

Consensus internazionale sull'asma in età pediatrica (ICON)

Allergy 2012;67(8):976-997

N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.-H. Carlsen, A. Custovic, J. Gern, R. Lemanske, P. Le Souef, M. Mäkelä, G. Roberts, G. Wong, H. Zar, C.A. Akdis, L.B. Bacharier, E. Baraldi, H.P. van Bever, J. de Blic, A. Boner, W. Burks, T.B. Casale, J.A. Castro-Rodriguez, Y.Z. Chen, Y.M. El-Gamal, M.L. Everard, T. Frischer, M. Geller, J. Gereda, D.Y. Goh, T.W. Guilbert, G. Hedlin, P.W. Heymann, S.J. Hong, E.M. Hossny, J.L. Huang, D.J. Jackson, J.C. de Jongste, O. Kalayci, N. Ait-Khaled, S. Kling, P. Kuna, S. Lau, D.K. Ledford, S.I. Lee, A.H. Liu, R.F. Lockey, K. Lødrup-Carlsen, J. Lötvall, A. Morikawa, A. Nieto, H. Paramesh, R. Pawankar, P. Pohunek, J. Pongratic, D. Price, C. Robertson, N. Rosario, L.J. Rossenwasser, P.D. Sly, R. Stein, S. Stick, S. Szeffler, L.M. Taussig, E. Valovirta, P. Vichyanond, D. Wallace, E. Weinberg, G. Wennergren, J. Wildhaber, R.S. Zeiger

Translators:

Mariangela Bosoni, MD
Pediatric Unit, G.Fornaroli Hospital, Magenta, Milan, Italy

Marco Caminati, MD
Allergy Unit, Verona University Hospital, Italy
Referral Center for prevention, diagnosis and treatment of allergic diseases GA2LEN Collaboration Center

Arianna Dondi, MD
Pediatric Unit, B.Ramazzini Hospital, Carpi, Modena, Italy

Davide Firinu, MD
Department of Internal Medicine, Allergy and Clinical Immunology, University of Cagliari, Italy

Laura Losappio, MD, PhD
Allergy Unit, Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan, Italy

Validation:

Roberto Bernardini, MD
Pediatric Unit, San Giuseppe Hospital, Empoli, Florence, Italy
President of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology

Prefazione

L'asma è la patologia cronica delle basse vie respiratorie più diffusa nel mondo in età pediatrica. Nei bambini l'asma spesso presenta problematiche peculiari a causa del sistema immunitario e respiratorio ancora in via di sviluppo, dell'evoluzione naturale della malattia e della mancanza di chiari sintomi con la conseguente difficoltà a determinarne la diagnosi e un efficace trattamento. Sono disponibili linee guida e documenti validati per la diagnosi e il trattamento dell'asma in età pediatrica; tuttavia, l'attuazione di queste raccomandazioni è ancora problematica. **L'International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology (iCAAL)**, costituita nel 2012 da **EAACI, AAAAI, ACAAI e WAO**, ha redatto il documento **International Consensus on (ICON) Pediatric Asthma**, i cui obiettivi sono:

- evidenziare i messaggi chiave comuni alle numerose linee guida esistenti;
- analizzare in maniera critica le differenze così da definire un riferimento sintetico.

Definizione di asma

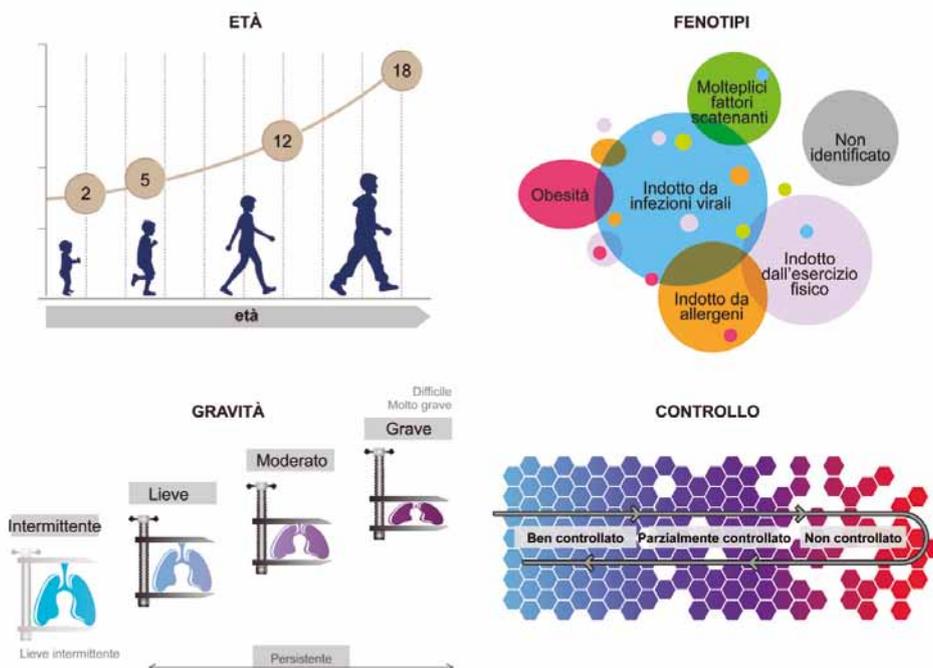
L'asma è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da livelli variabili di ostruzione delle vie aeree e iperreattività bronchiale. Clinicamente si manifesta con episodi ricorrenti di dispnea, tosse, affanno e senso di costrizione toracica.

Classificazioni

La classificazione dell'asma è utile per la gestione della patologia:

Età: esistono delle differenze a seconda dell'età (infanzia, età prescolare, età scolare e adolescenza) nella patogenesi e nella presentazione clinica dell'asma che si riflettono sulla gestione.

Fenotipi: differenti meccanismi patofisiologici (endofenotipi) possono essere responsabili di fenotipi asmatici diversi. Tuttavia, c'è una frequente sovrapposizione e possono esserci dei cambiamenti nel tempo. I fenotipi dovrebbero essere tenuti in considerazione nella gestione dei bambini con asma a causa delle differenti risposte alle varie modalità di trattamento.

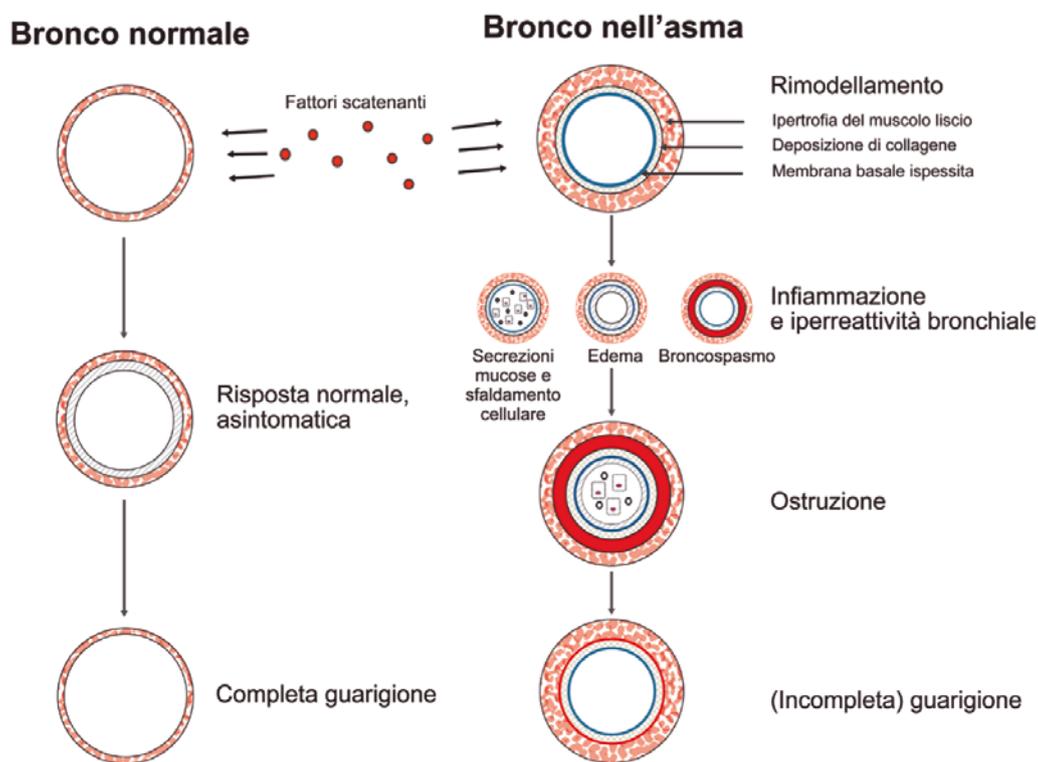


Grado di severità: l'asma può essere da lieve a persistente; nella fase di valutazione iniziale del paziente è utile che il medico segua un approccio terapeutico a gradini. Le riacutizzazioni asmatiche possono essere letali.

Controllo: il controllo dei sintomi asmatici e di eventuali riacutizzazioni future costituiscono l'obiettivo clinico per una gestione ottimale dell'asma.

Fisiopatologia

L'asma è una sindrome infiammatoria cronica. Nei bambini, come negli adulti, sono presenti modificazioni patologiche a livello delle vie aeree (rimodellamento). Gli allergeni, i virus e fattori irritanti possono scatenare un restringimento delle vie respiratorie con edema, infiltrazione cellulare, ipersecrezione delle mucose, contrazione muscolare, desquamazione epiteliale. Questi cambiamenti sono reversibili, tuttavia, con l'avanzamento della malattia, il restringimento delle vie aeree può peggiorare e diventare irreversibile.



Storia naturale

Molti bambini con *wheezing* (respiro sibilante) in età precoce superano la malattia con l'età. Tuttavia, i bambini con *wheezing* ricorrente hanno un rischio maggiore di sviluppare asma persistente e i bambini atopici hanno maggiori probabilità di continuare a manifestare *wheezing* e sviluppare asma persistente. Inoltre, un peggioramento della funzionalità polmonare entro i sei anni di età, in particolare nei bambini in cui i sintomi di asma esordiscono nei primi tre anni di vita, la gravità/frequenza dei sintomi di asma durante i primi anni di vita e l'atopia sono fortemente legati alla prognosi. L'*Asthma Predictive Index* è un indice predittivo che può essere un utile strumento per formulare una prognosi.

Diagnosi

Per diagnosticare l'asma, occorre confermare la presenza di sintomi ricorrenti di ostruzione reversibile delle vie aeree ed escludere altre condizioni.

I. Storia clinica

Sintomi: tosse, respiro sibilante, difficoltà respiratoria, senso di costrizione toracica.

Pattern: episodi ricorrenti (≥ 3) o sintomi persistenti innescati da irritanti (aria fredda, fumo passivo), allergeni (animali, pollini, ecc.), infezioni respiratorie, esercizio fisico, pianto o risata. Questi sintomi si verificano per lo più durante la notte o la mattina presto.

Anamnesi: storia personale di atopia (ad esempio eczema, rinite allergica, allergie alimentari) e storia familiare di asma.

II. Esame obiettivo

Utile durante i periodi sintomatici per confermare l'effettiva presenza di respiro sibilante. Segni di altre malattie atopiche possono essere di supporto.

III. Valutazione della funzione polmonare

Importante sia per la diagnosi che per il monitoraggio. Tuttavia, la normalità dei test di funzionalità polmonare non esclude la diagnosi di asma nei bambini.

- **Spirometria:** consigliata per bambini in grado di eseguirla in modo corretto (dai 5-7 anni di età). Gli attuali limiti di normalità sono estrapolati dagli adulti (FEV1: 80% del predetto, reversibile dopo broncodilatazione entro il 12%, 200 ml, o 10% del teorico).
- **Misurazione del Picco di Flusso Espiratorio (PEF):** il range di normalità per il PEF è ampio, rendendolo più adatto per il monitoraggio che per la diagnosi. La reversibilità e la variabilità possono essere più utili.
- Prove di funzionalità respiratoria che richiedono una minore collaborazione, come ad esempio l'**oscillografia** o la **misurazione delle resistenze specifiche delle vie aeree**, possono essere utilizzate nei bambini sotto i 5 anni; tuttavia, queste metodiche possono non essere disponibili.

IV. Valutazione dell'atopia

L'individuazione di specifiche sensibilizzazioni allergiche può supportare la diagnosi di asma, può aiutare a identificare fattori scatenanti che è possibile evitare e ha valore prognostico per la persistenza della malattia. Possono essere utilizzati test *in vivo* (test cutanei) e *in vitro* (IgE specifiche).

V. Valutazione dell'iperreattività bronchiale

La valutazione dell'iperreattività bronchiale ha un ruolo di supporto nella diagnosi di asma.

- Test di provocazione con metacolina, istamina, mannitolo, soluzione salina ipertonica e aria fredda sono utilizzati negli adulti per confermare la diagnosi di asma. Nei bambini, queste metodiche sono generalmente gravate da forti limitazioni a causa di problemi tecnici e di standardizzazione, tra cui la difficoltà nelle misure di funzionalità polmonare. L'iperreattività bronchiale può essere inoltre utilizzata per la prognosi.
- Anche l'esercizio fisico può essere utilizzato per valutare l'iperreattività bronchiale, ma a questo scopo è difficile determinare standard validi per bambini di età diverse.

V. Valutazione dell'infiammazione delle vie aeree

- La misurazione dell'Ossido Nitrico esalato (FENO) è utile per rilevare l'infiammazione eosinofila delle vie aeree, per confermare la diagnosi di asma, per determinare la probabilità di risposta ai corticosteroidi e per il monitoraggio e la dimostrazione di non aderenza al trattamento. Tuttavia, questo test può non essere universalmente disponibile e facile da interpretare correttamente.
- La ricerca di eosinofili nell'espettorato non è attualmente raccomandata per diagnosticare o monitorare l'asma infantile.

VII. Diagnosi differenziale

Sintomi simil-asmatici possono verificarsi in una varietà di patologie, anche di rara osservazione. La diagnosi differenziale deve essere sempre considerata, in particolare in casi atipici o non responsivi.

Malattie infettive e immunologiche
Aspergillosi broncopolmonare allergica
Anafilassi
Bronchiolite
Infezioni respiratorie ricorrenti
Rinite
Sinusite
Sarcoidosi
Tubercolosi

Patologie dei bronchi
Bronchiectasie
Displasia broncopolmonare
Fibrosi cistica
Discinesia ciliare primitiva

Ostruzione meccanica
Malformazioni congenite
Linfoadenopatie, tumori
Inalazione di corpo estraneo
Laringomalacia, tracheomalacia
Anelli o malformazioni vascolari
Disfunzione delle corde vocali

Altri apparati
Cardiopatie congenite
Malattia da reflusso gastroesofageo
Malattie neuromuscolari (che portano a inalazione)
Tosse psicogena

VIII. Considerazioni speciali

- **Diagnosi di asma nella prima infanzia:** La diagnosi di asma nei bambini più piccoli di 2-3 anni è difficile a causa della mancanza di misurazioni oggettive, di risposte non ottimali alla terapia e a una storia naturale variabile, che rendono la diagnosi formulata in quest'età, nella migliore delle ipotesi, provvisoria.
- **Tentativo terapeutico:** In caso di incertezza nella diagnosi, in particolare in bambini in età prescolare, è suggerito un breve periodo di prova (ad es. 1-3 mesi) con trattamento basato su corticosteroidi per via inalatoria. Un notevole miglioramento durante la terapia e un deterioramento quando essa viene interrotta è di supporto alla diagnosi di asma, anche se una risposta negativa non preclude questa diagnosi.
- Anche se la variabilità dell'asma infantile è generalmente riconosciuta, c'è ancora carenza di dati e di accordo sui criteri diagnostici per particolari fenotipi, con l'eccezione dell'asma/broncocostrizione indotti da esercizio fisico.

Principi di trattamento



La gestione dell'asma include tutti gli elementi necessari al raggiungimento del controllo: 1) **educazione** del paziente e dei genitori; 2) identificazione ed evitamento dei **fattori scatenanti**; 3) uso di **farmaci** appropriati, con un piano ben formulato (inclusa l'immunoterapia specifica in casi selezionati) e 4) **monitoraggio** regolare. Anche i costi dovrebbero essere tenuti in considerazione.

Controllo

L'obiettivo del trattamento dell'asma è di raggiungere il controllo utilizzando il minor numero di farmaci. Si tratta di un processo a lungo termine.

Ambito	Componenti	Livello di controllo			
		Completo	Buono	Parziale	Nessuno
Peggioramento	Sintomi - di giorno	Nessuno	≤ 2 volte/ settimana	> 2 volte/ settimana	Continui
	Sintomi - risvegli notturni	Nessuno	≤ 1 volta/mese	> 1 volta/mese	Settimanali
	Necessità di farmaci al bisogno	Nessuna	≤ 2 volte/ settimana	> 2 volte/ settimana	Quotidiana
	Limitazione delle attività	Nessuna	Nessuna	Parziale	Estrema
	Funzionalità polmonare - FEV1, PEF	> 80%	≥ 80%	60-80%	< 60%
Rischio	Riesacerbazioni (per anno)	0	1	2	> 2
	Effetti collaterali dei farmaci	Nessuna		Variabili	

Educazione

- L'educazione è un elemento chiave nella gestione dell'asma ed è un processo continuo e progressivo da ripetere in occasione di ogni visita. Include le informazioni essenziali riguardo la natura cronica della patologia, il bisogno di terapia a lungo termine, i diversi tipi di farmaci e le modalità di utilizzo dei dispositivi.
- Viene raccomandato l'utilizzo di un **piano di trattamento scritto personalizzato**, che includa i farmaci di uso quotidiano e le istruzioni specifiche per l'identificazione e il trattamento precoce delle riesacerbazioni o dei periodi di controllo non ottimale.
- Programmi educazionali scolastici possono migliorare la comprensione e l'accettazione in un ampio numero di bambini asmatici. In occasione di ricoveri ospedalieri potrebbero venire organizzati corsi educativi mirati per i pazienti e le loro famiglie. Anche programmi educazionali tramite computer, audiovisivi e internet possono essere utili, soprattutto per gli adolescenti.

Evitamento dei fattori scatenanti

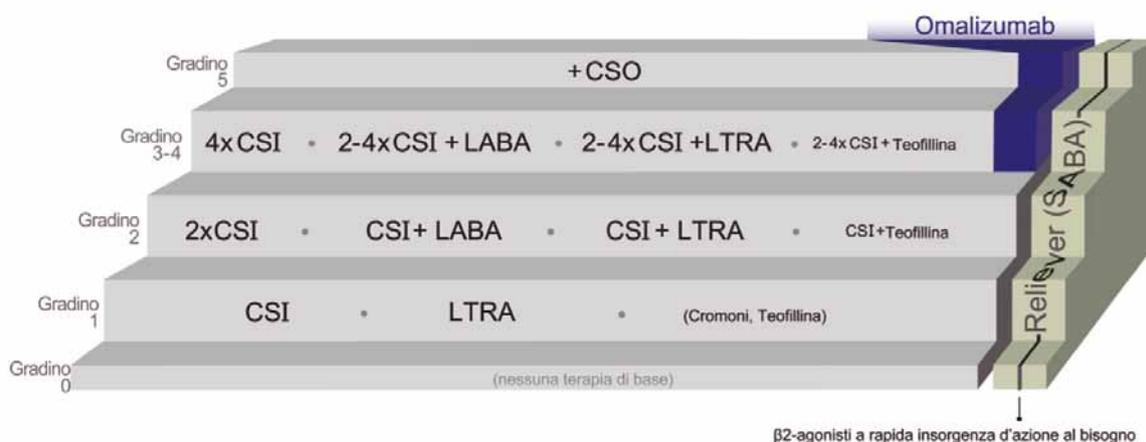
L'identificazione e l'evitamento di fattori scatenanti aspecifici (es. fumo di tabacco) o specifici (allergeni) può essere di beneficio.

- Prima di ogni intervento ambientale specifico è necessaria l'esecuzione di test allergici.
- Interventi singoli hanno efficacia limitata.
- Un approccio intensivo, su più fronti, può essere efficace per gli allergeni indoor come gli acari della polvere.
- Gli irritanti sono importanti fattori scatenanti, soprattutto nei paesi in via di sviluppo:
 - dovrebbero essere intraprese misure energiche per evitare l'esposizione al fumo di tabacco;
 - dovrebbe essere tentato l'evitamento di altri inquinanti indoor e outdoor.

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica è la pietra miliare del trattamento; è a lungo termine e dovrebbe essere distinta dal trattamento dell'attacco acuto.

- Le decisioni sul trattamento si basano sul livello di controllo della malattia.
- Per la valutazione iniziale si può anche utilizzare la severità.
- È stato proposto un **approccio a gradini**:
 - si dovrebbe considerare di salire di un gradino se non si raggiunge il controllo dopo 1-3 mesi, dopo avere verificato la modalità di utilizzo dei dispositivi, la compliance, l'evitamento di fattori scatenanti, il trattamento di rinite concomitante ed eventualmente la diagnosi;
 - si dovrebbe considerare di scendere di un gradino (in base all'opinione di un esperto) quando il controllo è stato raggiunto e mantenuto per almeno 3 mesi.
- È importante considerare l'**età**. Nella prima infanzia l'evidenza per un trattamento a lungo termine è scarsa e la risposta è rara e spesso non ottimale. Negli adolescenti, si riscontra spesso una scarsa compliance al trattamento che influenza la gestione dell'asma.



Un modo rapido per memorizzare l'approccio a gradini è che il numero di ogni gradino suggerisce il numero di farmaci o il livello di corticosteroidi inalatori (CSI) da utilizzare.

Gradino 0: non è necessario alcun farmaco a lungo termine.

Gradino 1: utilizzare un farmaco a lungo termine.

- Si possono utilizzare un CSI a basse dosi, come prima opzione, oppure un antagonista dei recettori dei leucotrieni (LTRA). L'impiego dei cromoni e della teofillina, inclusi nei testi meno recenti, non viene più supportato dagli esperti e dalla letteratura.

Gradino 2: utilizzare due farmaci o raddoppiare la dose (media) di CSI.

Gradini 3-4: massimizzare il trattamento convenzionale (dose elevata di CSI, da soli o in combinazione con altri farmaci).

- Questo passaggio può includere due gradini distinti: nel primo, i beta2agonisti a lunga durata d'azione (LABA) o gli LTRA vengono aggiunti ai CSI a dosaggio medio; nel secondo si aumenta il dosaggio dei CSI. Si può prendere in considerazione anche l'omalizumab.

Gradino 5: si aggiungono in ultima istanza i corticosteroidi orali.

I farmaci ad ogni gradino non sono identici, sia in efficacia che in sicurezza, ed esistono delle scelte preferibili

soprattutto per diversi gruppi di età e/o fenotipi. Tuttavia, c'è una variabilità considerevole nelle risposte individuali ad ogni farmaco, il che suggerisce l'esigenza di flessibilità nella scelta e l'opzione di tentare una diversa strategia se la prima non è efficace.

Dose equivalente di corticosteroidi inalatori.

Farmaco	Bassa dose µg/die
Beclometasone dipropionato HFA	100
Budesonide	100
Budesonide (nebulizzata)	250
Ciclesonide	80
Flunisolide	500
Flunisolide HFA	160
Fluticasone propionato HFA	100
Mometasone furoato	100
Triamcinolone acetonide	400

Corticosteroidi inalatori a basso dosaggio. La dose media si ottiene raddoppiando (x2); la dose elevata quadruplicando (x4) ad eccezione della flunisolide e del triamcinolone per i quali si triplica il dosaggio.

Dispositivi di erogazione

0-5 anni: bombolette spray pressurizzate (pMDI) con distanziatore e maschera (o boccaglio appena il bambino è in grado di utilizzarlo).

> 5 anni: scelta tra pMDI come sopra, inalatore di polvere secca (DPI) (con risciacquo o gargarismi dopo l'inalazione di CSI), pMDI azionato col respiro (in base alle capacità di utilizzo e alla preferenza).

Nebulizzatore: può essere utilizzato come seconda scelta a qualsiasi età.

Immunoterapia allergene-specifica (ITS)

L'ITS dovrebbe essere presa in considerazione nel caso di bambini i cui sintomi siano chiaramente riconducibili a uno specifico allergene.

- **L'immunoterapia sottocutanea (SCIT)** è efficace nel trattamento dell'asma allergico, quando si somministrano estratti allergenici standardizzati di acari della polvere, derivati epiteliali animali, pollini di piante erbacee e arboree. Nella pratica clinica, la SCIT viene generalmente somministrata per 3-5 anni.
 - La SCIT andrebbe somministrata solo da medici con esperienza nel suo utilizzo e adeguatamente preparati a identificare e trattare eventuali reazioni anafilattiche.
 - La SCIT non è indicata nel caso di asma grave, per il potenziale rischio di reazioni gravi.
- **L'immunoterapia sublinguale (SLIT)** è indolore, adatta ai bambini e garantisce un eccellente profilo di sicurezza. La maggior parte delle attuali linee guida ribadiscono la necessità di ulteriori evidenze di efficacia prima di raccomandarne l'uso; comunque la sua efficacia è stata confermata in recenti meta-analisi.

Monitoraggio

- Una volta che la diagnosi sia stata confermata e il trattamento iniziato, un monitoraggio continuo è essenziale.
- L'intervallo suggerito è di 3 mesi, da valutare in base alla gravità e al decorso della malattia; un monitoraggio più frequente è indicato dopo una riesacerbazione o in caso di diminuzione o cessazione della terapia di base.

- I parametri da monitorare sono: controllo, funzionalità respiratoria (spirometria, PEF), aderenza al trattamento, tecnica di inalazione.
 - Altri parametri possono essere la qualità della vita e le reazioni avverse, e in particolare la velocità di crescita.
 - Può anche essere utile il monitoraggio dell'infiammazione bronchiale attraverso la misura del FENO.
- Il controllo è definito sulla base del maggior grado di disabilità o di rischio. Sono disponibili questionari convalidati per determinare il livello di controllo dell'asma nei bambini (ACT, TRACK e altri).

Riesacerbazioni dell'asma

Una riesacerbazione dell'asma è definita come un episodio, acuto o subacuto, caratterizzato da progressivo aumento dei sintomi dell'asma, associato a ostruzione delle vie aeree.

Il trattamento delle riesacerbazioni asmatiche è rimasto invariato negli ultimi anni. Consiste in broncodilatazione, ossigeno-terapia e corticosteroidi per via sistemica.

- **Broncodilatazione:** salbutamolo per via inalatoria, 2-10 inalazioni, o 2,5-5 mg nebulizzati ogni 20 minuti per la prima ora e successivamente in base alla risposta. Può essere aggiunto ipratropio, 2-8 inalazioni o 0,25-0,5 mg nebulizzati. Se non si osservano miglioramenti, il bambino dovrebbe essere inviato in ospedale.
- **Supplementazione di ossigeno:** con l'obiettivo di raggiungere una $SO_2 > 95\%$.
- **Corticosteroidi per via sistemica:** prednisolone per via orale 1-2 mg/kg/24h (fino a un massimo di 20 mg nei bambini con meno di 2 anni, e un massimo di 60 mg nei bambini con più di 2 anni), solitamente per 3-5 giorni.
 - Alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria possono essere efficaci sia durante le riesacerbazioni, sia per prevenire la loro comparsa dopo un comune raffreddore; comunque, non è generalmente raccomandato di sostituirli ai corticosteroidi per via sistemica. C'è inoltre evidenza di un modesto effetto preventivo del montelukast, anche se non è ancora raccomandato.
- **In ospedale o in terapia intensiva**, se necessario, considerare: beta2agonisti endovena, aminofillina endovena, solfato di magnesio endovena, elio-ossigeno terapia.

Valutazione della severità dell'esacerbazione.

	Lieve	Moderata	Severa		Molto severa
Sibilo	Variabile	Moderato o forte	Forte, udibile in inspirio ed espirio		Spesso non udibile
Respiro corto	Camminando	A riposo		A riposo/seduto	
Eloquio	Frase compiute	Frase	Parole		Impossibile
Utilizzo muscoli accessori	No	Comune	Marcato		Paradosso
Livello di coscienza	Non alterata	Non alterata			
Frequenza respiratoria	Leggermente aumentata	Aumentata	Molto aumentata		Non valutabile
Frequenza cardiaca	< 100	< 140 (in relazione all'età)	> 140		Bradycardia
PEF (% del predetto o del miglior valore personale)	> 60-70	40-70	40		< 25
Saturazione O2 (% in aria)	> 94-95	90-95		< 90	
PCO2 (mmHg)	< 42	< 42		≥ 42	