

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO
IN MEDICINA E CHIRURGIA



***VALUTAZIONE DELLA DISFUNZIONE DELLE PICCOLE VIE
AEREE MEDIANTE OSCILLOMETRIA A IMPULSI NEI PAZIENTI
DI ETÀ SUPERIORE A 65 ANNI***

RELATORI:

Chiar.mo Prof. Diego Bagnasco

Dott. Marcello Cottini

CANDIDATA:

Sara Fedele

CORRELATRICE:

Dott.ssa Benedetta Bondi

Anno accademico 2022-2023

Tertium datur.

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA	3
1.2 EZIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E FATTORI SCATENANTI	4
1.3 PATOGENESI	7
1.4 FENOTIPI ED ENDOTIPI.....	10
1.5 DIAGNOSI	12
1.6 TERAPIA.....	17
2. L'ASMA NEI PAZIENTI OVER 65	25
3. PICCOLE VIE AEREE E SAD	30
3.1 DEFINIZIONE.....	30
3.2 VALUTAZIONE DELLE PICCOLE VIE AEREE	32
3.3 ASMA E PICCOLE VIE AEREE	35
4. STUDIO DELLE PICCOLE VIE AEREE NEI PAZIENTI OVER 65: OBIETTIVO DELLO STUDIO	37
5. MATERIALI E METODI	37
5.1 PAZIENTI E DISEGNO DI STUDIO.....	37
5.2 MISURAZIONI SPIROMETRICHE, OSCILLOMETRICHE E OSSIDO NITRICO ESALATO.....	39
5.3 ANALISI STATISTICA.....	40
6. RISULTATI	42
7. DISCUSSIONE	51
8. CONCLUSIONI	54
9. BIBLIOGRAFIA	56
10. RINGRAZIAMENTI	65

1. INTRODUZIONE

1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'asma bronchiale è una patologia cronica caratterizzata da un coinvolgimento delle vie aeree su base infiammatoria, risultante in iperreattività bronchiale e ostruzione bronchiale che di norma risulta reversibile spontaneamente o in seguito a terapia. Tale condizione si manifesta clinicamente attraverso una storia di sintomi respiratori quali sibili, dispnea ricorrente accessoriale, senso di costrizione toracica e tosse, che possono variare nel tempo e nell'intensità^{1,2}. L'infiammazione alla base del processo patogenetico può inoltre determinare un aumento della produzione di muco, con conseguente peggioramento della dispnea e un declino della funzionalità respiratoria che, in alcuni pazienti, può portare a un'ostruzione irreversibile delle vie aeree.

Tra le patologie croniche, l'asma risulta essere una delle più diffuse e colpisce in tutto il mondo circa 339 milioni di individui³, con una prevalenza del 20% nella popolazione pediatrica e del 5-10% negli adulti⁴.

Sebbene sia difficile darne una stima esatta, in quanto questa varia notevolmente a seconda delle diverse popolazioni etniche, si ritiene che la sua incidenza sia destinata ad aumentare negli anni, e probabilmente la causa di ciò è da ricercare nell'inquinamento ambientale e nei fenomeni di urbanizzazione.

Nonostante l'importante variabilità in termini epidemiologici della patologia asmatica, si può affermare che il suo impatto sulla qualità di vita del paziente, nonché sulla società, sia piuttosto trasversale, dal momento che rappresenta una delle maggiori cause di assenteismo sul lavoro, con importanti ripercussioni anche a livello economico e nella vita di relazione⁵. Sebbene le conoscenze e le soluzioni terapeutiche in questo ambito siano sempre più numerose, la mortalità correlata all'asma attualmente si attesta ancora intorno ai 180.000 casi annui³, e sono molti i pazienti che non sono adeguatamente intercettati e trattati. In ragione di ciò, si rende necessaria una comprensione ulteriore dei meccanismi fisiopatologici dell'asma, nonché una maggiore consapevolezza di quella che dev'essere l'ottimale gestione clinica e terapeutica di questi pazienti.

1.2 EZIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E FATTORI SCATENANTI

L'asma è una patologia eterogenea la cui eziologia deriva da un'interazione tra la suscettibilità genetica dell'individuo e l'influenza data dall'ambiente esterno. Inoltre, un'esposizione continua e prolungata a determinati fattori scatenanti, può influenzare il decorso della malattia e della funzionalità respiratoria¹, andando a contribuire ulteriormente alla notevole variabilità di questa malattia in termini di prevalenza, fenotipo, decorso, gravità e risposta alla terapia.

Fattori di rischio

I fattori di rischio che concorrono allo sviluppo dell'asma bronchiale sono numerosi, tanto che possiamo parlare di eziologia multifattoriale. In ogni caso, per semplicità, possiamo definire *individuali* quei fattori di rischio che predispongono il soggetto che ne è interessato alla comparsa dell'asma, e *ambientali* i fattori in grado di concretizzare la possibilità che la patologia si manifesti negli individui predisposti³.

Tra i fattori individuali, merita in primis una menzione particolare la predisposizione genetica, come suggerito da alcuni studi che hanno dimostrato un maggior rischio di ricorrenza nei figli di genitori asmatici⁶. Le varianti geniche oggi conosciute sono molte, ma nello specifico assumono particolare rilevanza i polimorfismi dei loci sul braccio lungo del cromosoma 5, in prossimità dei geni che codificano per le citochine IL-3 e IL-5 e per il recettore di IL-13⁷, così come le varianti dei geni che codificano per ADAM-33 (una metalloproteasi che contribuisce alla genesi dell'iperreattività bronchiale), per DPP-10, TSLP e ORMDL3/GSDMB.

È interessante poi notare come vi sia una significativa correlazione tra l'ereditarietà dell'asma e l'ereditarietà dell'atopia, dove con questo termine facciamo riferimento alla predisposizione a innescare risposte immunitarie dirette contro antigeni e allergeni mediante differenziazione dei linfociti CD4+ in senso Th2. Questo fenomeno ha una rilevanza tutt'altro che marginale, dal momento che tra i pazienti asmatici colpisce circa l'80% dei bambini e il 50% degli adulti^{8,9}; tuttavia, considerando che la tendenza atopica si riscontra in circa la metà della popolazione generale e che solo una parte di questa è affetta dalla patologia asmatica, va dedotto che la predisposizione genica e l'atopia da sole non possano essere sufficienti a giustificare lo sviluppo dell'asma bronchiale.

In effetti, sempre restando nell'ambito dei fattori individuali, sono meritevoli di essere analizzati anche il genere, l'etnia e l'obesità.

Per quanto riguarda il primo, questo sembra influenzare il rischio di sviluppare la patologia in maniera diversa a seconda dell'età: in effetti, in età pediatrica il sesso maschile risulta essere quello maggiormente colpito, mentre in età adulta si assiste a un'inversione della tendenza per cui si ha una maggior diffusione della patologia nella popolazione femminile rispetto a quella maschile, legata in parte agli estrogeni che aumenterebbero l'infiammazione delle vie aeree^{7,10}.

Un ulteriore elemento di variabilità è poi rappresentato dalla differenza di prevalenza e gravità dell'asma nelle differenti etnie, risultando in assoluto la patologia etnicamente più eterogenea^{11,12}. Se siano più i fattori ambientali e socioeconomici a incidere sull'insorgenza della patologia rispetto a quelli puramente etnici, è tema dibattuto e controverso¹³, tuttavia vari studi hanno evidenziato come le caratteristiche genetiche delle varie popolazioni determinino di fatto un'importante eterogeneità nella prevalenza e nell'espressione di malattia: nello specifico, sono stati individuati dei loci popolazione-specifici, come il polimorfismo a singolo nucleotide di PYHIN1, che è stato osservato solo in soggetti di origine africana¹¹. E in effetti, la popolazione afroamericana rispetto a quella caucasica è maggiormente colpita dall'asma e mostra altresì una maggiore severità in termini di ostruzione bronchiale e funzionalità polmonare¹⁴, nonché una minor risposta alla terapia con corticosteroidi inalatori (ICS)¹⁵.

Per concludere questa breve analisi dei fattori di rischio endogeni, è bene infine tenere in considerazione anche il rapporto direttamente proporzionale che intercorre tra il BMI e il rischio di sviluppare asma bronchiale^{16,17}. In effetti, potremmo dire che i meccanismi patogenetici alla base dell'asma nel soggetto obeso sono sostanzialmente due: da un lato vi è l'azione meccanica esercitata dalla massa di tessuto adiposo sulle vie aeree, con un conseguente incremento del senso di costrizione toracica; dall'altro, vi è lo squilibrio tra le adipochine antiinfiammatorie e pro-infiammatorie in favore di queste ultime, determinando uno stato infiammatorio con produzione di ulteriori citochine^{18,19}.

A questo punto, è essenziale proseguire con una disamina dei fattori ambientali, i quali giocano a loro volta un ruolo decisivo nel determinare l'insorgenza della patologia.

Tra questi, l'abitudine tabagica rappresenta indubbiamente uno dei fattori di rischio più influenti, come ampiamente dimostrato da numerosi studi che hanno messo in luce una relazione dose-dipendente tra l'esposizione al fumo - anche passivo - e la probabilità di sviluppare l'asma, rischio particolarmente accentuato nei soggetti di età pediatrica²⁰⁻²³. I

fumatori, inoltre, a causa dello stato infiammatorio indotto dal fumo, sperimentano maggiori difficoltà nel controllo dei sintomi e rispondono meno efficacemente alla terapia con ICS²⁴. Un fattore di rischio che in parte spiega la maggior prevalenza dell'asma nei paesi industrializzati è dato dall'inquinamento ambientale²⁵. In particolare, l'ozono induce il rilascio di mediatori infiammatori da parte delle cellule endoteliali delle vie aeree e causa un aumento della reattività bronchiale, mentre il particolato può raggiungere le vie aeree più distali e indurre uno stato infiammatorio alveolare. In aggiunta, gli inquinanti atmosferici sono altresì in grado di amplificare la risposta agli allergeni inalati nei soggetti atopici e questo in parte spiega la differenza di prevalenza di asma allergico tra le aree urbane e quelle rurali^{7,26}.

Infine, merita una menzione anche l'esposizione occupazionale a sostanze irritanti sia in qualità di potenziale fattore di rischio ambientale, sia come fattore scatenante in grado di determinare esacerbazioni nei soggetti affetti da asma occupazionale.

Fattori scatenanti

Mentre i fattori di rischio possono determinare lo sviluppo di asma di nuova insorgenza, i fattori scatenanti sono invece quei fattori che in un soggetto notoriamente asmatico sono in grado di determinare peggioramento dei sintomi e riacutizzazioni. Prima di prendere questi ultimi in esame, è bene tuttavia puntualizzare che se i fattori di rischio ambientali possono spesso coincidere con i fattori scatenanti (si pensi per esempio al fumo, che, oltre a contribuire all'insorgenza della malattia, può anche essere la causa di riacutizzazioni asmatiche), non è sempre vero il contrario. In tal proposito, potremmo portare a esempio l'esercizio fisico: esso, infatti, rappresenta spesso un trigger delle crisi asmatiche, e il motivo principale è dato dall'iperventilazione conseguente a uno sforzo fisico che a sua volta induce broncocostrizione, ma sarebbe comunque scorretto ritenerlo un fattore di rischio.

Chiarita dunque questa sottile differenza, tra i fattori scatenanti si possono poi considerare l'esposizione all'aria fredda, la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), il fumo sopra menzionato, l'inquinamento atmosferico, alcuni farmaci. Relativamente a questi ultimi, sarebbe opportuno in particolare fare attenzione a non somministrare nel soggetto asmatico farmaci come i beta bloccanti non selettivi, gli ACE inibitori e anche l'acido acetilsalicilico, dal momento che è nota per alcuni pazienti l'associazione tra asma grave, poliposi nasale e intolleranza all'aspirina e ai FANS in generale, che prende il nome di triade di Widal-Samter, anche detta AERD^{27,28}.

Non vanno inoltre trascurate le infezioni delle vie respiratorie, specie se virali, in quanto, determinando un ulteriore stato infiammatorio a livello bronchiale, possono rappresentare un'importante causa di riacutizzazione e ciò ha un risvolto importante soprattutto durante l'inverno, quando si ha la circolazione dei virus influenzali, e i pazienti asmatici risultano pertanto più vulnerabili e suscettibili di ospedalizzazione.

In ultima analisi, senza dubbio un ruolo predominante in qualità di fattori scatenanti è rivestito dagli allergeni, in particolare dagli acari, dai pollini e dalla forfora, dall'epidermide o dalla saliva degli animali, specie di gatti, cani e cavalli²⁹, che sono quelli che più frequentemente inducono crisi asmatiche. Il meccanismo per cui gli allergeni rappresentano i fattori più frequentemente coinvolti nell'indurre crisi asmatiche vede in prima istanza una sensibilizzazione iniziale in seguito alla quale, a ogni nuova esposizione, si avrà poi una risposta IgE mediata con attivazione dei mastociti e successiva broncocostrizione.

1.3 PATOGENESI

Due sono gli attori principali coinvolti nella fisiopatologia della patologia asmatica, ovvero l'infiammazione e l'iperreattività bronchiale, cui consegue l'ostruzione reversibile delle vie aeree.

Di questi, quello che più di tutti rappresenta la vera e propria base fisiopatologica dell'asma è senza dubbio la flogosi delle vie aeree, in virtù della quale possiamo parlare di patologia infiammatoria cronica. A tal proposito, è necessario però fare un'opportuna precisazione: superata la vecchia dicotomia che vedeva contrapposte l'asma atopica e l'asma non atopica, oggi è preferibile fare infatti una distinzione sulla base delle caratteristiche dello stato infiammatorio che sostiene l'asma, facendo riferimento nello specifico a infiammazione di tipo 2 e infiammazione non di tipo 2. Mentre la prima è causata da una risposta IgE mediata ad allergeni ambientali in soggetti geneticamente predisposti, la seconda viene più frequentemente scaturita da sostanze irritanti, da agenti inquinanti ed è talvolta sostenuta da infezioni microbiche. Inoltre, mentre l'infiammazione di tipo 2 è più frequente e si associa all'asma allergica, quella non di tipo 2 è più facile riscontrarla nei casi di asma grave.

Delle due tipologie, quella che più frequentemente rappresenta il paradigma della patogenesi dell'asma è l'infiammazione di tipo 2, la quale va inquadrata in un contesto in cui si ha una polarizzazione dei linfociti CD4+ in senso T helper 2, i quali producono le citochine infiammatorie IL-4, IL-5 e IL-13. Queste, a loro volta, sono responsabili ciascuna di determinare un effetto: in particolare, IL-4 induce lo switch isotipico¹ dei linfociti B verso la produzione di IgE che, per l'appunto, nell'asma di tipo 2 risultano aumentate; IL-5 attiva e recluta gli eosinofili; IL-13 induce metaplasia delle cellule mucose con conseguente ipersecrezione di muco e contribuisce inoltre all'iperresponsività bronchiale³⁰. Da quanto descritto, si può intuire come la comprensione del ruolo svolto dalle interleuchine – ma anche dagli altri mediatori che intervengono nella reazione infiammatoria, come istamina e prostaglandine, che causano broncocostrizione – sia il pilastro che ha permesso di indirizzare sempre di più la terapia dell'asma verso un approccio maggiormente personalizzato e mirato (si veda il paragrafo 1.6 per l'approfondimento sui farmaci biologici diretti contro le sopracitate interleuchine).

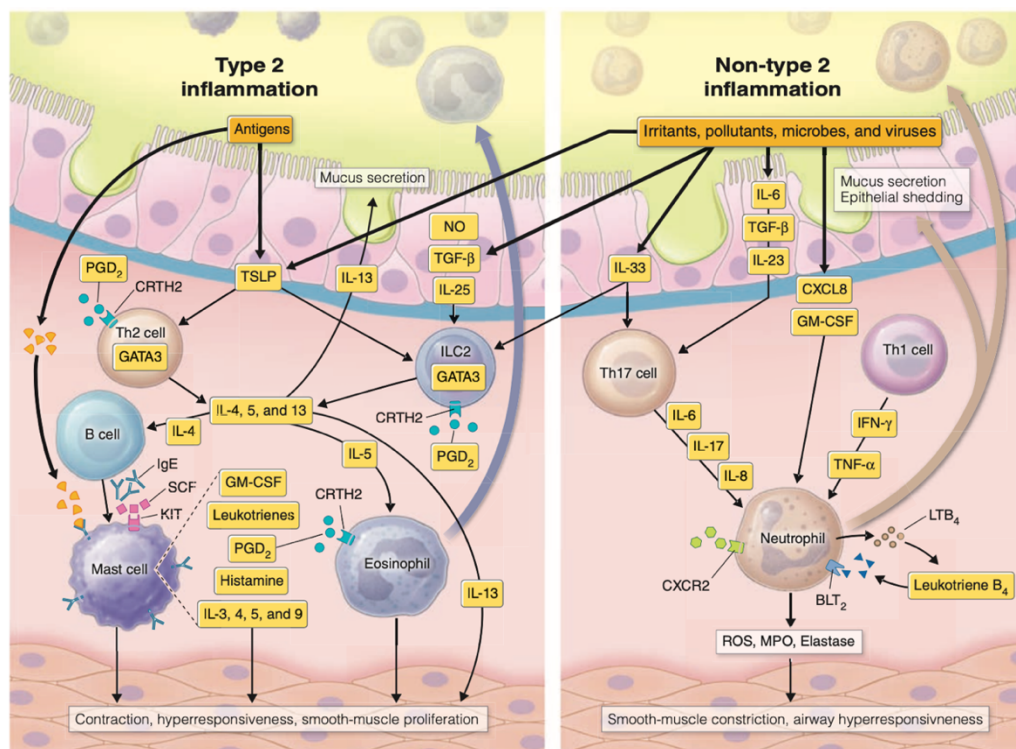


Figura 1 L'immagine è tratta dal libro "Harrison's Principles of Internal Medicine" e illustra le differenze tra l'infiammazione di tipo 2 e quella non di tipo 2.

¹ Con *switch isotipico* ci si riferisce a un meccanismo biologico per cui si assiste a un cambio di classe delle immunoglobuline prodotte dai linfociti B.

In tal proposito, occorre notare come invece nell'infiammazione non di tipo 2 risulti più difficile ottenere un buon controllo di malattia e ciò è in buona parte legato alle diverse caratteristiche della flogosi, in virtù delle quali la terapia con corticosteroidi non è efficace¹.

In questo caso, infatti, non essendoci un differenziamento linfocitario in senso Th2, si assiste perlopiù a un coinvolgimento di linfociti Th1 e Th17 con un conseguente rilascio di differenti citochine, come IL-6, IL-8, IL-17, IFN- γ e TNF- α e, in ultima analisi, a un richiamo neutrofilico, sebbene spesso questo tipo di infiammazione possa anche non accompagnarsi a una rilevante infiltrazione infiammatoria dei tessuti, come succede nell'asma pauci-granulocitica (si veda il paragrafo 1.4)³¹.

L'altro attore che interviene nella patogenesi dell'asma, e che è conseguenza dell'infiammazione delle vie aeree, è l'iperresponsività bronchiale, *i.e.* un'esagerata broncocostrizione in risposta all'esposizione a fattori scatenanti come quelli già analizzati che, nel soggetto sano, normalmente non sarebbero in grado scaturire alcun effetto³². Sebbene i meccanismi alla base di questo fenomeno non siano ancora del tutto chiari, il miglioramento dell'iperresponsività bronchiale in risposta al trattamento con ICS (almeno per quanto riguarda l'asma di tipo 2) è una prova a sostegno dell'ipotesi che vede l'infiammazione come una delle sue possibili cause. Oltre a questa, un ruolo importante sembra essere svolto anche dallo sfaldamento dell'epitelio delle vie aeree, che è alla base di una maggior penetrazione da parte degli allergeni, e dall'iperplasia della muscolatura bronchiale³³.

L'associazione di infiammazione e iperresponsività bronchiale con contrazione della muscolatura liscia porta all'ostruzione bronchiale delle vie aeree, che nell'asma è per definizione reversibile e determina un aumento delle resistenze dell'albero bronchiale con conseguente riduzione del flusso espiratorio, parametro utile ai fini diagnostici. L'ostruzione può coinvolgere sia le grandi che le piccole vie aeree. In tal merito, è interessante evidenziare come negli ultimi tempi abbia destato una crescente curiosità l'affezione delle piccole vie, che numerosi studi hanno dimostrato essere associata a una maggior gravità della patologia asmatica³⁴. In effetti, l'ostruzione delle vie aeree più distali regredisce più lentamente e con più difficoltà e, se a lungo persistente, può indurre un'eccessiva distensione polmonare con conseguenti alterazioni della parete toracica. Inoltre, nei soggetti asmatici da molto tempo che non sono adeguatamente trattati, è possibile assistere a un fenomeno di rimodellamento delle vie aeree, le quali subiscono delle modifiche strutturali persistenti, tali da indurre un

quadro di ostruzione non più reversibile e, di conseguenza, un declino della funzionalità respiratoria^{7,35}.

1.4 FENOTIPI ED ENDOTIPI

Come già accennato nel paragrafo 1.2, l'asma è una patologia caratterizzata da una notevole variabilità nella presentazione clinica, nelle sue caratteristiche fisiopatologiche e nella risposta alla terapia. In particolare, è proprio in riferimento a quest'ultima che il tradizionale modello di asma intesa come malattia associata a infiammazione mediata dai linfociti T helper-2 è stato in parte rivisto e ricontestualizzato, in quanto non sufficiente a spiegare la percentuale di pazienti refrattari al trattamento standard e le frequenti riacutizzazioni, nonostante i livelli massimi di terapia inalatoria.

Per comprendere meglio la vasta eterogeneità alla base dell'asma, è stato necessario introdurre il concetto di *fenotipo*, *i.e.* l'insieme delle caratteristiche osservabili in un organismo derivanti dall'interazione tra la sua componente ereditaria e i fattori ambientali³⁶. Esso si traduce nell'espressione clinica della malattia e, di conseguenza, attraverso determinate caratteristiche quali l'età di presentazione, i fattori scatenanti, il tipo di infiammazione, il numero di esacerbazioni, la gravità e la limitazione del flusso aereo, si possono identificare diversi sottotipi di asma.

Questo tipo di approccio non è tuttavia esente da bias, in quanto le suddette valutazioni si basano sull'esperienza del clinico e, inoltre, risulta frequente il riscontro di sovrapposizione nell'appartenenza di un paziente a più sottogruppi¹⁹, il che aggiunge ulteriore complessità alla caratterizzazione della patologia.

Volendo passare rapidamente in rassegna i fenotipi dell'asma oggi noti, può risultare utile ricorrere a una classificazione basata su una prima distinzione tra fenotipi caratterizzati da infiammazione di tipo 2 e altri da infiammazione non di tipo 2, che a loro volta possono essere ulteriormente classificati sulla base della loro differente distribuzione per età³⁷. Nello specifico, ricordiamo:

- Fenotipi sostenuti da infiammazione di tipo 2:
 - Asma atopica: a esordio giovanile, caratterizzata da sensibilizzazione allergica

- Asma esacerbata dall'aspirina (AERD): esordio in età adulta
- Asma indotta dall'esercizio fisico
- Fenotipi sostenuti da infiammazione non di tipo 2:
 - Asma associata al fumo
 - Asma legata all'obesità: più frequente nel sesso femminile
 - Asma a esordio tardivo (late onset asthma)

Quando differenti fenotipi mostrano rispettivamente meccanismi funzionali o patogenetici sottostanti diversi, possiamo altresì definirli *endotipi*¹⁹, concetto che ci permette di comprendere e definire con più precisione la patogenesi dell'asma in quanto entità nosografica complessa ed eterogenea.

Attualmente, al fine di giungere a una corretta endotipizzazione e, conseguentemente, a un approccio terapeutico mirato, alla valutazione clinica viene integrata quella biologica e strumentale, con uno studio delle caratteristiche molecolari, cellulari e funzionali del paziente. In questa ottica, assumono un ruolo importante i biomarker, che possiamo definire come indicatori misurabili utili nel distinguere un normale stato biologico da uno patologico, o nel predire la risposta a una specifica terapia³⁸. Tra quelli attualmente usati nella valutazione dell'asma, annoveriamo la conta eosinofila e neutrofila nel sangue, la proteina cationica degli eosinofili (ECP), le IgE, la periostina, la lipoxina, la frazione di ossido nitrico esalata (FeNO), la galectina-3 (Gal-3)¹⁹.

Alla luce di quanto ivi descritto, oggi siamo in grado di identificare quattro categorie di asma:

1. Eosinofila: come suggerisce il nome, questo endotipo è caratterizzato da un aumentato numero di eosinofili nel sangue, nel polmone e nell'espettorato indotto³⁹, tuttavia - benché alcuni autori suggeriscano un valore superiore a 300/ μL ^{40,41} - attualmente non esiste un cut-off univocamente riconosciuto. In questa categoria è frequente la sovrapposizione con il fenotipo allergico e inoltre vi si può associare la presenza di rinosinusite, poliposi nasale e intolleranza all'aspirina. I pazienti appartenenti a questo gruppo solitamente rispondono bene alla terapia con corticosteroidi¹⁹.
2. Neutrofila: è definita dalla presenza di un quantitativo di neutrofili superiore al 61% nell'espettorato indotto⁴². Questo gruppo è caratterizzato da un peggior

controllo di malattia, scarsa risposta alla terapia steroidea e ridotta funzione polmonare.

3. Paucigranulocitica: i pazienti appartenenti a questo gruppo presentano bassi livelli di neutrofili ed eosinofili nelle vie aeree, pertanto sono caratterizzati da una scarsa componente infiammatoria⁴², in cui trova ragione la scarsa risposta di questi pazienti alle terapie mirate a sopprimere le due popolazioni cellulari in esame⁴³. Inoltre, è stata notata una risposta non ottimale anche alla terapia steroidea⁴⁴.
4. Mista: in questi pazienti vi è un aumento sia della componente eosinofila che neutrofila, risultante nel peggior grado di controllo della malattia e la più bassa funzione polmonare.

1.5 DIAGNOSI

Essendo l'asma una patologia clinicamente variabile nel tempo e nell'intensità, come già affermato nei paragrafi precedenti, ne consegue che il suo iter diagnostico preveda più livelli di indagine e approfondimento a partire da un iniziale sospetto prima di giungere alla conferma di diagnosi.

Il primo sospetto solitamente si pone in ambito ambulatoriale sulla base di una storia clinica che sia compatibile con quella tipicamente delineantesi nella patologia qui in esame, sebbene si possa porre una diagnosi presuntiva anche in ambiti emergenziali a seguito di crisi asmatiche acute.

Ad ogni modo, necessario è effettuare un'attenta disamina delle caratteristiche cliniche del paziente, che spesso può riferire episodi di respiro sibilante, senso di costrizione toracica, tosse e dispnea, sintomi che solitamente tendono a insorgere o peggiorare al mattino¹. Importante sarà poi indagare l'eventuale relazione con l'esercizio fisico, con l'esposizione ad allergeni o fattori scatenanti in ambiente domestico e in ambito occupazionale e valutare una possibile storia di atopia e rinite, nonché una possibile stagionalità nelle esacerbazioni. Nei soggetti con asma a esordio in età adulta, nella raccolta anamnestica si renderà opportuno indagare, oltre che la storia occupazionale, anche le eventuali reazioni a FANS e il ricorso a terapie con beta bloccanti o ACE inibitori (si tenga a mente per questi ultimi la tosse come effetto collaterale comune).

In seguito alla valutazione anamnestica, la pratica clinica richiede che venga eseguito un esame obiettivo nel quale si andranno a ricercare i reperti caratteristici della malattia

asmatica, i quali potranno risultare più o meno accentuati, se non addirittura assenti, a seconda delle fasi di malattia. A tal proposito, è bene dunque ricordare che nelle crisi acute si potranno apprezzare fischi e sibili espiratori, tachipnea, tachicardia e, in alcuni casi, l'utilizzo dei muscoli respiratori accessori. Di contro, nelle fasi intercritiche lo stesso esame potrà risultare anche completamente negativo e pertanto non suggestivo di malattia.

Per finire, si ricordi che in circa il 5% dei pazienti asmatici si può individuare la triade di Widal-Samter (anche detta AERD), la quale vede in associazione all'asma poliposi nasosinusale e intolleranza all'aspirina e ai FANS¹.

Prove di funzionalità respiratoria

Al fine di confermare la diagnosi e altresì indagare i quadri più dubbi, uno strumento fondamentale è rappresentato dalle prove di funzionalità respiratoria (PFR), le quali, andando a rilevare il grado di ostruzione bronchiale, attualmente rappresentano il gold standard nella diagnosi di asma, purché si abbia cura di effettuarle prima che il paziente cominci a seguire il trattamento di controllo, in quanto l'ostruzione e l'iperreattività bronchiale potrebbero risultare ridotte in risposta alla terapia^{1,45}.

Le indagini che consentono di valutare la funzione polmonare sono molteplici e possono essere eseguite individualmente o anche contemporaneamente a seconda della metodica utilizzata. La scelta su quali indagini eseguire spetta allo specialista sulla base del quesito clinico, delle indicazioni e delle eventuali controindicazioni all'esecuzione di un determinato esame.

Spirometria

È la metodica di valutazione della funzionalità polmonare più comune e consente di ottenere informazioni utili per la diagnosi e il monitoraggio di molte patologie respiratorie^{46,47}, come l'asma, la BPCO, la fibrosi cistica e la fibrosi polmonare.

Alla base di questa indagine vi è la misurazione della quantità di aria e della velocità con cui viene mobilizzata durante gli atti respiratori⁴⁸, il che consente sia di valutare la presenza di ostruzione bronchiale, il suo grado e l'eventuale reversibilità, sia di monitorare gli effetti della terapia⁴⁹.

La prova in sé è di facile esecuzione, tuttavia è molto dipendente dalla collaborazione del paziente, ragione per cui è buona norma ripeterla almeno tre volte. Un'esecuzione non ottimale può infatti condurre a falsi positivi che potrebbero portare a ulteriori accertamenti,

diagnosi e terapie inappropriate, con un aumento consequenziale dei costi per il paziente e per il sistema sanitario⁴⁷.

L'esame prevede dapprima che vengano registrati i dati antropometrici del probando, quali età, sesso, peso, altezza ed etnia, così da poter confrontare successivamente i risultati ottenuti con i valori di riferimento attesi sulla base dei parametri del paziente, al quale verrà richiesto poi di respirare attraverso un boccaglio collegato a uno spirometro, strumento in grado di misurare i volumi e i flussi respiratori. Più nello specifico, potremmo affermare che la prova prevede due fasi rappresentate da:

- 1) Manovre respiratorie lente, durante le quali il paziente compie atti inspiratori ed espiratori normali, da cui è possibile ottenere la capacità vitale lenta (CV);
- 2) Manovre respiratorie forzate: coincidono con la curva flusso-volume. Esse seguono le manovre respiratorie lente e permettono di ottenere i volumi polmonari dinamici. In particolare, consistono dapprima in un'inspirazione forzata, dalla quale si ricava la capacità polmonare totale (VLT), e in una espirazione forzata attraverso cui si ha lo svuotamento del polmone sino al raggiungimento del volume residuo (VR) e grazie alla quale si può misurare la capacità vitale forzata (FVC), ovvero il volume totale di aria espulso in espirazione massimale dopo un'inspirazione forzata, e il volume massimo espiratorio forzato in un secondo (FEV_1), cioè il volume di aria espirato durante il primo secondo di un'inspirazione forzata.

Alla fine dell'esecuzione dell'esame, ne viene valutata l'accettabilità sulla base delle caratteristiche morfologiche della curva flusso-volume, dell'assenza di artefatti (rappresentati per esempio da un inizio ritardato dell'atto inspiratorio) e della durata dell'espirazione forzata, che non deve essere inferiore ai sei secondi⁴⁸.

L'interpretazione dell'esame si compie attraverso la valutazione dei parametri ottenuti, i quali vengono rappresentati attraverso un grafico e una tabella numerica in cui i valori migliori della FVC, della FEV_1 e degli altri indicatori relativi ai flussi espiratori vengono espressi in valore assoluto e in percentuale rispetto ai valori attesi per il paziente sulla base delle sue caratteristiche antropometriche. In particolare, ai fini diagnostici, oltre al FEV_1 e alla FVC, riveste un ruolo fondamentale il loro rapporto, espresso come FEV_1/FVC e denominato indice di Tiffenau, il quale rappresenta la percentuale (%) della capacità vitale forzata espirata al primo secondo. Comunemente, quando questo rapporto risulta inferiore al 70%, si tende a considerarlo indicativo di ostruzione; tuttavia, il ricorso a questo rapporto

fisso (*fixed ratio*) come indice inferiore di normalità porta spesso a falsi negativi nei bambini e nei giovani adulti, mentre può condurre a un eccesso di diagnosi nei soggetti di età superiore a 50 anni. Per questo motivo, è generalmente preferibile utilizzare come LLN (*lower limit of normality*) il 95° percentile del valore di riferimento del rapporto FEV₁/FVC tenendo in considerazione età, genere e dati antropometrici. In particolare, considerando la variabilità interindividuale, ideale sarebbe l'interpretazione dei valori degli indici di funzionalità attraverso l'espressione dei risultati sotto forma di *z-score*, che indica di quante volte il valore osservato si discosta dalla deviazione standard, fornendo così un valore numerico che tiene conto della variabilità attesa in funzione di età e altezza rispetto a un gruppo paragonabile di soggetti sani.

Nell'asma il restringimento bronchiale limita il flusso espiratorio massimale e determina intrappolamento di aria che causa una riduzione del FVC, seppur in misura minore rispetto al FEV₁. Il grado di ostruzione delle vie aeree, inoltre, influenza anche la morfologia della curva flusso-volume, che sarà caratterizzata da un aspetto tipicamente "a cucchiaio", con una concavità tanto maggiore quanto più è severa l'ostruzione⁴⁸.

Va altresì detto che per confermare la diagnosi di asma non può essere sufficiente la sola presenza di ostruzione, in quanto occorre dimostrarne anche la reversibilità, che è l'elemento cardine nella diagnosi differenziale tra asma e altre patologie ostruttive come la BPCO. A tal fine, una volta riscontrato un pattern ostruttivo alle prove spirometriche, la buona pratica prevede l'esecuzione di un test di broncodilatazione farmacologica, generalmente somministrando un SABA (i.e. short-acting β 2-agonistic) come il salbutamolo, in quattro dosi da 100 mcg ciascuna intervallate di 30 secondi, per poi ripetere la spirometria quindici minuti dopo. L'esito della prova viene considerato positivo, e quindi suggestivo di ostruzione reversibile, quando si assiste a un miglioramento del FEV₁ superiore o uguale al 10% o a un aumento del FEV₁ di almeno il 12% del valore basale e superiore a 200 ml⁴⁷.

Il test di provocazione bronchiale, al contrario, ha la finalità di testare e dimostrare l'iperresponsività delle vie aeree e trova pertanto indicazione nei casi dubbi, quindi per esempio nelle fasi in cui la malattia risulta ben controllata e non si evidenziano particolari anomalie spirometriche. Tale indagine può essere condotta tramite l'esposizione delle vie aeree a stimoli indiretti, quali aria fredda, mannitolo o iperventilazione, che inducono il rilascio di mediatori infiammatori; o mediante stimolazione diretta della muscolatura liscia bronchiale attraverso metacolina, istamina leucotrieni o prostaglandine. In tal merito, più frequentemente si ricorre alla metacolina, la quale viene somministrata a dosi crescenti⁴⁶ e dopo ciascuna inalazione viene eseguita una prova spirometrica. Se si assiste a una riduzione

del 20% del FEV₁ rispetto al valore di partenza, il test risulta positivo. Al contrario, viene considerato negativo se, dopo aver somministrato 1200 mcg non si ottiene tale riduzione⁴⁵.

Indagini ulteriori

- **Conta eosinofila**

Più di metà dei pazienti asmatici presenta valori di eosinofilia superiori a 150 cell/ μ L⁵⁰ e una conta eosinofila superiore al cut-off di 200 cell/ μ L è stata associata a un maggior numero di esacerbazioni nei pazienti asmatici⁵¹. Inoltre, essendo un biomarcatore di infiammazione di tipo 2, la conta eosinofila, quando elevata, può rappresentare un utile predittore di risposta a terapie mirate contro questo tipo di infiammazione¹, motivo per cui la sua valutazione può essere considerata un utile strumento di indagine nel paziente asmatico.

- **Ossido nitrico esalato (FeNO)**

La misurazione della Frazione di Ossido Nitrico esalato è un'indagine non invasiva che consente di quantificare in maniera approssimativa l'infiammazione delle vie aeree¹.

Nel soggetto asmatico, infatti, le cellule infiammatorie ed epiteliali delle vie aeree danneggiate rilasciano NO, il quale amplifica la produzione di citochine di tipo Th2, in particolare IL-13, le quali a loro volta ne aumentano la produzione⁵⁰, legittimando così il ruolo del FeNO come indicatore di infiammazione eosinofila.

Relativamente all'interpretazione dei suoi valori, si ritiene comunemente ci sia un buon controllo dell'infiammazione quando i valori di FeNO risultino inferiori a 25 parti per miliardo (ppb), mentre valori superiori a 50 ppb indicano un mancato controllo e un maggior rischio di riacutizzazioni⁵².

Poiché il FeNO viene facilmente soppresso dai corticosteroidi inalatori (ICS)¹, in soggetti che assumono in terapia alte dosi di ICS, il riscontro e la persistenza di valori superiori ai limiti normali suggeriscono la presenza di forme di asma grave⁵³, di conseguenza questa indagine ha una finalità di monitoraggio dei pazienti che, trattati invece con bassi livelli di ICS, abbiano una moderata forma di malattia. In ultima analisi, tenendo sempre in considerazione l'azione soppressiva degli ICS sul FeNO, non va trascurata l'utilità di questa indagine al fine di constatare un'eventuale scarsa aderenza alla terapia inalatoria⁵⁴.

- **Oscillometria a impulsi (IOS):** indagine che, studiando l'impedenza dell'albero bronchiale, permette di valutare la disfunzione delle piccole vie. Ad ogni modo, si rimanda al paragrafo 3.2, dove verrà ampiamente discussa;
- **Skin prick test e dosaggio delle IgE allergene specifiche**
Queste indagini risultano utili nei casi di nota familiarità per atopia o con anamnesi suggestiva di natura allergica delle crisi asmatiche e permettono di valutare con precisione la reattività alle singole componenti allergiche.

1.6 TERAPIA

Sebbene attualmente non esista una cura definitiva per l'asma, con le opportune scelte terapeutiche è possibile raggiungere un buon controllo di malattia, che si traduce in una riduzione o scomparsa dei sintomi, in una minor necessità di ricorrere ai farmaci al bisogno e, di conseguenza, in una migliore qualità di vita per il paziente. Obiettivi a lungo termine nella gestione dell'asma sono pertanto il controllo dei sintomi e la riduzione dei rischi di riacutizzazione e di mortalità legata alla patologia.

Una volta effettuata la diagnosi, un intervento imprescindibile da attuare ancora prima di una strategia farmacologica è rappresentato dalla correzione dei fattori di rischio modificabili e delle possibili comorbidità del paziente (solo per citarne alcuni, si pensi al fumo, all'obesità, alla malattia da reflusso gastroesofageo, etc), incoraggiando il paziente ad abitudini e stili di vita adeguati, come per esempio la sanificazione degli ambienti domestici, la perdita di peso, l'abbandono dell'abitudine tabagica, l'allontanamento da eventuali allergeni, ove possibile.

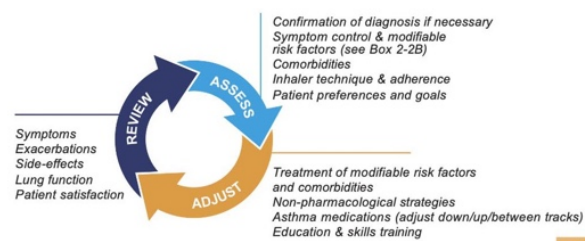
Passo successivo nel trattamento dell'asma è rappresentato da una strategia farmacologica che si articola in step e che, come vedremo in seguito, è oggetto di una continua e periodica rivalutazione sulla base dei criteri che definiscono quale sia la risposta alla terapia e, pertanto, il controllo di malattia. In ogni caso, sebbene la gravità dell'asma si valuti retrospettivamente facendo riferimento al livello di trattamento che si sia reso necessario per controllare i sintomi e le riacutizzazioni^{55,56}, un'iniziale sua valutazione sulla base dei sintomi e della funzionalità respiratoria alla diagnosi è utile ai fini di impostare una prima

terapia farmacologica³, che le linee guida GINA raccomandano di avviare il prima possibile, al fine di ridurre il rischio di gravi riacutizzazioni e ospedalizzazioni.

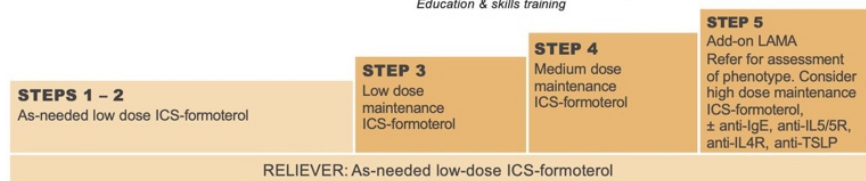
Gli strumenti farmacologici attualmente esistenti ci consentono di intervenire principalmente con due categorie: quelli che provocano un rapido rilassamento della muscolatura liscia bronchiale, determinando così un rapido sollievo dei sintomi, sono descritti come farmaci *reliever* e sono mirati al trattamento dell'attacco acuto; quelli che intervengono sul processo infiammatorio e il rilascio di mediatori alla base della patologia sono invece definiti come farmaci *controller* e si utilizzano nella terapia di mantenimento¹. Per il trattamento dell'attacco acuto, il primo approccio terapeutico è rappresentato dai broncodilatatori a breve durata di azione (SABA), in particolare, generalmente si somministrano 5 mg di salbutamolo ogni 20 minuti per un'ora per via inalatoria, quindi somministrazione ogni ora della stessa miscela per le prime ore, in funzione della risposta clinica. In caso di mancata risposta alla somministrazione per via inalatoria, può essere indicata la somministrazione di corticosteroidi per via sistemica. Inoltre, soprattutto nelle forme più gravi e che abbiano richiesto intubazione endotracheale e ventilazione meccanica, si può ricorrere alla via endovenosa e quindi alla somministrazione di un bolo di salbutamolo di 250 mcg nei primi 10 minuti, e a seguire un'infusione continua a un dosaggio fra 3 e 20 mcg/min⁵⁷.

Adults & adolescents 12+ years

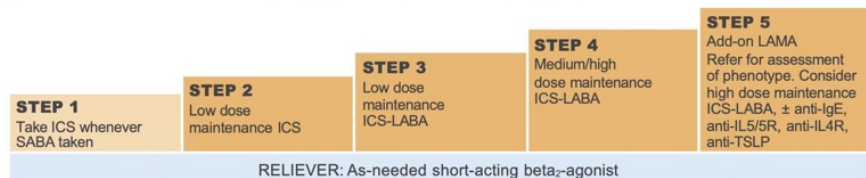
Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



CONTROLLER and PREFERRED RELIEVER
(Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever



CONTROLLER and ALTERNATIVE RELIEVER
(Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller



Other controller options for either track (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)

Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects
--	---	--	--

GINA 2022, Box 3-5A

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Figura 2 Strategie e step terapeutici secondo le linee guida GINA 2022

Per descrivere in maniera semplice e ottimale i possibili approcci terapeutici, faremo ricorso alle linee guida GINA (*Figura 2*), grazie alle quali possiamo identificare due possibili strategie terapeutiche, definite *tracks*, che si differenziano sulla base del farmaco utilizzato come reliever, quindi al bisogno. Nello specifico, il primo approccio terapeutico (track 1) prevede l'assunzione di ICS-formoterolo a basso dosaggio al bisogno ed è la strategia preferita dalle linee guida, in quanto riduce il rischio di esacerbazioni rispetto all'impiego del SABA come reliever, che è invece previsto nel secondo approccio terapeutico (track 2), ma a condizione che contestualmente vi venga associato un ICS al bisogno oltre che nel mantenimento. Tale precisazione trova giustificazione nella base fisiopatologica della patologia asmatica che, come già mostrato nei paragrafi precedenti, è rappresentata dall'infiammazione, sulla quale i corticosteroidi per l'appunto agiscono, andando a modulare la trascrizione dei geni coinvolti nel processo infiammatorio⁵⁸. Sono inoltre stati condotti studi che hanno evidenziato che intraprendere il prima possibile una terapia di mantenimento con ICS nei pazienti asmatici determina una migliore ripresa della funzionalità respiratoria rispetto a quanto ottenuto nei casi di avvio ritardato della terapia^{59,60}.

Quanto appena riportato risulta inoltre quanto più rilevante in considerazione del fatto che dal 2019 le linee guida GINA invitano a non ricorrere più al SABA in monoterapia, e a sostegno di tale raccomandazione diversi studi hanno dimostrato un minor controllo di malattia e una maggiore mortalità correlata all'asma nei pazienti trattati solo con SABA, legati soprattutto al suo abuso^{61,62}. In tal merito, è interessante notare quanto suggerito da alcuni autori che hanno voluto evidenziare un'inversione nel rapporto di causa-effetto tra l'abuso di SABA e lo scarso controllo dell'asma, ritenendo in realtà quest'ultimo la principale ragione dell'eccessiva assunzione di beta agonisti a breve durata d'azione⁶³. In effetti, mentre il ricorso al SABA da solo non ha alcuna azione sull'infiammazione delle vie aeree e può altresì indurre tachifilassi^{64,65} con la conseguente necessità da parte del paziente di incrementarne la dose di SABA come reliever, il regolare trattamento con ICS, oltre a intervenire sulla flogosi, e a determinare quindi un miglior controllo, incrementerebbe anche la densità dei recettori β_2 ^{66,67}. Di conseguenza, i pazienti con una buona aderenza al regolare trattamento di controllo con ICS potrebbero essere meno inclini a sviluppare tachifilassi ai β_2 agonisti, con il risultato di un minor abuso di SABA⁶³.

Tornando ai due percorsi terapeutici proposti dalle linee guida GINA, si noterà che in entrambe le linee di trattamento, a partire dallo step 3, si ricorre all'associazione di un ICS con un LABA, ossia un beta agonista a lunga durata d'azione, tuttavia nel track 1 si usa specificatamente il formoterolo. Il rationale di questa scelta è dato dal fatto che questo

LABA, rispetto alle altre molecole appartenenti alla stessa classe, ha una maggior rapidità dell'inizio di azione (dai 2 ai 5 minuti), sovrapponibile a quella del salbutamolo, che è per l'appunto appartenente ai SABA⁶⁸. Alla luce di questa caratteristica, si può dedurre il ruolo di rilievo rivestito dall'associazione di ICS e formoterolo in un unico erogatore, in quanto è in grado di rispondere alla duplice esigenza di agire sull'infiammazione e altresì ottenere un rapido intervento sulla broncocostrizione nei momenti di peggioramento della sintomatologia asmatica, e pertanto così si spiega la maggior evidenza in termini di efficacia e sicurezza del track 1 rispetto al track 2.

Ambedue gli approcci terapeutici proposti dalle linee GINA si articolano per step, come indicato qui di seguito, e prevedono un aumento della terapia in caso di mancato controllo (*step-up*) o una riduzione (*step-down*) dopo un periodo di remissione di due o tre mesi.

Per maggior comprensione, si noti inoltre che per ogni step sono state indicate qui di seguito le opzioni proposte dai rispettivi track, i quali sono alternativi l'uno all'altro e dunque non complementari.

- **Step 1:** indicato per i pazienti che sperimentano i sintomi tipici dell'asma meno di due volte al mese.

Track 1: non richiede l'assunzione regolare di una terapia di mantenimento, ma prevede la somministrazione di ICS a basso dosaggio-formoterolo al bisogno.

Track 2: prevede la somministrazione di una bassa dose di ICS ogni qualvolta venga fatto ricorso al SABA come reliever.

- **Step 2:** riguarda i casi in cui i sintomi, pur non essendo giornalieri, siano presenti due o più volte al mese.

Track 1: come per lo step 1, contempla il ricorso all'ICS a basso dosaggio-formoterolo al bisogno.

Track 2: il farmaco impiegato al bisogno rimane il SABA ma, a differenza dello step 1, in questo caso i pazienti assumono una bassa dose di ICS quotidianamente, e non solo contestualmente all'assunzione del reliever.

- **Step 3:** ricadono in questo livello di terapia quei pazienti che abbiano sintomi più giorni a settimana o che soffrano di risvegli legati all'asma una o più volte a settimana.

Track 1: rispetto ai due step precedenti, questo è caratterizzato per il fatto di introdurre una terapia regolare al fine di ottenere il controllo a lungo termine

della malattia. In particolare, essa si avvale dell'utilizzo di ICS a basso dosaggio-formoterolo a basso dosaggio sia come farmaco reliever sia come controller.

Track 2: in questo step viene introdotta una terapia di mantenimento con ICS a basso dosaggio-LABA, mantenendo l'utilizzo del SABA come reliever al bisogno.

- **Step 4:** vi si ricorre qualora i sintomi siano presenti per la maggior parte dei giorni.
 - Track 1:** prevede l'assunzione di dosi moderate di ICS-formoterolo, sia come reliever sia come controller.
 - Track 2:** implica una terapia di mantenimento con ICS a dosi medio/alte-LABA. Al bisogno rimane invariato il ricorso al SABA.

- **Step 5:** trova indicazione in quei pazienti con uno scarso controllo dei sintomi o esacerbazioni nonostante il trattamento proposto nello step 4 e che pertanto sono meritevoli di ulteriori accertamenti e fenotipizzazione.
 - Track 1:** prevede la possibilità di somministrare una triplice terapia, che preveda cioè l'associazione di ICS ad alte dosi-formoterolo a un LAMA (long-acting muscarinic antagonist), da assumere con un inalatore separato (triplice aperta) o in combinazione (triplice chiusa).
 - Track 2:** analogamente al track 1, si suggerisce l'assunzione di un LAMA in aggiunta alla combinazione di ICS ad alte dosi-LABA.

Qualora non si riesca a ottenere un controllo della patologia neanche con la terapia con ICS-LABA ad alte dosi, o qualora questa sia necessaria al fine di prevenire l'evoluzione dell'asma in una forma non controllata, si può parlare di asma grave. Più nello specifico, due sono i tipi di criteri maggiormente utilizzati per definire l'asma grave non controllato:

- Criteri GINA:
 - Due o più esacerbazioni l'anno che richiedano la terapia con corticosteroidi sistemici;
 - Una o più esacerbazioni l'anno che richiedano l'ospedalizzazione;
 - Scarso controllo dei sintomi;

- Criteri ERS/ATS⁶⁹: massima terapia inalatoria con almeno uno di questi quattro
 - Due o più riacutizzazioni l'anno;
 - Più di un ricovero in ospedale legato all'asma;
 - FEV₁ < 80% del predetto;
 - Scarso controllo dei sintomi

In questi casi, sussiste l'indicazione a fenotipizzare il paziente e, sulla base di questo, qualora esso rientri nella categoria di tipo 2, ovvero a base infiammatoria, a prendere in considerazione la possibilità di avviare una terapia con i farmaci biologici. Nello specifico, attualmente sono disponibili i seguenti anticorpi monoclonali.

- Omalizumab: è un anticorpo anti-IgE e ha impiego nelle forme di asma allergico. Si somministra per via sottocutanea ogni due o quattro settimane e la dose si valuta in base al peso del paziente e alle IgE totali. In ultima analisi, lo studio EXPECT hanno dimostrato la sua sicurezza anche in gravidanza⁷⁰.
- Mepolizumab: è diretto contro l'interleuchina 5 (IL-5) e, oltre che per l'asma eosinofilo, trova indicazione anche per la poliposi nasale e per la granulomatosi eosinofila con poliangioite (nota anche come Sindrome di Churg-Strauss)^{71,72}. Si somministra per via sottocutanea ogni quattro settimane.
- Benralizumab: è un altro anticorpo utilizzato nell'asma eosinofila, ma a differenza del precedente è diretto non contro IL-5, bensì contro il suo recettore (IL-5R). La via è sempre sottocutanea, ma lo schema prevede che le prime tre somministrazioni ogni quattro settimane, mentre le successive vengono poi intervallate di otto settimane.
- Dupilumab: è diretto contro le interleuchine IL-4 e IL-13. Anch'esso è impiegato nelle forme di asma grave eosinofila, ma ha mostrato di indurre un miglioramento anche della dermatite atopica, della rinosinusite cronica e della poliposi nasale, che possono essere associate alla patologia asmatica^{73,74}. Tra i criteri per la sua somministrazione rientra una conta eosinofila compresa tra 150/ μ L e 1500/ μ L e tra gli effetti avversi può rientrare una transitoria eosinofilia, che tuttavia raramente porta a conseguenze cliniche⁷⁵. Si somministra ogni due settimane.
- Tezepelumab: è diretto contro la linfopietina timica stromale (TSLP) ed è attualmente l'unico biologico in grado di agire a monte della cascata infiammatoria, indipendentemente dal tipo di polarizzazione. Si somministra ogni quattro settimane per via sottocutanea.

In ultima analisi, qualora non fosse possibile avviare una terapia con i farmaci biologici o qualora, una volta intrapresa, non vi sia risposta, esiste la possibilità di eseguire una termoplastica bronchiale, soluzione invasiva che, mediante un broncoscopio, permette di erogare radiofrequenze sulla parete bronchiale al fine di ridurre lo spessore della muscolatura liscia. La procedura ha dimostrato un profilo di sicurezza ed efficacia, con benefici persistenti per almeno cinque anni, ma è necessario che i pazienti candidabili siano selezionati sulla base di specifici criteri: possono accedere a questo trattamento quei pazienti che rientrino nella categoria di asma grave refrattario, e che quindi abbiano un'asma severa/moderata e scarsamente controllata nonostante una buona aderenza alla terapia. Rappresentano invece controindicazioni assolute il riscontro di un $FEV_1 < 50\%$ del predetto o la presenza di condizioni che possano controindicare la procedura endoscopica⁷⁶.

Follow up

La gestione della patologia asmatica non può prescindere da una collaborazione tra il paziente e il medico e da una costante rivalutazione da parte di quest'ultimo, al fine di valutare il controllo di malattia e l'eventuale necessità di modificare la terapia, anche tenendo in considerazione l'effettiva aderenza al trattamento da parte del soggetto asmatico. La frequenza con cui effettuare le visite di follow-up viene stabilita sulla base dell'iniziale livello di controllo dell'asma, sui fattori di rischio, sulla risposta alla terapia e su quella che è la capacità di gestione dimostrata dal paziente⁷. In generale, si suggerisce di rivedere il paziente 1-3 mesi dopo aver avviato la terapia e dopodiché, qualora non si sia reso necessario modificarla, ogni 3-12 mesi³.

Durante le visite di controllo, oltre a eseguire un esame obiettivo e sottoporre il paziente a prove di funzionalità respiratoria, sarebbe opportuno valutare la tecnica di inalazione del paziente, così da assicurarsi che la terapia venga assunta correttamente. Diversi studi hanno infatti messo in luce la correlazione tra l'utilizzo improprio dei dispositivi inalatori e uno scarso controllo dell'asma⁷⁷⁻⁷⁹, e in ragione di queste evidenze negli ultimi anni sono stati sviluppati degli algoritmi finalizzati a fornire al clinico un aiuto nello scegliere l'inalatore più adatto al paziente, tenendo conto del suo flusso inspiratorio, delle sue capacità cognitive, della sua coordinazione mano-respirazione, nonché del tipo di farmaco impiegato^{80,81}.

In ultima analisi, uno strumento utile per valutare anche la percezione del paziente del controllo della sua sintomatologia è rappresentato dai questionari che si possono somministrare ai pazienti. Tra questi, ricordiamo per esempio il questionario GINA e

l'Asthma Control Test (ACT), che si basa su cinque domande a cui il paziente è invitato a rispondere indicando una delle cinque opzioni possibili, cui corrisponde un determinato punteggio. Dalla somma dei punteggi ottenuti con ciascuna risposta, si ottiene un valore finale che dà una stima indicativa del controllo di malattia, definendo nello specifico un'asma completamente sotto controllo nel caso di punteggio > 25 , parzialmente controllata con punteggio tra 24 e 20, incontrollata se < 19 .

2. L'ASMA NEI PAZIENTI OVER 65

Stabilire un cut-off di età universalmente valido per identificare i soggetti ascrivibili alla popolazione definita *elderly* è un'operazione controversa poiché esistono importanti differenze tra le diverse aree geografiche nel mondo in termini di qualità e, conseguentemente, di aspettativa di vita. Tenendo a mente quest'opportuna precisazione, nei Paesi industrializzati convenzionalmente viene adottato il parametro dei 65 anni di età come limite oltre il quale è possibile definire un paziente anziano.

In merito all'asma, è difficile ottenere dati accurati sulla sua prevalenza in questa fascia di età poiché attualmente gli studi che coinvolgono questa popolazione sono pochi e, inoltre, si tratta di una patologia che, sebbene sia comune negli over 65, è di fatto spesso sotto-diagnosticata e ciò trova riscontro nel fatto che spesso pazienti anziani con sintomi respiratori e una storia di tabagismo minima o persino inesistente ricevono l'erronea diagnosi di BPCO anziché di asma, il che comporta un trattamento non ottimale o inadeguato e, di conseguenza, uno scarso controllo della malattia⁸².

Le implicazioni di ciò non devono essere sottovalutate, in quanto si stima che soltanto negli Stati Uniti il numero di pazienti asmatici di età superiore ai 65 anni possa raggiungere gli 85 milioni entro il 2045 ed è stato osservato in numerosi studi, come per esempio nell'indagine condotta nel 2015 dal CDC (Centers for Disease Control and Prevention), che il più alto tasso di mortalità legato all'asma lo si riscontra proprio in questa fascia di età, che è gravata da un maggior numero di comorbidità, le quali a loro volta concorrono ad aumentare la mortalità di questi pazienti⁸³.

Al fine di ottenere una più approfondita comprensione delle conseguenze derivate dall'interazione tra asma e invecchiamento sulla struttura e sulla funzionalità polmonare, si analizzerà ora brevemente l'effetto dell'invecchiamento sul polmone sano.

Con l'avanzare dell'età, si ha una modificazione delle fibre elastiche che avvolgono i condotti alveolari, determinandone una dilatazione con conseguente aumento dello spazio aereo alveolare, che differisce tuttavia da quello enfisematoso, dal momento che non vi è infiammazione o distruzione alveolare⁸⁴. In ogni caso, alla dilatazione alveolare segue un decremento della pressione di ritorno elastico passivo del polmone, il cui effetto sarà quello di determinare un decremento del FEV₁ e dell'indice di Tiffeneau, mentre, al contrario, si assisterà a un aumento del volume residuo, secondario a una riduzione sia della compliance della parete toracica, sia della forza dei muscoli coinvolti nella respirazione⁸⁴.

Questi cambiamenti età-correlati, del tutto para-fisiologici, in alcuni soggetti (come, ad esempio, i fumatori) possono tuttavia contribuire ad aumentare l'iperresponsività bronchiale, che a sua volta si associa al rischio di sviluppare patologie respiratorie⁸⁵, tra le quali, per l'appunto, l'asma bronchiale.

Occorre in aggiunta considerare che, con l'avanzare dell'età, si instaurano alterazioni sia della risposta immunitaria innata che di quella adattativa, che determinano un impatto sulla patologia e il suo trattamento. In particolare, si assiste al fenomeno dell'immunosenescenza, ovvero un deterioramento del sistema immunitario che progredisce con l'avanzare dell'età e che è a sua volta alla base dell'instaurarsi di uno stato infiammatorio cronico in assenza di un insulto esterno, con aumentata produzione di citochine infiammatorie, come TNF- α e IL-6. L'interazione sinergica di due fenomeni, quello dell'immunosenescenza e quello dell'inflammaging, rappresenta la causa di alterazioni della risposta immunitaria le cui implicazioni vedono una ridotta risposta alle vaccinazioni, con conseguente aumento dell'incidenza di infezioni che, a loro volta, possono essere la causa di riacutizzazioni nei pazienti con asma di lunga durata o giocare un vero e proprio ruolo nel determinare lo sviluppo della patologia.

A questo punto, nel considerare l'asma nei pazienti over 65, occorre fare un distinguo tra i soggetti che sviluppano la patologia in giovane età, ovvero i *long standing asthma* (LSA) e quelli che ne vengono colpiti dopo i 40 anni, cioè i *late onset asthma* (LOA), poiché questi ultimi hanno tendenzialmente sintomi più frequenti, un declino della funzionalità respiratoria più rapido, una ridotta risposta al trattamento standard con ICS e beta-agonisti e raramente risultano atopici⁸⁶.

Appare dunque di estrema importanza approfondire la conoscenza di quest'ultima categoria. In merito ai possibili fattori di rischio e ai fattori trigger, è stata riconosciuta innanzitutto il ruolo dell'esposizione a sostanze in grado di innescare il processo patogenetico, che permette di descrivere l'entità nosologica rappresentata dall'*asma occupazionale*, che nei Paesi industrializzati costituisce la causa più comune di LOA. Essa può essere distinta in due tipologie: la prima è indotta da sostanze sensibilizzanti, e può essere IgE o non IgE mediata; la seconda si correla all'esposizione a sostanze irritanti, senza che queste determinino una sensibilizzazione immunologica, come avviene nella sindrome da disfunzione reattiva delle vie aeree⁸⁶. Un altro fattore di rischio noto è poi rappresentato dall'esposizione alle sostanze inquinanti e al fumo, il quale sembrerebbe essere associata anche a un aumentato rischio di rinite allergica⁸⁷.

Vari studi hanno inoltre analizzato il ruolo svolto dagli estrogeni e dal progesterone sul calibro delle vie aeree e sulle esacerbazioni asmatiche. In particolare, si è visto che esiste un rischio di 2.3-3.4 volte maggiore di sviluppare LOA nelle donne in età perimenopausale rispetto a quelle in età premenopausale. La menopausa è stata infatti associata a un accelerato declino della funzione polmonare e un maggior numero di esacerbazioni, pertanto ciò sembrerebbe indicare che gli ormoni sessuali abbiano un effetto protettivo sull'asma. Ciò è rilevante poiché nelle donne l'asma che insorge dopo la menopausa è frequentemente severa, di conseguenza andrebbero considerati i rischi e i benefici di una terapia ormonale sostitutiva⁸².

In merito alle comorbidità, numerosi studi hanno dimostrato come nella fascia di età superiore ai 65 anni, queste siano direttamente correlate al numero di ospedalizzazioni legate all'asma. In questi pazienti, infatti, le comorbidità possono determinare un impatto sulla patologia in grado di esplicarsi in vari modi: da non dimenticare, per esempio, la possibile interazione tra le diverse condizioni patologiche, la presentazione di sintomi simili tra quelli asmatici e quelli di altre patologie, nonché una ridotta aderenza al trattamento, secondaria alla difficile gestione di un'eventuale polifarmacoterapia, che è frequentemente somministrata nei soggetti anziani. Importante è quindi valutare attentamente anche le possibili patologie che possono entrare in diagnosi differenziale con l'asma o che comunque possono determinare il manifestarsi di sintomi comuni, come nel caso di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), obesità, apnee del sonno e BPCO. Quest'ultima merita un'attenzione particolare, in quanto esiste un'entità a parte che è la sindrome da sovrapposizione Asma-BPCO (ACOS), che è descritta dalla presenza persistente di ostruzione bronchiale in associazione a sintomi propri sia dell'asma che della BPCO. Sebbene a una prima valutazione possa risultare difficile da distinguere dall'asma, sono state dimostrate in realtà alcune differenze che permettono di fare diagnosi differenziale tra le due: nello specifico, l'ACOS differisce dall'asma *late onset* in quanto è caratterizzata da una minor capacità di diffusione polmonare e da maggiori livelli di IL-6 e neutrofili su sangue⁸⁸.

Diagnosi

Sebbene molti degli aspetti che caratterizzano la clinica dei pazienti asmatici più giovani siano presenti anche negli *elderly*, ci sono delle differenze che andrebbero tenute in considerazione nella valutazione di questi ultimi. Per esempio, uno dei sintomi che ricorre più facilmente negli over 65, anche in assenza di manifestazioni proprie dell'asma, è la *fatigue*. Quanto alla dispnea, che comunemente è considerata un sintomo cardine dell'asma,

occorre considerare che nei pazienti più anziani questa può associarsi spesso ad altre patologie croniche, come lo scompenso cardiaco o altre pneumopatie, il che può indurre a sottovalutare l'asma come possibile causa di questi sintomi. Simile considerazione va fatta per il respiro sibilante, la tosse e la produzione di muco, dal momento che è noto il ruolo svolto dal fumo nel determinare queste manifestazioni, il che può facilmente indurre a confondere l'asma con la broncopneumopatia ostruttiva cronica, sebbene teoricamente per potersi instaurare sarebbe necessaria una storia di tabagismo di almeno 20 pack year. Come già accennato, è opportuno effettuare diagnosi differenziale anche con la MRGE, dal momento che si associa spesso a tosse cronica.

In merito alle indagini diagnostiche, anche qui esistono alcuni fattori correlati all'età di cui tener conto: primo fra tutti, l'indice di Tiffeneau, che parafisiologicamente tende a diminuire con l'invecchiamento, rendendo dunque necessaria una correzione in relazione all'età del paziente. Inoltre, nella fascia di età più avanzata si assiste a un aumento dell'iperresponsività bronchiale alla metacolina che rende i test di provocazione meno affidabili, senza contare che le prove di provocazione bronchiale in alcuni di questi pazienti con comorbidità cardiache trovano controindicazioni⁸². Quanto alla spirometria, com'è noto, questa richiede l'esecuzione di manovre sforzo-dipendenti che possono risultare difficili per i soggetti più fragili o con scarsa coordinazione e debolezza muscolare, determinando così inaccurata interpretazione del picco di flusso espiratorio, rendendo di conseguenza utile considerare la possibilità di eseguire in questi pazienti l'oscillometria a impulsi che, sebbene sia considerata una tecnica complementare alla spirometria e non alternativa, in questi casi può trovare indicazione come principale indagine diagnostica per la valutazione delle vie aeree.

Strategie terapeutiche

Esistono sfide importanti sia per quanto riguarda la risposta età correlata alle terapie sia per la riduzione del funzionamento fisico e cognitivo. Per esempio, i pazienti più anziani con funzioni cognitive ridotte hanno tecniche di inalazione più scarse, pertanto per migliorare l'aderenza alla terapia in questi pazienti possono essere prescritte formulazioni che si servano di devices con distanziatori, ovvero camere di nebulizzazione che non richiedono il sincronismo tra inspirazione e erogazione, o di dispositivi ancora più recenti, privi di gas propellenti al loro interno, che erogano farmaci sotto forma di polvere secca, la quale può

essere inalata dal paziente semplicemente mediante un atto inspiratorio, senza che sia richiesta particolare coordinazione.

La terapia di controllo con gli ICS rappresenta un pilastro delle strategie farmacologiche per l'asma, ma numerosi dati dimostrano che sia spesso scarsamente utilizzata nei pazienti più anziani e ciò in parte è dovuto alla paura degli effetti avversi potenzialmente indotti dalle alte dosi, e in parte è imputabile a una mancata diagnosi. Resta comunque indubbia la necessità di adottare come accorgimento il monitoraggio della densità ossea di questi pazienti che, sottoposti a terapia steroidea, seppur a basse dosi e non per via sistemica, sono esposti a un maggior rischio di fratture. Di conseguenza, si dovrebbero prescrivere per i pazienti più anziani ICS a bassa biodisponibilità e bassa dose di controllo ed eventualmente si dovrebbe considerare un approccio *step-down* in caso di buon controllo di malattia. Inoltre, un ulteriore accorgimento che si potrebbe adottare per tamponare gli effetti dei corticosteroidi sul riassorbimento osseo potrebbe essere quello di supplementare la vitamina D. Infine, studi osservazionali negli anziani suggeriscono che gli ICS determino un piccolo ma significativo rischio di cataratta nucleare e subcapsulare, nonché il rischio di sviluppare glaucoma, sebbene siano necessari ulteriori studi in tal merito^{82,89}.

In merito all'efficacia, rispetto a gruppi di pazienti più giovani, la terapia con ICS sembrerebbe dare risultati minori. L'asma Th17 mediata, che è caratterizzata da infiammazione neutrofilica e che nell'anziano è quella più comune, risponde meno alla terapia con ICS. In ogni caso, l'assunzione di ICS ha dimostrato una riduzione dei ricoveri ospedalieri e della mortalità nei pazienti anziani, sebbene, similmente ai pazienti delle fasce di età più giovani, sia importante ricordare che esistono specifici fenotipi che rispondono meglio alla terapia con corticosteroidi⁸². Infine, l'uso di formulazioni extrafine di ICS potrebbe essere di beneficio nei pazienti asmatici *elderly*, dal momento che questa categoria di pazienti vede più frequentemente un coinvolgimento delle piccole vie aeree che, come vedremo, rappresenta di fatto il caposaldo del nostro studio.

3. PICCOLE VIE AEREE E SAD

Sebbene la patologia asmatica coinvolga l'intero albero bronchiale, nel corso degli anni studi sempre più numerosi hanno evidenziato come la sede che maggiormente determina limitazione al flusso sia rappresentata dalle piccole vie aeree, che risultano alterate nel 50-60% dei pazienti asmatici. Ciò è rilevante poiché la persistenza di uno stato infiammatorio a livello di queste vie risulta essere il fattore più decisivo nel determinare uno scarso controllo dei sintomi, nonostante il trattamento³⁴.

3.1 DEFINIZIONE

A partire dalla trachea fino agli alveoli, le vie aeree sono organizzate in una struttura ramificata e segmentata, che prende il nome di albero bronchiale. Questo si sviluppa attraverso 23 generazioni di condotti che si dipartono dalla trachea, quindi dai bronchi principali, per poi dividersi progressivamente, passando dalla divisione monopodica dei bronchi di grosso calibro, fino a quella dicotomica propria delle diramazioni intraparenchimali più sottili⁹⁰.

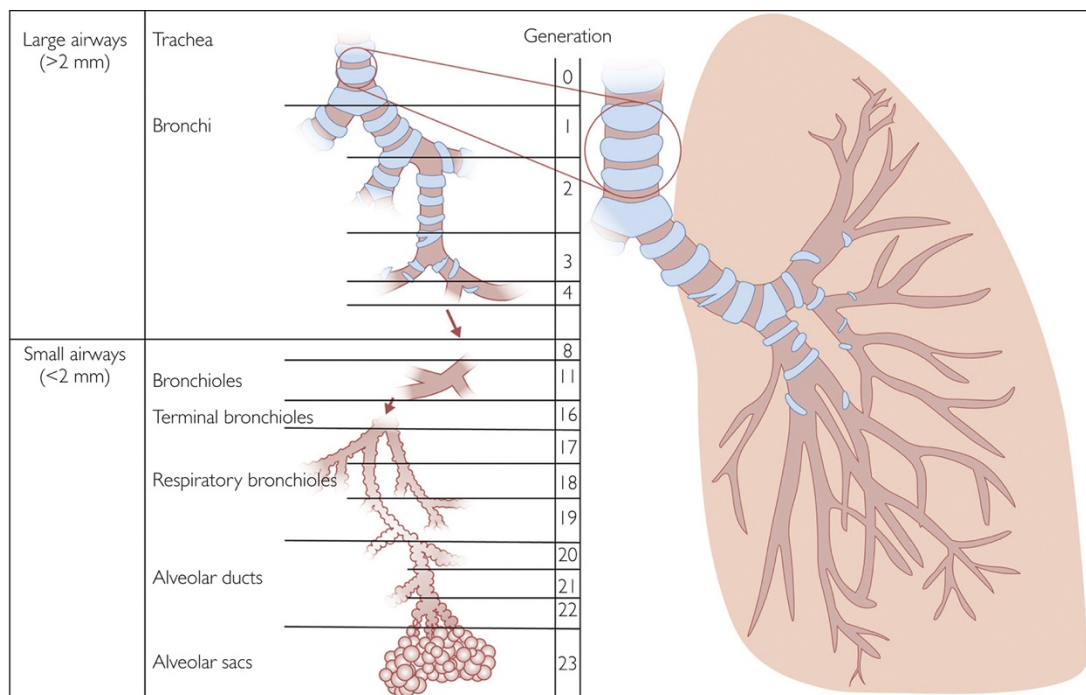


Figura 3 Illustrazione della struttura ramificata dell'albero bronchiale. Immagine tratta da "Why We Should Target Small Airways Disease in Our Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease", Omar S. Usmani, Rajiv Dhand, Federico Lavorini, David Price, Mayo Clinic Proceedings, Volume 96, Issue 9, 2021,

In particolare, le prime 16 generazioni di condotti costituiscono la zona di conduzione, anche detta spazio morto anatomico, in quanto queste vie aeree permettono esclusivamente il passaggio dell'aria, mentre dalla generazione 17 fino alla 23 si ha la zona acinosa respiratoria, la quale risulta coinvolta nello scambio gassoso.

Nello specifico, sono considerate piccole vie aeree quelle che presentano un diametro inferiore ai 2 mm e che generalmente originano dall'ottava generazione in poi, andando a costituire circa il 98,8% del volume totale del polmone⁹¹. Queste vie, inoltre, presentano caratteristiche strutturali che le differenziano dalle vie di calibro maggiore: prima fra tutte, la quasi totale assenza di supporto cartilagineo, che rende ragione della loro maggiore tendenza a collassare in seguito alle manovre di espirazione forzata.

Progredendo dalle vie prossimali verso quelle più distali, sebbene si assista a una graduale riduzione del calibro dei condotti, a ogni ramificazione il numero di questi raddoppia, di conseguenza, si ha un rapido incremento dell'area della sezione trasversale delle vie aeree, passando dai 2,5 cm² a livello della trachea a circa 180 cm² nei bronchioli terminali⁹². Tutto questo comporta un effetto significativo sulla fisiologia respiratoria, poiché, in questo modo, la velocità del flusso aereo si riduce progredendo dalle vie prossimali verso quelle distali, dove il flusso da turbolento diviene laminare.

Inoltre, per la legge di Pouseille, la resistenza al flusso nelle vie aeree risulta inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio del condotto aereo, il che implica che se un condotto dimezza il proprio calibro, la sua resistenza al flusso all'interno diverrà sedici volte superiore. Questo non deve tuttavia indurre a credere che le resistenze nei bronchioli terminali siano più elevate rispetto alle resistenze delle vie più prossimali: al contrario, come dimostrato negli studi di Green, Macklem e Mead, le piccole vie aeree oppongono meno del 10% della resistenza totale dell'albero bronchiale^{93,94}. Questo dato non è che la conseguenza logica della segmentazione dicotomica delle vie aeree, per cui occorre considerare non il raggio del singolo condotto che si ramifica, bensì la sezione complessiva di quel tratto dell'albero bronchiale, da cui si deduce dunque la ragione per la quale si assiste a una caduta delle resistenze a livello delle piccole vie aeree, in virtù della quale Mead per primo postulò che queste rappresentassero la "quiet zone" del polmone, ovvero una sede dove i processi patologici possono insorgere e progredire per molti anni prima di dare segni e sintomi⁹⁵.

3.2 VALUTAZIONE DELLE PICCOLE VIE AEREE

Nonostante la loro importanza, quando alterate, nel contribuire all'espressione della patologia asmatica, le piccole vie aeree rappresentano tradizionalmente una sfida, in quanto sono un distretto difficile da indagare.

In passato, sono stati elaborati metodi di misurazione diretta dell'incremento delle resistenze periferiche conseguente alla riduzione del calibro delle vie aeree che, come è noto, è il fenomeno alla base della patologia asmatica. In origine, i primi tentativi videro il ricorso a metodiche invasive, quali ad esempio la *wedged bronchoscopy technique* che, attraverso l'introduzione di un bronscopio in un bronco segmentale, venne impiegata in uno studio con il fine di misurare la resistenza periferica del polmone e ciò permise di rilevare un aumento delle resistenze periferiche nei pazienti asmatici di circa sette volte rispetto ai soggetti sani, mettendo così in luce il ruolo decisivo dell'incremento delle resistenze periferiche nella patogenesi dell'asma⁹⁶.

Successivamente, si è tentato di trovare dei metodi alternativi e meno invasivi per esaminare le resistenze periferiche dei pazienti e, in tal merito, va precisato che la spirometria convenzionale – pur essendo il gold standard per la valutazione della funzionalità polmonare – non si configura come la tecnica di indagine ottimale per esaminare lo stato delle piccole vie aeree, per le quali risulta poco sensibile. Riprendendo infatti il concetto di *quiet zone* già introdotto nel paragrafo precedente, è utile sottolineare che, affinché possano rilevarsi alterazioni spirometriche, è necessaria una significativa compromissione delle piccole vie, di almeno il 75% del totale.

In ogni caso, il parametro spirometrico tradizionalmente utilizzato per la valutazione dell'ostruzione delle vie aeree periferiche è il flusso espiratorio forzato tra il 25% e il 75% della capacità vitale forzata (FVC), ovvero il FEF 25-75%, nonostante sul suo utilizzo esistano pareri discordanti e controversi. Se alcuni studi, infatti, dimostrano una correlazione tra le piccole vie e questo parametro che, quando ridotto (< 65%), sembrerebbe associarsi a un più scarso controllo di malattia³⁴, altri, invece, non sono concordi sul suo ruolo di indice di ostruzione periferica⁹⁷.

Sviluppata da DuBois⁹⁸ nel 1956, l'oscillometria forzata (FOT) si è configurata come un metodo semplice e non invasivo, utile al fine di valutare le piccole vie aeree.

Il funzionamento di questa prevede l'emissione da parte di un altoparlante di onde sonore sinusoidali che si propagano lungo un pneumotacografo fino all'interno delle vie respiratorie durante la respirazione a volume corrente. Un'evoluzione di questa tecnica, ideata nel 1976 da Michaelson, è l'oscillometria a impulsi (IOS), che si caratterizza anch'essa per l'emissione di impulsi pressori sotto forma di segnale sonoro, ma - a differenza della FOT - le oscillazioni pressorie raggiungono le vie respiratorie a una frequenza costante di 5 Hz³⁴.

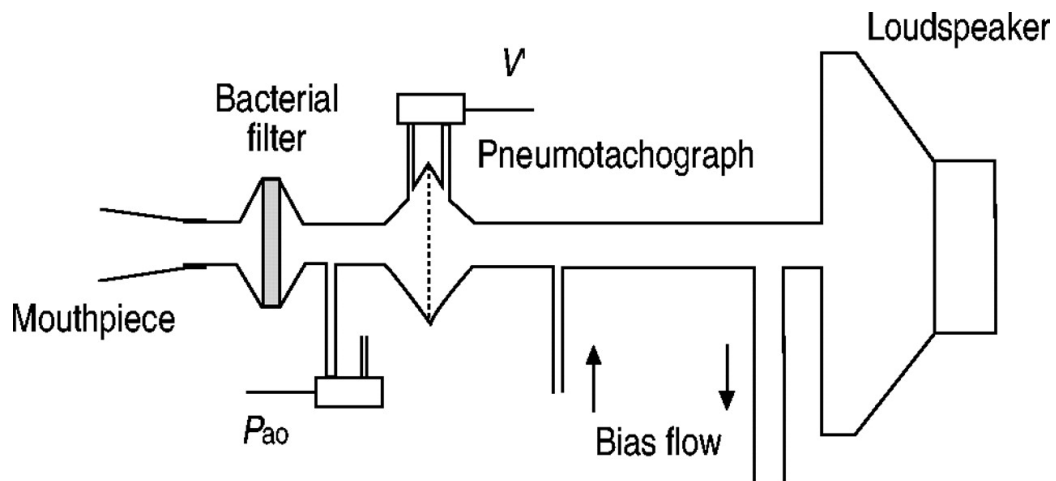


Figura 4 Immagine tratta da "Is forced oscillation technique the next respiratory function test of choice in childhood asthma", Alblooshi A, Alkalbani A, Albadi G, Narchi H, Hall G. World J Methodol 2017

Questo esame permette di misurare l'impedenza (Z_{rs}) del sistema respiratorio, che viene espressa come la somma di resistenza (R_{rs}), definibile come capacità di consumare energia, e reattanza (X_{rs}), ovvero la capacità di accumulare energia.

I dati vengono poi interpretati attraverso la valutazione di

- R_5 , che rappresenta la resistenza al flusso nelle vie aeree totali;
- R_{20} , che indica la resistenza al flusso delle vie centrali;
- X_5 , che misura il grado di ostruzione periferica

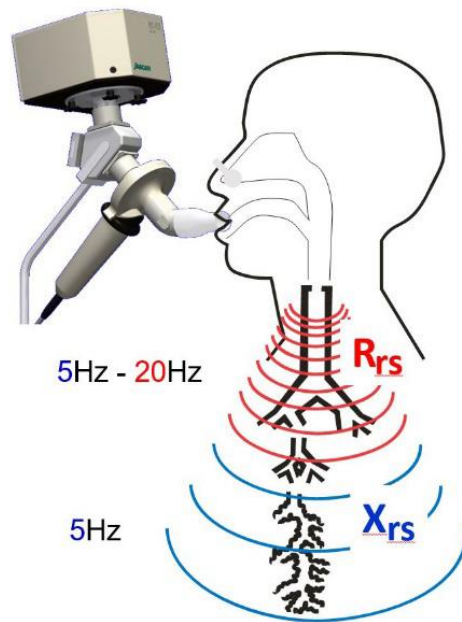


Figura 5 I segnali a 20 Hz sono assorbiti a livello delle vie aeree centrali, mentre quelle a 5 Hz si diffondono fino ai distretti periferici del polmone. Immagine presa da https://intl.vyaire.com/sites/intl/files/2020-01/vyr-gbl-1900122_impulse-oscillometry_final.pdf

Le resistenze respiratorie a 5 e 20 Hz (R_5 e R_{20} , in $\text{kPa} \times \text{s} \times \text{L}^{-1}$) rappresentano, rispettivamente, un indice delle resistenze delle vie aeree totali e delle vie aeree prossimali, di conseguenza una caduta delle resistenze da R_5 a R_{20} , permette indirettamente di stimare le resistenze periferiche. In particolare, è possibile definire la SAD nel caso in cui la caduta delle resistenze, R_5-R_{20} , risulti superiore a $0.07 \text{ kPa} \times \text{s} \times \text{L}^{-1}$.

Questa metodica comporta numerosi vantaggi rispetto alla spirometria. Innanzitutto, è stata ampiamente provata la sua maggiore sensibilità nel rilevare la disfunzione delle piccole vie aeree⁹⁹⁻¹⁰¹, inoltre, prevedendo una respirazione a volume corrente, non richiede manovre respiratorie forzate che possono risultare di difficile esecuzione o falsate per alcuni pazienti, come i bambini di età inferiore a 5 anni, i soggetti affetti da malattie neuromuscolari e gli anziani, popolazione di nostro specifico interesse per questo studio. Infine, un ulteriore vantaggio apportato dalla IOS è dato dall'eliminazione dell'effetto broncodilatatorio che, al contrario, si ritrova in associazione all'inspirazione massimale richiesta durante l'esame spirometrico.

3.3 ASMA E PICCOLE VIE AEREE

Sebbene sia stato già osservato come le piccole vie aeree contribuiscano solo in minima parte alle resistenze totali al flusso, negli asmatici, queste rappresentano il punto focale nella transizione dallo stato fisiologico a quello patologico dell'albero bronchiale. Le piccole vie aeree sembrano essere più suscettibili a essere interessate da processi patologici a causa della loro dimensione: piccole particelle e patogeni possono infatti raggiungere questo distretto e depositarvisi inducendo modificazioni patologiche che possono determinarne più facilmente occlusione, anche in virtù delle caratteristiche strutturali, già precedentemente descritte, di questo distretto. Nell'asma, in particolare, le piccole vie possono risultare inspessite a causa di uno stato infiammatorio cronico che presenta caratteristiche differenti rispetto a quello riscontrabile a livello delle vie di calibro maggiore, come per esempio una maggior presenza di mastociti¹⁰². In ogni caso, quanto più l'infiammazione è severa, tanto più essa si correla con un peggior quadro clinico.

Sono numerosi gli studi che suggeriscono che la disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) sia associata a una iperresponsività bronchiale più severa e un peggior controllo di malattia, unitamente al maggior numero di riacutizzazioni e una minor qualità di vita nei pazienti che ne siano affetti^{34,103,104}.

Appare dunque logico comprendere come questa disfunzione, per il suo impatto sul decorso e sul controllo della patologia asmatica, richieda che vengano ottimizzati il suo inquadramento diagnostico e strategie terapeutiche mirate ed efficaci.

In merito alla diagnosi di SAD, avendo considerato il raro utilizzo nella pratica clinica di routine della IOS, nonostante la sua dimostrata utilità nel valutare la disfunzione delle piccole vie, *Cottini et al.* hanno condotto uno studio nel tentativo di individuare alcuni aspetti che potessero essere considerati predittori di disfunzione delle piccole vie aeree, in modo da facilitarne il riconoscimento, ove non praticabile l'esecuzione di indagini oscillometriche.

Sulla base delle loro analisi, è stato dunque possibile identificare alcuni fenotipi clinici maggiormente associati a SAD. Tra questi, meritano particolare attenzione i fumatori e i pazienti anziani con un'asma di lunga durata. In aggiunta, è stata messa in luce una correlazione con l'aumentata frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), con il sesso femminile, con un BMI > 25 kg/m², con i risvegli notturni legati all'asma e con l'asma indotta dall'esercizio fisico¹⁰⁵. Relativamente alla terapia steroidea, è bene precisare che, sebbene riduca lo stato infiammatorio, essa si può altresì associare nel cronico a importanti effetti collaterali come l'osteoporosi, ma anche l'iperglicemia e l'aumentato rischio di

infezioni, solo per citarne alcuni. Inoltre, gli ICS, tralasciata la loro azione antiinfiammatoria, non permettono comunque di normalizzare l'iperresponsività bronchiale e ciò può essere in parte dovuto alla dimensione delle particelle erogate dai device tradizionali che impedisce il raggiungimento dei distretti più distali. Per ovviare a questo problema, negli ultimi anni si è cominciato a dedicare maggiore attenzione alle formulazioni *extrafine*, caratterizzate da un diametro di massa mediana aerodinamica (MMAD) di 1-1,5 μm che garantisce quindi una deposizione a livello polmonare del 50-60% rispetto al 20% dei tradizionali ICS^{106,107}, consentendo di conseguenza un adeguato trattamento e un miglior controllo nei pazienti asmatici affetti da disfunzione delle piccole vie aeree.

4. STUDIO DELLE PICCOLE VIE AEREE NEI PAZIENTI OVER 65: OBIETTIVO DELLO STUDIO

La finalità di questo studio trasversale e monocentrico è stata quella di valutare la disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) nei pazienti asmatici appartenenti alla popolazione di età superiore ai 65 anni, essendo questa una categoria poco studiata.

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di calcolare la prevalenza della SAD in questa categoria di pazienti, mentre gli obiettivi secondari si sono focalizzati sulla determinazione delle loro caratteristiche cliniche, sulla valutazione dell'influenza esercitata dalla SAD sul controllo della patologia asmatica e sull'individuazione di predittori di SAD nei pazienti della fascia d'età oggetto delle nostre indagini.

5. MATERIALI E METODI

5.1 PAZIENTI E DISEGNO DI STUDIO

Complessivamente, sono stati raccolti e analizzati i dati di 619 pazienti asmatici adulti trattati in comunità e reclutati consecutivamente nel periodo dall'1 gennaio 2019 al 31 gennaio 2022.

Per la prima parte dello studio, si è deciso di arruolare pazienti di età superiore ai 18 anni con una diagnosi di asma clinicamente documentata, mentre sono stati esclusi i pazienti con riacutizzazioni nelle ultime quattro settimane precedenti all'avvio dello studio e i soggetti affetti da sindrome da sovrapposizione Asma-BPCO (ACO).

Dopo aver messo a confronto dapprima i pazienti di età superiore ai 65 anni con quelli di età inferiore, al fine valutare la prevalenza di SAD nella popolazione *elderly* rispetto a quella più giovane, nella seconda parte dello studio si è deciso di adottare criteri di inclusione più stringenti, alzando in particolare l'età minima dei pazienti da studiare a 65 anni, in modo tale da valutare in questa coorte le differenze tra i pazienti colpiti da SAD e quelli non affetti da essa, analizzando così i dati di 162 pazienti.

Durante la prima visita, per ogni paziente arruolato sono stati raccolti i seguenti parametri demografici e le seguenti caratteristiche cliniche, quali:

- Età;

- Sesso;
- BMI;
- Eventuale presenza di abitudine tabagica, considerando un valore > 10 pack/year;
- Durata di malattia

In aggiunta a questi, sono state acquisite informazioni sulla terapia utilizzata per il trattamento dell'asma e si è effettuata una prima valutazione del controllo di malattia sulla base dei criteri definiti dalle linee guida GINA.

Nello specifico, il *GINA Assessment of Asthma Control (Figura 6)* permette di valutare il controllo di malattia sulla base della presenza dei seguenti sintomi nelle quattro settimane precedenti alla valutazione:

1. Sintomatologia riconducibile all'asma durante il giorno per più di due volte a settimana;
2. Sintomatologia riconducibile all'asma durante la notte;
3. Limitazione delle attività legata all'asma;
4. Ricorso a SABA come reliever per più di due volte a settimana.

In funzione della presenza di uno più di questi criteri, è possibile stabilire il controllo della patologia, che si riterrà:

- Well controlled: ovvero ben controllata in assenza dei suddetti criteri
- Partially controlled: parzialmente controllata, in presenza di uno o due criteri
- Uncontrolled: incontrollata, in presenza di tre o più criteri⁴⁵

Controllo dei sintomi		Livello di controllo dei sintomi		
Nelle 4 ultime settimane il paziente ha avuto		Ben controllato	Poco controllato	Non controllato
Sintomi diurni più di 2 volte/settimana?	SÌ NO	Nessuno di questi	1-2 di questi	3-4 di questi
Risvegli notturni?	SÌ NO			
Uso di reliever (broncodilatatori al bisogno) più di 2 volte/settimana?	SI NO			
Limitazioni dovute all'asma delle attività?	SÌ NO			

Figura 6 Questionario GINA per il controllo dell'asma

Ognuno dei pazienti arruolati, in funzione del trattamento in corso, è stato poi ricondotto al rispettivo step di terapia secondo le linee guida GINA.

Dopodiché, per ciascun paziente sono stati effettuati prelievi ematochimici al fine di valutare la conta eosinofila di ognuno di essi. I pazienti sono inoltre stati sottoposti a prick test cutanei con una batteria di aeroallergeni standardizzata, comprensiva di: *Betulla verucosa*, *Cupressus sempervirens*, mix di graminacee, *Artemisia vulgaris*, *Olea europea*, *Parietaria officinalis*, *Platanus occidentalis*, *Ambrosia eliator*, *Aspergillus*, *Dermatophagoites farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Felix domesticus*, *Canis familiaris*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium album*. Come da consuetudine, per il controllo positivo si è utilizzata istamina, mentre si è fatto ricorso alla glicerina per il controllo negativo. A questo punto, si sono così potuti identificare i pazienti non atopici e quelli atopici, definendo questi ultimi come tali sulla base della positività del prick test cutaneo o di IgE specifiche su sangue periferico e sintomatologia concordante con sensibilizzazione.

5.2 MISURAZIONI SPIROMETRICHE, OSCILLOMETRICHE E OSSIDO NITRICO ESALATO

Durante la prima visita, i pazienti arruolati sono stati inoltre sottoposti ai seguenti test: misurazione della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), spirometria standard e oscillometria a impulsi (IOS).

La valutazione e misurazione del FeNo è stata effettuata in duplicato utilizzando il dispositivo HYP AIR FeNO (prodotto da Medisoft), a una velocità di flusso standard di 50 ml/s, secondo le linee guida fornite dal produttore e dall'American Thoracic Society.

La spirometria è stata eseguita in triplicato, come indicato dalle linee guida della European Respiratory Society, servendoci di uno spirometro Vyntus PNEUMO-PC (prodotto da VyAire Medical).

Quanto alle misurazioni oscillometriche, queste si sono ottenute utilizzando il dispositivo Masterscreen IOS/Sentry Suite (VyAire Medical). Per eseguire l'esame, si è chiesto ai pazienti di indossare uno stringinaso e chiudere la bocca attorno a un boccaglio, mantenendo la lingua al di sotto di esso e tenendo le mani appoggiate sulle guance, così da evitare leaks (come si può osservare nella *Figura 7*). Dopodiché, si è chiesto ai pazienti di respirare a volume corrente per circa 30 secondi. Ogni misurazione è stata ripetuta tre volte, come suggerito dalle linee guida del produttore dello strumento e della European Respiratory

Society. Infine, è stata definita la presenza di SAD nei pazienti con $R5-R20 > 0.07 \text{ kPa} \times \text{s} \times \text{L}^{-1}$, essendo questo valore indice di aumentata resistenza periferica.

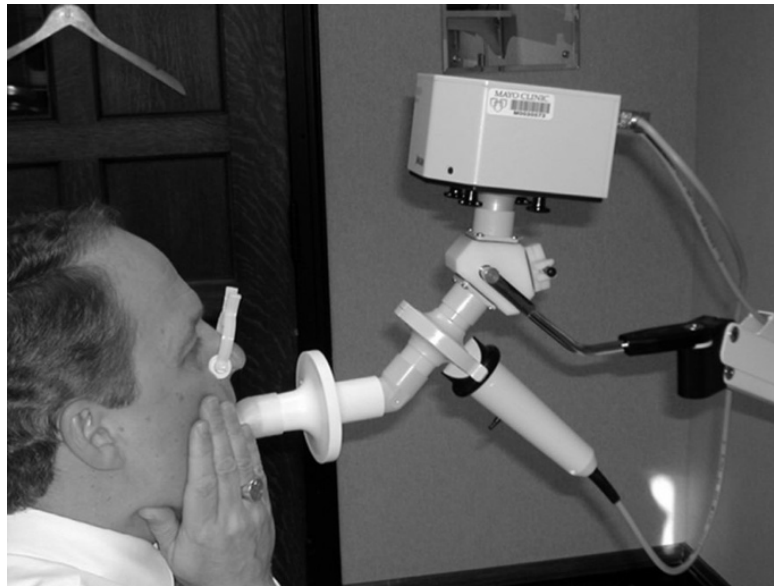


Figura 7 La foto tratta dal Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing mostra la corretta modalità di esecuzione della IOS.

5.3 ANALISI STATISTICA

Innanzitutto, è stata effettuata una prima analisi descrittiva per confrontare i parametri demografici, clinici e strumentali della popolazione under 65 con quella over 65.

Al fine di descrivere, esaminare e confrontare le variabili dei due gruppi in esame, si è fatto ricorso a descrittori e test differenti in funzione delle caratteristiche delle singole variabili e delle loro distribuzioni nella popolazione in oggetto.

In generale, le variabili categoriche sono state presentate con frequenze e percentuali, mentre le variabili continue sono state descritte con media e deviazione standard, se mostravano distribuzione gaussiana, oppure con mediana e range interquartile, in caso di distribuzione differente. Inoltre, la normalità della distribuzione delle variabili continue è stata analizzata mediante il test di Shapiro-Wilk.

Per quanto riguarda la statistica inferenziale, nel confronto tra i vari gruppi (prima tra over 65 e under 65, poi tra over 65 con SAD e over 65 senza SAD) delle variabili continue con distribuzione normale si è utilizzato il test t di Student, mentre per le variabili continue con distribuzione non gaussiana si è fatto ricorso al test di Mann-Whitney. Quanto alle variabili

categoriche, queste sono state confrontate col test del chi quadrato (χ^2) di Pearson. Sono stati riportati tutti i *p value*, considerando significativi solo valori di $p < 0.05$.

Sia nelle analisi descrittive, sia in quelle regressive, gli step 4 e 5 della terapia GINA sono stati unificati, essendo in numero relativamente ridotto rispetto alla totalità del campione esaminato.

6. RISULTATI

In questo studio sono stati analizzati i dati di una coorte di 619 pazienti asmatici adulti, che sono stati dapprima suddivisi e analizzati sulla base dell'età, andando a distinguere quindi due primi gruppi, uno costituito da 457 pazienti under 65 e l'altro costituito da 162 pazienti over 65 (*Tabella 1*). Quest'ultima categoria, essendo oggetto principale del nostro studio, è stata poi a sua volta valutata sulla base della presenza di SAD, e questo ci ha permesso di identificare due ulteriori gruppi da mettere a confronto: nello specifico, quello costituito da over 65 con SAD era rappresentato da 133 soggetti, mentre 29 erano gli over 65 non affetti da SAD (*Tabella 3*).

<u>Caratteristiche del paziente</u>	Over-65 (n=162, 26%)	Under-65 (n=457, 74%)	P-value
<u>Caratteristiche cliniche, demografiche e di laboratorio</u>			
Età (aa), media (\pm SD)	74 (6.6)	43 (13.4)	<.0001
Sesso femminile, n (%)	104 (61%)	268 (55%)	0.2023
BMI, (kg/m ²), mediana (IQR)	26 (7)	24 (6)	<.0001
Fumatori o ex fumatori (>10 pack-years), n (%)	75 (44%)	145 (30%)	0.0009
Durata di malattia (aa), mediana (IQR)	15 (13.5)	13 (15)	0.0136
<i>Classe di controllo GINA (W-P-U)</i>			
Well controlled, n (%)	39 (24%)	175 (38%)	0.0015
Partially controlled, n(%)	73 (45%)	174 (38%)	0.1423
Uncontrolled, n (%)	50 (31%)	108 (24%)	0.0874
Riacutizzazioni n (%)	84 (52%)	148 (32%)	<.0001
Accessi in PS, n (%)	22 (14%)	42 (9.2%)	0.1537
Ricoveri, n (%)	8 (4.9%)	11 (2.4%)	0.1803
Risvegli notturni legati all'asma, n (%)	89 (55%)	173 (38%)	0.0002
EIA, n (%)	101 (62%)	226 (49%)	0.0063
Terapia			
GINA steps			
Step 1 n (%)	4 (2%)	14 (3%)	0.9087
Step 2 n (%)	8 (5%)	98 (21%)	<.0001
Step 3 n (%)	87 (54%)	240 (53%)	0.8662
Step 4-5 n (%)	63 (39%)	105 (23%)	0.0001
ICS+LABA, n (%)	149 (92%)	342 (75%)	<.0001
Dose di ICS (mcg), media (\pm SD)	500 (400)	320 (300)	<.0001
Terapia extrafine, %(n)	48 (30%)	181 (40%)	0.0303
LAMA, n (%)	28 (17%)	29 (6%)	<.0001
Agenti antileucotrienici, %(n)	34 (21%)	66 (14%)	0.0686

Tabella 1 Caratteristiche della coorte di pazienti asmatici, suddivisi in due gruppi sulla base dell'età.

Nella *Tabella 1*, sono rappresentate le caratteristiche della coorte complessiva dei pazienti che sono stati arruolati nello studio. Attraverso l'analisi dei dati in essa presentati, nei pazienti over 65 rispetto agli under 65, tendenzialmente si osserva un maggior BMI (26 vs 24), una più frequente storia di tabagismo (44% vs 30%), una durata di malattia tendenzialmente più breve (13.5 vs 15), maggiori riacutizzazioni (52% vs 32%), maggiori sintomi notturni (55% vs 38%) e più frequente EIA, ovvero sintomatologia asmatica indotta dall'esercizio fisico (62% vs 49%), con un livello di controllo complessivamente minore, dal momento che i pazienti *well controlled* sono risultati essere solo il 24% degli over 65 rispetto al 38% dell'altra categoria posta a confronto.

Inoltre, nei pazienti over 65, per quanto concerne le strategie terapeutiche adottate, si osserva una maggior prevalenza di step GINA 4 e 5 (nel 39% dei pazienti contro il 23% degli under), con un maggior utilizzo di ICS-LABA, di LAMA e, tendenzialmente, un ricorso a dosaggi più elevati di ICS rispetto all'altra popolazione (500 mcg vs 320 mcg).

In ultima analisi, in merito alla terapia extrafine, si assiste al contrario a un utilizzo inferiore nei pazienti di età superiore a 65 anni rispetto agli altri (30% vs 40%).

Dopo aver valutato le caratteristiche cliniche dei due gruppi distinti sulla base del cut-off di 65 anni, si è deciso di confrontare i loro valori nelle misurazioni spirometriche e oscillometriche, come riportato nella *Tabella 2*.

Caratteristiche del paziente	Over-65 (n=162, 26%)	Under-65 (n=457, 74%)	P-value
<i>Spirometria standard</i>			
FEV ₁ < 80%, n (%)	57 (35%)	99 (22%)	0.0009
FEV ₁ /FVC < 70%, n (%)	85 (52%)	127 (28%)	<.0001
FEF ₂₅₋₇₅ < 65%, n (%)	99 (61%)	177 (39%)	<.0001
<i>Oscillometria a impulsi</i>			
R5-R20, mediana (IQR)	0.17 (0.13)	0.09 (0.12)	<.0001
R5, mediana (IQR)	0.53 (0.23)	0.43 (0.21)	<.0001
X5, mediana (IQR)	-0.21 (0.13)	-0.13 (0.08)	<.0001
AX, mediana (IQR)	1.96 (1.85)	0.85 (1.28)	<.0001
Fres, mediana (IQR)	24.4 (8.1)	19.1 (10.9)	<.0001
Delta X5, mediana (IQR)	0.11 (0.21)	0.02 (0.07)	<.0001

Tabella 2 Misurazioni spirometriche e oscillometriche nei due gruppi a confronto

Come si può notare, nei pazienti over 65 si osservano complessivamente valori decisamente peggiori rispetto agli altri soggetti. In particolare, per quanto riguarda i risultati spirometrici,

si rilevano più frequentemente valori ridotti di FEV₁, di FEV₁/FVC e di FEF₂₅₋₇₅ in confronto agli under 65.

Quanto alle misurazioni oscillometriche, anche queste mostrano valori peggiori nella categoria elderly rispetto a quella più giovane: in particolare, si noti il valore di R5-R20, che risulta tendenzialmente maggiore (0.17 vs 0.09).

A questo punto, si è deciso di prendere in esame esclusivamente la coorte di pazienti con età superiore a 65 anni e, nell'ambito di questa, si è effettuato un confronto tra i pazienti sulla base della presenza o dell'assenza di SAD, definita tramite il parametro oscillometrico di R5-R20.

Nella *Tabella 3*, sono riportate le caratteristiche demografiche, cliniche, strumentali e di laboratorio tra i due gruppi.

Caratteristiche del paziente	SAD 82% (n=133)	NO SAD 18% (n=29)	P-value
<i>Caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio</i>			
Sesso femminile, n (%)	84 (63%)	13 (45%)	0.1062
Età(y), mediana (IQR)	72 (11)	72 (10)	0.9878
BMI, (kg/m ²), mediana (IQR)	27 (7)	23 (5)	0.0006
Esposizione al fumo (>10 pack-years), n (%)	64 (48%)	7 (24%)	0.0314
Durata (y), mediana(IQR)	21 (22)	15 (15)	0.1695
Presenza di atopia, n (%)	54 (41%)	13 (45%)	0.8332
Eosinofili (mm ³), mediana (IQR)	230 (252)	210 (160)	0.4500
FeNO (ppb), mediana (IQR)	22 (26)	13 (19)	0.0372
<i>Spirometria standard</i>			
FEV ₁ < 80%, n (%)	54 (41%)	3 (10%)	0.0040
FEV ₁ /FVC < 70%, n (%)	74 (56%)	11 (38%)	0.1273
FEF ₂₅₋₇₅ < 65%, n (%)	86 (65%)	13 (45%)	0.0759
<i>Controllo di malattia</i>			
<i>Livelli di controllo dell'asma sec. GINA</i>			
Well controlled, n (%)	22 (17%)	17 (59%)	<.0001
Partially controlled, n (%)	63 (47%)	10 (34%)	0.2902
Uncontrolled, n (%)	48 (36%)	2 (7%)	0.0042
Riacutizzazioni, n (%)	75 (56%)	9 (31%)	0.0231
Accessi al PS, n (%)	21 (16%)	1 (3%)	0.1447
Ricoveri, n (%)	8 (6%)	0 (0%)	0.9916
Risvegli notturni legati all'asma, n (%)	81 (61%)	8 (27%)	0.0022
Sintomi EIA n (%)	95 (71%)	6 (21%)	<.0001
<i>Terapia</i>			
GINA steps			

Step 2, n (%)	5 (4%)	3 (10%)	0.3124
Step 3, n (%)	70 (53%)	17 (59%)	0.7035
Step 4-5, n (%)	55 (41%)	8 (28%)	0.2429
ICS, n (%)	103(77,4)	25(86, 21)	0.99
ICS+LABA, n (%)	124 (93%)	25 (86%)	0.3763
ICS dosaggio, mcg, media (SD)	500 (400)	400 (250)	0.0252
Terapia extrafine, %(n)	35 (26%)	13 (45%)	0.0795
LAMA, n (%)	27 (20%)	1 (3%)	0.0569
Agenti antileucotrienici, %(n)	30 (23%)	4 (14%)	0.4246

Tabella 3 Confronto delle caratteristiche demografiche, cliniche, di laboratorio e spirometriche tra i pazienti over 65 con SAD e quelli senza.

Come si può evincere dal grafico, nel nostro campione la prevalenza di SAD nei pazienti over 65 è risultata essere dell'82%, con 133 pazienti affetti su 162.

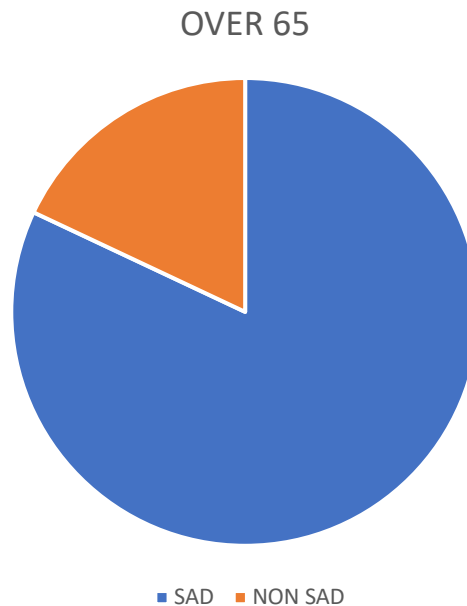


Figura 8 Prevalenza della SAD nella coorte di pazienti over 65

Inoltre, nel gruppo con SAD, si sono osservati una maggior prevalenza del sesso femminile (63% vs 45%), un BMI mediamente più elevato (27% vs 23%), una maggior prevalenza di esposizione al fumo e maggiori valori di FeNO (22 vs 13), un maggior numero di pazienti con FEV₁ ridotto (41% contro 10%) e più sintomi asmatici notturni e indotti da esercizio fisico (EIA).

Quanto al controllo di malattia (Figura 9), al contrario, questo è risultato mediamente inferiore, con solo il 17% di pazienti ben controllati tra quelli colpiti da SAD rispetto al 59%

del gruppo senza SAD. Per quanto concerne la terapia, si è osservato che i dosaggi di ICS mediamente assunti sono maggiori nei pazienti con SAD rispetto a quelli senza (400 vs 250).

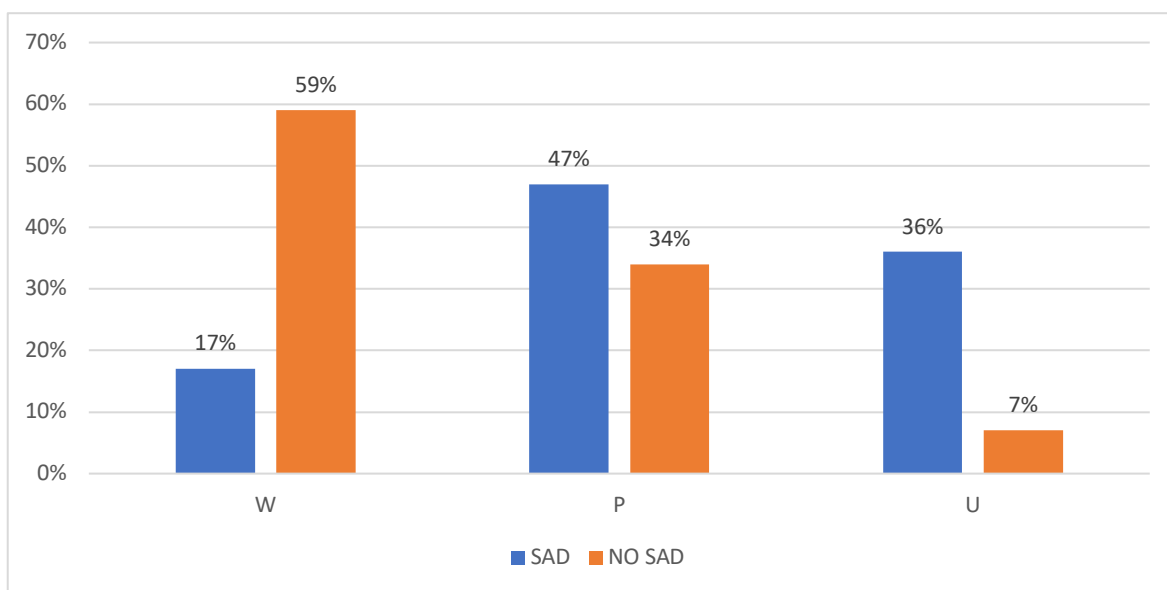


Figura 9 Distribuzione delle classi di controllo GINA tra i pazienti con SAD e senza SAD nella coorte di pazienti over 65.

Nella *Tabella 4*, si è cercato di capire come vari il controllo di malattia secondo GINA in funzione dei valori oscillometrici nei pazienti over 65. Analizzando i dati, si è riscontrato che tra i pazienti con asma non controllato la prevalenza di SAD era del 96%. Nella classe di controllo U, inoltre, si sono riscontrati valori di R5, delta X5 e R5-R20 suggestivi per importante limitazione del flusso espiratorio e peggiori rispetto a quelli rilevati nelle altre classi di controllo di malattia.

Misurazioni IOS	U (n=50, 38%)	P (n=73, 55%)	W (n=39, 29%)	P-value
R5 mediana (IQR)	0.64 (0.32)	0.53 (0.17)	0.41(0.16)	<.0001
X5 mediana (IQR)	-0.27 (0.14)	-0.21 (0.1)	-0.13 (0.06)	<.0001
R5-R20 mediana (IQR)	0.25 (0.18)	0.16 (0.09)	0.09 (0.09)	<.0001
AX mediana (IQR)	3.0 (2.6)	1.9 (1.1)	1.0 (1.1)	<.0001
Fres mediana (IQR)	27.4 (7.9)	24.9 (6.5)	19.1 (8.9)	<.0001
DeltaX5 mediana (IQR)	0.26 (0.32)	0.09 (0.16)	0.01 (0.06)	<.0001
SAD	48 (96%)	63 (86%)	22 (56%)	<.0001

Tabella 4 Valori oscillometrici nelle diverse categorie di controllo secondo GINA nella coorte over 65

	UNIVARIATA			MULTIVARIATA		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	Pr(> z)
Sesso femminile	0.47	0.19;1.16	0.0936			
BMI > 25 kg/m²	3.47	1.36;9.75	0.0043	3.11	1.21; 8.57	0.0217
Esposizione al fumo	2.89	1.10;8.59	0.0227			
Presenza di atopia	0.84	0.35;2.07	0.6828			
Conta eosinofilica > 300 mm ³	1.96	0.58;7.68	0.2908			
FeNO > 25 ppb	1.90	0.74;5.34	0.2081			
Durata di malattia >15 y	1.85	0.76;4.56	0.1499			
FEV₁ < 80%	5.87	1.67;31.82	0.0021	4.31	1.29; 19.78	0.0302
FEV ₁ /FVC<70%	1.98	0.81;5.03	0.1059			
FEF25-75<65%	2.24	0.92;5.54	0.0589			
Classi GINA U e P vs W	0.14	0.05;0.36	<.0001			
Esacerbazioni	2.85	1.14;7.68	0.0147			
Accessi al PS	0.19	0.004;1.29	0.1302			
Ricoveri	0.00	0.00;2.68	0.3525			
Risvegli notturni legati all'asma, n (%)	4.05	1.58;11.4	0.0017			
Sintomi EIA	9.43	3.39;30.6	<.0001	6.84	2.61; 20.3	0.0002

Tabella 5 Analisi univariata e multivariata dei fattori predittori di SAD al baseline nei pazienti over 65

Nella *Tabella 5* sono stati riportati i dati dell'analisi univariata e multivariata effettuate per identificare i fattori predittivi di SAD negli elderly. Attraverso una regressione logistica binomiale, sono stati calcolati gli Odds Ratio (OR), gli intervalli di confidenza (CI) e i p value per le variabili cliniche e spirometriche dei pazienti over 65 correlabili alla SAD.

I parametri che sono stati messi in luce dall'analisi univariata come fattori predittivi di SAD nella popolazione di età più avanzata sono il BMI elevato (OR 3.47, 95% CI 1.36 – 9.75, $p < 0.05$), l'esposizione al fumo (OR 2.89, 95% CI 1.1-8.59, $p < 0.05$), il FEV₁ ridotto (OR 5.87, 95% CI 1.67-31.82, $p < 0.05$), le classi di controllo GINA U e P (OR 0.14, 95% CI 0.05 – 0.36, $p < 0.005$), la presenza di esacerbazioni (OR 2.85, 95% CI 1.14 - 7.68, $p < 0.05$), di sintomi notturni (OR 4.05, 95% CI 1.58 – 11.4, $p < 0.05$) e di EIA (OR 9.43, 95% CI 3.39 – 30.6, $p < 0.05$).

Le variabili appena menzionate sono poi state incluse in un modello di regressione logistica multivariata di riduzione stepwise, che ha individuato come parametri predittivi di SAD indipendenti la presenza di BMI elevato (OR 3.11, 95% CI 1.21-8.57, $p < 0.02$), di EIA (OR 6.84, 95% CI 2.61-20.3, $p < 0.002$) e di FEV₁ ridotto (OR 4.31, 95% CI 1.29-19.78, $p < 0.03$).

A questo punto, si è poi passati ad analizzare una coorte costituita da pazienti affetti da SAD e si sono confrontati al suo interno due gruppi distinti sulla base del cut-off di 65 anni di età. Come per le coorti precedentemente analizzate, anche questa volta si è deciso di procedere con una valutazione delle caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche del paziente, come illustrato nella *Tabella 6*.

Caratteristiche del paziente	Over-65 (n=133, 33%)	Under-65 (n=271,67%)	P-value
<i>Caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio</i>			
Sesso femminile, n (%)	84 (63%)	163 (60%)	0.6350
Durata (aa), mediana (IQR)	21 (22)	12 (15)	<.0001
BMI, (kg/m ²), mediana (IQR)	27 (7)	25 (6)	0.0022
Esposizione al fumo (>10 pack-years), n (%)	64 (48%)	104 (38%)	0.0784
Presenza di atopia, n (%)	54 (41%)	170 (63%)	<.0001
Eosinofili(mm ³), mediana (IQR)	230 (252)	400 (310)	<.0001
FeNO (ppb), mediana (IQR)	22 (26)	31 (39)	0.0008
<i>Spirometria standard</i>			
FEV ₁ < 80%, n (%)	54 (41%)	86 (32%)	0.0992
FEV ₁ /FVC < 70%, n (%)	74 (56%)	94 (35%)	<.0001
FEF ₂₅₋₇₅ < 65%, n (%)	86 (65%)	127 (47%)	0.0011
<i>Controllo di malattia</i>			
<i>Livelli di controllo di asma sec GINA</i>			
Well-controlled, n (%)	22 (17%)	46 (17%)	1
Partially controlled, n (%)	63 (47%)	118 (43%)	0.5351
Uncontrolled, n (%)	48 (36%)	107 (39%)	0.5822
Esacerbazioni, n (%)	75 (56%)	129 (48%)	0.1200
Accessi al PS, n (%)	21 (16%)	40 (15%)	0.9016
Ricoveri, n (%)	8 (6%)	11 (4%)	0.5335
Risvegli notturni legati all'asma, n (%)	81 (61%)	154 (57%)	0.5009
Sintomi EIA, n (%)	95 (71%)	201 (74%)	0.6416
<i>Terapia</i>			
<i>GINA steps</i>			
Step 2 n (%)	5 (4%)	61 (23%)	<.0001

Step 3 n (%)	70 (53%)	127 (47%)	0.3251
Step 4-5 n (%)	55 (41%)	72 (27%)	0.0038
ICS+LABA, n (%)	124 (93%)	197 (73%)	<.0001
ICS dosaggio, mcg, media (SD)	500 (400)	400 (250)	<.0001
Terapia extrafine, %(n)	35 (26%)	62 (23%)	0.5246
LAMA, n (%)	27 (20%)	11 (4%)	<.0001
Agenti antileucotrienici, %(n)	20 (23%)	52 (19%)	0.5097

Tabella 6 Caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche dei pazienti con SAD over 65 e under 65

Dall'analisi di questa coorte, per quanto concerne la popolazione over 65, sono emersi una maggior durata di malattia e un BMI più elevato. Quanto all'atopia, alla conta eosinofila e al FeNO, questi sono risultati inferiori rispetto al gruppo di pazienti più giovani. Per quanto concerne i parametri spirometrici, FEV₁/FVC e FEF₂₅₋₇₅ sono risultati più frequentemente anomali rispetto ai valori riscontrati nell'altra categoria. Negli over 65, si assiste inoltre a un maggior numero di pazienti in terapia secondo gli step GINA 4 e 5 e a un ricorso a un dosaggio di ICS mediamente più alto.

Caratteristiche del paziente	Over 65	Under 65	P-value
Valori spirometrici			
mediana (IQR)			
FEV ₁ (% predetto)	85 (29)	88 (25.5)	0.4087
FEV ₁ /FVC ratio (x 100)	68.2 (15)	74 (13.7)	<.0001
FEF ₂₅₋₇₅ (% predetto)	51 (39)	67 (41)	0.0011
Valori IOS			
R5-R20, mediana (IQR)	0.19 (0.12)	0.15 (0.09)	<.0001
R5, mediana (IQR)	0.55 (0.23)	0.50 (0.20)	0.0006
X5, mediana (IQR)	-0.24 (0.13)	-0.17 (0.09)	<.0001
AX, mediana (IQR)	2.2 (1.62)	1.41 (1.33)	<.0001
Fres, mediana (IQR)	25.8 (6.9)	23.2 (5.9)	<.0001
Delta X5, mediana (IQR)	0.13 (0.24)	0.05 (0.10)	<.0001

Tabella 7 Parametri spirometrici e oscillometrici al baseline in pazienti con SAD over 65 e under 65

I dettagli in merito ai parametri spirometrici e oscillometrici dei pazienti con SAD sono stati riassunti nella Tabella 7, la quale permette di confrontare i singoli valori tra un gruppo e l'altro. Tra questi, si noti in particolare che FEV₁/FVC e FEF₂₅₋₇₅ risultano inferiori nei pazienti over 65 e la SAD, definita secondo il parametro R5-R20 > 0.07, risulta più grave (0.19 vs 0.15) che nei pazienti non elderly.

In ultima analisi, sempre valutando la coorte di pazienti con SAD e suddividendola in due gruppi, costituiti uno da pazienti elderly, l'altro da pazienti non-elderly, si è cercato di

mettere a confronto i dati delle due popolazioni per quanto concerne gli step terapeutici secondo GINA, sulla base dei quali si può definire quanto sia severa l'asma.

Nello specifico, osservando la *Tabella 8* si evince che, nella coorte di pazienti affetti da SAD, si ha una gravità di malattia secondo gli step GINA maggiore nella popolazione più anziana, dal momento che i pazienti in terapia come da step 2 sono risultati essere solo il 4% (vs il 17% dei non elderly), a fronte di un 41 % di pazienti riconducibili agli step 4 e 5 (contro il 27% dell'altro gruppo a confronto).

<i>Asthma severity (GINA steps)</i>	Over 65	Under 65	P-value
Step 2 n (%)	5 (4%)	61 (23%)	<.0001
Step 3 n (%)	70 (53%)	127 (47%)	0.3251
Step 4-5 n (%)	55 (41%)	72 (27%)	0.0038

Tabella 8 Confronto degli step terapeutici GINA tra gli over 65 e gli under 65 nella coorte di pazienti affetti da SAD

7. DISCUSSIONE

In considerazione del ruolo svolto dalla disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) nel determinare un peggiore controllo di asma e quindi un aumentato rischio di riacutizzazioni (come ampiamente dimostrato da numerosi studi ^{34,103,104}) e del fatto che i pazienti asmatici di età superiore ai 65 anni (anche detti *elderly*) rappresentano una categoria attualmente ancora scarsamente conosciuta e indagata, la finalità del nostro studio si è concentrata proprio sulla valutazione della SAD in questa popolazione di pazienti.

Innanzitutto, avendo deciso di condurre lo studio su una coorte di 619 pazienti complessivi, si è ritenuto utile suddividerla dapprima in due gruppi sulla base del cut-off di età di 65 anni, e questo ci ha consentito di individuare un insieme di caratteristiche cliniche in maggior misura prevalenti nella popolazione over 65 rispetto all'altra. In questo primo confronto, nei soggetti *elderly* si sono riscontrati tendenzialmente valori di BMI più elevati, una più frequente esposizione al fumo, ma anche una mediana di durata di malattia più breve (13.5 vs 15) in virtù di una maggior prevalenza del fenotipo late onset che, com'è noto, è gravato da un declino della funzionalità respiratoria più rapido.

Sono poi stati messi in luce in questa fascia d'età il ricorso a strategie terapeutiche caratterizzate da un maggior utilizzo di LAMA e ICS/LABA con dosaggi più elevati di ICS (500 mcg contro i 330 mcg del gruppo under 65), mentre è risultata scarsamente impiegata la terapia extrafine, peraltro a fronte di un minor controllo di malattia e di parametri spirometrici e oscillometrici peggiori rispetto ai pazienti non *elderly*, come a testimoniare una malattia complessivamente più grave, e suggerendo così un coinvolgimento di tutto l'albero respiratorio nella popolazione più anziana.

Riscontrato il peggior controllo complessivo nei pazienti di età avanzata, si è ritenuto utile porre maggiore attenzione su di essi, di conseguenza si è deciso di adottare nuovi criteri di inclusione, più stringenti, andando a selezionare esclusivamente i pazienti di età superiore ai 65 anni.

A questo punto, ci è stato possibile focalizzarci innanzitutto sull'obiettivo primario del nostro studio, ovvero calcolare la prevalenza della SAD – descritta mediante oscillometria a impulsi da valori di $R5-R20 > 0.07$ – nella nostra coorte di pazienti over 65 che, attraverso le nostre analisi, si è dimostrata essere dell'82%.

Successivamente, è stato posto un focus sugli endpoint secondari del nostro studio, che si esplicano attraverso la determinazione delle caratteristiche cliniche dei pazienti elderly con SAD, la comprensione della correlazione che intercorre tra questa e il controllo dell'asma, nonché attraverso l'individuazione di fattori predittivi di affezione delle piccole vie nella fascia di età oggetto del nostro studio.

In merito alla presentazione clinica di questi pazienti, è stata effettuata un'analisi univariata per identificare le relazioni tra la SAD e determinate caratteristiche cliniche e, tra le variabili caratterizzate da significatività statistica (definita da $p\text{ value} < 0.05$), sono emerse le seguenti caratteristiche: il BMI elevato (OR 3.47, 95% CI 1.36 – 9.75, $p < 0.01$), la storia di tabagismo definita da valori >10 pack/year (OR 2.89, 95% CI 1.1-8.59, $p < 0.02$), il FEV₁ ridotto (OR 5.87, 95% CI 1.67-31.82, $p < 0.01$), la presenza di riacutizzazioni (OR 2.85, 95% CI 1.14 - 7.68, $p < 0.02$), di sintomi notturni (OR 4.05, 95% CI 1.58 – 11.4, $p < 0.02$) e di EIA (OR 9.43, 95% CI 3.39 – 30.6, $p < 0.01$) e le classi di controllo GINA P e U (OR 0.14, 95% CI 0.05 – 0.36, $p < 0.01$).

Tra gli over 65 si è infatti potuto apprezzare un buon controllo di malattia secondo quelli che sono i criteri GINA solo nel 17% dei pazienti affetti da SAD, contro il 59% di ben controllati tra i pazienti privi di SAD.

Significativo è stato poi il fatto che il FEF₂₅₋₇₅, parametro che da alcuni è considerato utile nel sospettare spirometricamente la presenza di SAD, non è risultato significativo all'analisi univariata, giustificando così il dibattito e le perplessità di altri studiosi circa la validità del suo ruolo nell'indicare la SAD in assenza di misurazioni oscillometriche¹⁰⁸.

Successivamente, le variabili dotate di significatività statistica all'analisi univariata poc'anzi menzionate, sono state incluse in un'analisi multivariata da cui sono emersi come fattori indipendenti predittivi di SAD le seguenti caratteristiche cliniche: BMI elevato (OR 3.11, 95% CI 1.21-8.57, $p < 0.02$), EIA (OR 6.84, 95% CI 2.61-20.3, $p < 0.001$) e FEV₁ ridotto (OR 4.31, 95% CI 1.29-19.78, $p < 0.03$).

Questo ultimo dato in particolare ci permette di introdurre una novità importante rispetto a quanto già noto dalla letteratura, poiché sembra suggerire la possibilità di considerare questo parametro spirometrico, qualora alterato, come un fattore predittivo di SAD nei pazienti over 65, ponendosi quindi come indicatore alternativo al controverso FEF₂₅₋₇₅.

Tenuto conto della possibilità non sempre praticabile di inserire le misurazioni oscillometriche nell'iter diagnostico di routine, i risultati emersi dalla multivariata sembrano dunque aprire un nuovo scenario, in cui sia potenzialmente possibile, in presenza di FEV₁

ridotto in un paziente over 65, ipotizzare la presenza di disfunzione delle piccole vie aeree già al baseline.

Quanto appena descritto comporta delle implicazioni dal punto di vista clinico, soprattutto per quanto concerne le strategie di trattamento, che si possono meglio comprendere alla luce dei risultati ottenuti dall'analisi delle terapie nei due gruppi analizzati. Ciò che è emerso da questo confronto è stato il riscontro di dosaggi più elevati di ICS nella terapia assunta dai pazienti affetti da SAD rispetto a quelli non colpiti, a fronte di un controllo di malattia che, come abbiamo poc'anzi riportato, è risultato comunque più scarso. Quest'ultimo dato, di conseguenza, sembra indicare una non ottimale efficacia dei trattamenti in corso nei pazienti della nostra coorte, imponendo così la necessità di strategie terapeutiche più mirate, quali, per esempio, il ricorso a formulazioni con molecole extrafine, la cui utilità nell'ambito della SAD è già stata dimostrata da precedenti studi. Queste molecole, infatti, sono caratterizzate da un diametro di massa mediana aerodinamica (MMAD) di 1-1,5 μm , in funzione del quale sono in grado di raggiungere le piccole vie aeree e agire in maniera più efficace al livello dei distretti più periferici, consentendo quindi di migliorare il controllo della patologia e ridurre le dosi di terapia steroidea, nonché il rischio a essa correlato di effetti collaterali importanti come l'osteoporosi che, in una fascia di età più fragile come quella da noi analizzata, può rappresentare un'evenienza da non sottovalutare.

Per concludere, nonostante il significativo numero di pazienti arruolati, siamo consapevoli che il limite principale del nostro studio sia rappresentato dalla sua natura monocentrica, per cui riteniamo che possa essere meritevole di essere ampliato ulteriormente attraverso il coinvolgimento eventuale di altri centri, al fine di acquisire maggiori dati sulla variabilità delle caratteristiche cliniche della categoria di pazienti da noi esaminata.

8. CONCLUSIONI

Com'è noto, la disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) si correla con una maggior gravità e un peggior controllo dell'asma, quando presente. Inoltre, studi precedenti avevano già messo in luce l'età avanzata come potenziale fattore predittivo di SAD nei pazienti asmatici¹⁰⁵.

La popolazione di pazienti definiti *elderly*, ossia di età superiore ai 65 anni, risulta spesso gravata da un peggior controllo di asma e da un maggior rischio di mortalità, e ciò è dovuto a molteplici fattori: se infatti la fragilità intrinseca determinata dall'invecchiamento gioca indubbiamente un ruolo in questo, non vanno però dimenticati anche i problemi relativi al trattamento, quali l'aderenza alla terapia spesso non ottimale, ma anche la messa in campo di strategie terapeutiche non adeguate in conseguenza di diagnosi erranee. Nel paziente di età più avanzata, infatti, l'inquadramento dell'asma - specie se *late onset* - appare più complicato poiché questa entra in diagnosi differenziale con altre patologie, come per esempio la BPCO, con la quale viene spesso confusa.

A rendere inoltre particolarmente difficoltose l'individuazione e la valutazione dei pazienti asmatici di questa fascia di età, concorre il fatto che questa è una popolazione tendenzialmente meno studiata rispetto alle fasce di età più giovani, di conseguenza si rende necessario acquisire maggiori conoscenze in tal merito.

Partendo da queste premesse, obiettivo primario del nostro studio è stato proprio quello di indagare la prevalenza della SAD nei pazienti di età superiore ai 65 anni, che nel nostro campione si è rivelata dell'82%, decisamente superiore rispetto a quella riscontrata tra i pazienti di età inferiore. Questo dato appare tanto più importante quanto più si considera la correlazione della SAD con la maggior gravità e il peggior controllo di malattia, che nei pazienti *elderly* risultano preponderanti.

Sebbene l'IOS veda una comprovata utilità nel valutare il distretto periferico dell'albero bronchiale, nella pratica clinica non risulta sempre effettuabile, di conseguenza, nel tentativo di intercettare l'affezione delle piccole vie più facilmente, anche in assenza di valutazione oscillometrica, è stato possibile, attraverso l'analisi dei dati raccolti, individuare dei fattori predittivi di SAD nei pazienti over 65.

Nello specifico, quelli che sono stati individuati, sia mediante analisi univariata che multivariata, sono il BMI > 25 kg/m², la presenza di sintomatologia asmatica indotta da esercizio (EIA) e, infine, il FEV₁ ridotto. Quest'ultimo dato risulta estremamente

significativo, in quanto suggerisce, in presenza di un valore anomalo, di predire la SAD nei pazienti asmatici di età superiore a 65 anni, anche in assenza di misurazioni oscillometriche, andando potenzialmente a soppiantare il già controverso e dibattuto ruolo svolto nel valutare le piccole vie da un altro parametro spirometrico, ossia il FEF₂₅₋₇₅. Per le ragioni sopracitate, riteniamo che questo sia un risultato significativo, poiché apre uno scenario nuovo nell'inquadramento diagnostico di routine e nell'approccio terapeutico di questi pazienti. Potendo infatti predire la SAD semplicemente sulla base della presenza di BMI > 25 kg/m², EIA o FEV₁ alterato negli over 65, si potrebbe considerare per questi pazienti la possibilità di ricorrere già *ab initio* a terapia inalatoria extrafine, col fine di agire in maniera mirata sulle piccole vie e ottenere così un miglior controllo di malattia, riducendo così il rischio di riacutizzazioni e ricoveri, nonché il dosaggio di corticosteroidi, minimizzando quindi anche gli effetti collaterali legati alla loro assunzione in cronico.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Joseph, L. *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*. (2022).
2. *GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Updated 2020*. www.ginasthma.org (2020).
3. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention, 2022*. <https://ginasthma.org/reports/>.
4. Bagnasco, D. *et al.* Severe asthma: One disease and multiple definitions on behalf of SANI (Severe Asthma Network Italy) 1 *Corresponding author. Allergy and Respiratory Diseases. *World Allergy Organization Journal* **14**, 100606 (2021).
5. Taponen, S., Lehtimäki, L., Karvala, K., Luukkonen, R. & Uitti, J. Employment status and changes in working career in relation to asthma: A cross-sectional survey. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* **13**, 1–8 (2018).
6. Thomsen, S. F. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J* **2**, 24643 (2015).
7. Bondi, B. Studio delle piccole vie aeree tramite oscillometria ad impulsi in pazienti asmatici con funzione respiratoria preservata. (Università degli studi di Genova, Facoltà di Medicina e Chirurgia, 2022).
8. Ali, F. R. Does this patient have atopic asthma? *Clinical Medicine* **11**, 376 (2011).
9. Yaneva, M. & Darlenski, R. The link between atopic dermatitis and asthma-immunological imbalance and beyond. *Asthma Research and Practice* **2021 7:1 7**, 1–8 (2021).
10. Radzikowska, U. & Golebski, K. Sex hormones and asthma: The role of estrogen in asthma development and severity. *Allergy* **78**, 620–622 (2023).
11. González Burchard, E. & Borrell, L. N. Need for Racial and Ethnic Diversity in Asthma Precision Medicine. *New England Journal of Medicine* **385**, 2297–2298 (2021).
12. Oh, S. S., White, M. J., Gignoux, C. R. & Burchard, E. G. Making precision medicine socially precise: Take a deep breath. *Am J Respir Crit Care Med* **193**, 348–350 (2016).
13. Fitzpatrick, A. M. *et al.* Racial disparities in asthma-related health care use in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **143**, 2052–2061 (2019).

14. Flores, C. *et al.* African Ancestry Is Associated with Asthma Risk in African Americans. *PLoS One* **7**, (2012).
15. Nyenhuis, S. M. *et al.* Race is associated with differences in airway inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* **140**, 257-265.e11 (2017).
16. Beuther, D. A. & Sutherland, E. R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* **175**, 661–666 (2007).
17. 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. *J Asthma* **52**, 687–692 (2015).
18. Mancuso, P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther* **5**, 47 (2016).
19. Bagnasco, D. *et al.* Evolving phenotypes to endotypes: is precision medicine achievable in asthma? *Expert Review of Respiratory Medicine* vol. 14 163–172 Preprint at <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1703675> (2020).
20. Polosa, R. & Thomson, N. C. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* **41**, 716–725 (2013).
21. Thomson, N. C., Chaudhuri, R. & Livingston, E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* **24**, 822–833 (2004).
22. Hersoug, L. G., Husemoen, L. L. N., Sigsgaard, T., Madsen, F. & Linneberg, A. Indoor exposure to environmental cigarette smoke, but not other inhaled particulates associates with respiratory symptoms and diminished lung function in adults. *Respirology* **15**, 993–1000 (2010).
23. Jordan, R. E., Cheng, K. K., Miller, M. R. & Adab, P. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease: cross-sectional analysis of data from the Health Survey for England. *BMJ Open* **1**, (2011).
24. Chalmers, G. W. *et al.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* **57**, 226–230 (2002).
25. Chatkin, J., Correa, L. & Santos, · Ubiratan. External Environmental Pollution as a Risk Factor for Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* (2016) doi:10.1007/s12016-020-08830-5.
26. Braun-Fahrländer, 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).
27. Tiotiu, A. *et al.* Beta-blockers in asthma: myth and reality. *Expert Rev Respir Med* **13**, 815–822 (2019).
 28. Bertlich, M., Ihler, F., Bertlich, I., Weiss, B. G. & Gröger, M. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Samter triad by low-dose ASA desensitization or dupilumab. *Medicine* **100**, E27471 (2021).
 29. Chapman, M. D. & Wood, R. A. The role and remediation of animal allergens in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* **107**, S414–S421 (2001).
 30. Kumar, V., Abbas, A. K. & Aster, J. C. *Robbins e Cotran - Le basi patologiche delle malattie* . vol. 2 (2017).
 31. Hudey, S. N., Ledford, D. K. & Cardet, J. C. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol* **66**, 123 (2020).
 32. O’Byrne, P. M. & Inman, M. D. Airway hyperresponsiveness. *Chest* **123**, 411S-416S (2003).
 33. Heijink, I. H. *et al.* Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy* **75**, 1898 (2020).
 34. Cottini, M. *et al.* Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. *Clin Mol Allergy* **19**, (2021).
 35. Hough, K. P. *et al.* Airway Remodeling in Asthma. *Front Med (Lausanne)* **7**, (2020).
 36. Kuruvilla, M. E., Lee, F. E. H. & Lee, G. B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* vol. 56 219–233 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1> (2019).
 37. Kuruvilla, M. E., Lee, F. E. H. & Lee, G. B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* **56**, 219 (2019).
 38. Chung, K. F. Personalised medicine in asthma: Time for action. *European Respiratory Review* **26**, (2017).
 39. About eosinophilic asthma. *eosasthma.org* <https://eosasthma.org/about-eos-asthma/>.
 40. Pavord, I. D. *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* **380**, 651–659 (2012).
 41. Nair, P. *et al.* Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* **376**, 2448–2458 (2017).

42. Simpson, J. L., Scott, R., Boyle, M. J. & Gibson, P. G. *Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum*. *Respirology* vol. 11 (2006).
43. Manni, M. L. *et al.* The complex relationship between inflammation and lung function in severe asthma. *Mucosal Immunol* **7**, 1186–1198 (2014).
44. Damera, G. & Panettieri, R. A. Does airway smooth muscle express an inflammatory phenotype in asthma? LINKED ARTICLES. (2011) doi:10.1111/bph.2011.163.issue-1.
45. GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.
46. Cockcroft, D. W. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest* vol. 138 18S-24S Preprint at <https://doi.org/10.1378/chest.10-0088> (2010).
47. Mottram, C. D. *Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing*. (Elsevier - Mosby, 2017).
48. Cuppari, K. *et al.* *I test di fisiopatologia respiratoria (Parte I) Spirometria, oscillometria, picco di flusso respiratorio a cura della Commissione Asma della SIAIP*.
49. Graham, B. L. *et al.* Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* vol. 200 E70–E88 Preprint at <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST> (2019).
50. Tran, T. N., Khattry, D. B., Ke, X., Ward, C. K. & Gossage, D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* **113**, 19–24 (2014).
51. Mallah, N., Rodriguez-Segade, S., Gonzalez-Barcala, F. J. & Takkouche, B. Blood eosinophil count as predictor of asthma exacerbation. A meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology* **32**, 465–478 (2021).
52. Busse, W. W. *et al.* Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med* **9**, 1165–1173 (2021).
53. Yamamoto, M. *et al.* Nitric oxide and related enzymes in asthma: relation to severity, enzyme function and inflammation. *Clinical & Experimental Allergy* 760–768 (2012) doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03860.x.

54. Alahmadi, F., Peel, A., Keevil, B., Niven, R. & Fowler, S. J. Asthma and Rhinitis Assessment of adherence to corticosteroids in asthma by drug monitoring or fractional exhaled nitric oxide: A literature review. *Clin Exp Allergy* **51**, 49–62 (2021).
55. Reddel, H. K. *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations - Standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* **180**, 59–99 (2009).
56. Taylor, D. R. *et al.* A new perspective on concepts of asthma severity and control. *European Respiratory Journal* vol. 32 545–554 Preprint at <https://doi.org/10.1183/09031936.00155307> (2008).
57. Chiaranda, M. *Urgenze ed Emergenze. Istituzioni.* (Piccin - Nuova Libreria, 2022).
58. Barnes, P. J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* **148**, 245 (2006).
59. Busse, W. W. *et al.* The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* **121**, 1167–1174 (2008).
60. Haahtela, T. *et al.* Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* **124**, 1180–1185 (2009).
61. Nwaru, B. I. *et al.* Overuse of short-acting β 2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. doi:10.1183/13993003.01872-2019.
62. Suissa, S., Ernst, P., Benayoun, S., Baltzan, M. & Cai, B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* **343**, 332–336 (2000).
63. Singh, C. D. D. *et al.* The Changing Asthma Management Landscape and Need for Appropriate SABA Prescription. doi:10.1007/s12325-022-02410-z.
64. Hancox, R. J. *et al.* Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled β -agonist treatment. (2000) doi:10.1053/rmed.2000.0820.
65. Hills, T. & Beasley, R. The history and future of short-acting beta2-agonist therapy in asthma. *Respirology* **25**, 246–248 (2020).

66. Tan, K. S. *et al.* Systemic Corticosteroid Rapidly Reverses Bronchodilator Subensitivity Induced by Formoterol in Asthmatic Patients. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9610113> **156**, 28–35 (2012).
67. Taylor, D. R. & Hancox, R. J. Interactions between corticosteroids and β agonists. *Thorax* **55**, 595–602 (2000).
68. Van Den Berge, M., Kerstjens, H. & Postma, D. S. *Management of Asthma with ICS and LABAs: different treatment strategies. Clinical Medicine: Therapeutics* (2009).
69. Brusselle, G. G. & Kraft, M. Trustworthy guidelines on severe asthma thanks to the ERS and ATS. doi:10.1183/09031936.00191113.
70. Namazy, J. *et al.* The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* **135**, 407–412 (2015).
71. Bachert, C. *et al.* Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **140**, 1024-1031.e14 (2017).
72. Gevaert, P. *et al.* Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* **128**, (2011).
73. Boguniewicz, M. *et al.* Dupilumab Improves Asthma and Sinonasal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* **9**, 1212-1223.e6 (2021).
74. Bachert, C. *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* **394**, 1638–1650 (2019).
75. Wechsler, M. E. *et al.* Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* **10**, 2695–2709 (2022).
76. Bonini, S. *et al.* La termoplastica bronchiale: l’opinione degli esperti. *Rassegna di Patologia dell’Apparato Respiratorio* **30**, 5–15 (2015).
77. AL-Jahdali, H. *et al.* Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* **2013 9:1 9**, 1–7 (2013).
78. Usmani, O. S. *et al.* Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res* **19**, (2018).

79. Chrystyn, H. *et al.* Device errors in asthma and COPD: Systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* **27**, (2017).
80. Cataldo, D. *et al.* How to Choose the Right Inhaler Using a Patient-Centric Approach? *Adv Ther* **39**, 1149–1163 (2022).
81. Van Der Palen, J. *et al.* A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: Comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim Care Respir Med* **26**, (2016).
82. Baptist, A. P. & Busse, P. J. Asthma Over the Age of 65: All's Well That Ends Well. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* **6**, 764–773 (2018).
83. Asthma as the Underlying Cause of Death. https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/documents/AsthmStat_Mortality_2001-2016-H.pdf (2018).
84. Skloot, G. S. *et al.* An Official American Thoracic Society Workshop Report: Evaluation and Management of Asthma in the Elderly. *Ann Am Thorac Soc* **13**, 2064–2077 (2016).
85. Scichilone, N., Messina, M., Battaglia, S., Catalano, F. & Bellia, V. Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. *European Respiratory Journal* **25**, 364–375 (2005).
86. De Nijs, S. B., Venekamp, L. N. & Bel, E. H. Adult-onset asthma: is it really different? doi:10.1183/09059180.00007112.
87. Polosa, R. *et al.* Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* **121**, 1428–1434 (2008).
88. Tommola, M. *et al.* Differences between asthma-COPD overlap syndrome and adult-onset asthma. doi:10.1183/13993003.02383-2016.
89. Ernst, P., Baltzan, M., Deschênes, J. & Suissa, S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* **27**, 1168–1174 (2006).
90. Anastasi, G. *et al.* *Trattato di Anatomia Umana*. vol. 2 (Edi Ermes, 2010).
91. McNulty, W. & Usmani, O. S. Techniques of assessing small airways dysfunction. doi:10.3402/ecrj.v1.25898.
92. Bonini, M. & Usmani, O. S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. <http://dx.doi.org/10.1177/1753465815588064> **9**, 281–293 (2015).

93. Macklem, P. T. & Mead, J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. <https://doi.org/10.1152/jappl.1967.22.3.395> **22**, 395–401 (1967).
94. Hogg, J. C., Paré, P. D. & Hackett, T. L. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev* **97**, 529–552 (2017).
95. Mead, J. The lung's 'quiet zone'. *N Engl J Med* **282**, 1318–1319 (1970).
96. 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).
97. Sorkness, R. L. *et al.* Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol (1985)* **104**, 394–403 (2008).
98. DUBOIS, A. B., BRODY, A. W., LEWIS, D. H. & BURGESS, B. F. Oscillation Mechanics of Lungs and Chest in Man. <https://doi.org/10.1152/jappl.1956.8.6.587> **8**, 587–594 (1956).
99. Postma, D. S. *et al.* Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* **7**, 402–416 (2019).
100. Woolcock, A. J. & Read, J. Improvement in bronchial asthma not reflected in forced expiratory volume. *Lancet* **2**, 1323–1325 (1965).
101. Pellegrino, R. *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* **26**, 948–968 (2005).
102. De Magalhães Simões, S. *et al.* Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* **35**, 602–611 (2005).
103. Papi, A., Morandi, L. & Fabbri, L. Small airway dysfunction: not so silent after all? *J Clean Prod* **8**, 1062–1063 (2020).
104. Van Der Wiel, E., Ten Hacken, N. H. T., Postma, D. S. & Van Den Berge, M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* **131**, 646–657 (2013).
105. 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).

106. Leach, C. L. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med* **92 Suppl A**, 3–8 (1998).
107. Leach, C. L., Davidson, P. J., Hasselquist, B. E. & Boudreau, R. J. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone : a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* **122**, 510–516 (2002).
108. 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).

10. RINGRAZIAMENTI

Giunta a conclusione di questo iter di studi, desidero esprimere la mia più profonda gratitudine nei confronti di coloro che mi hanno accompagnata fin qui.

Primo fra tutti, intendo ringraziare sentitamente il Professor Diego Bagnasco, monumentale esempio di quell'umiltà e quell'umanità proprie solo dei grandi maestri, per essersi assunto l'onere di guidarmi nell'ultima, importantissima fase del mio percorso universitario. A lui devo la mia riconoscenza per avermi accolta nel suo ambulatorio con grande gentilezza e disponibilità, permettendomi di avvicinarmi ancora di più a una disciplina meravigliosa, che giorno dopo giorno ho imparato ad amare.

Un altro sincero ringraziamento va al Dottor Marcello Cottini, per l'attenzione dedicatami, nonché per i preziosi consigli e per l'aiuto che con generosità mi ha offerto in questi mesi.

Vorrei dunque ringraziare la Dottoressa Benedetta Bondi, una guida attenta, disponibile e sollecita che, con grande dedizione, mi ha accompagnata nella stesura della tesi. In lei ho trovato una correlatrice eccezionale, ma anche una figura amica, sempre pronta ad ascoltarmi e aiutarmi, a cui va il mio più sincero augurio per un brillante futuro.

Un grazie va poi alla mia famiglia, alle amicizie di sempre, e a quelle ricevute in dono quasi alla fine, in prossimità del traguardo. In particolare, vorrei esprimere la mia riconoscenza ad Agaliya, anima unica e bellissima, mia amica, mia complice, mia sorella non di sangue ma per scelta, senza la quale non sarei arrivata qui.

Infine, il ringraziamento più speciale intendo rivolgerlo alle due persone più importanti della mia vita, Angelina e Vincenzo. Lo devo a mia madre, per avermi trasmesso quel senso di possibilità che è incomprendibile ai più; lo devo a mio padre, per tutte le volte in cui mi ha presa per mano e mi ha aiutata a rialzarmi; lo devo a entrambi, per avermi mostrato il valore del sacrificio in funzione dell'amore più incondizionato.

Qualunque cosa io faccia, non è che un modo per gridare al mondo il vostro nome, ché non ci sono titoli né traguardi che possano reggere il confronto: l'onore più grande per me sarà sempre e comunque quello di essere vostra figlia.

