and reliever therapy* (MART) con la combinazione CSI-formoterolo negli step 3-5. Inoltre, questo *update* ribadisce che tutti i pazienti con asma, indipendentemente dalla gravità, non dovrebbero mai ricevere una monoterapia con SABA.

Alcuni cambiamenti riguardano invece la terapia iniziale in adulti ed adolescenti sia nella *track 1* che nella *2*. Nella *track 1*, visto che dal 2021 bassi dosi di CSI-formoterolo al bisogno sono la prima scelta negli *step 1* e *2*, questi sono stati riassunti nello *step 1-2*. Quando iniziare direttamente dallo *step 3*, passando a CSI-formoterolo come terapia di mantenimento e non solo al bisogno è una scelta che ad oggi non prevede precise indicazioni. Tuttavia, la presenza di sintomi quotidiani, il tabagismo, una scarsa funzionalità respiratoria, una recente o pregressa esacerbazione grave, la ridotta percezione della broncoostruzione, una iperreattività bronchiale grave o l'esposizione a pollini stagionali sono i fattori clinici che guidano solitamente questa scelta. Per quanto riguarda la *track 2*, i criteri per scegliere tra *step 1* e *step 2* hanno considerato i risultati di un trial recente, che ha evidenziato che sebbene l'utilizzo di CSI abbia dimezzato il rischio di gravi riacutizzazioni in pazienti con  $\leq 2$  sintomi a settimana, è improbabile che questi pazienti assumano CSI quotidianamente se prescritti. Pertanto per i pazienti con sintomi così infrequenti, assumere CSI + SABA al bisogno è preferibile rispetto a CSI quotidiani + SABA al bisogno per assicurare che il paziente non riceva solo SABA.

Per quanto riguarda i bambini sotto i 12 anni, gli *step* di trattamento restano gli stessi del 2023, fatta eccezione per lo *step 1* nei bambini 6-11 anni, che prevede solo l'assunzione di CSI e SABA al bisogno e non più l'alternativa di valutare le basse dosi di CSI.

Altre interessanti raccomandazioni terapeutiche includono l'utilizzo di CSI ad alte dosi per massimo 3-6 mesi per minimizzare il rischio di effetti collaterali, la continuazione della terapia MART nei pazienti con asma grave in terapia con farmaci biologici, e l'utilità della riabilitazione polmonare.

È stato inoltre meglio definito il controllo dell'asma come il risultato del controllo dei sintomi e del rischio futuro di esiti avversi. Pertanto, la valutazione del controllo dell'asma non dovrebbe essere limitata solo alle ultime 4 settimane, ma deve includere la storia ed i fattori di rischio delle riacutizzazioni, il rischio di declino accelerato della funzionalità polmonare e di effetti avversi dei farmaci. Una nuova sezione GINA ha introdotto il concetto di remissione clinica sia *on-* che *off- treatment*. La remissione dell'asma *on-treatment* è coerente con gli obiettivi GINA a lungo termine del trattamento, ma gli obiettivi soggettivi del paziente dovrebbero essere considerati.

Infine, per quanto riguarda la prevenzione, se è vero che l'età pediatrica rappresenta una *window of opportunity*, ad oggi ci sono pochi *intervention studies*. Le evidenze scientifiche disponibili raccomandano di evitare il fumo passivo in gravidanza e nel 1° anno di vita, incoraggiare il parto spontaneo, evitare l'uso di antibiotici nel 1° anno di vita e correggere l'eventuale deficit di vitamina D in gravidanza per ridurre il rischio di *early wheezing*.

**Fonte:** 2024 GINA main report <https://ginasthma.org/2024-report/> [accesso 29 giugno 2024]

## Diagnosi di asma: tra tradizione e innovazione

Emanuela di Palmo<sup>1</sup>, Giulia Cammi<sup>2</sup>, Valentina Fainardi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia.

<sup>2</sup>SC Pneumologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza, Torino

<sup>3</sup>Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

**Corrispondenza:** Valentina Fainardi **e-mail:** valentina.fainardi@unipr.it

### La prevalenza di asma nei bambini varia tra le diverse parti del mondo: VERO

C'è una profonda preoccupazione riguardo alla crescente prevalenza dell'asma nel mondo, in particolare nei paesi industrializzati, con un picco di diagnosi tra i 5 e i 9 anni di età. Le cause dipendono dalla complessa interazione tra suscettibilità genetica e fattori ambientali in continuo cambiamento quali esposizione all'inquinamento e alle infezioni, cambiamenti del microbioma, modifiche nella nutrizione. Nel loro insieme, le regioni ad alto reddito hanno una maggiore prevalenza di asma ma una mortalità inferiore, rispetto a quelle a basso reddito (Shin YH et al. *Allergy* 2023; 2232-2254).

### Per la diagnosi di asma è essenziale eseguire i test di funzionalità respiratoria: VERO

Insieme all'anamnesi e all'esame obiettivo, la spirometria è essenziale per confermare la diagnosi di asma, anche in età pediatrica. La spirometria non solo può evidenziare segni di ostruzione respiratoria alle prove basali ( $FEV_1$  o  $FEV_1/FVC$  < limite inferiore di normalità secondo valori di riferimento GLI), ma anche un aumento del  $FEV_1$  >12% e/o >200 ml dopo broncodilatazione (BDR) con salbutamolo, dato che conferma il sospetto diagnostico di asma.

La misurazione del FeNO (frazione esalata di ossido nitrico) biomarcatore di infiammazione eosinofilica, è raccomandata a supporto della diagnosi. I test di iperreattività bronchiale diretti o indiretti possono essere considerati quando la diagnosi è incerta (Gaillard EA, et al. *Eur Respir J* 2021; 58:2004173).

### Un FeNO <25ppb esclude la diagnosi: FALSO

Nel work-up diagnostico dell'asma è raccomandata la misurazione del FeNO, ma è bene ricordare che i suoi livelli sono influenzati da fattori endogeni ed esogeni. Un elevato valore di FeNO suggerisce la presenza di infiammazione di tipo 2 a livello delle vie aeree. Questa correla con infiammazione eosinofilica delle vie aeree, livello di IgE totali, probabilità di risposta a steroidi inalatori e orali, iperreattività bronchiale, funzionalità polmonare e sintomi di asma. La misurazione del FeNO in associazione alla spirometria supporta la diagnosi di asma, ma un FeNO <25 ppb (parti per bilione) non ne esclude la diagnosi (Gaillard EA, et al. *Eur Respir J* 2021; 58:2004173).

### Se la spirometria è normale, la diagnosi di asma è esclusa: FALSO

Se la diagnosi di asma non può essere confermata con test di prima linea (spirometria e test BDR), è indicata l'esecuzione di test di iperreattività bronchiale diretta o indiretta; i più noti sono il test da sforzo e il test alla metacolina.

Il test da sforzo con corsa su tapis roulant (o con cicloergometro) è generalmente eseguito nei bambini con  $FEV_1$  basale >80% a velocità e pendenza crescenti fino a ottenere frequenza cardiaca intorno al 80-90% del massimo predetto. Si considera positivo un test con una caduta del  $FEV_1$  di almeno il 10% rispetto al valore basale.

Il test di provocazione bronchiale con metacolina evidenzia la reattività bronchiale con spirometrie seriali dopo inalazione di metacolina a dosi crescenti. Il test è positivo se la concentrazione di metacolina che causa la riduzione del  $FEV_1$  di almeno il 20% (provocative dose,  $PC_{20}$ ) è  $\leq 8$  mg/ml. Il paziente deve avere un  $FEV_1$  basale >80%; il test può provocare attacchi di asma anche gravi (Gaillard EA, et al. *Eur Respir J* 2021; 58:2004173).

### Esistono dei test di funzionalità respiratoria che possono essere utilizzati per la diagnosi di asma anche nei bambini più piccoli e meno collaboranti: VERO

La misurazione delle resistenze tramite Rint e l'oscillometria ad impulsi (IOS) sono tecniche non invasive ed eseguibili anche nei bambini in età prescolare. La tecnica Rint misura le resistenze delle vie

aeree e ne dimostra la risposta al broncodilatatore, potendo quindi suggerire quali pazienti possono beneficiare degli steroidi inalatori. IOS misura l'impedenza respiratoria (Z) del sistema toraco-polmonare che comprende resistenza (R) e reattanza respiratoria (X) a frequenze diverse (5-20 Hz) permettendo di valutare le piccole vie aeree e la loro risposta alla broncodilatazione, identifica i bambini con wheezing in quanto presentano resistenze delle vie aeree aumentate e sembra poter predire i valori spirometrici e la presenza di asma in età scolare. La disfunzione delle piccole vie aeree (small airway dysfunction, SAD) evidenziabile con IOS, contribuendo alla patogenesi dell'asma e verificandosi nelle prime fasi della malattia, anche prima dell'insorgenza dei sintomi e delle evidenze spirometriche di malattia, sembra rappresentare un fattore rilevante per una diagnosi precoce di asma. In età pediatrica recenti evidenze suggeriscono che la SAD si associa ad iperreattività e infiammazione delle vie aeree, asma persistente anche grave, scarso controllo dei sintomi e resistenza agli steroidi (Grell AV et al. *Ped Pulm* 2023; 58:1411-1416; Seddon PC et al. *Arch Dis Child* 2023; 108:768-773; King GG et al. *Eur Respir J* 2020; 27:55).

## Ask the expert – L'intervista alla Prof.ssa Silvia Carraro

**Maria Elisa Di Cicco<sup>1</sup>, Enrica Mancino<sup>2</sup>, Marco Zaffanello<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>UO di Pediatria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

<sup>2</sup>Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

<sup>3</sup>Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università di Verona

### **Professoressa, Lei ha una lunga esperienza in ambito pneumologico pediatrico: come riassumerebbe ai nostri lettori la sua attività e le sue esperienze all'interno della SIMRI?**

*Ho cominciato a interessarmi di asma fin dalla tesi di laurea, relativa al biomarcatore di stress ossidativo 8-isoprostano misurato nel condensato dell'aria espirata. Successivamente mi sono occupata di marcatori non invasivi di infiammazione delle vie aeree (ossido nitrico esalato e molecole nel condensato) e, più recentemente, di approccio metabolomico nella caratterizzazione endotipica dell'asma. Negli ultimi anni, infine, il mio interesse scientifico si è rivolto soprattutto all'asma grave. In tutta la mia attività di ricerca ho sempre trovato nella SIMRI un punto di riferimento per la condivisione e il confronto scientifico.*

### **Lei è responsabile del gruppo di studio sull'asma grave SIMRI: può riferirci i primi risultati delle analisi dei dati raccolti nel database?**

*I dati raccolti hanno consentito di avere un quadro generale delle caratteristiche dei pazienti pediatrici con asma grave seguiti nei centri italiani e, analizzando il work-up diagnostico, abbiamo evidenziato una certa variabilità nell'uso della TC del torace e della broncoscopia: questi dati saranno presto oggetto di una pubblicazione su Pediatric Respiratory Journal. Il lavoro sta proseguendo con l'inserimento di nuovi casi e con la raccolta dati dopo 1 anno di follow-up. In collaborazione con Franca Rusconi, responsabile scientifico del database, Michele Piazza, data manager, e tutti i centri partecipanti, stiamo progettando di analizzare l'andamento della funzionalità respiratoria, l'importanza delle comorbidità e l'evoluzione clinica nel tempo.*

### **Potrebbe ricordare ai nostri lettori la definizione di asma grave e le differenze rispetto all'asma di difficile gestione?**

Comunemente si definisce grave un'asma che rimane non controllata nonostante una terapia massimale con farmaci standard. A volte questa situazione si verifica perché ci sono dei fattori potenzialmente modificabili che concorrono al quadro clinico, come esposizione a fumo o allergeni oppure comorbidità quali la rinosinusite cronica o l'obesità: in questo caso si parla di asma di difficile gestione perché, se questi fattori vengono corretti, il controllo dell'asma può migliorare.

### **Quali sono le novità in ambito terapeutico nell'asma grave pediatrico?**

La novità maggiore è stata l'introduzione dei farmaci biologici, che riescono a modificare in modo sostanziale l'andamento clinico e, forse, anche a cambiare la storia naturale dell'asma grave in età pediatrica. Attualmente abbiamo a disposizione a partire dai 6 anni omalizumab (anti-IgE) e mepolizumab (anti IL-5) e a partire dai 12 anni (e presto dai 6) dupilumab (anti-recettore alfa dell'IL-4). Infine, sta per arrivare tezepelumab (anti-TSLP) che potrà essere utilizzato anche nelle forme non eosinofile e non allergiche.

### **Come si gestisce il monitoraggio del bambino con asma grave in ambulatorio?**

*I pazienti con asma grave devono accedere all'ambulatorio specialistico ogni 1-3 mesi, ma non è possibile definire una tempistica standard perché è necessario tenere conto delle caratteristiche individuali. Qualora si decida di avviare una terapia con biologico, le somministrazioni del farmaco, ogni 2 o 4 settimane, sono una buona occasione per rivedere il paziente. La valutazione clinica deve sempre essere integrata dalla spirometria e, se possibile, dalla misura dell'ossido nitrico esalato.*

### **Quali fattori ambientali possono influire negativamente sul controllo dell'asma?**

*Tra i numerosi fattori noti, mi sembra importante ricordare il fumo attivo o passivo, incluso lo svapo, e l'esposizione ad inquinanti ambientali. Inoltre, credo che dobbiamo tenere a mente che tutti i nostri*

*pazienti, ma soprattutto gli adolescenti, sono complessi e ricchi di sfaccettature. In questo senso vale la pena sottolineare quanto il loro benessere psichico possa da un lato influenzare l'andamento clinico dell'asma e dall'altro essere influenzato dalla malattia stessa.*

### **Ha un caso clinico memorabile di asma grave che vuole condividere con i nostri lettori?**

*Mi ricordo bene il primo bambino che abbiamo trattato con omalizumab, più di 10 anni fa. Aveva un'asma grave, con numerose riacutizzazioni, ma dopo l'avvio della terapia il quadro è progressivamente migliorato e dopo 3 anni il farmaco è stato sospeso dato il buon controllo clinico. Dopo 8 anni dalla sospensione del biologico il nostro paziente è ormai un adolescente con un'asma in buon controllo clinico senza necessità di terapia di fondo. Ovviamente non si possono fare generalizzazioni, ma questa storia mi fa pensare che, almeno in una parte dei nostri pazienti, la terapia precoce con biologici possa davvero cambiare la storia naturale della malattia asmatica.*

### **Come possono i pediatri istruire efficacemente le famiglie sulla gestione dell'asma grave a casa?**

*Penso che valgano per l'asma grave i principi educativi che si applicano alla gestione dell'asma in generale: fornire un piano d'azione per gestire le riacutizzazioni, rivalutare spesso la tecnica inalatoria, verificare che la terapia venga fatta regolarmente. Nei casi di asma grave credo sia particolarmente importante analizzare con il paziente e la famiglia quali sono i sintomi che accompagnano la perdita di controllo clinico, cercando di spiegare come riconoscerli e trattarli precocemente qualora si ripresentino.*



**Fig. 1:** La Prof.ssa Silvia Carraro attualmente lavora presso l'Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica del Dipartimento Salute Donna e Bambino dell'Università di Padova.

# Giornata mondiale dell'asma 2024: l'educazione come strumento di potere

Angela Klain<sup>1</sup>, Giulia Bertolucci<sup>2</sup>, Valentina Agnese Ferraro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"- Napoli

<sup>2</sup> Pneumologia Pediatrica – U.O. Pediatria Universitaria- Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

<sup>3</sup> UOSD Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova

**Corrispondenza:** Valentina Agnese Ferraro **e-mail:** valentinaagnese.ferraro@unipd.it

La Giornata Mondiale dell'Asma 2024, celebrata il 7 maggio, ha avuto come tema "*Asthma Education Empowers*" cioè "*L'educazione all'asma dà potere*". Promossa per la prima volta dalla Global Initiative for Asthma (GINA) nel 1998, questa giornata si propone di sensibilizzare il pubblico sull'asma, in quanto un'adeguata conoscenza di questa patologia respiratoria cronica può consentire alle persone asmatiche di gestire meglio la malattia, di riconoscere i segnali che richiedono assistenza medica e di migliorare l'approccio terapeutico.

In Italia, la SIMRI (Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili) ha dato anche quest'anno grande risalto all'evento, organizzando numerose iniziative che hanno coinvolto tutto il territorio nazionale. Durante il mese di maggio, 53 centri di pneumologia pediatrica in tutta Italia hanno offerto un'ampia gamma di servizi gratuiti per i bambini e le famiglie, quali visite e spirometrie gratuite. Questa iniziativa è stata realizzata in collaborazione con la Società Italiana di Pediatria (SIP), Asmaallergia Bimbi Onlus, Federasma e Allergie Federazione Pazienti ODV, e Respiriamo Insieme. Inoltre, un significativo supporto è stato fornito dagli Junior Members SIMRI, che hanno contribuito attivamente alla diffusione delle informazioni e all'organizzazione degli eventi.

Da segnalare, infine, la diffusione di un comunicato stampa da parte di SIMRI e SIP, che oltre alla descrizione del progetto, ha ricordato i sintomi ai quali i genitori devono prestare attenzione per riconoscere l'asma e ha fornito il link per prenotare la spirometria gratuita direttamente presso i centri aderenti. "*L'asma nei bambini rappresenta una sfida significativa, ma con un'adeguata educazione e supporto, è possibile gestirla efficacemente*", ha affermato la Prof.ssa Stefania La Grutta, Presidente SIMRI. "*Riconoscere i sintomi precoci, seguire la terapia prescritta e mantenere un ambiente domestico sano sono passaggi essenziali per il benessere dei bambini*".

L'asma è spesso sottovalutata o non diagnosticata correttamente, compromettendo la qualità della vita dei giovani pazienti. La Giornata Mondiale dell'Asma 2024 organizzata dalla SIMRI ha rappresentato un'importante occasione per migliorare la gestione dell'asma e promuovere la salute respiratoria dei bambini in tutta Italia, confermando il ruolo essenziale della Società nel diffondere una maggiore consapevolezza e migliorare la qualità della vita dei più piccoli e delle loro famiglie.

## Resoconto della XI edizione del Corso Teorico-Pratico di Spirometria in Età Pediatrica Livello Base (Esecutore Certificato) – Napoli, 8 giugno 2024

---

**Antonella Gambadauro<sup>1</sup>, Beatrice Andrenacci<sup>2</sup>, Simone Foti Randazzese<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa di Pediatria, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Università degli Studi di Messina

<sup>2</sup>Fondazione Irccs Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Pediatria Pneumoinfettivologia, Milano

**Corrispondenza:** Simone Foti Randazzese **e-mail:** simone.foti.92@gmail.com

---

La Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) è da sempre attenta alle esigenze dei suoi iscritti, con l'organizzazione di eventi dall'alto valore formativo sotto il piano umano e professionale. In particolare, l'8 giugno scorso si è tenuta l'XI edizione del "Corso Teorico-Pratico di Spirometria in Età Pediatrica – Livello Base (Esecutore Certificato)", rivolta a medici, infermieri, infermieri pediatrici e fisioterapisti che si occupano di malattie respiratorie infantili. Quest'anno ha ospitato il corso nella splendida sede del Centro Congressi del Palazzo dei Cappuccini nel centro storico della città di Napoli. Le lezioni frontali e magistrali sono state tenute da professionisti di alto livello nel settore delle malattie respiratorie in età evolutiva. Il corso ha affrontato molteplici tematiche, spaziando dall'anatomia e dalla fisiologia dell'apparato respiratorio agli standard internazionali di riferimento utili per l'interpretazione corretta e aggiornata dell'esame spirometrico in età pediatrica. Durante le sessioni in piccoli gruppi, i tutor hanno indicato le corrette metodiche di esecuzione della spirometria e di interpretazione dei risultati, con l'integrazione di prove pratiche e la partecipazione interattiva dei presenti. Oltre a costituire una preziosa occasione di incontro tra medici in formazione e specialisti di diversi centri, i corsi teorico-pratici SIMRI sono fondamentali per uniformare il più possibile le competenze pratiche in Pneumologia Pediatrica, creando prassi condivise e standardizzate tra specialisti ospedalieri e ambulatoriali. Infatti, la spirometria è un esame estremamente informativo e di facile applicazione anche in regime ambulatoriale, e la corretta esecuzione e interpretazione della stessa può certamente agevolare il confronto tra specialisti. Il corso permette inoltre di acquisire una certificazione riconosciuta dalla SIMRI di esecutore di test di funzionalità respiratoria di base. Se vi siete persi questa bella occasione nessun problema: potrete recuperare a Milano in data 14 dicembre 2024, al XII Corso Teorico-Pratico di Spirometria in Età Pediatrica – Livello Base!

## Le sfide nella gestione dell'asma tra scuola e famiglia

Valentina Tranchino<sup>1</sup>, Marco Zaffanello<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Pneumo-Allergologico, AOU Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università di Verona

**Corrispondenza:** Valentina Tranchino **e-mail:** valentina.tranchino@libero.it

L'asma è una malattia cronica che impatta sulla qualità di vita dei piccoli pazienti e delle loro famiglie, influenzando il loro benessere sociale ed emotivo. La gestione pratica dell'asma può generare, soprattutto negli adolescenti, frustrazione e timore di apparire "diversi", specialmente quando un controllo inadeguato dei sintomi impedisce loro di partecipare alle attività con i coetanei. Ciò può comportare una ridotta aderenza terapeutica, con un mancato utilizzo dei farmaci, ad esempio nel contesto scolastico, al fine di evitare lo "stigma sociale".

Una sfida importante è l'aderenza alla terapia preventiva di fondo, che può risultare difficile per pazienti e genitori, soprattutto in condizioni di benessere clinico, portando a una discontinuità terapeutica. I genitori sentono una forte responsabilità nella gestione della terapia e spesso faticano a riconoscere i sintomi delle riacutizzazioni che richiedono l'intervento del pediatra. Alcuni studi hanno evidenziato significative discrepanze tra la percezione dei genitori e dei bambini sul controllo della malattia, sottolineando l'importanza di considerare varie prospettive (Bidad N, et al. Understanding patients' perceptions of asthma control: a qualitative study. *Eur Respir J.* 2018 Jun 28;51:1701346).

Le sfide della gestione dell'asma in ambiente scolastico costituiscono un altro tema di interesse. Appare necessaria una formazione capillare del personale scolastico riguardo alla malattia e al piano di gestione della stessa. Sarebbe altresì utile la condivisione di un percorso strutturato e personalizzato per ciascun paziente, fruibile durante le ore scolastiche, al fine di garantire un primo intervento efficace (Kelada, L, et al. Child and caregiver experiences and perceptions of asthma self-management. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2021; 31: 42). I genitori spesso si sentono insicuri su quando i sintomi dell'asma del loro bambino richiedano una visita medica. Strumenti digitali, come le app, possono facilitare la condivisione delle informazioni tra famiglie e operatori sanitari e supportare l'autogestione dell'asma tramite il monitoraggio in tempo reale, superando i limiti dell'autogestione. Le prime evidenze mostrano che le app che assistono i bambini e i ragazzi nell'autogestione dell'asma possono portare a benefici, tra cui la riduzione dei ricoveri ospedalieri e delle assenze scolastiche. Inoltre, l'intelligenza artificiale (IA) potrà contribuire alla gestione dell'asma nei bambini migliorando l'aderenza alle linee guida cliniche, potenziando le capacità di monitoraggio e fornendo strumenti di supporto che facilitano interventi tempestivi ed efficaci (Exarchos KP, et al. Artificial intelligence techniques in asthma: a systematic review and critical appraisal of the existing literature. *Eur Respir J.* 2020;56:2000521). Ulteriori studi a tal proposito sono necessari per una validazione dei percorsi digitali e dell'IA.

Highlights  
tratti dall'evento

**SUPER**

**SU**mmit in **PE**diatria **R**espiratoria

**SCOPRI DI PIÙ  
E SCARICA LA REVIEW  
CONTENENTE UTILI  
SPUNTI PER LA  
GESTIONE CLINICA**



**RECORDATI**

