

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA**



TESI DI LAUREA

***“Studio delle piccole vie aeree tramite oscillometria ad
impulsi in pazienti asmatici con funzione respiratoria
preservata”***

RELATORI:

Chiar.mo Prof. Diego Bagnasco

Chiar.mo Dott. Marcello Cottini

CORRELATRICE:

Chiar.ma Dott.ssa Elisa Testino

CANDIDATA:

Benedetta Bondi

Anno accademico 2021-2022

*A Nonna Nina,
ovunque tu sia,
so amare fino a lì.*

Sciò sciò ciucciè, vatten accà.

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE.....	1
1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA.....	1
1.2 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	2
1.3 FATTORI SCATENANTI	7
1.4 PATOGENESI	8
1.5 I FENOTIPI DELL'ASMA	13
1.6 DIAGNOSI.....	14
1.7 TERAPIA E FOLLOW-UP	18
2. PICCOLE VIE AEREE E SAD.....	23
2.1 DEFINIZIONE	23
2.2 VALUTAZIONE DELLE PICCOLE VIE AEREE.....	24
2.3 ASMA E PICCOLE VIE	25
3. STUDIO DELLE PICCOLE VIE AEREE NEI PAZIENTI ASMATICI CON FUNZIONE RESPIRATORIA PRESERVATA: OBIETTIVO DELLO STUDIO	26
4. MATERIALI E METODI	26
4.1 PAZIENTI E DISEGNO DI STUDIO	26
4.2 MISURAZIONI SPIROMETRICHE, OSCILLOMETRICHE E DELL'OSSIDO NITRICO ESALATO.....	27
4.3 ANALISI STATISTICA	28
5. RISULTATI	30
6. DISCUSSIONE	39
7. CONCLUSIONI.....	44
8. BIBLIOGRAFIA	45
9. RINGRAZIAMENTI	51

1. INTRODUZIONE

1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'asma bronchiale è una patologia infiammatoria cronica delle vie aeree clinicamente caratterizzata da episodi di respiro sibilante, dispnea, tosse e senso di costrizione toracica, sintomi che si manifestano soprattutto al mattino, durante la notte o in relazione all'esercizio fisico¹. Tali manifestazioni sono associate ad un'ostruzione bronchiale reversibile, spontaneamente o in seguito a terapia, e a una variabilità della funzione polmonare, solitamente concorde con l'andamento dei sintomi. L'infiammazione può anche causare un'aumentata responsività bronchiale a diversi stimoli, un'aumentata produzione di muco, che inasprisce la già presente difficoltà in espirazione, e un declino della funzionalità respiratoria, che, in alcuni soggetti, con il tempo, può portare ad un'ostruzione irreversibile delle vie aeree³.

Nei soggetti affetti, i sintomi possono essere assenti anche per tempi lunghi alcune settimane o mesi; d'altra parte, gli stessi individui possono andare incontro ad esacerbazioni e crisi asmatiche, potenzialmente fatali¹. Se invece gli episodi di broncospasmo persistono senza avere remissioni, parliamo di stato di male asmatico.

Durante le crisi acute bisogna prestare particolare attenzione all'eventuale comparsa di una serie di segni di allarme, indicativi di un prossimo arresto respiratorio, e che dunque richiedono un intervento: il sopore, la bradicardia, l'ipercapnia, la cianosi e la scomparsa dei rumori bronchiali.

L'asma è una delle patologie croniche più diffuse e interessa circa 300 milioni di persone al mondo. Nei paesi industrializzati, la prevalenza dell'asma è aumentata negli ultimi 30 anni; secondo le stime del WHO, la sua prevalenza aumenterà di circa 100-150 milioni di persone nella prossima decade⁴. Attualmente, la patologia interessa il 10-12% degli adulti e il 15% nei bambini, con differenze relative all'area geografica di appartenenza (con massima incidenza nel Regno Unito, Nuova Zelanda e Australia)⁵.

I numeri dei soggetti affetti da asma mostrano un trend in crescita anche nei paesi in via di sviluppo: si contano 40 milioni di asmatici in Sud e Centro America e 50 milioni in Africa⁶.

Nonostante la conoscenza della patologia sia sempre più approfondita e siano molte le terapie disponibili, una grande percentuale di pazienti non riesce a mantenerne sotto

controllo i sintomi. Questo, ovviamente ha delle ripercussioni, oltre che sullo stato di salute del soggetto, anche sulla sua qualità della vita, soprattutto in ambito professionale, emotivo, familiare ed economico⁷. La morbilità e la mortalità, stimata a 180.000 casi annui, rimangono, dunque, elevate, e rendono l'identificazione dei soggetti affetti e la successiva gestione clinica e terapeutica degli stessi di fondamentale importanza⁶.

1.2 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

L'asma bronchiale è una patologia eterogenea che deriva da una complessa e, non completamente compresa, interazione fra predisposizione genetica e influenza ambientale. La natura propria di questa condizione patologica fornisce diverse opportunità, prima fra tutte l'interazione con l'ambiente, di modificare la modalità con cui viene espressa l'ampia variabilità genica che ne è alla base².

La conseguenza di queste intricate relazioni tra geni ed ambiente rende ragione della notevole variabilità della prevalenza e delle caratteristiche individuali di questa malattia, soprattutto in termini di differente fenotipo, maggiore o minore severità, storia naturale della malattia e risposta alla terapia^{2,8}.

Esistono diversi fattori di rischio per la comparsa di asma bronchiale e possono essere distinti in due categorie: individuali, che predispongono il soggetto che li possiede allo sviluppo della patologia, ed ambientali, che influenzano la possibilità che essa si manifesti nelle persone predisposte⁹.

Alcuni dei fattori predisponenti la patologia sono anche definiti fattori scatenanti, ovvero elementi che peggiorano i sintomi in un soggetto con asma già diagnosticata, causando una crisi asmatica o una riacutizzazione, o sono responsabili della permanenza dei sintomi⁵.

Tra i fattori individuali, ricordiamo:

Suscettibilità Genetica

La familiarità dell'asma, più marcata nel ramo di parentela materno, e l'alto grado di concordanza fra gemelli omozigoti, suggeriscono che esista una predisposizione genetica allo sviluppo della patologia⁵.

In particolare, si stima che il ruolo della genetica nel determinare l'asma sia variabile, con un tasso che oscilla fra il 35% e il 95%¹⁰.

Sono state identificate più di un centinaio di varianti geniche legate ad un rischio aumentato di sviluppare sintomi dell'asma¹¹. Lo studio delle stesse, inoltre, si rivela sempre più importante perché consente di espandere le attuali conoscenze sui pathway biologici e i meccanismi alla base dello sviluppo e del mantenimento della malattia¹².

Tra i geni coinvolti, alcuni sono associati all'immunità innata e alla regolazione della risposta immune, come quelli dei recettori extracellulari CD14, TLR2, TLR4, TLR6, TLR10, delle citochine immunoregatorie, IL-10, TGFβ1 e del fattore di trascrizione STAT3; altri sono coinvolti nella polarizzazione nella risposta immunitaria verso un fenotipo Th2, che svolge un ruolo chiave nell'infiammazione allergica e nell'asma; altri ancora sono espressi dalle cellule epiteliali, dai fattori da esse prodotti (IL-25, IL-33 e linfopoietina stromale timica), dalla muscolatura liscia bronchiale (PDE4D), o influenzano la risposta alla terapia (variante Arg-Gly-16 nei recettori β2)⁵¹³.

Tra le associazioni più importanti, un ruolo di maggior spicco deve essere attribuito ai polimorfismi dei loci presenti sul cromosoma 5q, prossimo ai geni che codificano per le citochine IL-3, IL-5, IL-9 e i recettori IL-13 e IL-14⁸.

Tra le nuove associazioni scoperte, si annoverano i geni che codificano per ADAM-33, metalloproteinasi che contribuisce alla genesi dell'iperreattività bronchiale e fibrosi subepiteliale, e per DPP-10, dipeptidil-peptidasi associata ad asma severa¹³.

Atopia

L'atopia viene definita come la predisposizione genetica verso una risposta immune con differenziamento dei linfociti T CD4 in Th2 e successiva produzione di immunoglobuline di classe IgE. Conseguenza clinica di questa condizione è l'aumentata tendenza a sviluppare reazioni di ipersensibilità immediata in seguito ad esposizione a stimolo esterno (allergeni e antigeni) ¹⁴.

La presenza di atopia rappresenta un fattore di rischio rilevante per lo sviluppo di asma bronchiale e nell'infanzia è correlata al grado di severità della malattia stessa. Nell'adulto, questa correlazione è ancora oggetto di discussione ¹⁵.

Fino al 90% dei soggetti asmatici early-onset è atopico, mentre la percentuale scende decisamente, pur rimanendo elevata, nei soggetti con late-onset asthma.

L'atopia è diffusa nel 40-50% della popolazione generale, di cui solo una percentuale sviluppa asma bronchiale. Questa osservazione dimostra come sia necessaria l'interazione di fattori genetici e ambientali nel determinare l'insorgenza della patologia asmatica nei soggetti atopici ⁵.

La condizione di atopia, oltre ad essere ipotizzata sulla base di elementi anamnestici e clinici, è dimostrata dalla conta totale di IgE, la presenza di IgE specifiche per determinati allergeni e dal test di sensibilizzazione cutanea con skin prick test ¹⁶.

Genere

Nell'età pediatrica, l'asma è più frequente nei maschi, che hanno un rischio pari a due volte quello delle femmine di sviluppare la malattia.

Durante l'adolescenza, la differenza fra i sessi si riduce, fino ad arrivare alla vita adulta, dove la tendenza si inverte e l'asma appare più diffusa nella popolazione femminile. Alcuni autori hanno osservato come la funzionalità polmonare, la prevalenza della malattia e il numero di esacerbazioni siano influenzati dalle varie fasi del ciclo ovarico, dalla gravidanza e dalla menopausa, suggerendo che gli ormoni sessuali femminili rivestano un ruolo nella patogenesi dell'asma ¹⁷.

Nello specifico, studi animali hanno dimostrato che gli estrogeni, al contrario del testosterone, aumentano l'infiammazione delle vie aeree mediata dai Th2¹⁸. Questo potrebbe spiegare la ragione per cui, circa un 30-40% delle donne, in periodo pre e peri mestruale, mostri un peggioramento del controllo della propria asma, dei valori di funzionalità respiratoria e faccia un maggior ricorso alla terapia sintomatica^{19,20,21}.

Tuttavia, nonostante l'influenza degli ormoni sessuali femminili sia nota, i meccanismi attraverso cui il loro effetto si estrinsechi nelle varie fasi della vita della donna, non sono ancora completamente conosciuti ¹⁸.

Etnia

Molteplici studi hanno dimostrato che esistono delle differenze, sia in termini di prevalenza, sia in termini di severità clinica fra le diverse etnie.

Nonostante si ritenga che i principali determinanti siano da ricercare in aspetti ambientali, socioeconomici o culturali, alcuni autori suggeriscono che i caratteri genetici delle varie popolazioni possano essere coinvolti nel determinare questa diversa distribuzione ed espressione di gravità ²².

In particolare, gli Afroamericani rispetto alle popolazioni caucasiche, mostrano una maggiore tendenza allo sviluppo dell'asma, maggiore severità di ostruzione bronchiale, minor funzione polmonare (definita da indici di funzionalità respiratoria più bassi) e un maggiore accesso alle strutture ospedaliere e ricoveri per asma^{22,23}.

Studi più recenti, sembrano inoltre dimostrare una minor responsività della popolazione afroamericana alla terapia con corticosteroidi inalatori (ICS). Tuttavia, questo aspetto potrebbe essere correlato ad una maggiore prevalenza di infiammazione neutrofilica o mista granulocitica di questi soggetti, condizione generalmente associata a forme di malattia più severa e più resistente alla terapia²³.

Obesità

Diversi studi epidemiologici hanno focalizzato la loro attenzione sulla ricerca di una relazione fra la condizione di sovrappeso o obesità e l'incidenza di asma. Oltre a confermare l'esistenza di un rapporto fra questi due elementi, i dati hanno confermato che nei soggetti sovrappeso il rischio di sviluppare la patologia è aumentato, e che questo aumento sia proporzionale al BMI^{24,25}.

I soggetti obesi con asma mostrano spesso un controllo soggettivo dei sintomi peggiore; in particolare tosse e costrizione al petto risultano aumentate, al contrario, i tratti oggettivi della patologia, come iperresponsività bronchiale e funzione polmonare risultano frequentemente nella norma²⁶.

I meccanismi patogenetici che spiegano questa associazione non sono completamente conosciuti, ma si ritiene che una posizione di rilievo sia occupata dallo stato infiammatorio e dallo squilibrio, presente nell'obesità, sussistente fra le varie adipochine prodotte dal tessuto adiposo²⁷.

Alcuni autori, inoltre, sottolineano come nei soggetti obesi il fenotipo dell'asma possa essere diverso dai soggetti normopeso, spesso con pattern non eosinofilico²⁶, soprattutto nella forma di asma late-onset della donna. Nell'uomo obeso, invece, risultano prevalenti gli aspetti funzionali respiratori, ovvero, l'iperreattività bronchiale e la disfunzione delle piccole vie aeree.

La presenza di obesità, inoltre, determinando uno stress ossidativo sistemico, determina una scarsa risposta alla terapia steroidea topica e sistemica.

Fattori ambientali

I fattori ambientali, invece, favoriscono lo sviluppo dell'asma in soggetti predisposti, agendo prevalentemente tramite un meccanismo di sensibilizzazione IgE mediato e sono rappresentati da allergeni di diversa natura.

Fra le sostanze chimiche, una posizione di rilievo è occupata dal fumo di sigaretta, importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma, soprattutto nel sesso femminile^{28,29}. Alcuni studi hanno evidenziato la presenza di una relazione dose-dipendente fra l'esposizione al fumo e un'asma di nuova insorgenza, condizione che si estende anche a soggetti esposti a fumo passivo (soprattutto in epoca prenatale e infantile)^{30,31}. Inoltre, nei fumatori è documentata una maggiore difficoltà nel controllo dei sintomi della patologia, in gran parte da attribuire allo stato infiammatorio delle vie aeree, determinato dal fumo stesso, e a una ridotta sensibilità ai corticosteroidi^{28,29}.

Negli ultimi anni i ricercatori hanno rivolto particolare attenzione all'inquinamento ambientale, sia indoor, sia outdoor, ritenuto tra i responsabili dell'aumentata prevalenza di asma, soprattutto nei paesi industrializzati³².

In particolare, le sostanze maggiormente indagate sono l'ozono, il diesel e il particolato. L'ozono causa un aumento della reattività bronchiale non specifica e aumenta la sensibilità delle vie aeree a sostanze ad azione broncocostrittrice, deteriora la funzionalità polmonare³³, modula l'infiammazione delle vie aeree, inducendo il rilascio di mediatori infiammatori da parte delle cellule epiteliali; aumenta la mortalità per malattie respiratorie e cardiovascolari³⁴ e, in modelli animali, riduce la clearance mucociliare³⁵.

Il diesel, invece, agisce depositandosi a livello della mucosa delle vie aeree e penetrando nelle cellule, interferisce con la crescita e il differenziamento cellulare³⁶.

Il particolato, raggiungendo le vie aeree più distali, induce uno stato di infiammazione alveolare, responsabile del rilascio di mediatori che favoriscono episodi acuti di malattie respiratorie e cardiovascolari³⁷.

Oltre al danno che questi materiali possono causare in virtù delle loro proprietà fisico-chimiche, i componenti dell'inquinamento urbano possono amplificare la risposta delle vie aeree agli allergeni inalanti in soggetti predisposti, facilitandone il contatto con le cellule dell'immunità e inducendone cambiamenti nel contenuto allergenico^{38,39}. Questo meccanismo potrebbe spiegare, inoltre, il motivo per cui, chi vive nelle aree urbane sia

più frequentemente affetto da patologie respiratorie allergiche, rispetto a chi vive nelle aree rurali^{40,41}.

Nell'ambito dei fattori ambientali, si deve sempre tenere in considerazione l'esposizione occupazionale, sia intesa come rischio potenziale per lo sviluppo di asma professionale, sia quale fattore esacerbazione della malattia. Tradizionalmente, gli agenti causali vengono suddivisi in composti ad alto peso molecolare (proteine di origine animale, polvere, farine, gomme), e composti a basso peso molecolare (metalli, sostanze chimiche, anidridi)^{42,43}. I primi agiscono mediante meccanismo immunologico, in genere IgE-mediato, mentre i secondi attraverso un meccanismo immunologico non IgE-mediato.

1.3 FATTORI SCATENANTI

L'esposizione a una serie di stimoli (alcuni dei quali anche fattori predisponenti l'insorgenza della patologia) può causare episodi di manifestazione o peggioramento dei sintomi nei soggetti asmatici, determinando riduzione del calibro delle vie aeree e comparsa di respiro sibilante, tosse e dispnea.

Tra i fattori scatenanti più comuni troviamo gli allergeni, che provocano una crisi asmatica tramite l'attivazione dei mastociti, mediata dal legame degli stessi con le IgE specifiche, conducendo alla liberazione di mediatori broncocostrittori. Gli allergeni inalanti più importanti del determinare asma sono gli acari, gli animali (epidermide/forfore, saliva e, per il cane maschio non castrato, allergene prostatico, Can f 5), i micofiti e i pollini⁵. Quest'ultimi determinano più frequentemente rinite allergica piuttosto che asma, ma, quando vi è un tempo umido o durante i temporali, per shock osmotico, i pollini rilasciano parte del loro contenuto nell'aria (frammenti di 2-4 micron che contengono le molecole allergeniche, in grado di raggiungere le vie aeree più periferiche), causando comparsa dei sintomi in alcuni soggetti ("Thunderstorm-associated asthma")^{44,45}.

Le infezioni delle alte e basse vie respiratorie determinano molto frequentemente riacutizzazioni dell'asma: fra i bambini e gli adolescenti, circa l'80% delle riesacerbazioni sono attribuibili a infezioni, soprattutto di origine virale. I virus maggiormente responsabili sono il virus dell'influenza A e B, i coronavirus, il rinovirus (RV) e il virus respiratorio sinciziale (RSV) (questi ultimi due sembrano avere anche un ruolo predisponente la malattia, soprattutto se contratti nel periodo infantile)⁴⁶. I meccanismi

tramite cui tali virus determinano la comparsa dei sintomi sono molteplici: alcuni, come l'influenza, aumentano lo stato flogistico delle vie aeree, tramite la produzione di citochine (in particolare IL-1beta, IL-6, IL-8, TNFalpha), aumentano la permeabilità capillare, l'ipersecrezione mucosa e la produzione di istamina, che contribuisce all'iperreattività bronchiale; altri, come RSV e RV, aumentano la produzione di citochine tipiche dell'infiammazione Th2 e il numero di neutrofili ed eosinofili⁴⁷.

Nei soggetti asmatici, inoltre, è riscontrabile una ridotta produzione di interferone di tipo 1 da parte delle cellule epiteliali, condizione che ha come risultato un'aumentata suscettibilità a queste infezioni e una conseguente risposta infiammatoria maggiore⁵. Questo aspetto rende la popolazione asmatica particolarmente vulnerabile, soprattutto durante la stagione influenzale, in termini di complicanze, come polmoniti e ospedalizzazione⁴⁸.

Anche l'esercizio fisico è un trigger comune delle crisi asmatiche. Il meccanismo alla base di questa associazione è costituito dall'iperventilazione che induce, soprattutto a carico delle piccole vie aeree, disidratazione, aumento dell'osmolarità e rilascio dei mediatori ad azione broncocostrittrice da parte dei mastociti ed eosinofili. I sintomi, generalmente, tendono a regredire spontaneamente dopo 30 minuti. Anche l'asma indotta dall'esposizione all'aria fredda e da fattori fisici, come la risata, condivide questo meccanismo fisiopatologico.

Altri fattori scatenanti possono essere alcuni farmaci, come i beta-bloccanti (il cui impiego, soprattutto per quanto riguarda le molecole non selettive, dovrebbe essere evitato negli asmatici), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e soprattutto l'acido acetilsalicilico (intolleranza ASA/FANS assai frequente in pazienti con asma grave e storia di poliposi nasale, cd "Triade di Widal-Samter"), l'inquinamento atmosferico, il reflusso gastroesofageo, alcuni additivi alimentari e lo stress⁵.

1.4 PATOGENESI

L'asma bronchiale è una patologia eterogenea le cui manifestazioni cliniche dipendono dalla combinazione di tre aspetti principali: l'infiammazione delle vie aeree, l'ostruzione reversibile delle vie aeree e l'ipersensibilità bronchiale. Come facilmente intuibile da

quanto detto, la malattia interessa primariamente i bronchi; tuttavia, le complicanze di essa possono coinvolgere anche il parenchima polmonare ⁴⁹.

L'analisi dei meccanismi fisiopatologici che contribuiscono alla genesi di questi tre aspetti, permette di comprendere in maniera più approfondita la patologia e la modalità di azione dei farmaci ⁵⁰.

L'infiammazione delle vie aeree

L'infiammazione nella patologia asmatica occupa una posizione centrale sia nell'insorgenza della sintomatologia, sia nella genesi delle complicanze. Possiede, infatti, un ruolo chiave nel determinare la disfunzione delle vie aeree, a cui contribuisce, in parte tramite la liberazione di mediatori, in parte tramite il rimodellamento delle vie aeree ⁵¹.

Avendo nota la complessità della patologia, appare poco verosimile che vi sia un unico elemento cellulare responsabile, ma vi sono alcune cellule con un ruolo predominante ⁵⁰. Storicamente, viene evidenziata l'importanza della sensibilizzazione ad allergeni e della risposta immunitaria Th2 mediata. Tuttavia, recentemente è stato messo in luce il ruolo della disfunzione dell'epitelio, sia dal punto di vista anatomico sia dal punto di vista funzionale, e la rilevanza della disregolazione dell'immunità innata nella patogenesi dell'asma. Da questa prospettiva, la complessa diafonia tra l'epitelio delle vie aeree, l'immunità adattativa e quella innata appare come uno dei maggiori determinanti dell'infiammazione di tipo 2 al di là degli allergeni ⁵².

● Immunità adattativa

L'immunità Th2 occupa un ruolo centrale nell'immunopatologia dell'asma e correla con la severità della malattia. Classicamente, questa risposta è scatenata da allergeni e parassiti, e vede come passaggio chiave il differenziamento dei linfociti T CD4+ naive verso i Th2 con la conseguente produzione di immunoglobuline di classe IgE, reclutamento degli eosinofili e attivazione dei mastociti. I mediatori che orchestrano e amplificano tale processo sono: IL-4, cruciale per il differenziamento dei linfociti naive verso i Th2 e per lo switch isotipico delle IgE; IL-5 e IL-9, responsabili dell'attivazione, la sopravvivenza e la chemiotassi degli eosinofili e mastociti e IL-13, in grado di indurre l'iperplasia delle cellule mucose, determinando iperproduzione di muco, e la proliferazione dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce. Partecipa, inoltre, alla genesi dell'iperresponsività bronchiale e promuove un'ulteriore produzione di IgE. Quest'ultime, a loro volta, legandosi al recettore ad alta affinità FcεRI presente

sulla superficie dei mastociti e dei basofili, sono responsabili della loro sensibilizzazione e successiva liberazione di mediatori. Il reclutamento di cellule infiammatorie, in particolare gli eosinofili, la contrazione della muscolatura liscia e l'aumento della permeabilità vascolare sono una diretta conseguenza della liberazione di tali mediatori.
8,52

L'attivazione degli eosinofili costituisce un punto di snodo nella cascata infiammatoria di tipo 2. Essi rilasciano le quattro proteine principali, contenute nei granuli citoplasmatici, proteine che possiedono attività citotossica, con produzione di radicali liberi (ROS), e che legano i recettori muscarinici presenti sulla mucosa e sulla muscolatura liscia bronchiale. Producono, inoltre, diverse citochine (IL-1, IL-6, IL-8 e IL-4), e danneggiano l'epitelio, alterando i processi di riparazione e inducendo fibrosi, condizioni che contribuiscono allo sviluppo di iperresponsività bronchiale e rimodellamento delle vie aeree^{50,52}.

Recentemente, alcuni autori si sono occupati di definire il ruolo dei neutrofilii, evidenziando una partecipazione degli stessi, sia alla patogenesi della malattia, sia alle sue riacutizzazioni, soprattutto dopo esposizione a virus. A seguito del contatto con l'allergene, sono le prime cellule ad essere reclutate a livello delle vie aeree, producono ROS, in grado di danneggiare l'epitelio e interagire con la risposta Th2 e, tramite le metalloproteinasi, determinano la maturazione e l'attivazione delle cellule dendritiche⁵³.

- **Immunità innata**

Nonostante in passato si desse una minore importanza al contributo dell'immunità innata alla patogenesi dell'asma, attualmente si pone maggiormente l'accento su questo aspetto; alcuni autori ritengono, infatti, che la comprensione maggiore del suo ruolo possa rappresentare un elemento di svolta nella ricerca di ulteriori strategie terapeutiche⁵¹.

Dall'attivazione delle cellule dell'immunità innata localizzate nell'epitelio delle vie aeree e dei polmoni dipende l'inizio della risposta immune. Le cellule epiteliali, difatti, a seguito del danno subito e dell'attività di TLR selettivi (4, 5, 9), producono citochine regolatorie come la linfopoietina stromale timica (TSLP), IL-25 e IL-33. A loro volta, tali citochine stimolano i linfociti Th2 e le cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2) a produrre IL4, IL5 e IL13. In aggiunta a ciò, IL-33 e TSLP sono in grado di attivare direttamente i mastociti^{52,54}.

Secondo le evidenze più recenti, la patogenesi dell'asma può essere sinteticamente spiegata come una conseguenza della disfunzione della barriera epiteliale, con perdita sia della sua integrità anatomica e funzionale, ma anche immunologica. Questa condizione

implica una bassa difesa nei confronti di diversi stimoli (allergeni, virus, sostanze inquinanti) e risposte di riparazione delle ferite epiteliali alterate⁵². L'epitelio è inoltre responsabile di un'aumentata produzione di NO, a seguito dell'attivazione dell'iNOS presente nelle cellule e indotto dalle citochine. Quest'ultimo, di per sé un potente vasodilatatore, aumenta l'essudazione del plasma nelle vie aeree e amplifica la risposta mediata dai linfociti Th2, contribuendo anche all'iperresponsività bronchiale⁵⁰.

Ostruzione e rimodellamento delle vie aeree.

L'ostruzione delle vie aeree nell'asma scaturisce dall'interazione di un'inflammatione acuta e cronica e di una contrazione della muscolatura liscia, associata all'iperresponsività bronchiale. Il grado con cui questi due fattori contribuiscono all'ostruzione è variabile tra gli individui. Anche l'iperplasia delle ghiandole mucose a cui consegue l'ipersecrezione di muco e la formazione di tappi, può contribuire, determinando atelettasia di alcune aree di parenchima polmonare⁴⁹.

Questo processo può coinvolgere sia le grandi, sia le piccole vie aeree, anche se non vi è una distribuzione uniforme lungo l'albero bronchiale: alcuni pazienti, difatti, possono manifestare la sola ostruzione delle piccole vie⁵⁵.

Questo fenomeno ostruttivo determina un aumento delle resistenze delle vie aeree, una chiusura prematura delle piccole vie e una riduzione del flusso espiratorio (elementi che vengono ricercati a scopo diagnostico).

In particolare, la chiusura prematura delle piccole vie determina un intrappolamento dell'aria nei polmoni e riduce la capacità degli stessi di espellerla, causando iperinsufflazione e aumento del lavoro respiratorio. L'ostruzione delle piccole vie aeree, inoltre, regredisce più difficilmente e più lentamente rispetto a quella delle vie di più grande dimensione (mantenendosi, dunque, anche se la spirometria appare nella norma⁵⁶) e, se mantenuta per lungo tempo, a causa dell'overdistensione polmonare che determina, può risultare in modifiche della parete toracica⁴⁹.

La riduzione del calibro delle vie aeree può essere determinata anche dalle modifiche strutturali, note con il nome di rimodellamento, che si verificano in un'asma di lunga durata non correttamente trattata o refrattaria al trattamento. In questi casi, l'ostruzione, che nell'asma è generalmente reversibile, può assumere un aspetto di irreversibilità e portare al declino della funzionalità respiratoria.

Nello specifico, a seguito del danno inflitto alle cellule dell'epitelio bronchiale, che determina una persistente secrezione di citochine pro-infiammatorie e fattori di crescita, si può verificare una metaplasia squamosa dell'epitelio stesso, per alterazione dei processi di mitosi e differenziamento. Si verifica inoltre un aumento dello spessore della membrana basale subepiteliale, caratteristica patognomica della malattia. Quest'ultima, insieme all'ipertrofia e iperplasia della muscolatura liscia bronchiale, all'iperplasia delle ghiandole mucose, alla dilatazione dei vasi sanguigni della mucosa, alla fibrosi e all'edema, contribuisce alla riduzione del calibro delle vie aeree.

In particolare, l'aumento della componente muscolare a livello di piccole e grandi vie aeree, a cui contribuisce anche un aumento in numero dei miofibroblasti, appare come l'anormalità strutturale maggiormente responsabile dell'aumentata resistenza al flusso che si osserva nell'asma ⁵⁷.

Iperresponsività bronchiale

L'iperresponsività bronchiale (AHR), specifica anormalità fisiologica dell'asma, viene definita come l'eccessiva risposta broncocostrittrice a diversi fattori scatenanti che non avrebbero alcun effetto sulle vie aeree dei soggetti sani ⁵.

Il meccanismo alla base della genesi di questo fenomeno è ancora poco noto, ma probabilmente vi è una correlazione positiva con lo stato infiammatorio, testimoniato dal fatto che la terapia con ICS mostri un effetto positivo anche sull'AHR ⁵⁰.

Dal momento che non sono ancora stati stabiliti i termini precisi della relazione fra infiammazione e AHR, questo fenomeno sembra più verosimilmente originato da una complessa interazione di diversi fattori. Sembrano avere un ruolo lo sfaldamento dell'epitelio delle vie aeree, che permette una penetrazione degli allergeni in profondità e una minore degradazione dei mediatori infiammatori, l'iperplasia della muscolatura bronchiale e le alterazioni del sistema nervoso autonomo che comprendono un'aumentata produzione di neuropeptidi e un aumentato tono colinergico che causano sensibilizzazione delle terminazioni nervose e iperalgesia ^{5,49,50}.

1.5 I FENOTIPI DELL'ASMA

Il fenotipo può essere definito come l'insieme delle caratteristiche composite e osservabili di un organismo, derivanti dall'interazione tra la sua componente genetica e le influenze ambientali, relativamente stabili nel tempo ⁸.

Esso rappresenta l'espressione clinica della malattia e sulla base di esso, si possono identificare diversi sottotipi di malattia sulla base delle caratteristiche cliniche che vengono presentate.

Quando diversi fenotipi mostrano un diverso meccanismo funzionale o patogenetico sottostante facilmente identificabile e definibile, possono anche essere denominati endotipi ⁵⁸.

Con il termine endotipo, si fa, dunque, riferimento al processo patogenetico della malattia. Utilizzando tale concetto, si possono individuare, infatti diversi sottogruppi di pazienti sulla base del processo patogenetico infiammatorio che promuove e mantiene la malattia. Il fenotipo cellulare, identificato sulla base della citologia effettuata su espettorato indotto o su BAL, ha permesso di identificare quattro categorie di asma:

1. Eosinofilica;
2. Neutrofilica;
3. Mista neutrofilica ed eosinofilica;
4. Paucigranulocitica (dove non è possibile identificate cellule infiammatorie).

Successivamente, lo studio SARP (Severe Asthma Research Program) ha sviluppato un differente approccio, distinguendo cinque cluster di asma grave, sulla base delle caratteristiche cliniche prevalenti, arrivando alla definizione di fenotipi clinici. ⁵⁸.

Si sta cercando di comprendere le modalità con cui inserire e utilizzare questa clusterizzazione nella pratica clinica, al fine di integrare la componente clinica e biologica della patologia e valutare le implicazioni terapeutiche dei fenotipi e la loro applicazione in real life. La corretta feno/endotipizzazione, infatti, assume una grande importanza nell'ottica di un'auspicabile medicina di precisione, in quanto identificare un "treatable trait" feno/endotipico, consente di uscire dall'approccio terapeutico di "one size fits all" verso una medicina personalizzata.

1.6 DIAGNOSI

La diagnosi di asma viene fatta principalmente in ambito ambulatoriale; tuttavia, può essere effettuata anche in ambito emergenziale a seguito di una crisi acuta.

Si basa inizialmente su un'accurata anamnesi volta sia ad inquadrare le caratteristiche cliniche del soggetto, sia ad identificare la presenza di fattori coinvolti nella genesi del fenomeno. Di fondamentale importanza risulta ricercare la presenza di condizioni di aumentato rischio, di una stagionalità nelle crisi, di una relazione con esposizione ad allergeni, esercizio fisico o fattori scatenanti specifici e l'eventuale familiarità per asma e atopia.

Segue l'esame obiettivo, che può essere completamente negativo se eseguito nella fase intercritica e di benessere del paziente. Al contrario, può essere estremamente suggestivo nella fase di crisi acuta: si riscontrano fischi e sibili in fase espiratoria (anche se la dispnea verrà percepita dal paziente come inspiratoria), che si possono udire anche senza fonendoscopio. Nella fase di broncostenosi grave, i rumori patologici possono anche essere assenti e si percepisce solo una riduzione del murmure vescicolare.

Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) rappresentano l'esame gold standard per l'identificazione della bronco-ostruzione e quindi per effettuare la diagnosi di asma⁵⁹.

Spirometria

La spirometria è un esame fondamentale per valutare lo stato di salute e funzionalità polmonare e fornisce informazioni oggettive per la diagnosi e il monitoraggio di moltissime patologie respiratorie⁶⁰.

Si tratta di una metodica che misura il flusso dell'aria che entra ed esce dai polmoni durante le manovre respiratorie in funzione del tempo ⁵⁹ e può essere utilizzata per valutare la presenza di ostruzione bronchiale, il suo grado e l'eventuale reversibilità, ricercare la responsività delle vie aeree e monitorare gli effetti della terapia⁶⁰. La prova viene eseguita chiedendo al paziente, dopo aver eseguito due o tre respiri normali, di effettuare un'inspirazione forzata arrivando alla capacità polmonare totale (TLC) e a seguire, un'espirazione forzata fino a raggiungere il volume residuo (RV), arrivando a misurare quindi la capacità vitale forzata (FVC). L'accettabilità della prova si desume dalle caratteristiche morfologiche della curva flusso-volume, dall'assenza di artefatti,

dalla durata dell'espiazione (sei secondi minimo) e dall'impressione dell'operatore di uno sforzo massimale ⁵⁹.

I soggetti asmatici mostrano un pattern ostruttivo, ovvero il rapporto FEV1/FVC (indice di Tiffenau) inferiore ai limiti inferiori di normalità (<LLN). Dal momento che l'ostruzione delle vie aeree determina intrappolamento aereo, nell'asma bronchiale si può assistere a una riduzione dell'FVC, ma in genere in misura minore rispetto al FEV1.

Per stadiare la gravità dell'ostruzione è possibile studiare la morfologia della curva, che mostrerà una concavità tanto maggiore, quando più severa è l'ostruzione⁵⁹.

Per confermare la diagnosi di asma, non è sufficiente testimoniare la presenza di un'ostruzione bronchiale, ma è necessario dimostrarne la reversibilità, caratteristica necessaria per differenziare questa patologia da altre che mostrano anch'esse un quadro ostruttivo, prime fra tutte la BPCO.

A seguito di un'anomalia spirometrica ostruttiva, dunque, viene eseguito il test di broncodilatazione farmacologica, che prevede la somministrazione di un farmaco broncodilatatore, generalmente salbutamolo, (SABA ovvero Short-acting β 2-agonistic), in 4 dosi successive da 100mcg ciascuna, con distanziatore, e la ripetizione della spirometria 15 minuti dopo. La prova si considera positiva, e di conseguenza l'ostruzione è reversibile, se l'FVC o il FEV1 mostra un aumento del 12% del valore basale (e >200 ml).

Nei periodi di benessere del paziente, spesso le PEF mostrano risultati normali; in questi casi, si eseguono i test di broncprovocazione, con l'intento di testare l'iperresponsività delle vie aeree, una delle caratteristiche cardine dell'asma. Tale indagine può essere eseguita tramite l'esposizione delle vie aeree a stimoli diretti, che agiscono specificatamente tramite recettori esposti sulla muscolatura liscia bronchiale (metacolina, istamina, leucotrieni e prostaglandine) o indiretti, che inducono, attraverso diversi meccanismi, il rilascio di mediatori infiammatori (aria fredda, iperventilazione, mannitolo, AMP, soluzione ipertonica) ⁶¹.

La prova più frequentemente utilizzata è quella alla metacolina, per la migliore riproducibilità e i minori effetti collaterali. Vengono somministrate dosi crescenti di metacolina e dopo ciascuna viene ripetuta la spirometria.

Il test viene considerato positivo quando si ha una riduzione del FEV1 del 20% rispetto al valore di partenza ⁶¹; al contrario, il test è negativo quando, dopo la somministrazione di 12000 mcg di metacolina, non si raggiunge tale riduzione.

Il test ha elevata sensibilità e un elevato valore predittivo negativo: la sua negatività di permette di escludere la diagnosi di asma con certezza ragionevole (circa 95%)⁶¹.

Oscillometria (IOS)

Lo studio delle piccole vie aeree con la misura delle resistenze e reattanze oscillometriche può essere utile per la valutazione di alterazioni a carico del distretto bronchiale più periferico che, negli ultimi anni, si è dimostrato essere particolarmente coinvolto nell'asma⁶². L'IOS sembra essere capace di valutare con elevata sensibilità lo stato di salute delle piccole vie, cosa che la spirometria convenzionale non fa. L'utilizzo di questa metodica appare molto utile nel caratterizzare la disfunzione delle piccole vie e guidare il clinico nella scelta della terapia. Va infatti ricordato che la terapia broncodilatatrice e/o antiinfiammatoria convenzionale spesso non raggiunge le vie respiratorie più periferiche⁶³.

Ossido Nitrico Esalato (FeNO)

La misurazione del FeNO viene utilizzata come test non invasivo per quantificare l'infiammazione Th2/eosinofila delle vie aeree⁵.

Tale metodica, inoltre, potrebbe fornire informazioni circa la possibile risposta alla terapia con ICS e identificare l'eventuale scarsa compliance dei pazienti alla stessa⁶⁴.

Nel soggetto asmatico con infiammazione Type-2, infatti, abbiamo una produzione di NO da parte delle cellule infiammatorie ed epiteliali delle vie aeree danneggiate (in particolare delle piccole vie aeree di conduzione), e dai macrofagi che partecipano all'infiammazione. La concentrazione, quindi, di NO nel soggetto sano, è inferiore a quella che si riscontra nel soggetto affetto da asma, ed è associata ad un'infiammazione di natura eosinofila (l'NO, infatti, amplifica la produzione di citochine di tipo Th2, in particolare IL-13, e le stesse ne aumentano la produzione)⁵⁰.

In coerenza con le linee guida American Thoracic Society (ATS), si parla di buon controllo dell'infiammazione quando i valori di FeNO sono inferiori a 25 parti per miliardo (ppb) e un mancato controllo, con elevato rischio di riacutizzazioni, con valori superiori a 50 pbb.

Alcuni studi suggeriscono che vi sia una relazione fra i livelli di FeNO e la severità della patologia asmatica. Difatti, in soggetti che eseguano terapia con elevate dosi di ICS, il

riscontro e la persistenza di valori superiori ai limiti normali, suggeriscono la presenza di forme di asma grave ⁶⁵.

Tale tecnica, dunque, viene utilizzata per il monitoraggio dei pazienti che abbiano una forma moderata di malattia, trattata con bassi livelli di ICS, o nei pazienti che non utilizzano questa categoria di farmaci (in cui livelli anormali possono anche rivelare una scarsa aderenza alla terapia inalatoria)^{64,65}.

Esami ematochimici e imaging

In aggiunta alle tecniche precedentemente citate, nel caso in cui vi sia una familiarità per atopia o una storia anamnestica che suggerisce una genesi allergica delle crisi, si può ricorrere agli skin prick test, per ricercare l'allergene verso cui si è sensibilizzati, o eventualmente anche al dosaggio delle IgE allergene specifiche. Negli ultimi anni, grazie alla tecnologia degli allergeni ricombinanti, derivata dagli studi di biologia molecolare applicati alla patologia allergica, risulta possibile l'analisi della reattività IgE alle singole componenti molecolari di un estratto allergenico. Questo permette di definire la Component Resolved Diagnosis (CRD), in altre parole di identificare il profilo di reattività di un soggetto sensibilizzato per le singole componenti allergiche, aumentandone la specificità.

Raramente si ricorre alle tecniche di imaging per la diagnosi dell'asma; tuttavia, nel caso in cui venga eseguita un RX del torace, essa può mostrare polmoni iperinsufflati nei pazienti più gravi, la TC, invece, potrebbe evidenziare bronchiectasie e inspessimento delle pareti bronchiali e air trapping⁵.

1.7 TERAPIA E FOLLOW-UP

Terapia

Prima di intraprendere una strategia, che sia farmacologica o meno, è indispensabile effettuare un'accurata valutazione del paziente al momento della diagnosi, al fine di definire il livello di gravità dell'asma e, dove possibile, il fenotipo/endotipo. La scelta della terapia, difatti, dipende principalmente dal livello di gravità della malattia al momento della valutazione iniziale.

Risulta, però, necessario un continuo ciclo di valutazione, aggiustamento della terapia e revisione sulla base della conseguente risposta. La gestione terapeutica del soggetto asmatico è, dunque, un processo dinamico, che non include solo un buon controllo dei sintomi, ma che impone la rivalutazione clinica periodica del paziente. Essa include anche le prove di funzionalità respiratoria e la valutazione dei fattori di rischio e le comorbidità che il paziente possiede, dal momento che possono determinare outcomes peggiori in termini di salute generale e possono predire la risposta alla terapia ¹.

La terapia dell'asma è dunque fatta di step, da gestire in modo modulare, effettuando step-up e step-down al fine di mantenere il controllo della malattia con la minima dose efficace di farmaci.

Le strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma si dividono in due grandi categorie: la terapia per l'attacco acuto e la terapia di mantenimento.

Per l'attacco acuto, i farmaci broncodilatatori a breve durata di azione (SABA) costituiscono il primo approccio terapeutico. Se un'unica somministrazione non fosse sufficiente a far regredire la crisi, si potrebbero ripetere inalazioni successive ogni 15 minuti. Alternativamente, si può usare la combinazione ICS-formoterolo. Se i farmaci al bisogno non risultano sufficienti, si può ricorrere alla somministrazione di corticosteroidi per via sistemica.

Gli obiettivi a lungo termine della terapia dell'asma, invece, sono: il controllo della sintomatologia, il mantenimento di una buona funzionalità respiratoria, che consenta le normali attività quotidiane e la riduzione del rischio di mortalità correlato alla patologia, di esacerbazioni, di danno alle vie aeree e di effetti collaterali del trattamento ¹.

Tenendo a mente questi intenti, le linee guida GINA (Global Initiative for Asthma) già dal 2019, non raccomandano più, per il trattamento dell'asma, l'utilizzo dei soli SABA,

senza i corticosteroidi inalatori. Vi è infatti una forte evidenza che l'uso di tale categoria di farmaci come unica terapia di mantenimento, nonostante determini un sollievo rapido dai sintomi, non protegga i pazienti da esacerbazioni severe. Al contrario, studi confermano che una somministrazione regolare e frequente di SABA aumenta il rischio di riacutizzazione di malattia, di morte per asma, un peggioramento della reattività bronchiale e una riduzione della funzionalità respiratoria. Attualmente, quindi, gli ICS, costituiscono la base della terapia di mantenimento dell'asma, spesso associati LABA (long-acting β 2 agonistic). Il razionale di questa scelta è dovuto al fatto che la patologia asmatica non ha come base fisiopatologica primaria la broncocostrizione (al contrario di quanto si pensasse in passato), bensì lo stato infiammatorio, riscontrabile anche in soggetti con sintomi intermittenti o infrequenti ^{1,66,67}.

Gli ICS vengono somministrati con modalità e frequenze diverse a seconda della gravità della sintomatologia: si consiglia di iniziare da uno step 3 secondo le linee guida GINA ed eventualmente effettuare una descalation in tempi successivi. È consigliabile, invece, partire da uno step 4, se il soggetto mostra, al momento della presentazione iniziale, un'asma poco controllata o esordisce con una crisi acuta.

Le linee guida GINA hanno identificato due diverse strategie terapeutiche (tracks) che si differenziano sulla base del farmaco utilizzato per alleviare i sintomi (reliever): ICS-formoterolo (combinazione di ICS e LABA) al bisogno, nella prima e SABA al bisogno, nella seconda (Figura 1).

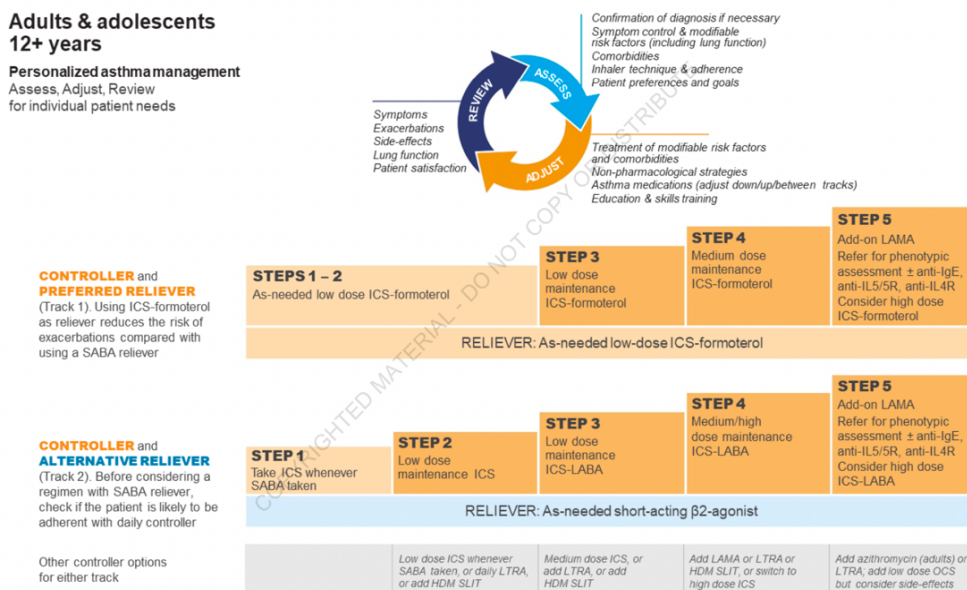


Figura 1: Strategie e step terapeutici secondo le linee guida GINA 2021.

Track 1: Questo approccio è quello raccomandato e preferito dalle linee guida. Prevede l'utilizzo dell'associazione ICS-formoterolo come reliever che, in confronto alle strategie che prevedono l'utilizzo del SABA, riduce il rischio di riacutizzazioni severe con un paragonabile controllo dei sintomi. La divisione per step prevede:

- **Step 1 e Step 2:** questi step non prevedono l'uso regolare di una terapia per il controllo dell'asma, ma la somministrazione di una bassa dose di ICS-Formoterolo (come ICS viene usato soprattutto la budesonide e in alternativa il beclometasone), ogni volta che sia ritenuto necessario. In questa categoria rientrano i soggetti che hanno meno di due riacutizzazioni mensili e non presentano particolari fattori di rischio per le riacutizzazioni.
- **Step 3:** in questo step si introduce una terapia regolare per il controllo lungo termine della patologia. Essa prevede l'utilizzo di una bassa dose dello stesso ICS-formoterolo sia come farmaco di mantenimento sia come reliever (MART: maintenance and reliever therapy). In questo gruppo rientrano i pazienti che hanno sintomi legati all'asma più giorni a settimana o vengono svegliati dai sintomi più di una volta alla settimana.
- **Step 4:** in questo step si utilizzano dosi moderate di ICS-formoterolo sia come terapia di mantenimento sia come reliever. In alcuni casi, può essere necessario un breve ciclo di corticosteroidi orali (OCS) per chi si presenta con un'asma severa o poco controllata.
- **Step 5:** i pazienti che mostrano uno scarso controllo dei sintomi o esacerbazioni nonostante il trattamento proposto nello step 4, sono meritevoli di indagini più approfondite e sono raccomandate tutte le opzioni terapeutiche a disposizione. All'associazione ICS-LABA ad alte dosi, si può aggiungere un LAMA (long-acting muscarinics-agonistics), in un inalatore separato (triplice aperta) o in combinazione (triplice chiusa) oppure antileucotrienici, teofillina o farmaci biologici. Anche in questo caso si possono associare gli OCS per brevi periodi, ma si cerca di evitare più possibile la loro somministrazione per i notevoli effetti collaterali.

Track 2: Questa strategia invece prevede l'utilizzo del SABA come farmaco reliever. Nel momento in cui si decide di utilizzare questo approccio è importante assicurarsi che il paziente sia aderente alla terapia controller con ICS.

- **Step 1:** prevede la somministrazione di una bassa dose di ICS tutte le volte che viene fatto ricorso al SABA. Questa può essere un'opzione quando ICS-formoterolo non è disponibile, quindi come terapia di seconda linea, dal momento che quest'ultima ha mostrato una minore evidenza in termini di efficacia e sicurezza, anche per il rischio di minore aderenza da parte del paziente ¹.
- **Step 2:** i pazienti collocati in questo step, invece, assumono una bassa dose quotidiana di ICS e, quando ne sentano necessità, ricorrono al SABA. Questa possibilità riduce il rischio che il paziente utilizzi unicamente il salbutamolo (presente invece nello step 1).
- **Step 3:** In questo step viene introdotta una terapia di mantenimento con bassa dose di ICS-Salbutamolo, mantenendo l'utilizzo di SABA come reliever al bisogno.
- **Step 4:** prevede invece la somministrazione di una dose moderata di ICS-formoterolo come terapia di controller, mantenendo l'utilizzo di SABA con reliever al bisogno.
- **Step 5:** in questo caso restano valide tutte le indicazioni espresse nello step 5 del track 1, usando sempre come reliever il salbutamolo.

Nel caso in cui i pazienti non ottengano un controllo della patologia nemmeno con la terapia corrispondente allo stadio 5, possiamo parlare di asma grave. La definizione di asma grave è abbastanza controversa e ne esistono più versioni; quella a cui più frequentemente facciamo riferimento nel nostro paese è quella delle linee guida ATS/ERS. Secondo quest'ultima si definisce grave quell'asma che richieda il trattamento indicato dalle linee guida GINA per gli stadi 4 e 5 o che richieda l'uso di corticosteroidi sistemici per più del 50% dell'anno precedente per evitare che diventi "incontrollata" o che rimanga incontrollata nonostante la terapia ⁶⁸.

Nel caso in cui la patologia del paziente rientri nella definizione di asma grave, si possono somministrare i farmaci biologici attualmente in commercio per la patologia, coerentemente con il fenotipo espresso dal soggetto. Si può optare per Omalizumab (anti-

IgE) nelle forme di asma allergica, ma anche per Mepolizumab (anti IL-5), Benralizumab (anti IL-5R) o Dupilumab (anti IL4R) per le forme di asma eosinofilica ¹.

Follow up

La rivalutazione del paziente e l'eventuale aggiustamento della terapia sono costituenti fondamentali della gestione clinica del soggetto asmatico.

Il paziente dovrebbe essere rivisto 1-3 mesi dopo aver iniziato la terapia e successivamente ogni 3-12 mesi. La frequenza dei controlli dipende dall'iniziale controllo dei sintomi mostrato dal paziente, dai fattori di rischio, dalla risposta alla terapia e dalla capacità di gestione dimostrata del paziente stesso ¹. Ovviamente, va rivalutata l'idoneità del trattamento ogni qual volta il paziente abbia una riacutizzazione.

In questi incontri periodici, oltre all'esecuzione delle PFR e dell'esame clinico-obiettivo, dovrebbe essere testata la tecnica di inalazione dell'individuo, in modo da poter controllare se il paziente assuma correttamente la terapia (alcuni studi riportano un tasso di fallimento o uso improprio del dispositivo fino a un valore del 20% ⁶⁹).

In tali occasioni, inoltre, allo scopo di valutare la percezione soggettiva del paziente del controllo dei sintomi, si possono somministrare questionari, come l'ACT (asthma control test) (Figura 2), che forniscono ulteriori indicazioni al clinico sull'adeguatezza della terapia.

Asthma Control Test™

1. In the past 4 weeks, how much of the time did your asthma keep you from getting as much done at work, school or at home?

All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
0	0	0	0	0
1	2	3	4	5

2. During the past 4 weeks, how often have you had shortness of breath?

More than Once a day	Once a day	3 to 6 times a week	Once or twice a week	Not at all
0	0	0	0	0
1	2	3	4	5

3. During the past 4 weeks, how often did your asthma symptoms (wheezing, coughing, shortness of breath, chest tightness or pain) wake you up at night or earlier than usual in the morning?

4 or more nights a week	2 to 3 nights a week	Once a week	Once or twice	Not at all
0	0	0	0	0
1	2	3	4	5

4. During the past 4 weeks, how often have you used your rescue inhaler or nebulizer medication (such as albuterol)?

3 or more times per day	1 or 2 times per day	2 or 3 times per week	Once a week or less	Not at all
0	0	0	0	0
1	2	3	4	5

5. How would you rate your asthma control during the past 4 weeks?

Not Controlled at All	Poorly Controlled	Somewhat Controlled	Well Controlled	Completely Controlled
0	0	0	0	0
1	2	3	4	5

Figura 2: Figura 2: ACT. Valori di riferimento: >25 malattia completamente sotto controllo; 24-20 malattia sotto controllo, ma non completamente; <19 malattia non controllata ⁷⁰

2. PICCOLE VIE AEREE E SAD

La patologia asmatica è estremamente diffusa a livello globale e studi randomizzati dimostrano che il corretto controllo della malattia sia un target raggiungibile con le diverse strategie terapeutiche. Tuttavia, studi in real life eseguiti negli ultimi 20 anni, hanno mostrato come una porzione sostanziale di asmatici mostri uno scarso controllo dei sintomi, pur ricevendo un trattamento da parte di uno specialista. Sono molteplici i fattori che possono contribuire ad un controllo non ottimale dei sintomi, ma la persistenza di uno stato infiammatorio nelle vie aeree più periferiche appare più rilevante degli altri⁶³.

2.1 DEFINIZIONE

L'albero bronchiale possiede una struttura ramificata, segmentata dalla trachea (generazione 1), fino agli alveoli (generazione 23). Le vie aeree inferiori, inoltre, possono essere divise in due zone: la zona delle vie aeree di conduzione (generazioni 1-16), che trasportano aria inalata, e la zona acinosa respiratoria (generazioni 17-23), coinvolta nello scambio gassoso⁷¹.

Le piccole vie aeree sono definite come quelle vie che possiedono un diametro <2 mm, che generalmente si estendono dall'ottava generazione in poi. Esse rappresentano circa il 98.8% (circa 4500 ml) del volume totale del polmone^{63,71}.

Poiché le piccole vie aeree contengono poca o nessuna cartilagine, tendono a collassare facilmente a seguito di un'espiazione forzata o contrazione della muscolatura liscia. Progredendo con la generazione, inoltre, il diametro delle vie si riduce progressivamente e questo porterebbe a pensare che l'ostruzione si verifichi più facilmente a questo livello. Al contrario, l'area della sezione trasversale delle vie aeree aumenta rapidamente da un totale di $2,5 \text{ cm}^2$ nella trachea a circa 180 cm^2 nei bronchioli terminali.

La resistenza al flusso d'aria nelle vie aeree varia inversamente alla quarta potenza del raggio del bronco in questione. Questi numeri spiegano perché la maggior parte della resistenza al flusso d'aria nei soggetti sani si trovi nelle vie aeree prossimali e perché le piccole vie aeree rappresentino meno del 10% della resistenza totale delle vie aeree. Sono, difatti, storicamente note anche con il nome di "quiet zone" del polmone per la loro ampia capacità di riserva⁷¹.

2.2 VALUTAZIONE DELLE PICCOLE VIE AEREE

Le piccole vie aeree sono da sempre un distretto molto difficile da indagare, sia per la difficoltà nel raggiungerlo, sia per la mancanza di un metodo standardizzato di misurazione.

In passato, avendo ben noto che, alla base della fisiopatologia dell'attacco asmatico, vi era un restringimento del calibro delle vie aeree, si sono cercati metodi di misurazione diretta del conseguente aumento della resistenza periferica. Inizialmente, vennero impiegate metodiche invasive, come la wedged bronchoscopy technique, descritta da Wagner EM *et al*, che prevedeva l'introduzione di un broncoscopio in un bronco segmentale al fine di misurare la resistenza periferica del polmone. Tale studio aveva identificato un aumento delle resistenze periferiche nei soggetti asmatici di circa sette volte rispetto ai soggetti sani, sottolineando come l'aumento delle resistenze periferiche giochi un ruolo importante nella patogenesi dell'asma. Inoltre, in tale studio, era apparso decisamente evidente uno stretto legame tra aumento delle resistenze periferiche e l'iperreattività bronchiale indotta da metacolina ⁷².

Successivamente si sono cercate delle alternative che permettessero una valutazione delle resistenze periferiche senza causare un tale distress nel paziente.

La spirometria convenzionale, nonostante sia il metodo di scelta per la valutazione della funzionalità polmonare, non appare come la tecnica ottimale per esaminare lo stato delle piccole vie aeree. La spirometria, infatti, non è molto sensibile per le piccole vie; è necessario, difatti, che vi sia una compromissione di almeno il 75% di quest'ultime per determinare la comparsa di anomalie spirometriche.

Il parametro che tradizionalmente viene utilizzato per la valutazione delle vie aeree periferiche alla spirometria è FEF_{25-75%}, nonostante vi siano pareri discordanti circa il suo utilizzo. Alcuni studi, difatti, dimostrano che i suoi valori siano correlati alle piccole vie, determinando un più scarso controllo dell'asma e un andamento peggiore della malattia; altri, invece, non condividono il suo ruolo di indice di ostruzione periferica ⁶³.

Una tecnica semplice e non invasiva, sviluppata nel 1956, è l'oscillometria ad impulsi (IOS). Essa, emettendo impulsi di pressione all'interno delle vie respiratorie a frequenza costante di 5Hz, misura l'impedenza (*Zrs*) del sistema respiratorio, definibile come la somma di resistenza (*Rrs*; capacità di consumare energia) e reattanza (*Xrs*; capacità di accumulare energia). L'interpretazione dei dati viene proprio effettuata sull'analisi di *R5*, che è la resistenza al flusso nelle vie aeree centrali, *R20*, che misura la resistenza al flusso

delle vie periferiche, e di X5, che misura il grado di ostruzione periferica, in aggiunta alla capacità di reattività dei polmoni. Sulla base di questi parametri, la SAD viene definita da una caduta delle resistenze da R5 a $R20 > 0.07 \text{ kPa} \times \text{Xs} \times \text{XL}^{-1}$ ⁷³.

I vantaggi che tale metodica mostra rispetto alla spirometria sono molti; oltre alla maggiore sensibilità nella valutazione delle piccole vie aeree, non richiede l'esecuzione di un'inspirazione ed un'espiazione forzata, manovre che per alcune popolazioni di pazienti, possono essere faticose o non eseguibili o falsate, come pazienti anziani, bambini sotto al quinto anno di età, pazienti con severa limitazione al flusso respiratorio e pazienti con malattie neuromuscolari, ma viene eseguita con respiro di Tidal.

Elimina, inoltre, l'effetto broncodilatatorio associato all'inspirazione massimale che viene richiesta dalla spirometria e permette di ottenere risultati validi in tempo inferiore.

2.3 ASMA E PICCOLE VIE

Contrariamente a quanto avviene nei soggetti sani, negli asmatici le piccole vie aeree sono verosimilmente il punto chiave che determina la transizione dal comportamento fisiologico dell'albero bronchiale, a quello patologico. Difatti, nonostante l'asma colpisca l'intero albero bronchiale, il sito che è stato riconosciuto come maggiormente interessato dalla limitazione al flusso è costituito dalle piccole vie aeree, che risultano affette in circa il 50-60% dei pazienti asmatici ⁶³.

Molti studi hanno suggerito, infatti, che la disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) sia associata a una iperresponsività bronchiale più severa, un peggior controllo dell'asma e un numero maggiore di riacacerbazioni. Si è osservato, inoltre, un peggioramento della qualità della vita nei pazienti con SAD: molti pazienti riportano una percezione di scarso controllo dei sintomi e un peggioramento dello stato di benessere soggettivo ⁶³.

Nel corso del tempo, si è cercato di individuare alcuni aspetti o caratteristiche del paziente o dei sintomi che potessero permettere al clinico di prevedere un maggior coinvolgimento delle piccole vie. Si sono così identificati alcuni fenotipi clinici maggiormente associati a SAD: i soggetti fumatori, i soggetti anziani con un'asma di lunga durata, la presenza di un'ostruzione fissa e la presenza di sintomi severi. Vi è inoltre associazione con un'aumentata frazione di ossido nitrico esalato, con il sesso femminile, con un BMI >25 kg/m², con i risvegli causati dall'asma (66%) e con l'asma indotta dall'esercizio (dove l'associazione raggiunge addirittura il 94% se presenti contemporaneamente sintomi da esercizio fisico e aumento del BMI) ⁶³.

3. STUDIO DELLE PICCOLE VIE AEREE NEI PAZIENTI ASMATICI CON FUNZIONE RESPIRATORIA PRESERVATA: OBIETTIVO DELLO STUDIO

Con questo studio trasversale osservazionale monocentrico abbiamo voluto studiare la disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) nei soggetti asmatici con funzione respiratoria preservata (Preserved Pulmonary Function PPF). L'obiettivo primario dello studio è stato quello di calcolare la prevalenza di SAD nella popolazione asmatica con spirometria normale e individuare le loro caratteristiche cliniche distintive. Come obiettivi secondari abbiamo voluto valutare l'impatto della SAD sul controllo dei sintomi e valutare l'eventuale presenza di rapporti fra la SAD e il FeNO e le classi di trattamento GINA.

4. MATERIALI E METODI

4.1 PAZIENTI E DISEGNO DI STUDIO

Sono stati raccolti e analizzati i dati di 346 pazienti asmatici adulti (età > 18 anni) trattati in comunità, reclutati consecutivamente tra il 1° settembre 2018 e il 1° marzo 2021.

Criteri di arruolamento:

Sono stati reclutati:

- 1) I pazienti con un'asma stabile, ovvero che non presentavano nuovi sintomi o peggioramento di costrizione toracica, tosse, dispnea e respiro sibilante al momento della visita e nelle quattro settimane precedenti.
- 2) I pazienti con una funzionalità respiratoria preservata alla spirometria, definita da un $FEV_1 > 80\%$ e un $FEV_1/FVC > LNN$. Nei soggetti con FVC inferiore alla capacità vitale lenta (SVC), la funzionalità respiratoria è stata considerata normale con $FEV_1/SVC > LNN$.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi i pazienti che soddisfacessero i criteri GINA per la sindrome da sovrapposizione asma/malattia cronica polmonare ostruttiva (ACOS) ⁷⁴.

Durante la prima visita sono stati raccolti i parametri demografici, le caratteristiche cliniche, la terapia usata per il trattamento dell'asma, ed è stato valutato il controllo della patologia definito sulla base delle linee guida GINA.

Il “GINA assessment of asthma control” ricerca la presenza dei seguenti sintomi nelle 4 settimane precedenti alla valutazione clinica: presenza di sintomi asmatici durante il giorno più di due volte a settimana, sintomi asmatici durante la notte, limitazione dell'attività e uso di b2-agonisti a breve durata d'azione più di due volte a settimana. Il controllo dell'asma risultante è classificato come ben controllato (Well controlled: nessun sintomo), parzialmente controllato (Partly controlled:1-2 sintomi) e non controllato (Uncontrolled: ≥ 3 sintomi) ¹.

Per ogni paziente, sulla base della terapia, è stato poi categorizzato nei 5 step di terapia, secondo le linee guida GINA.

Sono stati raccolti i dati relativi ai prelievi ematochimici dei pazienti per la valutazione della conta eosinofila.

I pazienti sono stati definiti atopici se erano presenti un prick test cutaneo positivo per aeroallergeni o IgE specifiche sul sangue periferico e sintomi compatibili con asma allergica. Se il background atopico non era noto al momento della valutazione, i pazienti sono stati sottoposti a test cutanei con una batteria di allergeni standardizzata, comprensiva di allergeni interni ed esterni, come raccomandato per l'uso clinico e la ricerca in Europa ⁷⁵.

4.2 MISURAZIONI SPIROMETRICHE, OSCILLOMETRICHE E DELL’OSSIDO NITRICO ESALATO.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a misurazioni di ossido nitrico esalato frazionato (FeNO), IOS e spirometria standard durante la stessa visita di screening iniziale.

La spirometria è stata eseguita in triplicato, in conformità con le linee guida della European Respiratory Society, utilizzando uno spirometro Vyntus PNEUMO-PC (VyAire Medical, Chicago, III ⁷⁶. Il FeNO è stato eseguito in duplicato utilizzando HypAir FeNO (Medi-Soft, Sorinnes, Belgio), a una velocità di flusso standard di 50 ml/s, secondo le linee guida del produttore e dell'American Thoracic Society.

Per l'oscillometria a impulsi è stato usato il Masterscreen IOS/Sentry Suite, VyAire Medical. Per eseguire l'esame viene tappato il naso al paziente, e chiedendogli di chiudere la bocca attorno al boccaglio con le mani appoggiate alle guance (in modo da evitare leaks) viene fatto respirare a volume corrente per circa 30 secondi. Ogni misurazione è stata ripetuta tre volte in accordo con le linee guida del produttore dello strumento e della società respiratoria europea.

La SAD veniva definita dalla presenza di una caduta della resistenza da 5 a 20 Hz [R5–R20] $> 0,07 \text{ kPa} \times \text{s} \times \text{L}^{-1}$ ^{77–79}, valore considerato come indice della resistenza delle vie aeree periferiche.



Figura 3: Modalità di esecuzione della IOS

4.3 ANALISI STATISTICA

È stata effettuata una prima analisi descrittiva per confrontare i principali parametri demografici, clinici e strumentali, (spirometria, IOS e FeNO) fra i due gruppi presi in studio, rispettivamente i pazienti che presentano SAD e i pazienti che non la possiedono. Per descrivere e confrontare le variabili tra i due gruppi, sono stati utilizzati descrittori e test differenti in relazione alle caratteristiche della variabile stessa e della sua distribuzione nella popolazione in oggetto.

Le variabili dicotomiche e ordinali sono state espresse in termini di numero assoluto e percentuale e sono state confrontate fra i gruppi attraverso il test del chi quadro; le variabili continue sono state descritte con media e deviazione standard, se mostravano distribuzione gaussiana e con mediana e range (valore minimo-valore massimo), in caso di distribuzione differente. I test di confronto utilizzati sono stati rispettivamente il T-test, per le prime, e il T-test di Mann-Whitney U, per le seconde.

Per le analisi che richiedevano il confronto di più di due dati per volta, come nel caso del calcolo della relazione fra le variabili cliniche e gli step della terapia secondo GINA o del “GINA assesment of asthma control”, è stato utilizzato il test one way ANOVA kruskall-wallis.

Successivamente, è stata eseguita una regressione logistica binomiale per analizzare le relazioni trasversali tra le variabili cliniche e il nostro outcome (presenza di SAD).

Le variabili indipendenti che sembravano avere un significato statistico nell'analisi univariata sono state incluse in un modello di regressione logistica multivariata di riduzione stepwise. Tale modello, dunque, è stato aggiustato per le seguenti variabili: sesso, età, atopica, riacutizzazioni, accessi PS, FeNO, FEV1%, FEV/FVC, FEF25-75, Step terapia secondo GINA, LAMA, dosaggio ICS, terapia extrafine, fumo, BMI, risvegli, EIA.

Sono stati calcolati gli odds ratio (OR) e il loro intervalli di confidenza (IC) al 95% ottenuti nell'analisi di regressione. Ai fini di questa analisi, alcune variabili continue associate alla SAD sono state convertite in una variabile binaria: riacutizzazioni ≥ 1 nell'anno precedente, accessi in pronto soccorso (PS) ≥ 1 nell'anno precedente.

Nell'analisi univariata e multivariata sono stati esclusi: i ricoveri e la categoria di controllo GINA U, dal momento che gli unici casi rilevati, rispettivamente 4 e 53, rientravano tutti nei casi SAD, mentre in quelli controllo non avevamo campioni.

Sia nelle analisi descrittive, sia in quelle regressive gli step 4 e 5 della terapia GINA sono stati accorpati, dal momento che lo step 5 mostrava un solo soggetto nel campione.

In tutte le analisi effettuate, i risultati con $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

5. RISULTATI

Sono stati analizzati i dati di una coorte di 347 pazienti asmatici (188 femmine, range di età 18-90 anni) con funzione respiratoria preservata (FEV1/FVC>LNN). Le caratteristiche demografiche di base e le caratteristiche cliniche e spirometriche di tali soggetti, classificate in base alla presenza di SAD, sono presentate nella Tabella 1.

<u>Variabile</u>	<u>SAD 57.9%</u> <u>(n=201)</u>	<u>NON SAD</u> <u>42.1% (n=146)</u>	<u>Totale</u> <u>(n=347)</u>	<u>P Value</u>
<u>Sesso</u> (femmine) (%)	125 (62.2%)	63 (43.2%)	188 (54.2%)	<.0001
<u>Età</u> (media ± DS)	52.0 (±17.9)	44.4 (±16.3)	48.8 (±17.6)	<.0001
<u>Durata dell'asma</u> (mediana e range)	12 (1-65)	13.0 (2-65)	12 (1-65)	0.455
<u>Atopia</u> (%)	117 (58.2%)	105 (71.9%)	222 (64%)	0.009
<u>Riacutizzazioni</u> (%)	91 (45.3%)	16 (11.0%)	107 (30.8%)	<.0001
<u>Accessi al PS</u> (%)	22 (10.9%)	2 (1.4%)	24 (6.9%)	<.0001
<u>Ricoveri</u> (%)	4 (2.0%)	0 (0%)	4 (1.25)	0.086
<u>Classe di controllo</u> <u>GINA (W-P-U)</u>				<.0001
<u>W</u> (%)	44 (21.9%)	108 (74%)	152 (43.8%)	
<u>P</u> (%)	104 (51.7%)	38 (26%)	142 (40.9%)	
<u>U</u> (%)	53 (5.3%)	0 (0%)	53 (15.3%)	
<u>FeNO</u> (mediana e range)	24 (2-172)	17 (4-115)	20 (2-172)	<.0001
<u>Eosinofili</u> (mediana e range)	358 (110-1010)	200 (110-810)	230 (110-1010) N=199	<.0001
<u>STEP GINA</u> (%)				0.784
<u>Step1</u> (%)	18 (9.0%)	7 (4.8%)	25 (7.2%)	
<u>Step2</u> (%)	47 (23.4%)	37 (25.3%)	84 (24.2%)	
<u>Step3</u> (%)	94 (46.8%)	81 (5.5%)	175 (50.4%)	
<u>Step4</u> (%)	41 (20.4%)	21 (4.4%)	62 (17.9%)	
<u>Step5</u> (%)	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (0.3%)	
<u>Fumo</u> (%)	67 (33.3%)	21 (14.4%)	88 (25.5%)	<.0001
<u>Risvegli</u> (%)	101 (50.2%)	15 (10.3%)	116 (33.4%)	<.0001
<u>BMI</u> (media ± DS)	26.7 (±5.94)	23.4 (±3.42)	25.3 (±5.29) N=346	<.0001
<u>EIA</u> (%)	142 (70.6%)	14 (9.7%)	156 (45.1%) N=346	<.0001
<u>Terapia extrafine</u> (%)	51 (27.6%)	89 (65.9%)	140 (43.8%) N=320	<.0001
<u>LAMA</u> (%)	15 (7.5%)	2 (1.4%)	17 (4.9%)	0.009
<u>ICS/LABA</u> (%)	136 (67.7%)	102 (69.9%)	238 (68.6%) N=309	0.663
<u>Montelukast</u> (%)	27 (3.4%)	14 (9.6%)	41 (11.8%)	0.273
<u>Dosaggio ICS</u> (mediana e range)	400 (20-1000)	250 (100-1000)	300 (20-1000)	<.0001
<u>Dati Spirometria</u>				
<u>FEV1%</u> (mediana e range)	97 (51-145)	105 (81-142)	102 (55-1117)	<.0001
<u>FEV1/FVC%</u>	79.7 (±6.12)	80.6 (±5.41)	80.1 (±5.84)	0.182

(media ± DS)				
<i>FEF25-75</i> (media ± DS)	88.3 (±23.9)	96.7 (±25.6)	91.8 (±23.9)	0.002

Tabella 1: caratteristiche della coorte di pazienti con asma in funzione della presenza di SAD.

La prevalenza complessiva della SAD all'interno della nostra coorte è di circa il 58% (201/347), ripartibile in un 48% di IOS-defined SAD isolata ($R5-R20 > 0.07$), un 2% di Spirometry-defined SAD isolata ($FEF\ 25-75 < 65\%$) e 8% di IOS e Spirometry defined SAD ($R5-R20 > 0.07$ e $FEF\ 25-75 < 65\%$) (Figura 4).

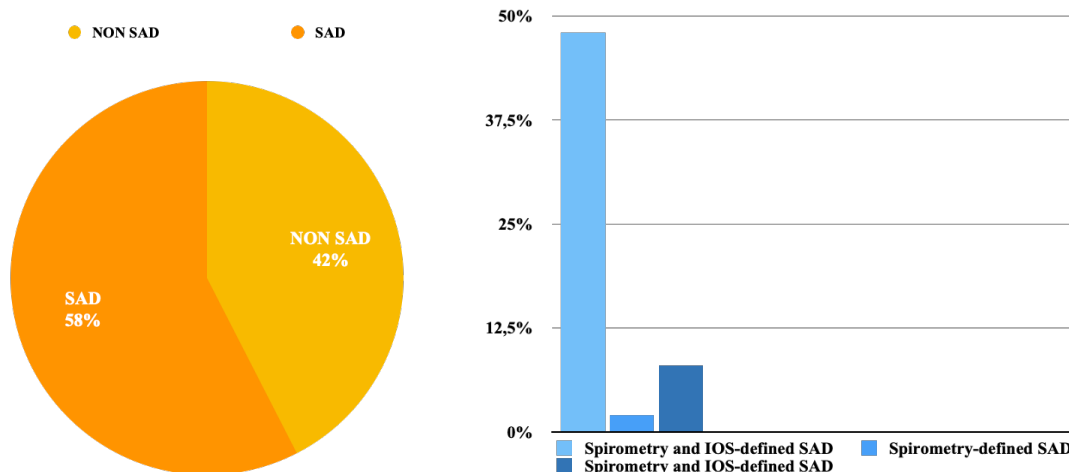


Figura 4: Prevalenza e distribuzione della SAD nella coorte in studio.

Dalla prima analisi descrittiva è emerso che i pazienti con SAD erano più frequentemente femmine (62.2% vs 43.2%), di età avanzata (52.0 vs 44.4), non atopici (58.2% vs 71.9%), fumatori (33.3% vs 14.4%), con BMI più alto (26.7 vs 23.4), con maggiori riacutizzazioni nell'anno precedente (45.3% vs 11.0%), con maggiori accessi in PS (10.9% vs 1.4%) e con più frequenti ricoveri (4% vs 0). Essi, inoltre, hanno più frequentemente risvegli notturni dovuti all'asma (50.2% vs 10.3%) e asma indotta dall'esercizio fisico (70.6% vs 9.7%).

A livello terapeutico, i pazienti con SAD fanno uso di una dose media di ICS maggiore (400 vs 250) e fanno più ricorso ai LAMA (7.5% vs 1.4%) rispetto ai non SAD; al contrario, più raramente vengono trattati con terapia extrafine (27.6% vs 65.9%).

I soggetti con SAD mostrano, inoltre, livelli di FeNO (24 vs 17) ed eosinofili (358 vs 200) più elevati rispetto ai non SAD, mentre livelli di FEV1% (99% vs 108%) e FEF 25-75% (88.3% vs 96.7%) più bassi.

Considerando le classi di controllo della malattia secondo le linee guida GINA, tutti pazienti con SAD rientrano nella classe “Uncontrolled” (100% vs 0), mentre la maggior parte dei pazienti privi di SAD hanno un buon controllo della malattia, rientrando nella classe “Well” (74% vs 21.9%).

<u>Variabile</u>	<u>Totale</u> <u>(N=347)</u>	<u>Step 1</u> <u>(N=25)</u>	<u>Step 2</u> <u>(N=84)</u>	<u>Step 3</u> <u>(N=175)</u>	<u>Step 4-5</u> <u>(N=63)</u>	<u>P Value</u>
<i>Sesso (f; %)</i>	188 (54.2%)	17 (68.0%)	46 (54.8%)	90 (51.4%)	35 (55.6%)	0.472
<i>Età (media ± DS)</i>	48.8 (±17.6)	46.8 (±21.4)	42.3 (±16.5)	49.2 (± 16.5)	57.2(±17.1)	<.0001
<i>Durata dell'asma</i> <i>(mediana e</i> <i>range)</i>	12 (1-65)	12 (2-40)	10 (1-45)	15 (1-65)	13 (2-50)	0.022
<i>Atopia (%)</i>	222 (64.0%)	15 (60.0%)	57 (67.9%)	117 (66.9%)	33 (52.4%)	0.170
<i>Riacutizzazioni</i> <i>(%)</i>	107 (30.8%)	12 (48.0%)	22 (26.2%)	53 (30.3%)	20 (31.7%)	0.226
<i>Accessi al PS (%)</i>	24 (6.9%)	1 (4%)	4 (4.8%)	14 (8.0%)	5 (7.9%)	0.716
<i>Ricoveri (%)</i>	4 (1.2.%)	1 (4%)	1 (1.2%)	1(0.6%)	1 (1.6%)	0.493
<i>Classe di</i> <i>controllo GINA</i> <i>(W-P-U)</i>						0.003
<i>W (%)</i>	152 (43.8%)	5 (20%)	29 (34.5%)	92 (52.6%)	26 (41.3%)	
<i>P (%)</i>	142 (40.9%)	13 (52.0%)	44 (52.4.%)	58(33.1%)	27(42.9%)	
<i>U (%)</i>	53 (15.3%)	7(28.0%)	11 (13.1%)	25 (14.3%)	10 (15.9%)	
<i>FeNO</i> <i>(mediana e</i> <i>range)</i>	20 (2-172)	20 (4-68)	21.0 (6-123)	20 (2-172)	17 (4-114)	0.208
<i>Eosinofili</i> <i>(mediana e</i> <i>range)</i>	230 (110-1010) N=199	180 (150-1010)	295 (110-810)	275 (110-1000)	215 (125-830)	0.780
<i>Fumo (%)</i>	88 (25.4%)	8 (32%)	14 (16.7%)	51 (29.1%)	15 (23.8%)	0.149
<i>Risvegli (%)</i>	116 (33.4%) N=346	15 (60.0%)	26 (31.0%)	50 (28.6%)	25 (39.7%)	<.0001
<i>BMI</i> <i>(media ± DS)</i>	25.3 (±5.29) N=346	25.8 (±6.02)	24.8 (±4.98)	25.0 (±5.24)	26.5 (±5.49)	0.225
<i>EIA (%)</i>	156 (45.1%)	18 (75.0%)	41 (48.8%)	65 (37.1%)	32 (50.8%)	0.002
<i>Terapia extrafine</i> <i>(%)</i>	140 (43.8%) N=346	0 (0%)	18(25.0%)	91 (52.0%)	31 (49.2%)	<.0001
<i>LAMA (%)</i>	17 (4.9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	16 (25.4)	<.0001
<i>ICS/LABA (%)</i>	238 (68.6%)	0 (0%)	2 (2.4%)	173 (98.9%)	63 (100%)	<.0001
<i>Montelukast (%)</i>	41 (11.8%)	0 (0%)	13 (15.5%)	3 (1.7%)	25 (39.7%)	<.0001
<i>Dosaggio ICS</i> <i>(mediana e</i> <i>range)</i>	300 (20-1000)	0	200 (100-500)	300 (20-800)	500 (100-1000)	<.0001

<i>Dati Spirometria</i>						
<i>FEV1%</i> (mediana e range)	101 (51-145)	102 (80-123)	101 (80-126)	100 (51-142)	102 (80-145)	0.828
<i>FEV1/FVC%</i> (media ± DS)	80.1 (±5.84)	82.1 (±6.16)	81.3 (±6.10)	79.9 (±5.29)	80.0 (±6.48)	0.021
<i>FEF25-75</i> (media ± DS)	91.8 (±24.9)	93.1 (±25.6)	93.6 (±23.3)	89.9 (±24.0)	94.5 (±29.0)	0.528
<i>Dati IOS</i>						
<i>R5-R20</i> (mediana e range)	0.09 (0.00-0.55)	0.12 (0.00-0.30)	0.09 (0.00-0.27)	0.08 (0.00-0.55)	0.11 (0.00-0.40)	0.017
<i>X5</i> (mediana e range)	-0.13 (-0.48/-0.01)	-0.17 (-0.38/-0.05)	-0.13 (-0.26/-0.05)	-0.13 (-0.44/-0.05)	-0.15 (-0.48/-0.01)	0.050
<i>Fres</i> (mediana e range)	18.2 (0.43-42.0)	19.8 (0.59-32.8)	16.9 (0.89-26.2)	18.1 (0.43-39.6)	19.4 (0.43-42.0)	0.052
<i>AX</i> (mediana e range)	0.800 (0.0-16.8)	1.15 (0.11-3.14)	0.66 (0.12-2.31)	0.71 (0.00-16.8)	1.12 (0.05-5.20)	0.010
<i>SAD (%)</i>	201	18 (72%)	47 (56%)	94 (54%)	42 (66%)	

Tabella 2: Caratteristiche cliniche, spirometriche e oscillometriche nei 347 pazienti secondo gli step GINA.

Oltre alla dose della terapia con ICS (Step 1=>0; step 2=>200; Step 3=>300 ; Step 4 e 5=>500; p<.0001) e all'utilizzo di categorie di farmaci come LAMA (Step 1 e 2=>0%; Step 3=>0.6% e step 4 e 5=>25.4%; p<0.0001) e ICS/LABA (Step 1=>0%; step 2=>2.4%; Step 3=>98.9%; Step 4 e 5=> 100%; p<.0.0001) come insito nella definizione e nel rationale degli step, anche la prevalenza di SAD, appare maggiore nello step 4-5 e nello step 1. (figura 5).

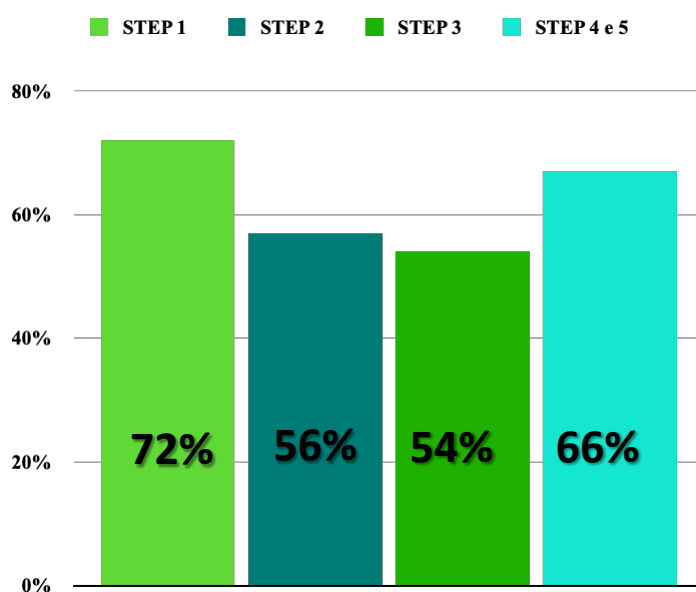


Figura 5: Prevalenza della SAD nelle classi di terapia GINA.

Nella tabella III sono riportati i parametri clinici, spirometrici e oscillometrici in funzione delle classi di controllo della malattia secondo le linee guida GINA (W “well controlled”, P “partially controlled” e U “uncontrolled”).

<u>Variabile</u>	<u>Totale</u> (N=347)	<u>W</u> (N=152)	<u>P</u> (N=142)	<u>U</u> (N=53)	<u>P Value</u>
<u>Sesso (f; %)</u>	188 (54.2%)	71 (46.7%)	78 (54.9%)	39 (73.6%)	0.003
<u>Età (media ± DS)</u>	48.8 (±17.6)	46.5 (±17.0)	50.0 (±18.3)	52.4 (± 17.0)	0.070
<u>Durata dell'asma</u> (mediana e range)	12 (1-65)	12.5 (2-65)	12 (1-65)	15 (1-50)	0.402
<u>Atopia (%)</u>	222 (64.0%)	107 (70.4%)	85 (59.9%)	30 (56.6%)	0.082
<u>Riacutizzazioni (%)</u>	107 (30.8%)	9 (5.9%)	44 (31%)	54 (38%)	<.0001
<u>Accessi al PS (%)</u>	24 (6.9%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)	20 (37.7%)	<.0001
<u>Ricoveri (%)</u>	4 (1.2%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (7.5%)	<.0001
<u>FeNO</u> (mediana e range)	20 (2-172)	15.0 (2-100)	22.5 (5-123)	34 (4-172)	<.0001
<u>Eosinofili</u> (mediana e range)	230 (110-1010) N=199	200 (110-1000)	360 (150-810)	415 (125-1010)	<.0001
<u>Fumo (%)</u>	88 (25.4%)	21 (13.8%)	46 (32.4%)	21 (39.6%)	<.0001
<u>Risvegli (%)</u>	116 (33.4%) N=346	2 (1.3%)	64 (45.1%)	50 (94.3%)	<.0001
<u>BMI</u> (media ± DS) N=346	25.3 (±5.29)	23.0 (±3.40)	25.7 (±5.42)	29.2(±6.90)	<.0001
<u>EIA (%)</u>	156 (45.1%)	1 (0.7%)	103 (72.5%)	52 (98.1%)	<.0001
<u>Terapia extrafine</u> (%) N=346	140 (43.8%)	112 (79.4%)	27 (20.8%)	1 (2.0%)	<.0001
<u>LAMA (%)</u>	17 (4.9%)	4 (2.6%)	8 (5.6%)	5 (9.4%)	0.124
<u>ICS/LABA (%)</u>	238 (68.6%)	118 (77.6%)	85 (59.9%)	35 (66.0%)	0.004
<u>Montelukast (%)</u>	41 (11.8%)	20 (13.2%)	19 (13.4%)	2 (3.8%)	0.143
<u>Dosaggio ICS</u> (mediana e range)	300 (20-1000)	200 (100-1000)	388 (20-1000)	500 (125-1000)	<.0001
<u>Dati Spirometria</u>					
<u>FEV1%</u> (mediana e range)	101 (51-145)	107 (81-142)	100 (80-145)	96 (51-125)	<.0001
<u>FEV1/FVC%</u> (media ± DS)	80.1 (±5.84)	80.6 (±5.71)	79.0 (±6.16)	78.9 (±5.29)	0.217
<u>FEF25-75</u> (media ± DS)	91.8 (±24.9)	96.5 (±25.1)	89.0 (±24.2)	85.8 (±24.2)	0.006
<u>Dati IOS</u>					
<u>R5-R20</u> (mediana e range)	0.09 (0.00-0.55)	0.05 (0.00-0.05)	0.12 (0.00-0.51)	0.16 (0.08-0.55)	<.0001
<u>X5</u> (mediana e range)	-0.13 (-0.48/-0.01)	-0.11 (-0.31/-0.01)	-0.16 (-0.48/-0.05)	-0.18 (-0.44/-0.07)	<.0001
<u>Fres</u> (mediana e range)	18.2 (0.43-42.0)	14.2 (0.43-30.6)	21.1 (0.43-42.0)	23.1 (15.0-39.6)	<.0001
<u>AX</u> (mediana e range)	0.800 (0.0-16.8)	0.43 (0.05-16.8)	1.13 (0.00-4.23)	1.56 (0.50-6.65)	<.0001
<u>SAD (%)</u>	201 (58%)	44 (29%)	104 (73%)	53 (100%)	<.0001

Tabella 3: Parametri clinici, spirometrici e oscillometrici in funzione delle classi di controllo della malattia secondo le linee guida GINA.

La maggior parte delle riacutizzazioni (38%U vs 30%P vs 9%W; $p < .0001$), gli accessi in PS (37.7%U vs 1.4%P vs 1.3%W; $p < .0001$) e i ricoveri (solo 4 soggetti, tutti del gruppo di controllo; $p < .0001$) si verificano nei soggetti che mostrano un mancato controllo di malattia (U). Tali pazienti, inoltre mostrano una prevalenza di EIA (98.1%U vs 72.5% P vs 0.7%W; $p < .0001$), risvegli notturni causati dall'asma (94.3% U vs 45.1% P vs 1.3% W; $p < .0001$), livelli di BMI più elevati (29.2 U vs 25.7 P vs 23.0 W; $p < .0001$), sono più frequentemente fumatori (39.6% U vs 32.4% P vs 13.8% W; $p < .0001$), fanno scarso uso di terapia extrafine (2% U vs 20.8% P vs 79.4% W; $p < .0001$). Al contrario, fanno ricorso a una dose media di ICS più elevata rispetto ai soggetti appartenenti agli altri gruppi di controllo (500 U vs 388 P vs 200 W; $p < .0001$).

Dal punto di vista laboratoristico e strumentale, i pazienti con malattia poco controllata, mostrano livelli di eosinofili (415 U vs 360 P vs 200 W; $p < .0001$) e di FeNO più elevati (34 U vs 22.5 P vs 15 W; $p < .0001$), livelli di FEV1% (96 U, 100 P, 107 W) e di FEF 25-75% (85.8 U vs 89 P vs 96.5 W) più bassi (con p rispettivamente $< .0001$ e di 0.006).

Per quanto riguarda la prevalenza di SAD IOS-defined nelle varie categorie di controllo, essa aumenta procedendo dalla classe W verso la classe U (29% W vs 73% P vs 100% U), dove tutti i soggetti della coorte che rientrano in tale gruppo (53), mostrano SAD con livelli di significatività statistica ($p < .0001$).

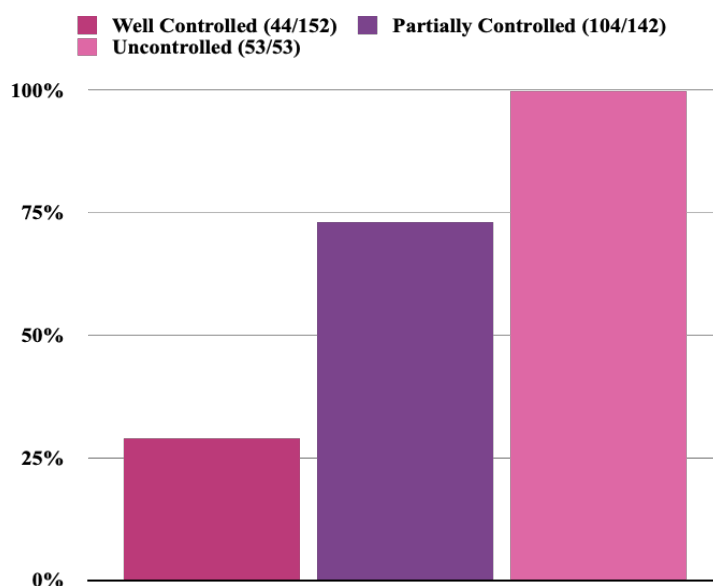


Figura 6: Prevalenza della SAD nelle classi di controllo GINA (W,P,U).

Difatti, muovendosi da W a U, abbiamo un progressivo aumento delle resistenze periferiche, con aumento di R5-R20 (0.05 W, 0.12 P, 0.16 U), progressiva diminuzione della reattanza, con riduzione di X5 (-0.11W, -0.16 P, -0.18 U) e progressivo aumento di Fres (14.2 W, 21.1 P, 23.1 U) e AX (0.43 W, 1.13 P, 1.56 U) con $p < .0001$ per tutti i parametri IOS in studio. I pazienti con SAD mostrano dunque una malattia meno controllata e un uso di ICS con dosaggi medi più elevati rispetto a quelli dei soggetti privi di SAD (entrambi valori con $p < .0001$).

In tabella IV, vengono riportati i dati dell'analisi univariata e multivariata effettuata per indentificare i rapporti trasversali fra i parametri clinici e spirometrici e la presenza di SAD.

<u>Variabile</u>	<u>Univariable analysis</u>		<u>Multivariable analysis</u>	
	<u>N=347</u>		<u>N=308</u>	
	<u>OR (95%CI)</u>	<u>P value</u>	<u>OR (95%CI)</u>	<u>P-value</u>
<u>Sesso</u>	0.46 (0.30-0.71)	<.0001		
<u>Età</u>	1.025 (1.01-1.04)	<.0001		
<u>Durata dell'asma</u>	0.99 (0.98-1.01)	0.547		
<u>Atopia</u>	0.54 (0.34-0.86)	0.009		
<u>Riacutizzazioni</u>	6.08 (3.45-10.7)	<.0001	2.27 (1.08-4.80)	0.031
<u>Accessi al PS</u>	8.85 (2.05-38.2)	0.004		
<u>Livelli di controllo GINA</u> (W-P-U) W as reference (0)				
<u>P-W</u>	0.15 (0.09-0.25)	<.0001		
<u>W-U=> perché tutti i pazienti non controllati hanno SAD</u>				
<u>FeNO</u>	1.02 (1.01-1.03)	0.004		
<u>Eosinofili</u>	1.00 (1.00-1.00)	0.003		
<u>Step terapia GINA</u>				
<u>1 as Reference</u>				
<u>Step 2-1</u>	0.49 (0.29-1.32)	0.210		
<u>Step 3-1</u>	0.45 (0.18-1.13)	0.048		
<u>Step 4 e 5-1</u>	0.78 (0.28-2.15)	0.434		
<u>Terapia extrafine</u>	0.20 (0.12-0.32)	<.0001		
<u>LAMA</u>	5.81 (1.31-25.8)	0.021		
<u>ICS/LABA</u>	0.90 (0.57-1.43)	0.663		
<u>Montelukast</u>	1.46 (0.74-2.909)	0.276		
<u>Dosaggio ICS</u>	1.00 (1.00-1.00)	<.0001		
<u>BMI</u>	1.16 (1.10-1.23)	<.0001	1.13 (1.05-1.22)	0.002
<u>Risvegli</u>	8.82 (4.83-16.1)	<.0001	2.98 (1.37-6.49)	0.006
<u>EIA</u>	22.52 (12.0-42.3)	<.0001	11.41 (5.62-23.20)	<.0001
<u>Fumo</u>	2.98 (1.72-5.14)	<.0001		
<u>Dati Spirometria</u>				
<u>FEV1%</u>	0.96 (0.94-0.98)	<.0001		
<u>FEV1/FVC%</u>	0.98 (0.94-1.01)	0.182		
<u>FEF25-75</u>	0.99 (0.98-0.99)	0.002		

Tabella 4: Risultati analisi univariata e multivariata.

Usando una regressione logistica binomiale, è stato calcolato l'ORs per le variabili cliniche e spirometriche legate alla SAD. L'analisi univariata ha messo in luce che l'età (OR, 1.025; 95% CI, 1.01-1.04; $p < .0001$), la presenza di riacutizzazioni nell'anno precedente (OR, 6.08; 95% CI, 3.45-10.7; $p < .0001$), livelli aumentati di FeNO (OR, 1.02; 95% CI, 1.01-1.03; $p < 0.004$) e di eosinofili (OR, 1.00; 95% CI, 1.00-1.00; $p < 0.003$), elevato dosaggio di ICS (OR, 1.00; 95% CI, 1.00-1.00; $p < .0001$), l'utilizzo di LAMA (OR, 5.81; 95% CI, 1.31-25.8; $p < 0.021$), BMI elevato (OR, 1.16; 95% CI, 1.10-1.23; $p < .0001$), la presenza di risvegli notturni per asma (OR, 8.82; 95% CI, 4.83-16.1; $p < .0001$), EIA (OR, 22.52; 95% CI, 12.0-42.3; $p < .0001$) e la presenza di una storia di fumo (OR, 2.98; 95% CI, 1.72-5.14; $p < .0001$) siano elementi predittori di SAD.

Al contrario, la presenza di sesso maschile (OR, 0.46; 95% CI, 0.30-0.71; $p < .0001$), elevati livelli di FEV1% (OR, 0.96; 95% CI, 0.94-0.98; $p < 0.001$) e di FEF 25-75% (OR, 0.99; 95% CI, 0.98-0.99; $p < 0.002$) hanno mostrato un ruolo protettivo.

Le variabili indipendenti che sembravano avere un significato statistico nell'analisi univariata sono state incluse in un modello di regressione logistica multivariata di riduzione stepwise. Quest'ultima indagine ha individuato come parametri indipendenti predittivi per SAD la presenza di riacutizzazioni nell'anno precedente (OR, 2.27; 95% CI, 1.08-4.80; $p < 0.031$), la presenza di EIA (OR, 11.41; 95% CI, 5.62-23.20; $p < .0001$), la presenza di risvegli notturni per asma (OR, 2.98; 95% CI, 1.37-6.49; $p < 0.006$) e un BMI elevato (OR, 1.13; 95% CI, 1.05-1.22; $p < 0.002$). Fra questi, il predittore maggiormente determinante la presenza SAD, è risultato l'asma indotta dall'esercizio, associato ad una possibilità di 11 volte maggiore per il paziente di possedere tale patologia.

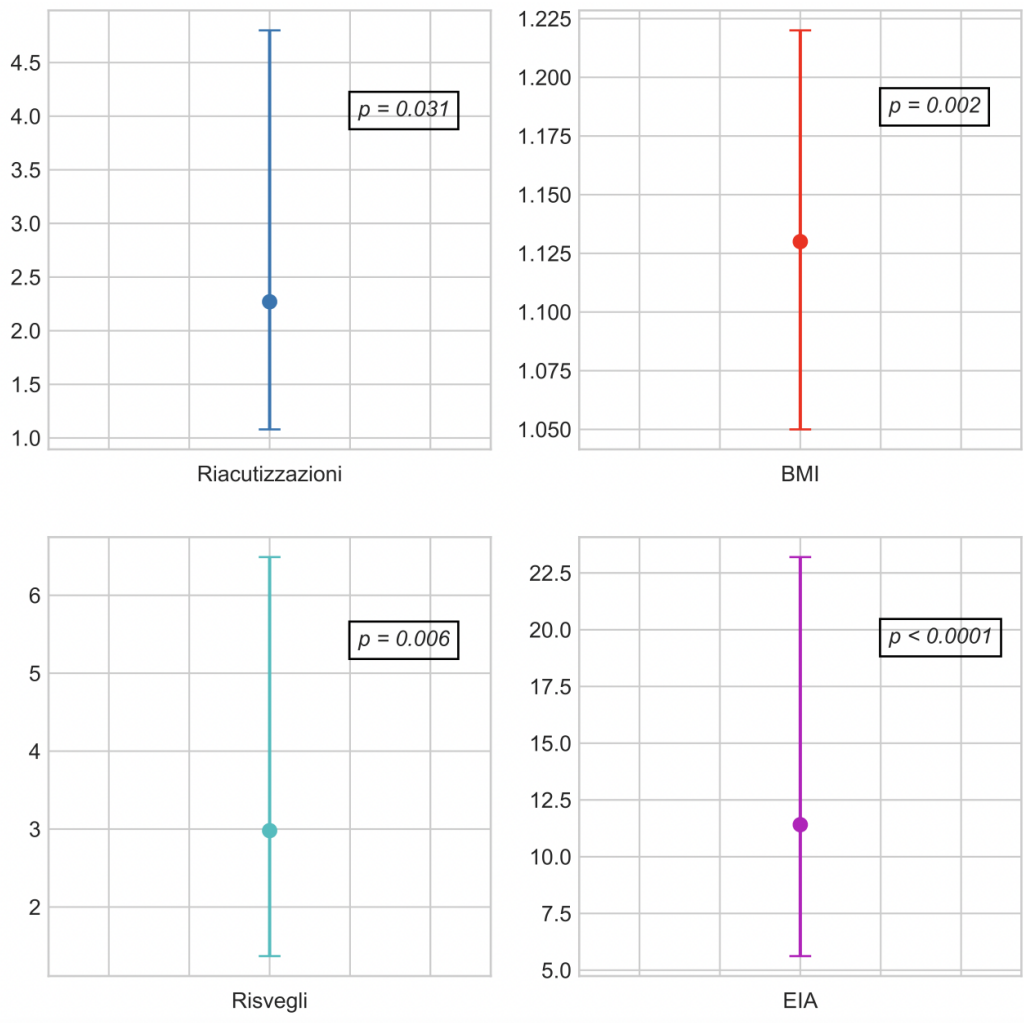


Figura 7: Rappresentazione grafica dei risultati dell'analisi multivariata.

6. DISCUSSIONE

In questo studio, condotto su pazienti asmatici con funzione respiratoria preservata alla spirometria, abbiamo voluto, in prima battuta, valutare e stimare la prevalenza della disfunzione delle piccole vie aeree nella coorte di soggetti in analisi.

Abbiamo potuto osservare un'elevata prevalenza complessiva di SAD nella coorte analizzata (58%); la IOS-defined SAD (definita da $R5-R20 < 0.07$) era presente nel 48% dei soggetti, rispetto alla Spirometry-defined SAD (definita da $FEF25-75\% < 65\%$) presente solo nel 2% dei casi.

La spirometria, ($FEF25-75\%$), quindi, come già confermato da diversi dati in letteratura, appare meno sensibile al fine di diagnosticare la SAD rispetto alla IOS, e tende a sottostimarne la prevalenza nella popolazione, soprattutto nel caso delle forme lievi di asma.

Inoltre, non, vi è un consenso unanime sull'affidabilità del $FEF25-75\%$ nella valutazione delle piccole vie ⁸⁰, il cui uso a questo scopo, quindi, necessiterebbe di maggiori approfondimenti.

Successivamente, abbiamo focalizzato il nostro studio alla ricerca di una relazione fra la presenza di SAD e il controllo della malattia, cercando di comprendere se la presenza di un'aumentata resistenza delle vie aeree più periferiche, potesse contribuire a una maggiore severità della sintomatologia.

I pazienti con SAD mostrano un controllo peggiore della malattia rispetto ai pazienti che non ne sono affetti, supportando indirettamente l'implicazione della SAD nella severità dei sintomi e nel controllo della malattia. Nella nostra coorte, difatti, tutti i pazienti che, secondo i livelli di controllo delle linee guida GINA, mostrano una malattia non controllata "U" (53), hanno SAD, mentre una piccola percentuale di essi (29%), ha buona tolleranza dei sintomi (rientrando nella classe "W").

Questo aspetto può essere ricavato anche dal fatto che il parametro $R5-R20$, indicativo delle resistenze periferiche, aumenta progressivamente nei soggetti passando dalla categoria W alla categoria U ($p < .0001$). Discorso analogo può essere fatto sulla reattanza ($X5$), l'area di reattanza (Ax) e area di risonanza ($Fres$), i cui valori peggiorano gradualmente, spostandosi verso le classi con minore controllo della sintomatologia ($p < .0001$).

Inoltre, percentuali più elevate di pazienti con SAD avevano surrogati di uno scarso controllo dell'asma rispetto ai pazienti senza SAD, vale a dire, storia di esacerbazioni ($p<.0001$), accessi in pronto soccorso ($p<.0001$), ricoveri per asma (4 totali tutti nei pazienti SAD), risvegli notturni per sintomi legati all'asma ($p<.0001$) e EIA ($p<.0001$). Tale aspetto, ovvero il fatto che i pazienti con SAD abbiano una malattia meno controllata, può essere utilizzato anche a supporto della diagnosi; data la stretta associazione fra una storia di riacutizzazioni e una sintomatologia severa con la presenza di SAD, infatti, può essere incluso tra i criteri che indirizzino il clinico verso il sospetto di una disfunzione delle piccole vie.

Questa correlazione stretta fra la presenza di SAD e uno scarso controllo della malattia, nonché l'elevata sensibilità della IOS nel valutare le piccole vie, aprono la strada ad alcune prospettive future, ovvero la possibilità di utilizzare la IOS nella pratica clinica sia per la valutazione dei pazienti asmatici, sia per la guida alla terapia ⁷³. Inoltre, la spirometria non sempre correla con la sintomatologia dell'asma e la sua severità; al contrario la SAD ha dimostrato avere delle implicazioni con il controllo dei sintomi, potendo, quindi, rappresentare uno degli elementi a disposizione per la gestione della malattia.

I soggetti con SAD, inoltre, fanno uso di una dose media di ICS più elevata rispetto ai soggetti non SAD (400 vs 250) e il fatto che le anomalie periferiche permangono, nonostante questa elevata dose di ICS, suggerisce un piccolo effetto delle terapie attuali sulle anomalie strutturali delle vie aeree o una scarsa erogazione periferica della terapia inalatoria ^{81,82}. Questo può essere anche in parte attribuibile alle dimensioni delle particelle degli erogatori, in grado di influenzare le caratteristiche aerodinamiche dei farmaci e il loro rilascio nelle vie distali. Gli ICS extrafine hanno una probabilità statisticamente maggiore di avere effetto e ottenere il controllo della malattia a dosi inferiori rispetto alla terapia inalatoria che non fa uso di particelle extrafine. Nel nostro campione, difatti, i soggetti con SAD che facevano uso di terapia extrafine erano in numero più basso rispetto ai pazienti non SAD (27.6% vs 65.9%), livello che si abbassa ulteriormente se prendiamo in considerazione la classe di controllo "U" (solo un 2% dei pazienti). Questa associazione, mostrata dall'analisi univariata con $p<0.001$, tuttavia, non è stata confermata all'analisi multivariata. Questi dati ci suggeriscono, quindi, che l'associazione fra terapia extrafine e SAD debba essere chiarita e ulteriormente

approfondita, ma che i pazienti con SAD possano essere meritevoli di un trattamento con molecole extrafine al fine di migliorare il controllo della terapia e ridurre il dosaggio di ICS complessivo.

Il nostro interesse si è anche rivolto a valutare se la prevalenza di SAD aumenti consensualmente agli step di terapia GINA, correlabile con il peggior controllo della malattia determinato dalla SAD.

Essa si presenta con la maggiore frequenza nello step 1 (72%) e nello step 4-5 (66%). Tale dato ha quindi un andamento particolare che si discosta dai dati presenti in letteratura e da quello che ci saremmo aspettati. Avremmo atteso, difatti, la maggiore prevalenza negli step 4-5 dal momento che SAD correla a maggiore severità della patologia, tanto più negli step di terapia più avanzati; elemento sostenuto ancor più dal fatto che la maggior parte dei soggetti con malattia più severa e meno controllata non fa uso di terapia extrafine. Questo risultato insolito potrebbe essere giustificato in parte dalla disomogeneità di distribuzione del campione lungo le classi di terapia GINA; abbiamo, infatti, grande numero di soggetti che rientrano nella classe 3 (N=175), mentre un numero molto più esiguo di pazienti appartenenti alle classi 1 (N=25).

La classe di terapia 1, inoltre, è una classe particolare, in quanto si tratta di pazienti che fanno uso di terapia unicamente al bisogno. Nel track 2, in particolare, i pazienti fanno uso del SABA come farmaco reliever, che, quando utilizzato, deve essere sempre associato all'ICS. Risulta ancor più fondamentale, dunque, in questo frangente, l'aderenza alla terapia con ICS, non è facile da ottenere.

Tuttavia, questo dato può avere una particolare rilevanza clinica, in quanto identifica i pazienti appartenenti allo step 1, come un gruppo meritevole di maggiore attenzione sia in termini di aderenza e adeguatezza alla terapia (in quanto alcuni soggetti potrebbero meritare una terapia di mantenimento), sia in termini di rischio maggiore di sviluppo di SAD.

Successivamente, abbiamo svolto un'analisi di regressione logistica binomiale univariata, per comprendere le relazioni trasversali, eventualmente esistenti, fra le caratteristiche cliniche e spirometriche dei pazienti e la presenza di SAD.

Le variabili che sono risultate associate alla SAD con valori di significatività statistica ($p < 0.05$), sono molteplici e confermano molti dati già presenti in letteratura. Fattori come

l'età avanzata, sesso femminile, sovrappeso, fumo attivo, risvegli notturni per asma, la presenza di almeno una riacutizzazione nell'anno precedente e asma indotta dall'esercizio, appaiono come gli elementi maggiormente in grado di predire la presenza di SAD. I dati mostrano, inoltre, come i pazienti con SAD abbiano più frequentemente un endotipo non allergico; difatti la presenza di atopia appare come un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo della malattia delle piccole vie (OR 0.54, CI 95%, 0.34-0.86; $p=0.009$). Non sembra, invece, esserci relazione significativa con la durata della malattia. Dal punto di vista spirometrico, appaiono meno predisposti allo sviluppo di SAD, i pazienti che hanno valori di FEV1% ($p<.0001$) e FEF 25-75 ($p=0.002$) più elevati, al contrario di coloro hanno elevati livelli di FeNO ed eosinofili, mostrandoci una maggiore tendenza allo sviluppo della malattia (entrambi $p<.0001$).

Il modello di analisi è stato ulteriormente aggiustato per le variabili statisticamente significative, tramite un modello di riduzione stepwise, che ha messo in luce quali variabili indipendenti fossero maggiormente indicative di SAD, ovvero il sovrappeso, la presenza di riacutizzazioni, di risvegli notturni per l'asma e di EIA, dato che appare come il maggiormente determinante (OR 11.42, CI 95% 5.62-23.30).

Tali risultati appaiono in linea con i dati presenti in letteratura, che riconoscono nei risvegli notturni per asma, nell'EIA e nel BMI elevato, i tre elementi chiave in grado di individuare, in alcuni casi anche con percentuali molto elevate (anche vicine al 100%), i pazienti con SAD.

La nostra indagine ci ha permesso di individuare i fenotipi maggiormente associati alla patologia delle piccole vie aeree con le conseguenti e importanti implicazioni a livello di pratica clinica. Conoscere, difatti, un prototipo di paziente, dotato di caratteristiche, sia cliniche, sia spirometriche specifiche, potrebbe sopperire, in alcuni casi, alla mancanza di supporto strumentale (per esempio IOS, non disponibile in tutti i centri); o comunque fornire un sospetto clinico forte della presenza di SAD, che consenta al clinico una gestione migliore sia del paziente sia delle risorse strumentali e farmacologiche a sua disposizione. Nonostante, infatti, sia ormai condivisa la migliore efficacia della IOS nel valutare lo stato di salute delle piccole vie aeree rispetto alle altre metodiche, essa è utilizzata raramente nella pratica clinica. Questo rende ancora più stringente la necessità dell'identificazione della SAD, considerando soprattutto l'influenza che possiede sul

controllo dei sintomi. Questo deve avvenire anche tramite l'uso di surrogati o predittori clinici, tanto più quando la IOS non possa essere eseguita ⁷⁷.

7. CONCLUSIONI

Come detto in precedenza, molti pazienti asmatici manifestano uno scarso controllo della malattia, nonostante possiedano una funzionalità respiratoria preservata alla spirometria. Come dimostrato dal nostro studio, una parte considerevole di questa popolazione ha mostrato un'affezione delle piccole vie, non rivelabile attraverso la spirometria convenzionale con elevata sensibilità.

La netta prevalenza di SAD nella coorte analizzata (58%), quindi, ci impone di considerare sempre un coinvolgimento delle piccole vie aeree tra le ipotesi e le alternative diagnostiche di questi pazienti. Questo è tanto più necessario, quanto più i pazienti mostrino una malattia poco controllata, con storia di riacutizzazioni frequenti, risvegli notturni, accessi al pronto soccorso per sintomi asmatici e ricoveri. Difatti, i pazienti con SAD, mostrano un controllo della sintomatologia più scadente e una severità di malattia maggiore, facendo uso di una dose media di ICS maggiore rispetto ai pazienti senza SAD.

È stato possibile identificare, fra le diverse variabili in studio, i fattori dotati di una maggiore capacità predittiva per SAD, ovvero il sovrappeso, l'EIA, i risvegli notturni per asma e le frequenti riacutizzazioni, che ci permettono di individuare più facilmente i pazienti con SAD all'interno della popolazione asmatica, soprattutto quando la IOS non può essere utilizzata. Tale metodica, infatti, appare dotata di una maggiore sensibilità diagnostica rispetto alle altre, in particolar modo rispetto alla spirometria, ma non è sempre disponibile nella pratica, per cui l'utilizzo di parametri che sostengano e supportino il giudizio del clinico, assume particolare rilevanza.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Asthma - Global Initiative for Asthma - GINA. <https://ginasthma.org/>.
2. Mims, J. W. Asthma: Definitions and pathophysiology. *International Forum of Allergy and Rhinology* **5**, S2–S6 (2015).
3. Nhlbi. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007. (2007).
4. Global surveillance, prevention and control of CHRONIC RESPIRATORY DISEASES A comprehensive approach. (2007).
5. Kasper *et al.* *Harrison's - Principles of Internal Medicine*. (2017).
6. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S. & Beasley, R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* **59**, 469–478 (2004).
7. Braman, S. S. The global burden of asthma. in *Chest* vol. 130 4S-12S (American College of Chest Physicians, 2006).
8. Robbins e Cotran. *Le Basi Patologiche delle Malattie*. vol. 2 (2015).
9. *The Global Initiative for Asthma is supported by unrestricted educational grants from: Visit the GINA website at www.ginaasthma.org GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Visit the GINA website at www.ginaasthma.org © 2016 Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.org (2014).*
10. Ober, C. & Yao, T.-C. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21 st Century Perspective. doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x.
11. Holloway, J. W., Yang, I. A. & Holgate, S. T. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* **125**, (2010).
12. Ober, C. & Yao, T. C. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective. *Immunol Rev* **242**, 10 (2011).
13. Vercelli, D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology* **8**, 169–182 (2008).
14. Seidenari, S. & Giusti, F. Atopy. *Irritant Dermatitis* 185–197 (2021) doi:10.1007/3-540-31294-3_22.
15. Mathur, S. K. & Viswanathan, R. K. Relevance of Allergy in Adult Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* **14**, 437 (2014).

16. Vaillant, A. A. J., Vashisht, R. & Zito, P. M. Immediate Hypersensitivity Reactions. *StatPearls* (2021).
17. Increasing awareness of sex differences in airway diseases.
18. Fuseini, H. & Newcomb, D. C. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* **17**, 19 (2017).
19. Juniper, E. F., Kline, P. A., Roberts, R. S., Hargreave, F. E. & Daniel, E. E. Airway responsiveness to methacholine during the natural menstrual cycle and the effect of oral contraceptives. *Am Rev Respir Dis* **135**, 1039–1042 (1987).
20. Rao, C. K. *et al.* Characteristics of perimenstrual asthma and its relation to asthma severity and control: data from the Severe Asthma Research Program. *Chest* **143**, 984–992 (2013).
21. Agarwal, A. K. & Shah, A. Menstrual-linked asthma. *J Asthma* **34**, 539–545 (1997).
22. Flores, C. *et al.* African Ancestry Is Associated with Asthma Risk in African Americans. *PLoS ONE* **7**, (2012).
23. Nyenhuis, S. M. *et al.* Race is Associated with Differences in Airway Inflammation in Asthma. *J Allergy Clin Immunol* **140**, 257 (2017).
24. Beuther, D. A. & Sutherland, E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **175**, 661–666 (2007).
25. Hjellvik, V., Tverdal, A. & Furu, K. Body mass index as predictor for asthma: A cohort study of 118,723 males and females. *European Respiratory Journal* **35**, 1235–1242 (2010).
26. Bildstrup, L., Backer, V. & Thomsen, S. F. Increased body mass index predicts severity of asthma symptoms but not objective asthma traits in a large sample of asthmatics. *Journal of Asthma* **52**, 687–692 (2015).
27. Wang, C. Obesity, Inflammation, and Lung Injury (OILI): The Good. *Mediators of Inflammation* **2014**, (2014).
28. To, T. *et al.* Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* **12**, (2012).
29. Rabe, K. F. *et al.* Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* **114**, 40–47 (2004).
30. Accordini, S., Janson, C., Svanes, C. & Jarvis, D. The role of smoking in allergy and asthma: lessons from the ECRHS. *Curr Allergy Asthma Rep* **12**, 185–191 (2012).

31. Weiss, S. T. & Speizer, F. E. The Surgeon General's Report on the health consequences of involuntary smoking: a commentary. *Am Rev Respir Dis* **135**, 1225–1226 (1987).
32. Bernstein, J. A. *et al.* Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol* **114**, 1116–1123 (2004).
33. Whittemore, A. S. & Korn, E. L. Asthma and air pollution in the Los Angeles area. *Am J Public Health* **70**, 687–696 (1980).
34. Bayram, H., Sapsford, R. J., Abdelaziz, M. M. & Khair, O. A. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro. *J Allergy Clin Immunol* **107**, 287–294 (2001).
35. Kehrl, H. R., Peden, D. B., Ball, B., Folinsbee, L. J. & Horstman, D. Increased specific airway reactivity of persons with mild allergic asthma after 7.6 hours of exposure to 0.16 ppm ozone. *J Allergy Clin Immunol* **104**, 1198–1204 (1999).
36. Diaz-Sanchez, D., Tsien, A., Fleming, J. & Saxon, A. Effect of topical fluticasone propionate on the mucosal allergic response induced by ragweed allergen and diesel exhaust particle challenge. *Clinical Immunology* **90**, 313–322 (1999).
37. Seaton, A., Godden, D., MacNee, W. & Donaldson, K. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* **345**, 176–178 (1995).
38. Devalia, J. L., Rusznak, C. & Davies, R. J. Allergen/irritant interaction--its role in sensitization and allergic disease. *Allergy* **53**, 335–345 (1998).
39. D'Amato, G. & Liccardi, G. Outdoor environmental injury of the airways and development of allergic respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther* **11**, 369–374 (1998).
40. Braun-Fahrlander, C. *et al.* Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* **29**, 28–34 (1999).
41. Riedler, J., Eder, W., Oberfeld, G. & Schreuer, M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* **30**, 194–200 (2000).
42. Malo, J. L. & Vandenplas, O. Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* **31**, 645–662 (2011).
43. Tan, J. & Bernstein, J. A. Occupational asthma: an overview. *Curr Allergy Asthma Rep* **14**, (2014).

44. Suphioglu, C. *et al.* Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet* **339**, 569–572 (1992).
45. Knox, R. B. Grass pollen, thunderstorms and asthma. *Clin Exp Allergy* **23**, 354–359 (1993).
46. Johnston, S. L. *et al.* Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* **310**, 1225 (1995).
47. Chau-Etchepare, F. *et al.* Viruses and non-allergen environmental triggers in asthma. doi:10.1136/jim-2019-001000.
48. Schwarze, J. *et al.* Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. *Allergy* **73**, 1151–1181 (2018).
49. McDowell, K. M. Pathophysiology of asthma. *Respir Care Clin N Am* **6**, 15–26 (2000).
50. Barnes, P. J. Pathophysiology of asthma. *Br J Clin Pharmacol* **42**, 3–10 (1996).
51. Holgate, S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature Medicine* vol. 18 673–683 (2012).
52. Caminati, M., Pham, D. le, Bagnasco, D. & Canonica, G. W. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organization Journal* vol. 11 (2018).
53. Radermecker, C., Louis, R., Bureau, F. & Marichal, T. Role of neutrophils in allergic asthma. *Curr Opin Immunol* **54**, 28–34 (2018).
54. Barrett, N. A. & Austen, K. F. Innate Cells and T Helper 2 Cell Immunity in Airway Inflammation. *Immunity* vol. 31 425–437 (2009).
55. McFadden, E. R. The chronicity of acute attacks of asthma--mechanical and therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol* **56**, 18–26 (1975).
56. Cade, J. F., Woolcock, A. J., Rebusk, A. S. & Pain, M. C. Lung mechanics during provocation of asthma. *Clin Sci* **40**, 381–391 (1971).
57. Jeffery, P. K. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* **164**, (2001).
58. Bagnasco, D. *et al.* Evolving phenotypes to endotypes: is precision medicine achievable in asthma? *Expert Review of Respiratory Medicine* **14**, 163–172 (2020).
59. Cuppari, K. *et al.* *I test di fisiopatologia respiratoria (Parte I) Spirometria, oscillometria, picco di flusso respiratorio a cura della Commissione Asma della SIAIP.*
60. Graham, B. L. *et al.* Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* **200**, E70–E88 (2019).

61. Cockcroft, D. W. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* **138**, 18S-24S (2010).
62. Bickel, S., Popler, J., Lesnick, B. & Eid, N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest* **146**, 841–847 (2014).
63. Cottini, M. *et al.* Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. *Clin Mol Allergy* **19**, 7 (2021).
64. Dweik, R. A. *et al.* An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **184**, 602 (2011).
65. Yamamoto, M. *et al.* Nitric oxide and related enzymes in asthma: Relation to severity, enzyme function and inflammation. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03860.x.
66. Beasley, R. *et al.* Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* **380**, 2020–2030 (2019).
67. Bateman, E. D. *et al.* As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* **378**, 1877–1887 (2018).
68. Chung, K. F. *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* **43**, 343–373 (2014).
69. Mahon, J. *et al.* Misuse and/or treatment delivery failure of inhalers among patients with asthma or COPD: A review and recommendations for the conduct of future research. *Respir Med* **129**, 98–116 (2017).
70. Asthma Control Test (ACT). <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/act.php>.
71. Bonini, M. & Usmani, O. S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* **9**, 281–293 (2015).
72. Wagner, E. M., Liu, M. C., Weinmann, G. G., Permutt, S. & Bleecker, E. R. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* **141**, 584–588 (1990).
73. Cottini, M., Licini, A., Lombardi, C. & Berti, A. Prevalence and features of IOS-defined small airway disease across asthma severities. *Respiratory Medicine* **176**, (2021).
74. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Based on the Global Strategy for Asthma Management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of

Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014 The Global Initiative for Asthma and The Global Initiative for Chronic. (2014).

75. Heinzerling, L. M. *et al.* GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* **64**, 1498–1506 (2009).
76. Miller, M. R. *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* **26**, 319–338 (2005).
77. Cottini, M., Licini, A., Lombardi, C. & Berti, A. Clinical Characterization and Predictors of IOS-Defined Small-Airway Dysfunction in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* **8**, 997-1004.e2 (2020).
78. Oppenheimer, B. W. *et al.* Distal airway function in symptomatic subjects with normal spirometry following World Trade Center dust exposure. *Chest* **132**, 1275–1282 (2007).
79. Lipworth, B., Manoharan, A. & Anderson, W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med* **2**, 497–506 (2014).
80. Quanjer, P. H., Weiner, D. J., Pretto, J. J., Brazzale, D. J. & Boros, P. W. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J* **43**, 1051–1058 (2014).
81. Leach, C. L., Davidson, P. J. & Boudreau, R. J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* **12**, 1346–1353 (1998).
82. Anderson, W. J., Zajda, E. & Lipworth, B. J. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* **109**, 185-189.e2 (2012).

9. RINGRAZIAMENTI

Il lungo percorso di questi anni mi ha insegnato ad amare ugualmente le mie debolezze, quanto i miei punti di forza, a perdonarmi, nelle sconfitte, tanto quanto a gioire nelle conquiste, nell'apprezzarmi anche nel limite e nell'incompletezza.

Chi mi conosce non avrà avuto difficoltà ad immaginare quanto questo giorno mi sia apparso distante e irraggiungibile e lo sarebbe ancora oggi, se non fosse per alcune persone che desidero ringraziare.

Desidero ringraziare il Professor Bagnasco, per me anche Diego, per avermi dato la possibilità di concludere questo percorso sotto la sua guida, imparando direttamente dalla sua mano e per le continue opportunità di crescita personale e professionale che mi ha proposto in questi anni. Lo ringrazio per aver visto in me qualcosa che ancora non sono riuscita a vedere, per avermi dato fiducia ad occhi chiusi e per avermi fatto sentire all'altezza di ogni prova.

Desidero ringraziare il Dottor Cottini, per la sua gentilezza e per la sua disponibilità, per aver messo a mia disposizione la sua enorme conoscenza ed esperienza e per avermi accolto sempre con grande entusiasmo.

Grazie alla mia correlatrice ed amica Elisa, per essere stata al mio fianco passo dopo passo in questo ultimo anno, per aver sopportato le mie chiamate isteriche e disperate agli orari più improbabili della giornata, per aver sempre trovato tempo da dedicarmi, destreggiandosi fra le partecipazioni mal stampate e gli invitati al matrimonio Covid+. Grazie, per essere sempre stata una mia alleata e non avermi fatto sentire indesiderata mai.

Desidero ringraziare la mia meravigliosa famiglia, per essere il mio porto sicuro, il mio orizzonte e il dono per cui non mi sentirò mai grata abbastanza.

Grazie a Giovanni, per essere tutto quello che mi manca e tutto quello di cui ho bisogno.