

Fattori causali o favorevoli la gravità dell'asma e trattamento utilizzato in pazienti che afferiscono a strutture specializzate per la cura dell'asma*

Aimee Liou, MD; Jessica R. Grubb, MD; Kenneth B. Schechtman, PhD;
Daniel L. Hamilos, MD

Obiettivi dello studio: (1) Stabilire la prevalenza di fattori specifici considerati favorevoli o causali dell'asma bronchiale in una popolazione di pazienti visitati presso una clinica specializzata per la cura dell'asma, e determinare se qualcuno di questi fattori può essere associato a un grado più grave di malattia; e (2) valutare l'utilizzo di steroidi inalatori secondo la gravità dell'asma in questa popolazione e quindi confrontarla con le linee guida del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI).

Disegno dello studio: Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva dei nuovi pazienti visitati presso una clinica specializzata per il trattamento dell'asma bronchiale durante un periodo di 2,5 anni registrando la prevalenza di 14 fattori causali o favorevoli la gravità dell'asma e l'intensità del trattamento con steroidi inalatori in ogni paziente. Per determinare se certi fattori erano associati con forme di asma più gravi abbiamo diviso i pazienti in due gruppi, asma lieve e moderato/grave e li abbiamo comparati tramite test χ^2 e regressione logica.

Misurazioni e risultati: La media del numero di fattori registrati fu di $2,9 \pm 1,8$ (\pm DS) nel gruppo asma lieve e di $3,5 \pm 1,6$ nel gruppo asma moderato/grave. Questa differenza era statisticamente significativa ($p = 0,014$). L'età, il sesso maschile, la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e la sinusite cronica sono state indipendentemente associate a forme di asma bronchiale più grave. L'uso subottimale di corticosteroidi inalatori era più comune tra i pazienti con asma lieve persistente, tuttavia l'uso subottimale di corticosteroidi inalatori era egualmente comune tra i pazienti con asma lieve e con asma moderato/grave. Non è stata trovata nessuna relazione tra la sensibilizzazione ad allergeni combinata con la relativa esposizione a gatti, cani, polvere di casa, muffe e asma più grave.

Conclusioni: Questo studio conferma studi precedenti che mostravano come il GERD e la sinusite cronica fossero comorbidità associate ad asma bronchiale e anche ad una maggiore gravità dell'asma. Questo studio dimostra, inoltre, come le dosi di corticosteroidi inalatori assunte per la terapia dell'asma bronchiale sono inferiori nella maggior parte dei pazienti a quelle dettate dalle linee guida del NHLBI, indipendentemente dalla gravità dell'asma.

(*CHEST Edizione Italiana 2004; 1:18-25*)

Parole chiave: asma; steroidi inalatori; uso di farmaci; gravità

Abbreviazioni: ASA/FANS = aspirina e farmaci anti-infiammatori non steroidei; GERD = reflusso gastro-esofageo; NHLBI = National Heart Lung and Blood Institute; OR = odds ratio; PFT = test di funzionalità respiratoria; VCD = disfunzione delle corde vocali

L'incidenza dell'asma è cresciuta in maniera allarmante negli ultimi decenni.¹ Parallelamente è cresciuto il numero di pazienti che richiedono cure specialistiche. L'impatto economico dell'asma bron-

chiale sul servizio sanitario continua ad aumentare e questo rende ancora più pressante l'identificazione dei fattori che possono influire sulla gravità dell'asma. L'obiettivo principale del nostro studio è stato quello

*Dal Department of Pediatrics (Dr. Liou), Department of Internal Medicine (Dr. Grubb), Division of Biostatistics (Dr. Schechtman), and Division of Allergy & Immunology (Dr. Hamilos), Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.

Manoscritto ricevuto il 5 dicembre 2002; revisione accettata il 2 giugno 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Daniel L. Hamilos, MD, Division of Allergy and Immunology, Box 8122, Washington University School of Medicine, 660 South Euclid Ave, St. Louis MO 63110; e-mail: dhamilos@im.wustl.edu

(*CHEST 2003; 124:1781-1788*)

di caratterizzare in una popolazione di pazienti asmatici, la presenza di fattori specifici riconosciuti come favorenti o causanti l'asma bronchiale, ipotizzando così che certi fattori o un numero maggiore di fattori contemporaneamente presenti potessero essere associati ad uno stadio di malattia più grave.

Come secondo obiettivo, abbiamo voluto caratterizzare i tipi di medicinali assunti dai nostri pazienti e quindi determinare se le dosi di corticosteroidi inalatori utilizzati sono in linea con le raccomandazioni del National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). La nostra ipotesi prevedeva che un trattamento subottimale, e in particolare un utilizzo subottimale di corticosteroidi inalatori, potesse essere un altro fattore associato a forme più gravi di asma bronchiale.

MATERIALI E METODI

Selezione dei pazienti

La popolazione studiata comprendeva tutti i nuovi pazienti adulti visitati in un centro di riferimento regionale universitario, The Asthma Center, tra il 1 Gennaio 1997 e il 18 Giugno 1999. Ad ogni paziente venne diagnosticato e quindi stadato l'asma bronchiale secondo le linee guida della American Thoracic Society, che richiedevano la dimostrazione di un'ostruzione reversibile con una riduzione maggiore del 15% del FEV₁ rispetto al predetto così come la presenza di un aumento superiore al 15% del FEV₁ dopo inalazione di broncodilatatore β_2 -agonista o altro trattamento come i corticosteroidi.

Il periodo di studio è stato scelto appositamente in modo da coincidere con la pubblicazione delle nuove linee guida del NHLBI del 1997.² I pazienti venivano esclusi se minori di 18 anni d'età o se erano affetti da una delle seguenti comorbidità: scompenso cardiaco congestizio, altre malattie polmonari (come ad esempio BPCO, fibrosi cistica e interstiziopatia polmonare), o con altre condizioni mediche, come anemia grave o tumore, condizioni che avrebbero reso critica la stadiazione dell'asma.

Raccolta dei dati

Lo studio è stato approvato dal comitato etico del nostro Istituto. Sono state riviste le cartelle di quattro medici universitari. Le informazioni sono state estratte da un questionario compilato da ogni nuovo paziente. Il questionario conteneva informazioni riguardo alle abitudini personali (ad es. fumo di sigaretta ed esposizione al fumo), esposizione occupazionale, esposizione ad allergeni domestici o a irritanti, sintomi di reflusso gastro-esofageo (GERD), sinusite cronica, rinite e intolleranza all'aspirina. Ove disponibile sono stati inoltre utilizzati: precedenti cartelle mediche, risultati di test di funzionalità respiratoria (PFT), risultati di prove allergometriche cutanee, radiografie cranio-facciali, valutazioni psicosociali e referti di rinolaringoscopia. La diagnosi iniziale formulata alla prima valutazione è stata utilizzata per confermare e meglio chiarire la storia clinica e i dati di laboratorio.

Gravità dell'asma

I pazienti sono stati classificati come affetti da asma lieve intermittente, lieve persistente, moderato persistente o grave persistente secondo i criteri del NHLBI.² Se il grado di gravità basato sui sintomi corrispondeva a un livello di gravità maggiore rispetto a quello indicato dai PFT, il paziente veniva inquadrato nello stadio di gravità maggiore.

Fattori demografici e favorenti

Sono stati registrati l'età, il sesso e la razza di ogni paziente. Le cartelle dei pazienti sono state riviste per la presenza o l'assenza di 14 fattori ritenuti causanti o favorenti l'asma bronchiale. La diagnosi di rinite era basata sui sintomi di congestione nasale, prurito e rinorea sia su base stagionale che perenne. La rinite allergica era definita tale sulla base di sintomi di rinite associati alla sensibilizzazione ad allergeni dimostrata sulla base di test cutanei positivi. La rinite non allergica era definita come una forma di rinite priva di una caratteristica stagionalità e in assenza di sensibilizzazione ad allergeni dimostrata sulla base di test allergologici cutanei negativi. La sinusite cronica era definita dalla presenza di due o più sintomi maggiori (dolore facciale, pressione o mal di testa; ostruzione nasale; rinorea purulenta; iposmia o anosmia) o da un sintomo maggiore associato a due dei sintomi minori (febbre, alitosi, dolore dentale, tosse) presenti per più di due settimane.³ La poliposi nasale veniva basata sulla presenza di polipi nasali in quel momento presenti o precedenti. La diagnosi di disfunzione delle corde vocali (VCD) veniva basata su un forte sospetto clinico, compresi risultati di PFT precedenti o attuali (dimostranti l'interruzione della curva del flusso inspiratorio). In molti casi la diagnosi veniva poi confermata dalla chiusura paradossale delle corde vocali all'esame rinolaringoscopico.⁴ Un paziente veniva considerato affetto da GERD se riportava sintomi cronici di bruciore addominale o rigurgito o se riferiva l'uso di farmaci inibitori della pompa protonica per questi sintomi. Nella maggior parte dei casi, test di conferma, come la gastroesofagoscopia o la pHmetria esofagea si rendevano superflui. L'intolleranza all'aspirina o ad altri farmaci antinfiammatori nonsteroidici (ASA/FANS) veniva definita clinicamente quando l'assunzione di questi farmaci peggiorava i sintomi di asma bronchiale. La storia occupazionale è stata rivista per la ricerca di esposizione ad allergeni o ad altri irritanti, come fumo di sigaretta, fumi di natura chimica e particolato. L'esposizione occupazionale veniva considerata positiva quando lo specialista universitario la riconosceva come causa favorente.

Storia di esposizione al fumo di sigaretta, esposizione a fumo di sigaretta passivo e esposizione a fumi di combustione: È stato registrato il numero di anni e la quantità di sigarette fumate così come lo status di fumatore. La storia di ogni paziente è stata inoltre rivista per l'esposizione a fumo passivo in ambienti chiusi o per l'esposizione a fumo di combustione di legna in ambienti confinati con frequenza maggiore di una volta la settimana.

Esposizione ad allergeni ambientali e sensibilizzazione ad allergeni: È stata registrata l'esposizione in ambienti confinati a gatti o cani.⁵ È stato registrato inoltre l'utilizzo di misure per il controllo della polvere domestica (utilizzo di coprimaterassi, copricuscini). I pazienti che riferivano uno sgradevole odore di chiuso in casa, una crescita visibile di muffa sui muri o problemi di infiltrazioni d'acqua vennero considerati esposti a muffe. La sensibilizzazione ad allergeni ambientali è stata determinata rivedendo i risultati di test allergologici cutanei che erano disponibili per 123 pazienti. In pochi casi, i test allergologici cutanei disponibili provenivano da precedenti visite mediche. I risultati dei test allergologici cutanei erano non disponibili per 26 pazienti. Quest'ultimi pazienti non vennero considerati per l'analisi dei fattori di esposizione ambientale.

Fattori psicosociali: La storia e il questionario di ogni paziente sono stati rivisti alla ricerca di fattori psicosociali (ad es. ansia) associabili alla gravità dell'asma. Uno specialista in valutazioni psicosociali ha contribuito alla valutazione di questi pazienti.

Altri fattori contributivi: Il questionario è stato inoltre analizzato per la ricerca di sensibilità ad alimenti o ad additivi alimentari (ad es. metabisolfito), aspergillosi broncopolmonare allergica, sensibilizzazione al latte, uso di beta-bloccanti o storia di asma premenstruale o indotto da gravidanza.

Terapie farmacologiche

La terapia di ogni paziente asmatico è stata rivista per analizzare l'uso di β_2 -agonisti short acting, salmeterolo, ipratropio, corticosteroidi inalatori, cromoni, teofilina o aminofillina, antileucotrieni, salbutamolo o ipratropio aerosolizzato e per altri farmaci (ad es. farmaci citotossici come il metotrexate). È stato analizzato l'uso passato e attuale di corticosteroidi orali. Il dosaggio dei corticosteroidi inalatori è stato confrontato con le dosi raccomandate dal NHLBI per ogni grado di gravità ed è stato definita come terapia subottimale ogni terapia sotto il limite inferiore delle dosi raccomandate per ogni determinato grado di severità dell'asma bronchiale.²

Analisi dei dati

Allo scopo di testare se certi fattori predisponenti fossero associati a forme di asma moderato o grave, i pazienti sono stati prima divisi secondo il grado di asma: lieve intermittente o persistente (gruppo asma lieve) o moderato persistente o grave (gruppo moderato/grave). La prevalenza dei fattori potenzialmente contribuenti allo stato di malattia è stata valutata con un test χ^2 . Il test *t* di student è stato utilizzato per confrontare variabili continue tra i gruppi studiati; valori di $p < 0,05$ vennero considerati statisticamente significativi. Una regressione di tipo logistico "stepwise" è stata utilizzata per determinare il migliore insieme di predittori indipendenti utilizzando tutti i fattori che erano risultati significativi secondo un'analisi univariata dei predittori potenziali nel modello.

RISULTATI

Tra il 1 gennaio 1997 e il 18 giugno 1999 un totale di 176 pazienti è rientrato nei criteri di inclusione per lo studio (visita iniziale e criteri comuni per la diagnosi di asma). Di questi, 27 pazienti sono stati esclusi (17 pazienti presentavano un'altra patologia polmonare oltre l'asma, 3 pazienti avevano una car-

diopatia congestizia e 7 pazienti presentavano altre comorbilità). La popolazione studiata consisteva pertanto di 149 pazienti, di cui 97 (65,1%) erano di sesso femminile, 135 (90,6%) erano di razza bianca, 13 (8,7%) erano Africani ed 1 (0,7%) era asiatico.

Gravità dell'asma

È stata esaminata la distribuzione relativa dei pazienti in ogni categoria di gravità. Dei 149 pazienti esaminati, 26 avevano un'asma lieve intermittente (17%), 37 un'asma lieve persistente (25%), 50 un'asma moderata persistente (34%) e 36 un'asma grave persistente (24%).

Fattori favorenti

Popolazione totale di pazienti: Le percentuali dei 14 fattori favorenti l'asma nei 149 pazienti sono mostrate nella Figura 1. La rinite era presente in 102 pazienti (69,9%); 95 di questi presentava una rinite allergica (65,1% del totale) e 7 una rinite non allergica (4,8% del totale). La sinusite cronica era presente in 63 pazienti (42,3%). I polipi nasali erano presenti in 27 pazienti (18,1%). 11 pazienti (7,4%) erano sensibilizzati ad ASA/FANS.

L'esposizione alle muffe era riferita da 38 pazienti (22,5%). Di questi, 16 risultavano positivi per la sensibilizzazione alle muffe (12,7% sensibilizzati ed esposti). Dei 123 pazienti esaminati, 55 (44,7%) risultavano positivi agli acari della polvere; di questi, 7 (5,7%) riferivano di utilizzare dispositivi domestici anti-acari e 48 no (39,0% sensibilizzati ed esposti). 87 pazienti (58,4%) riferivano esposizione ad ani-

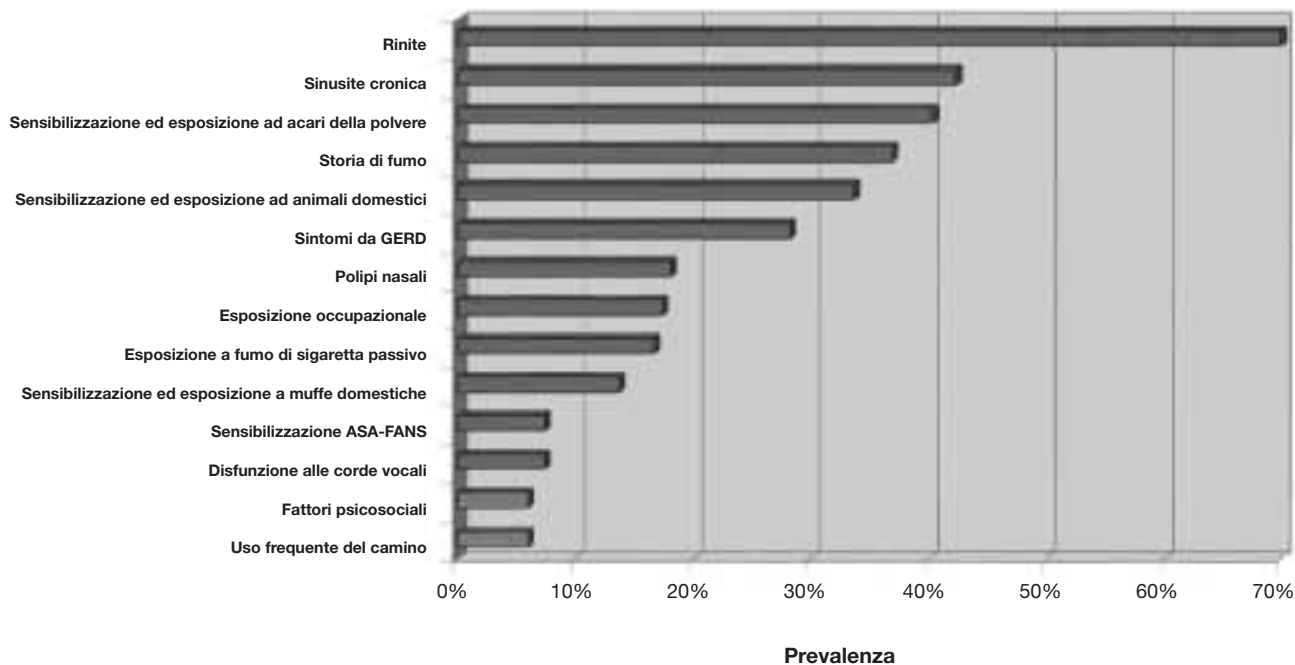


FIGURA 1. Prevalenza dei fattori favorenti nella popolazione totale dei pazienti (n = 149).

mali domestici. Di questi, 41 pazienti possedevano un gatto (27,5%) e 61 un cane (40,9%). 25 dei pazienti che possedevano un gatto risultavano positivi agli allergeni del gatto (20,3% sensibilizzati ed esposti) e 25 dei pazienti che possedevano un cane risultavano positivi agli allergeni del cane (20,3% sensibilizzati ed esposti).

55 pazienti riferivano una storia di fumo di sigaretta (36,9%). 9 pazienti riferivano di fumare ancora. Durante il secondo controllo, l'esposizione al fumo di sigarette era riferito da 24 pazienti (16,7%). L'uso frequente del camino era riferito da 9 pazienti (61%).

I sintomi da GERD erano presenti in 42 pazienti (28,2%). Di questi, 18 (12,1%) erano in trattamento con inibitori della pompa protonica e 24 non eseguivano terapia (16,1%). La disfunzione delle corde vocali era stata identificata in 11 pazienti (7,4%). 9 pazienti (6,0%) presentavano fattori psicosociali reputati essere responsabili dell'asma. 3 pazienti (2,0%) avevano un'asma che risultava essere influenzata dalla gravidanza e 3 pazienti presentavano un'asma influenzata dal ciclo mestruale. 2 pazienti manifestavano allergia ai metabisolfiti (1,3%) e l'ipersensibilità al latte, aspergillosi allergica broncopolmonare e uso di beta-bloccanti erano presenti ognuno in un paziente. L'esposizione ai vari allergeni e la sensibilizzazione occupazionale (incluso fumo di sigaretta, sostanze chimiche e altre particelle) era riferita da 26 pazienti (17,5%).

Confronto fra asma lieve e asma moderata/grave: Il numero medio di fattori causali o favorenti era di $2,9 \pm 1,8$ (\pm DS) nei soggetti con asma lieve e di

$3,5 \pm 1,6$ nei soggetti con asma moderata/grave. La differenza era statisticamente significativa ($p = 0,014$). L'età media dei pazienti con asma moderata/grave era maggiore rispetto a quella dei pazienti con asma lieve ($47,6 \pm 2,5$ anni verso $41,1 \pm 2,9$ anni, $p = 0,006$). Anche dall'analisi χ^2 , il sesso maschile risultava maggiormente rappresentato nel gruppo con asma moderata/grave ($p = 0,015$).

La prevalenza relativa di ogni fattore causale o favorente nei due gruppi è illustrata nella Figura 2 e analizzata nella Tabella 1. Dei 14 fattori considerati, l'unico fattore che era statisticamente più diffuso nei soggetti con asma moderata/grave nell'analisi univariata era il GERD sintomatico ($p = 0,013$; odds ratio (OR = rapporto di rischio), 2,7). Anche la sinusite cronica era più diffusa nei soggetti con asma moderata/grave ma questa differenza non era grave statisticamente significativa ($p = 0,058$; OR, 1,9). Anche la VCD e l'esposizione al fumo di sigaretta mostrano degli OR > 2 (OR, 3,6 e 2,0 rispettivamente). Non ci sono associazioni tra i soggetti con asma grave e la rinite (OR, 1,2), storia di fumo (OR, 1,5), sensibilizzazione ed esposizione ad animali domestici (OR, 1,3), polipi nasali (OR, 1,3), esposizione occupazionale (OR, 0,83), sensibilizzazione ed esposizione alle muffe (OR, 1,2), sensibilità a ASA/FANS (OR, 0,87), fattori psicosociali (OR, 1,5), uso frequente del camino (OR, 0,57), o il trattamento subottimale con steroidi inalati (OR, 0,75). Il fattore di sensibilizzazione all'acaro della polvere con esposizione (senza intervento) presenta un OR ridotto pari allo 0,52 ($p = 0,08$). Sebbene il numero di pazienti con rinite

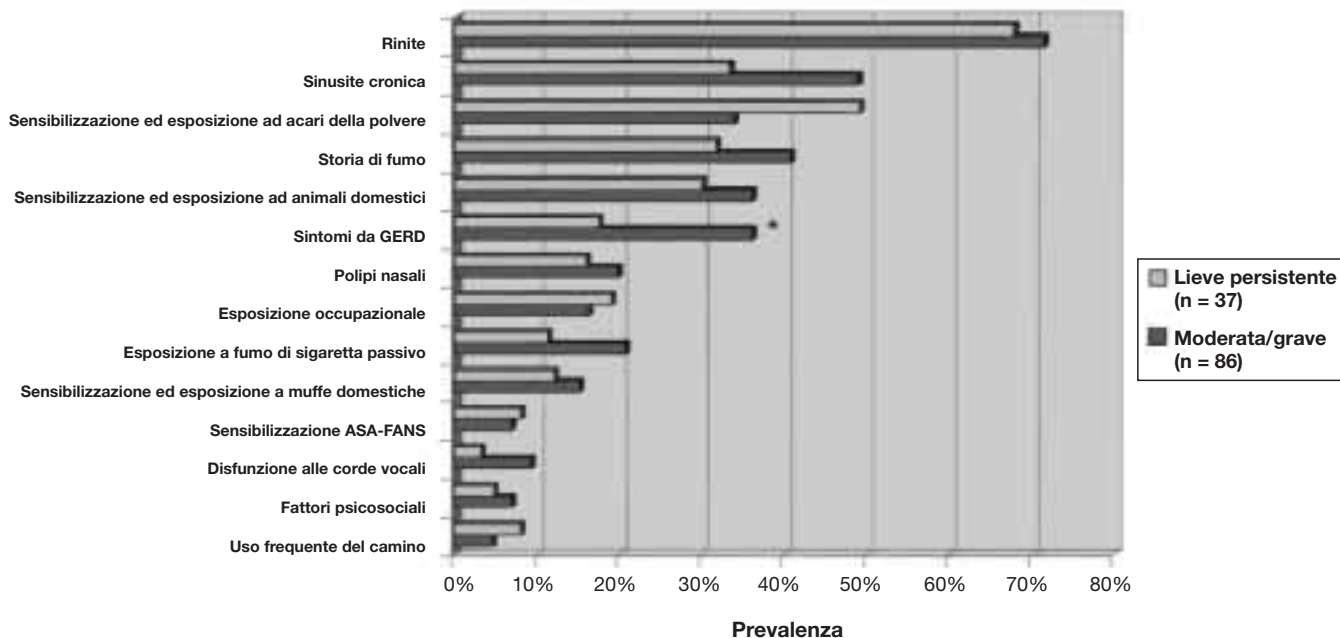


FIGURA 2. Prevalenza dei fattori contribuenti nei pazienti con asma lieve ($n = 63$) verso i pazienti con asma moderata/grave ($n = 86$). *Statisticamente significativo, $p = 0,013$ all'analisi univariata. Pazienti con asma lieve intermittente sono stati esclusi da questa analisi.

Tabella 1—Confronto della prevalenza dei fattori, asma lieve verso asma moderata/grave (n = 123)

Fattori	Valore di p	Odds Ratio*
GERD sintomatico	0,01	2,66
Sinusite cronica	0,06	1,91
Esposizione e sensibilizzazione ad acari della polvere	0,08	0,52
VCD	0,09	3,56
Esposizione a fumo passivo	0,13	2,05
Storia di fumo	0,26	1,48
Uso frequente del camino	0,41	0,57
Esposizione e sensibilizzazione agli animali domestici	0,48	1,32
Trattamento subottimale con steroidi	0,50	0,75
Polipi nasali	0,54	1,31
Fattori psicosociali	0,58	1,50
Esposizione occupazionale	0,66	0,83
Esposizione e sensibilizzazione alle muffe domestiche	0,69	1,24
Sensibilizzazione ad ASA/NSAID	0,82	0,87
Rinite allergica e non allergica	0,63	1,19
Rinite allergica	0,90	1,04
Esposizione ad animali domestici	0,55	1,22
Esposizione a muffe domestiche	0,98	1,01

*odds Ratio = rapporto di rischio.

non allergica fosse esiguo (n = 7), è interessante notare che 6 di questi pazienti rientravano nel gruppo con asma moderata/grave. I pazienti sensibilizzati ed esposti ad animali domestici venivano classificati in base all'esposizione o ai gatti o ai cani ma nessuna correlazione era stata evidenziata tra la gravità dell'asma e l'esposizione ad entrambi gli animali.

La graduale regressione logistica veniva utilizzata per selezionare i fattori significativi ed indipendenti della gravità dell'asma dalle variabili identificate nell'analisi invariata: età, sesso, GERD sintomatico, sinusite cronica, VCD ed esposizione e sensibilizzazione alla polvere. L'analisi confermava che l'età era indipendentemente associata con l'asma moderata-grave (OR, 1,031 per decade con intervalli di confidenza da 1,006 a 1,057; p = 0,007). Anche il sesso maschile era indipendentemente associato con l'asma moderata/grave (OR, 2,22 con intervalli di confidenza da 1,04 a 4,76; p = 0,036). L'analisi confermava anche che il GERD era indipendentemente associato con l'asma moderata/grave (OR, 2,77 con intervalli di confidenza da 1,20 a 6,40; p = 0,015). Anche la sinusite cronica risultava essere indipendentemente associata con l'asma moderata/grave (OR, 2,22 con intervalli di confidenza da 1,08 a 4,60; p = 0,032). Applicando uno schema logistico ai dati ottenuti, solo il GERD e la sinusite cronica danno una sensibilità del 58,8% ed una specificità del 76,5% per la predizione dell'asma moderata/grave. Né la VCD né la sensibilizzazione/esposizione alla polvere sono significativi nell'analisi della regressione logistica.

Schemi di terapia utilizzati

Tutte le informazioni riguardanti la terapia utilizzata sono state ottenute dagli stessi pazienti. Inoltre, poiché le linee guida NHLBI² affermavano che il trattamento dell'asma lieve intermittente consisteva solo dell'uso, al bisogno, di β_2 -agonisti short-acting, gli schemi di terapia utilizzati venivano analizzati solo in soggetti con asma lieve, moderata o grave persistente (n = 123).

Gli schemi di terapia utilizzati nell'asma lieve e nell'asma moderata/grave sono riassunti nella Tabella 2 e nella Figura 3. I pazienti con asma moderata/grave utilizzavano 4,2 volte di più cromoni o nedocromil-sodio (p = 0,14), 8,9 volte di più teofilline o aminofilline (p = 0,014), 4,3 volte di più antagonisti recettoriali dei leucotrieni (p = 0,043), 4,6 volte di più uno steroide orale (p = 0,01) e 2,6 volte di più salmeterolo (p = 0,035). Nessuno dei pazienti con asma lieve utilizzava l'ipratropio o più di 4 farmaci giornalieri per l'asma.

Nel gruppo con asma lieve, 16 pazienti (43,2%) utilizzavano corticosteroidi per via inalatoria; mentre nel gruppo con asma moderata/grave li utilizzavano 61 pazienti (70,9%). Questa differenza era statisticamente altamente significativa (p = 0,0002). La percentuale di pazienti che riferivano l'uso di una dose di corticosteroidi per via inalatoria seguendo le linee guida NHLBI era del 73,0% per l'asma lieve persistente e del 69,8% per l'asma moderata/grave. Questa differenza non era statisticamente significativa. 7 pazienti (5,7%) riferivano l'uso di una dose di corticosteroidi per via inalatoria più alta di quella prevista dalle linee guida NHLBI.

DISCUSSIONE

L'obiettivo primario di questo studio era esaminare i fattori causali e in grado di contribuire alla gravità dell'asma in una popolazione di pazienti che facevano riferimento a un centro universitario per l'asma, con l'ipotesi che certi fattori o un numero maggiore di fattori potrebbero essere associati a una

Tabella 2—Confronto dell'uso di farmaci, asma lieve verso asma moderata/grave*

Farmaci	Valore di p	Odds Ratio
Cromolyn/nedocromil	0,15	4,21
> 4 farmaci al giorno	0,02	NA
Ipratropio	0,00	NA
Metilxantina	0,01	8,87
Antagonista del recettore dei leucotrieni	0,04	4,31
Storia di steroide orale	0,01	4,64
Salmeterolo	0,03	2,67

*NA = Non applicabile: il n. di pazienti con asma lieve che è stato trattato con questo farmaco è stato zero.

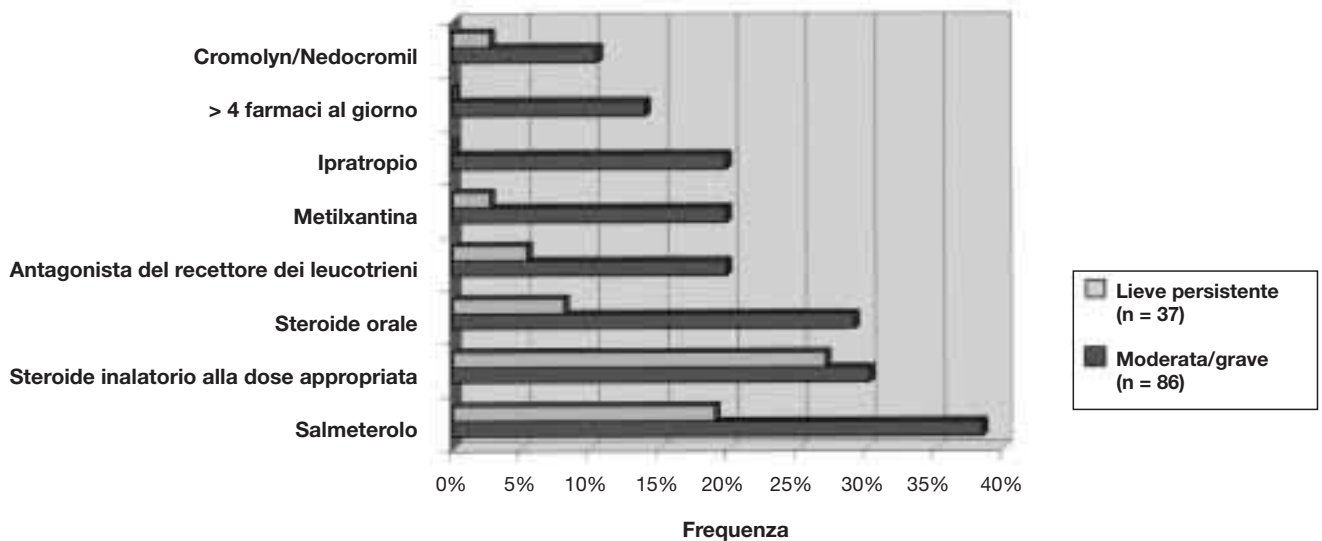


FIGURA 3. Farmaci usati nell'asma lieve verso asma moderata/grave.

maggior gravità della malattia. Abbiamo trovato che i pazienti con asma moderato/grave hanno una prevalenza globale di fattori causali e favorenti significativamente maggiore ed erano più spesso uomini che donne. Abbiamo anche confermato che due fattori, GERD sintomatico e sinusite cronica, erano indipendentemente associati ad asma più grave. La nostra ipotesi che i pazienti con asma grave riceverebbero dosi subottimali di corticosteroidi inalatori non è stata confermata. Invece, abbiamo trovato che la maggior parte dei pazienti a tutti i livelli di gravità di asma stava ricevendo dosi di corticosteroidi inalatori inferiori a quelle raccomandate dal NHLBI.

In uno studio precedente, Irwin e coll.⁶ hanno studiato i fattori favorenti in una popolazione di pazienti in cui l'asma è stata difficile da controllare. In accordo con le nostre scoperte, il fattore più comune identificato è stato il GERD. Le maggiori differenze tra i nostri studi e quelli di Irwin e coll.⁶ sono che questo studio non include un gruppo di confronto di pazienti con asma lieve e utilizza l'esofagoscopia e la pH-metria per stabilire la diagnosi di GERD. Usando solo una definizione clinica di GERD, abbiamo trovato un aumento statisticamente significativo della prevalenza di GERD sintomatico in pazienti con asma moderato/grave. Di rilievo, solo il 28,2% dei nostri pazienti hanno GERD sintomatico, se confrontati a un gruppo di asmatici studiati da Field e coll.,⁷ in cui i sintomi di piroisi, rigurgiti e difficoltà alla deglutizione erano riportati nel 77%, 55% e 24%, rispettivamente.⁷ Anche in una popolazione di Veterans Affairs è stata notata piroisi nel 72% dei 189 pazienti con asma.⁸ La bassa prevalenza di piroisi nella nostra popolazione potrebbe riflettere una tendenza verso un minor uso di teofilina; comunque, è anche possibile che il nostro que-

stionario ponga meno enfasi sul GERD inserendo questo accanto altre domande correlate alla salute generale più che all'asma.

L'impatto globale del GERD sull'asma potrebbe essere perfino maggiore se il GERD asintomatico fosse stato preso in considerazione. Nei pazienti con asma difficile da controllare studiati da Irwin e coll.,⁶ la prevalenza di GERD era del 24%. Usando un test del pH esofageo delle 24 ore, Harding e coll.⁹ hanno riportato risultati anormali nel 62% dei pazienti senza sintomi di reflusso. L'importanza del GERD nell'asma è supportata da recenti studi come quelli di Harding e coll.,^{10,11} in cui la titolazione del dosaggio dell'omeprazolo era usata per confermare il completo controllo del reflusso acido basato sul test del pH mediante sonda e i pazienti erano trattati per almeno 3 mesi. In questo studio, il 27% dei pazienti richiedeva un trattamento con più di 20 mg/die di omeprazolo, ma complessivamente veniva raggiunto un miglioramento significativo nell'asma. In precedenti studi il beneficio del trattamento con inibitori di pompa protonica sull'asma era tutt'altro che convincente; comunque la completezza della soppressione acida non è stata determinata.

La sinusite cronica è stata anche trovata essere indipendentemente associata con asma più grave. La relazione tra sinusite cronica e asma grave è stata studiata in precedenza, ma i risultati sono stati conflittuali. Per esempio, in uno studio di Ishioka e coll.,¹² non è stata trovata alcuna associazione tra sinusiti croniche e asma grave, steroide-dipendente in pazienti adulti. Comunque, Bresciani e coll.¹³ hanno trovato un maggior grado di gravità di rinosinusite e anomalie del seno alla TAC in pazienti con asma grave confrontato all'asma da lieve a moderata. Il legame tra sinusite cronica e asma è stato postu-

lato essere dovuto ad aspirazione di drenaggio post nasale, riflesso seno-bronchiale, un riflesso faringo-bronchiale, o dovuto al fatto che un singolo processo patogenetico potrebbe colpire sia le vie superiori che inferiori.¹⁴ La prova più convincente supporta un meccanismo di riflesso faringobronchiale e un singolo processo patogenetico. Il primo è dovuto ad irritazione delle fibre nervose sensoriali nel faringe posteriore attraverso il drenaggio postnasale che porta a costrizione della faringe e ad una riduzione dei flussi inspiratori.¹⁵ Alcuni gradi di broncocostrizione attuale possono essere dovuti a questo meccanismo. Questo meccanismo potrebbe spiegare bene la comune osservazione clinica di un aumento dei sintomi di asma al tempo delle esacerbazioni di sinusiti.¹⁶ Il secondo meccanismo, detto "cross-talk" nell'infiammazione allergica, è stato confermato con studi di challenge allergenico che mostrano che una singola esposizione sia dei polmoni che della mucosa nasale ad allergene elicitava una risposta infiammatoria nel sito non esposto. Questo cross-talk può essere mediato da citochine attive sistemicamente e cellule infiammatorie circolanti,¹⁷⁻¹⁹ poiché sinusite e rinite sono così fortemente legate, questi studi sostengono una teoria di amplificazione sistemica dei processi infiammatori dai polmoni ai seni e *vice-versa*. Studi hanno anche dimostrato un effetto positivo del trattamento della sinusite sull'asma sia in bambini che in adulti.^{20,21}

Abbiamo anche dimostrato che la VCD si è presentata per lo più nei pazienti con asma moderato/grave, sebbene questo rapporto non abbia raggiunto sufficiente significatività statistica ($p = 0,09$; OR, 3,6). Solo 11 dei pazienti, tra tutti quelli del nostro studio (7,38%), hanno avuto una diagnosi di VCD. Noi sospettiamo che si sarebbe potuta avere una più stretta correlazione col grado di gravità dell'asma, se nel nostro studio avessimo incluso più pazienti con VCD. Questi pazienti spesso presentano una maggiore precocità della sintomatologia col risultato di abuso di farmaci, aumentato numero di episodi acuti di asma e controlli medici urgenti, e infine una fiducia spropositata nell'uso di steroidi sistemici.²² È importante riconoscere la VCD come fattore che contribuisce alla gravità dell'asma, poiché, infatti, un adeguato trattamento richiede la consulenza di un lopedista e di uno psicologo.

Con dispiacere, si nota che un'alta percentuale (36,9%) dei nostri pazienti con asma aveva un'anamnesi positiva per fumo. Sebbene, né nei fumatori né in coloro che sono stati esposti al fumo di sigaretta, si è avuta un'associazione con un maggior grado di gravità dell'asma, altri studi hanno dimostrato una correlazione tra esposizione al fumo di tabacco e gravità dell'asma.²³⁻²⁵ Ovviamente, il fumo di sigaretta e l'esposizione al fumo passivo sono fattori

favorevoli e andrebbero discussi col paziente come parte comprensiva del trattamento dell'asma.

Dei 149 pazienti studiati, 87 pazienti (58,4%) hanno presentato un'esposizione ad animali domestici. Comunque, non abbiamo trovato una correlazione tra il grado di gravità dell'asma e l'esposizione ad animali domestici. In uno studio fornito da Strachan e Carey,²⁶ si è vista un'associazione indipendente tra respiro fischiante in adolescenti ed esposti ad animali con pelo (QO, 1,5). Questi autori hanno stimato che il possesso attuale o in passato di animali con pelo è responsabile del 40% del respiro fischiante nella popolazione da loro studiata. Abbiamo analizzato l'impatto degli animali domestici sia in termini di sensibilizzazione che di esposizione. Ci siamo basati su uno studio precedente di Tunnicliff e altri,²⁷ che hanno dimostrato che la più forte correlazione tra esposizione ad allergeni e gravità dell'asma si verifica nei pazienti che hanno avuto sia una storia di sensibilizzazione che di esposizione agli allergeni. Il loro studio ha dimostrato una concentrazione di allergeni di cane significativamente più alta nelle case di pazienti sensibilizzati al cane con asma di maggior gravità. Anche se le concentrazioni di allergene di gatto non erano significativamente differenti tra i vari gruppi nel loro studio, un articolo di Liccardi e coll.⁵ ha evidenziato che gli allergeni di gatto, erano presenti perfino in ambienti domestici che si sapeva essere privi di gatto. Questo serve per ricordare che l'esposizione ad allergeni domestici può non essere correlata con l'anamnesi dei pazienti. Questa limitazione si applica ad alcuni studi che si basano sull'anamnesi per valutare l'esposizione. In modo simile abbiamo anche studiato le muffe domestiche e la polvere di casa, come fattori che contribuiscono sia in termini di sensibilizzazione che di esposizione a questi allergeni. Non ci sono state differenze statistiche significative tra asmatici di grado lieve e moderato/grave riguardo alla prevalenza della sensibilizzazione ed esposizione a muffe e polvere ($p = 0,69$ e $0,08$ rispettivamente). Inoltre si può discutere sul fatto che senza i metodi per misurare attualmente gli allergeni, questi risultati sarebbero ingannevoli. Infatti è apparso paradossale che la sensibilizzazione alla polvere, senza intervento di bonifica ambientale, è maggiormente prevalente in pazienti con asma leggero (OR, 0,52). Non è chiaro se questo è il riflesso di un maggior uso di misure di controllo alla polvere nei pazienti con asma moderato/grave.

Infine, abbiamo trovato un'alta percentuale di sottoutilizzo di steroidi inalatori tra i pazienti indipendentemente dal grado di severità della loro asma. In totale, il 65% dei pazienti è solito usare una dose di corticosteroidi inalatorio inferiore a quella raccomandata sulle linee guida della NHLBI. In molti casi, questo trattamento subottimale, è parso rap-

presentare le raccomandazioni dei medici, poiché solo 5 pazienti hanno riportato una mancata compliance col loro regime corticosteroidico. Comunque, noi sappiamo che il paziente tipicamente minimizza la non-adesione al trattamento farmacologico e il nostro studio non ci permette di stabilire la dose di corticosteroidi inalato realmente prescritta da ciascun medico al proprio paziente. Cionondimeno, la mancata adesione dei medici alle linee guida NHLBI sulla somministrazione di corticosteroidi inalatori è stata riconosciuta come una nota carente nel trattamento dell'asma, e parecchi fattori possono contribuire ad essa. Primo sia i pazienti che i medici sottostimano la gravità dell'asma.¹ Secondo i medici possono sottodosare i corticosteroidi inalatori per paura di reazioni avverse. Terzo i medici possono sottovalutare l'importanza degli steroidi inalatori per mancanza di consapevolezza o per disaccordo con le linee guida NHLBI.¹ Così come messo in evidenza da altri studi, appare evidente che i medici della nostra comunità non aderiscono pienamente alle linee guida per l'uso dei corticosteroidi per via inalatoria. Sono chiaramente necessari incrementi degli sforzi per invertire questo modello.²⁸

Noi speriamo che questa relazione possa essere utile ai medici di famiglia ed alle organizzazioni che si occupano della cura dello stato di salute nella loro ricerca di una gestione migliore dell'asma e più attenta al rapporto costi-benefici, includendo anche gli sforzi per identificare potenziali fattori modificabili e promuovere l'adesione alle linee guida della NHLBI. Speriamo inoltre che questo studio sollevi l'attenzione sull'importanza del GERD e sulla sinusite cronica come potenziali fattori che contribuiscono alla gravità della malattia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Asthma in America: a landmark survey. Asthma in America Survey Project. Washington, DC: Schulman, Ronca and Bucuvalas, October 1998. Available at: <http://www.asthmain-america.com>; accessed October 9, 2003
- 2 National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997; publication No. 97-4051
- 3 Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117:S1-S7
- 4 Wood RP II, Milgrom H. Vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:481-485
- 5 Liccardi G, Custovic A, Cazzola M, et al. Avoidance of allergens and air pollutants in respiratory allergy. *Allergy* 2001; 56:705-722
- 6 Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103:1662-1669
- 7 Field SK, Underwood M, Brant R, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109:316-322
- 8 Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99:613-620
- 9 Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:34-39
- 10 Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996; 100:395-405
- 11 Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111:1389-1402
- 12 Ishioka S, Terada M, Haruta Y, et al. Multiple logistic regression analysis of risk factors for the development of steroid-dependent asthma in the elderly: a comparison with younger asthmatics. *Respiration* 2001; 68:35-40
- 13 Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:73-80
- 14 Hamilos DL. Gastroesophageal reflux and sinusitis in asthma. *Clin Chest Med* 1995; 16:683-697
- 15 Rolla G, Colagrande P, Scappaticci E, et al. Damage of the pharyngeal mucosa and hyperresponsiveness of airway in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:52-57
- 16 Hamilos DL. Clinical significance of rhinosinusitis in severe asthma and its management. In: Szeffler SJ, Leung DYM, eds. *Severe asthma: pathogenesis and clinical management*. New York, NY: Marcel Dekker, 2001; 419-452
- 17 Braunstahl GJ, KleinJan A, Overbeek SE, et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:2051-2057
- 18 Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:858-865
- 19 Braunstahl GJ, Overbeek SE, KleinJan A, et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:469-476
- 20 Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984; 73:526-529
- 21 Slavin RG. Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. *Ann Allergy* 1982; 49:76-79
- 22 Newman KB, Mason UG III, Schmalig KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1382-1386
- 23 Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994; 106:746-749
- 24 Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, et al. Associations of smoking with hospital based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest* 1999; 115:691-696
- 25 Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, et al. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:218-224
- 26 Strachan DP, Carey IM. Home environment and severe asthma in adolescence: a population based case-control study. *BMJ* 1995; 311:1053-1056
- 27 Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, et al. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. *Eur Respir J* 1999; 13:654-659
- 28 Clark NM, Gong M, Schork MA, et al. Impact of education for physicians on patient outcomes. *Pediatrics* 1998; 101:831-836