

Massima risposta delle vie aeree alla metacolina nell'asma variante tosse (CVA)*

Confronto tra l'asma classico e sua relazione con la variabilità del picco di flusso espiratorio

Hee Kang, MD; Young Yull Koh, MD; Young Yoo, MD; Jinho Yu, MD;
Do Kyun Kim, MD; Chang Keun Kim, MD

Background: Nei soggetti asmatici, sono aumentate non solo la sensibilità delle vie aeree, ma anche la massima risposta delle vie aeree sulla curva dose-risposta alla metacolina, e la variabilità del picco di flusso espiratorio (PEF) è strettamente correlata all'ipersensibilità delle vie aeree ed alla massima risposta delle vie aeree.

Obiettivo: Lo scopo di questo studio è stato quello di comparare la prevalenza ed il livello del plateau della massima risposta tra pazienti con asma variante tosse (CVA) e quelli con asma classico (CA), ed esaminare la relazione tra l'ipersensibilità delle vie aeree o la massima risposta delle vie aeree e la variabilità del PEF in pazienti con CVA.

Metodi: Un test di inalazione di un'alta dose di metacolina è stato eseguito su 83 pazienti con CVA e 83 pazienti con CA omogenei per la concentrazione di metacolina che provoca una caduta del 20% nel FEV₁ (PC₂₀). Il PEF è stato registrato mattina e sera per 14 giorni consecutivi in 78 pazienti con CVA, e l'ampiezza percentuale media è stata usata per esprimere la variazione diurna del PEF.

Risultati: 52 soggetti con CVA (62,7%) e solamente 33 soggetti con CA (39,8%) hanno mostrato un plateau di massima risposta. Questa differenza era significativa dopo correzione col metodo di Bonferroni ($p = 0,024$). I soggetti nel gruppo CVA e CA presentanti il plateau hanno livelli significativamente diversi di plateau ($38,0 \pm 5,9\%$ vs $42,9 \pm 3,9\%$, p corretto = $1,0 \times 10^{-4}$). In pazienti con CVA, nessuna relazione significativa è stata trovata tra la PC₂₀ e la variabilità del PEF. Comunque, l'assenza di un plateau di massima risposta ed un livello di plateau più alto sono stati associati ad un aumento della variabilità del PEF.

Conclusioni: La massima risposta delle vie aeree può essere un importante elemento confondente nella relazione tra l'ipersensibilità delle vie aeree e l'espressione clinica di asma. L'identificazione di un plateau di massima risposta ed il livello di questo plateau in pazienti con CVA offre informazioni rilevanti sulla variabilità del PEF.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 1:15-21)

Parole chiave: ipersensibilità delle vie aeree; asma classico; asma variante tosse; massima risposta delle vie aeree; plateau di massima risposta; picco di flusso espiratorio

Abbreviazioni: AHR = irresponsività delle vie aeree; CA = asma classico; CVA = asma variante tosse; PC₂₀ = concentrazione di metacolina che provoca una caduta del 20% nel FEV₁; PEF = picco di flusso espiratorio

La maggior parte dei clinici ha riconosciuto che la tosse possa essere un sintomo di asma, insieme al wheezing (sibili) e alla dispnea (asma classico [CA]). La tosse, comunque, può essere l'unico sintomo che si presenta nell'asma.¹ Questo tipo di asma, noto come asma variante tosse (CVA), è stato descritto inizialmente come non comune, ma ora appare che il CVA sia una delle cause più comuni di tosse cronica sia nei bambini² che negli adulti.³

Una diagnosi di CVA si fa quando una tosse cronica è associata ad una iperresponsività delle vie aeree (AHR) e ad una risposta favorevole alla terapia per asma in assenza di altre cause riconoscibili.⁴ La AHR, generalmente, è definita come una aumentata sensibilità delle vie aeree all'inalazione di istamina o di metacolina.⁵ La sensibilità delle vie aeree a questi agenti di solito è espressa comunemente usando la concentrazione in grado di provocare una caduta del

20% nel FEV₁. Comunque, si sta facendo chiara l'evidenza che l'AHR sia un'anomalia funzionale e più complessa che comprende più della sola ipersensibilità.⁶ Una volta esposti ad alte concentrazioni di inalazioni di istamina o di metacolina, pazienti asmatici mostrano un'eccessiva stenosi delle vie aeree, come rilevato da un elevato o assente plateau di massima risposta. Si può argomentare che il secondo è clinicamente un componente più pertinente all'AHR rispetto al primo perché riflette la potenziale gravità dell'ostruzione delle vie aeree in un individuo.⁷

Si è mostrato che la massima risposta delle vie aeree aumenta con l'aumento della sensibilità a stimoli broncostrittori in pazienti con asma sintomatico, conducendo a livelli di plateau indeterminabili o elevati quando la sensibilità è relativamente alta.⁸ Tuttavia, per l'ipersensibilità delle vie aeree in pazienti con CVA, la prevalenza ed il livello del plateau di massima risposta è stato poco studiato. Inoltre, non è chiaro se il profilo di massima risposta delle vie aeree in pazienti con CVA differisca da quello presente in pazienti con CA.

Un altro elemento di identificazione di asma è l'aumentata variazione spontanea nel calibro delle vie aeree che è misurata comunemente mediante monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF).^{9,10} Le variazioni diurne del PEF più alte sono state riportate in pazienti con CVA rispetto ai soggetti normali.¹¹ Nei soggetti asmatici, molti studi^{12,13} hanno mostrato una correlazione diretta e significativa tra la sensibilità delle vie aeree alla metacolina o all'istamina e la variabilità del PEF. Un altro studio¹⁴ ha dimostrato una più grande variazione del PEF in pazienti asmatici senza un plateau di massima risposta rispetto a quelli con un plateau. Comunque, non sono state investigate in pazienti con CVA le relazioni tra la variazione del PEF e l'ipersensibilità delle vie aeree o la massima risposta delle vie aeree ad agenti farmacologici.

Questo studio è stato progettato con due scopi principali. Il primo scopo era quello di confrontare

la prevalenza ed il livello del plateau di massima risposta in pazienti con CVA rispetto a quelli in pazienti con CA. Per una adeguata comparazione, i pazienti con CA sono stati selezionati misurando la concentrazione di metacolina che provoca una caduta del 20% nei livelli di FEV₁ (PC₂₀) rispetto ai pazienti con CVA. Il secondo scopo è stato quello di esaminare la relazione tra l'ipersensibilità delle vie aeree o la massima risposta delle vie aeree e la variabilità del PEF in pazienti con CVA.

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati in questo studio bambini con una diagnosi di CVA. Inizialmente, i pazienti si erano rivolti alle nostre cliniche per una tosse che persisteva da un minimo di 2 mesi (range: 9 settimane - 2 anni). La tosse era di solito secca o produttiva con la presenza di poco espettorato chiaro ed era principalmente notturna. Nessuno dei pazienti aveva una storia di wheezing o di dispnea, né era presente all'esame obiettivo alcun sibilo espiratorio o in fase di espirazione prolungata. Al momento della diagnosi, tutti avevano un livello di PC₂₀ < 16 mg/mL. I broncodilatatori (inalazione di β₂-agonisti e/o teofillina orale) erano efficaci contro la tosse, ma questa si ripresentava alla sospensione della terapia. Risultati normali sono stati trovati per i seguenti esami: radiografia del torace, spirometria, radiografia dei seni e test alla tubercolina. Non era presente alcuna apparente causa di tosse.

È stato arruolato anche un gruppo di pazienti con CA. Questi pazienti avevano una storia di sintomi lievi (episodi di wheezing o dispnea) nell'anno precedente che erano stati controllati usando broncodilatatori al bisogno. Sono stati esclusi soggetti con una storia di esacerbazioni gravi che avevano fatto uso di corticosteroidi sistemici o con "near-fatal" asma. Nessuno dei pazienti aveva usato corticosteroidi inalatori o orali, β₂ agonisti long-acting (a lunga durata d'azione), antagonisti dei leucotrieni, cromoglicato sodico o nedocromile sodico nell'anno precedente all'ingresso nello studio. I candidati sono stati selezionati dai risultati di un test di inalazione di metacolina in base ad un progetto iniziale diagnostico, confrontando i livelli di PC₂₀ rispetto ai pazienti con CVA.

All'inizio dello studio, questi due gruppi di soggetti sono stati sottoposti ad un test di inalazione di alte dosi di metacolina ed è stata misurata la massima risposta delle vie aeree e la PC₂₀. Le misurazioni spirometriche sono state effettuate secondo gli standard previsti dall'American Thoracic Society.¹⁵ I soggetti dovevano essere capaci di compiere prove di funzionalità respiratoria in modo riproducibile (con una differenza tra i due valori di FEV₁ < 5%), con la necessità di avere un FEV₁ del valore di almeno il 70% del predetto.¹⁶ Nessuno dei soggetti aveva presentato sintomi di infezioni respiratorie o esacerbazione di asma nel mese prima dello studio. Sono stati esclusi dallo studio soggetti che sembrava non potessero tollerare la prova o che avessero un livello di PC₂₀ ≥ 16 mg/mL. Dopo il test di inalazione della metacolina, i pazienti con CVA sono stati istruiti ad usare il misuratore del picco di flusso. Dopo avere realizzato una documentata riproducibilità entro i 20 L/min, sono state ottenute le registrazioni del PEF. Lo studio è stato approvato dal comitato etico e i genitori di tutti i bambini che hanno partecipato hanno offerto il loro consenso informato.

Test di inalazione della metacolina

I test di inalazioni di alte dosi di metacolina sono stati estrapolati usando una modifica del metodo descritta da Chaie e coll.¹⁷

*Da Department of Pediatrics (Dott. Kang e Yoo), Korea University Hospital, Seoul, Korea; Department of Pediatrics (Dott. Koh, Yue e D.K. Kim), Seoul National University Hospital, Seoul, Korea; e Department of Pediatrics (Dott. C.K. Kim), Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea.

Questo studio è stato supportato in parte dal progetto per la Medicina BK21, odontoiatria e farmacia e dal grant N. 11-2003-022 dalla Seul National University Hospital Research Fund.

Manoscritto ricevuto il 9 marzo 2004; revisione accettata il 27 giugno 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Young Yull Koh, MD, Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea; e-mail: kohyy@plaza.snu.ac.kr

(CHEST 2005; 128:3881-3887)

Sono state preparate soluzioni di metacolina (Sigma Diagnostics; St. Louis, MO) a concentrazioni diverse (0,075, 0,15, 0,3, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 25, 50, 100, 150, e 200 mg/mL) in una soluzione salina e tamponata (pH 7,4). La funzionalità polmonare è stata misurata usando uno spirometro computerizzato (Microspiro-HI 298; Chest; Tokio, Giappone), ed è stato utilizzato per l'analisi il valore più alto di FEV₁ tra i tre valori ogni volta. Un dosimetro Rosenthal-French (Laboratorio di Immunologia Applicata; Baltimora, MD), azionato da una valvola di solenoide atta a rimanere aperta per 0,6 s, è stato usato per generare un aerosol da un nebulizzatore (DeVilbiss 646; DeVilbiss Health Care; Somerset, PA), usando aria pressurizzata a 20 libbre per pollice quadro. Ogni soggetto ha effettuato cinque inalazioni di soluzione salina tamponata con un aumento delle concentrazioni di metacolina ad intervalli di 5 minuti. Questo ha generato una produzione di 0,009 ± 0,0014 mL (media ± DS) per inalazione. Il FEV₁ è stato misurato 60 e 90 sec dopo l'inalazione ad ogni concentrazione. La procedura terminava quando i livelli di FEV₁ cadevano sotto il 50% del valore della soluzione post-salina o quando si è ottenuto un plateau di massima risposta. Questo accade se tre o più dati alle concentrazioni più alte precipitano all'interno di un range di risposta del 5%.⁸ Si procedeva ad un supplemento di 5 o 10 inalazioni di 200 mg/mL di soluzione se gli ultimi tre dati, mostrando una caduta del FEV₁ inferiore al 50%, non soddisfacevano i criteri di cui sopra. Per ragioni di sicurezza, ai soggetti è stata data l'opportunità di interrompere il test di fronte ad un eventuale disagio. La risposta, espressa come percentuale di caduta del FEV₁ dal risultato post-salina è stata tracciata in funzione del tracciato della concentrazione di metacolina inalata. Le curve dose-risposta sono state caratterizzate dalla loro posizione e dalla risposta massima; la prima è stata espressa come PC₂₀ che è stata calcolata da un'interpolazione lineare tra due punteggi adiacenti, e la seconda è stata definita come il livello di massima risposta del plateau ottenuto facendo la media dei punti consecutivi sul plateau o come se fossero gli ultimi punteggi della curva dose-risposta se il plateau non fosse stato ottenuto.

Misurazione della variabilità del PEF

È stato chiesto ai pazienti con CVA di registrare il PEF mattina e sera per 14 giorni consecutivi usando un misuratore del picco di flusso per adulti (Mini-Wright; C. Clarke; Londra, UK). I pazienti sono stati istruiti sull'uso del picco di flusso, sulla manutenzione dello strumento e sulla compilazione del diario. I valori della mattina sono stati ottenuti appena svegli e quelli della sera misurati tra le 19 e le 20. In ogni rilevazione è stato annotato il migliore di tre tentativi. In soggetti che usano broncodilatatori, è stato registrato il PEF premedicazione. L'ampiezza percentuale media ([PEF alto - PEF basso]/PEF medio al giorno x 100) è stata usata per sommare la variazione diurna del PEF, ed è stato calcolato il valore medio di questa variazione nel corso dei 14 giorni. Diari con risultati mancanti per più di 2 dei 14 giorni sono stati esclusi dall'analisi.

Analisi statistica

Le prime variabili emerse sono state la frequenza ed il livello di plateau di massima risposta. In base ai dati raccolti dai precedenti studi,^{18,19} per scoprire una differenza nella frequenza del plateau della massima risposta tra il gruppo con CVA ed il gruppo CA con la potenza dell'80% (65% contro 43%) ed un livello di significatività del 5%, è stato richiesto un minimo di 79 soggetti per gruppo. Perciò, sono stati arruolati 91 soggetti per gruppo per lasciare spazio a rinunciatari a causa dell'intolleranza al test alla metacolina ad alte dosi o a causa dei loro livelli di PC₂₀ ≥ 16 mg/mL. Questo campione è stato anche sufficiente ad

identificare una differenza del 4% (effetto campione, 0,62) nel livello di plateau della massima risposta tra i gruppi^{18,19} ed anche a trovare la correlazione tra la variabilità del PEF e la PC₂₀ (α = 0,05, β = 80%).¹³ Analisi di potenza per altri risultati nei quali il campione non era stato predeterminato hanno indicato che le potenze erano tutte > 80% con α = 0,05.

La PC₂₀ e le IgE sieriche totali sono state trasformate logaritmicamente per l'analisi ed espresse come media geometrica con un range di 1 DS. Gli altri valori sono stati presentati come media ± 1 DS. Valori o prevalenze tra i due gruppi di asma sono stati confrontati usando il t test o il test χ². Le correlazioni tra variabili sono state determinate usando il coefficiente di correlazione di Pearson. Per prevenire risultati falsi-positivi causati da un test multiplo, i valori di p sono stati corretti col metodo di Bonferroni che moltiplica il p originario per 8: p corretto = p valutato x 8. In ogni analisi, la significatività statistica è stata accettata quando i valori di p corretti erano < 0,05.

RISULTATI

Sono stati arruolati 91 pazienti con CVA e 91 pazienti con CA individuata con la PC₂₀. Di questi, 2 pazienti con CVA e 3 pazienti con CA non hanno tollerato il test di inalazione di metacolina ad alte dosi e 3 pazienti con CVA avevano un valore di PC₂₀ > 16 mg/mL. Questi 8 soggetti sono stati esclusi dallo studio comparativo. Le caratteristiche cliniche dei due gruppi studiati sono mostrate in Tabella 1. I due gruppi erano simili in termini di età, di percentuale di sesso, di IgE totali sieriche, di eosinofili circolanti, di FEV₁ e di PC₂₀.

52 pazienti (62,7%) con CVA e 33 pazienti (39,8%) con CA hanno rivelato un plateau di massima risposta sulle curve dose-risposta della metacolina. Questa differenza era significativa dopo correzione col metodo di Bonferroni (p corretta = 0,024). I casi rappresentativi che hanno esibito un plateau oppure no sono mostrati in Figura 1. In soggetti con un plateau, una differenza significativa nel livello di plateau è stata osservata tra pazienti con CVA (38,0 ± 5,9%) e quelli con CA (42,9 ± 3,9%; p corretta = 1,0 x 10⁻⁴) [Figura 2]. Quando il declino in percentuale del FEV₁ alla fine del test è stato preso come la

Tabella 1—Caratteristiche cliniche dei due gruppi affetti da asma*

Caratteristiche	CVA (n = 83)	CA (n = 83)
Età, anni	11,4 ± 2,1	11,7 ± 2,3
Uomini/Donne, N.	47/36	56/27
IgE sieriche, UI/mL	255,0 (129,0–504,2)	329,1 (116,7–928,1)
Eosinofili circolanti, /μL	309 ± 136	348 ± 176
Test alla metacolina		
FEV ₁ , % del predetto	97,3 ± 7,5	96,4 ± 9,7
PC ₂₀ , mg/mL	5,19 (2,30–11,69)	5,12 (2,27–11,53)

*I dati sono rappresentati come media ± DS o media geometrica (range di 1 DS).

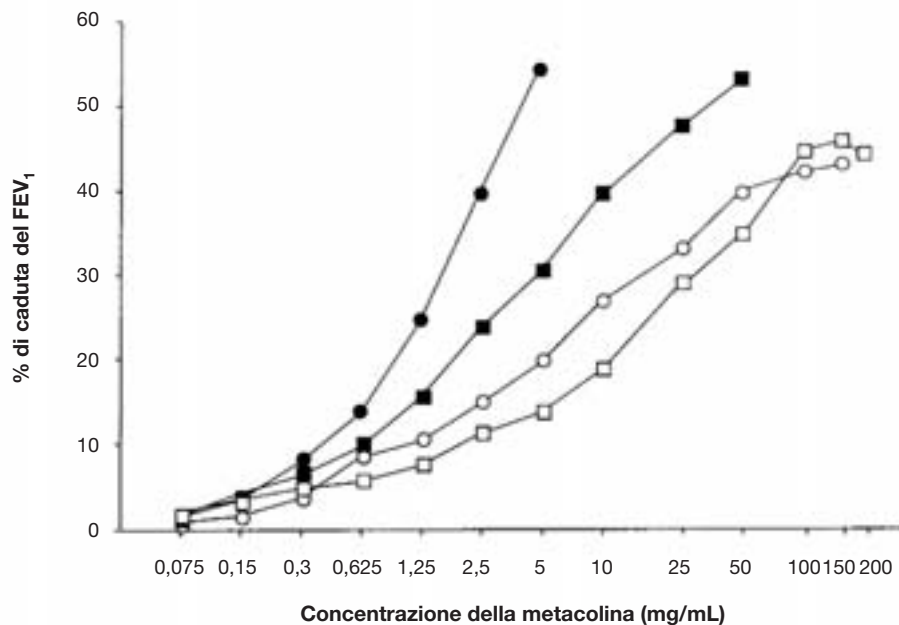


FIGURA 1. Vengono mostrate le curve concentrazione-risposta della metacolina in quattro soggetti. Due pazienti con CVA con (○) o senza (●) un plateau di massima risposta, e due pazienti con CA con (□) o senza (■) un plateau di massima risposta. Il livello plateau di massima risposta è stato calcolato facendo la media degli ultimi tre punti sul plateau (○ = 41,7%, □ = 44,8%).

risposta massima in quelli senza un plateau per permettere un confronto attraverso tutti i soggetti, il livello della massima risposta delle vie aeree si rivelò essere significativamente più basso in pazienti con

CVA ($43,5 \pm 8,7\%$) rispetto a quelli con CA ($48,8 \pm 5,5\%$; p corretta = $6,5 \times 10^{-5}$; dati non mostrati).

Degli 86 pazienti con CVA che hanno completato l'inalazione ad alte dosi di metacolina con un valore di $PC_{20} < 16$ mg/mL, 8 pazienti avevano registrazioni di PEF inadeguate o inattendibili e sono stati e-

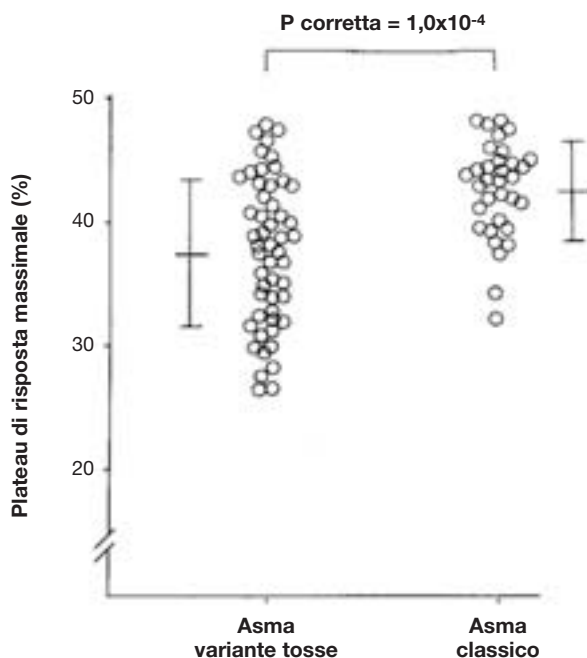


FIGURA 2. Livelli di plateau di massima risposta in pazienti con CVA ed in pazienti con CA. Le barre orizzontali rappresentano la media \pm DD; i valori di p sono corretti col metodo di Bonferroni.

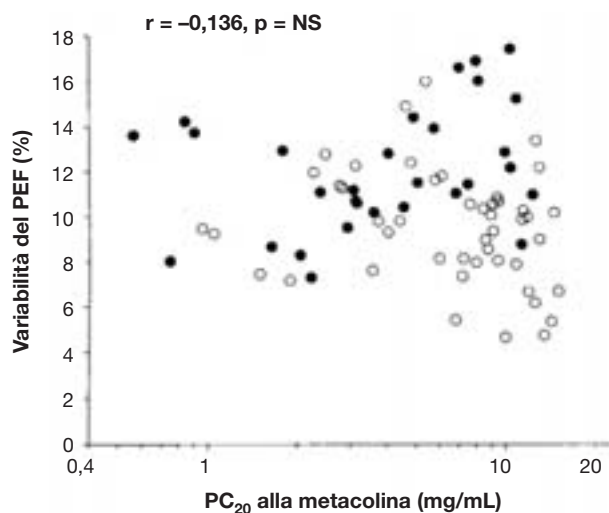


FIGURA 3. Diagrammi di regressione semplice della variabilità del PEF confrontati con la PC_{20} in pazienti con CVA. Nessuna correlazione significativa è stata trovata tra i due parametri. I cerchi aperti indicano pazienti con un plateau di massima risposta; i cerchi chiusi indicano soggetti con una caduta del $FEV_1 > 50\%$ senza un plateau. NS = non significativo.

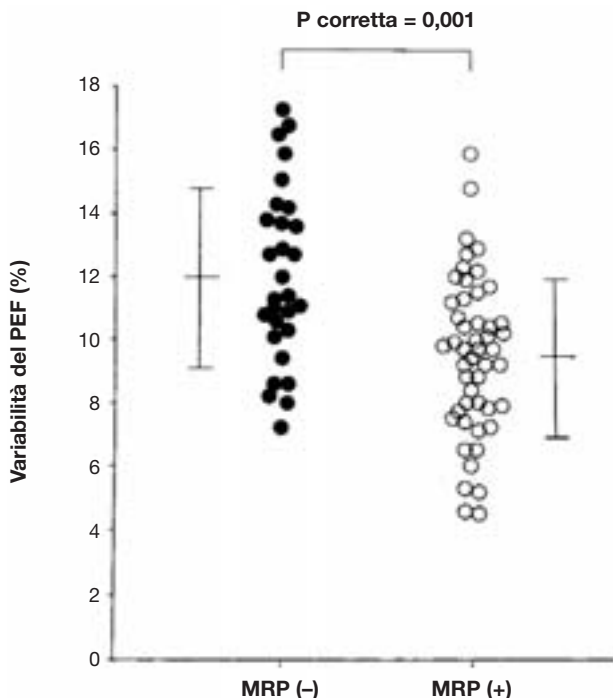


FIGURA 4. Variabilità del PEF in soggetti senza un plateau di massima risposta (MRP-) [cerchi chiusi] ed in soggetti con plateau (MRP+) [cerchi aperti]. Le barre orizzontali rappresentano la media \pm DS; i valori di p sono stati corretti col metodo di Bonferroni.

scusi dall'analisi della variabilità del PEF. La media della variabilità di PEF nei rimanenti 78 pazienti con CVA è stata del $10,5 \pm 2,9\%$. Diagrammi di regressione della variabilità del PEF confrontati con la PC_{20} sono mostrati nella Figura 3. Nessuna correlazione significativa è stata trovata tra questi due parametri.

La Figura 4 confronta la variabilità del PEF tra i pazienti con CVA con e senza un plateau di massima risposta. Il primo gruppo aveva una variabilità del PEF significativamente più bassa ($9,6 \pm 2,5\%$) rispetto al gruppo secondo ($12,1 \pm 2,8\%$; p corretta = 0,001). La relazione tra la massima risposta delle vie aeree e la variabilità del PEF è mostrata nella Figura 5. Fra quelli con un plateau di massima risposta, una correlazione significativa è stata trovata tra i loro livelli e la variabilità del PEF ($r = 0,558$, p corretta = $2,4 \times 10^{-4}$). Quando i soggetti senza un plateau sono stati inclusi avendo avuto la caduta in percentuale del FEV_1 alla fine del test, la correlazione tra la massima risposta delle vie aeree e la variabilità di PEF è stata altrettanto significativa ($r = 0,574$; p corretta = $3,2 \times 10^{-7}$).

DISCUSSIONE

Questo studio mostra che i livelli di massima risposta delle vie aeree sulla curve dose-risposta alla

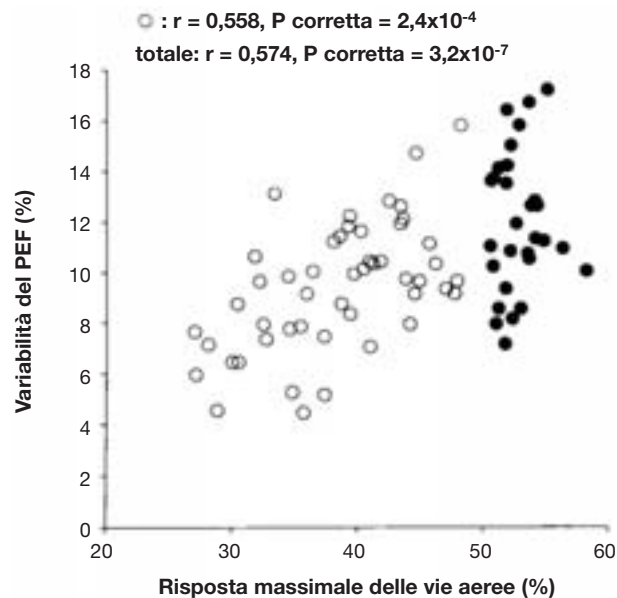


FIGURA 5. Diagrammi di regressione semplice della variabilità del PEF confrontati con la massima risposta delle vie aeree alla metacolina. I cerchi aperti indicano pazienti con un plateau di massima risposta; i cerchi chiusi indicano pazienti con una caduta del $FEV_1 > 50\%$ senza un plateau; i valori di p sono stati corretti col metodo di Bonferroni.

metacolina erano significativamente più bassi in pazienti con CVA rispetto ai pazienti con CA. In pazienti con CVA, la variabilità del PEF non è stata trovata correlarsi con la PC_{20} , ma l'assenza di un plateau di massima risposta o di un livello più alto di plateau di massima risposta, quando presente, è stata associata ad un incremento della variabilità del PEF.

In soggetti normali, la curva dose-risposta realizza un plateau di restringimento delle vie aeree a gradi lievi, mentre in soggetti asmatici, aumentando le dosi di agenti farmacologici inalati, di solito si arriva ad ottenere un progressivo restringimento delle vie aeree senza il conseguimento di un plateau di risposta.²⁰ Abbiamo scoperto che pazienti con CVA avevano una frequenza più alta di plateau sulla curva dose-risposta alla metacolina rispetto ai pazienti con CA con un grado simile di sensibilità delle vie aeree alla metacolina (p corretta col metodo di Bonferroni = 0,024). È discutibile che alcuni soggetti che hanno mostrato cadute del $FEV_1 > 50\%$ senza evidenza di plateau, presentino un plateau oltre una caduta del 50%. Comunque, noi non crediamo che questo fattore sia prevalente nel CA. Inoltre, il livello di massima risposta delle vie aeree era significativamente più basso nel gruppo con CVA rispetto al gruppo con CA, nonostante una possibile sottovalutazione di questa differenza dovuta all'inclusione più frequente di soggetti senza un plateau nel gruppo con CA. Dato che per il gruppo con CA sono stati scelti

soggetti con asma lieve, per confrontare in maniera bilanciata il grado della sensibilità delle vie aeree nei due gruppi e minimizzare il rischio inerente di produrre un'eccessiva caduta del FEV₁, è probabile che un gruppo più rappresentativo di pazienti con CA avrebbe mostrato una più grande risposta massimale delle vie aeree rispetto ai pazienti con CVA.

Il grado relativamente lieve di risposta massimale delle vie aeree in pazienti con CVA, rispetto a quello nei pazienti con CA con un grado simile di sensibilità delle vie aeree alla metacolina, suggerisce che il livello di massima risposta delle vie aeree, piuttosto che la sensibilità delle vie aeree, sia il più importante elemento determinante del sintomo di CA. Questa scoperta sostiene anche l'ipotesi che la risposta massimale delle vie aeree sia un importante elemento confondente nella relazione tra la sensibilità delle vie aeree e l'espressione clinica di asma.²¹

Solamente uno studio precedente ha analizzato la variabilità del PEF in pazienti con CVA. Tokuyama e coll.¹¹ hanno riportato che il grado di variazione diurna del PEF in bambini con CVA è significativamente più alto rispetto a bambini di controllo e sovrapponibile a quello mostrato da bambini con asma lieve o moderato. Nel nostro gruppo di bambini con CVA, la variazione media del PEF era del 10,4%. Questo sembra essere intermedio tra i valori medi riportati (dal 10,6 al 22,6%) in bambini con CA e quelli riportati in bambini normali (dal 5,7 al 9,9%).^{23,24} Tuttavia, è difficile fare confronti diretti a causa delle differenze nella frequenza e nella durata del monitoraggio, nelle formule usate per calcolare la variabilità e nella tempistica delle misurazioni del PEF in relazione alla somministrazione di farmaci. I nostri soggetti avevano misurato due volte i loro PEF quotidiani per 2 settimane. È chiaro che letture più frequenti avrebbero aumentato la variazione del PEF diurna e che periodi più lunghi di misurazione avrebbe condotto a variazioni del PEF.²⁵ Comunque, misurazioni troppo frequenti per molte settimane avrebbero impedito una buona compliance.²⁶ Inoltre, la presentazione della variazione del PEF è un problema di contenziioso, e sono stati proposti indici diversi della variabilità del PEF.²⁷ Noi abbiamo usato l'ampiezza percentuale media, che è usata comunemente per quantificare la variabilità diurna del PEF.²⁸ Precauzioni sono state prese per non includere il PEF misurato entro 6 h dopo aver inalato β_2 -agonisti. Così, noi possiamo escludere la possibilità che la variabilità del PEF registrata in pazienti con CVA sia una conseguenza dell'uso di β_2 -agonisti.

La maggior parte degli studi pubblicati sulla relazione tra l'AHR e la variabilità del PEF hanno trattato l'AHR come una misura dell'ipersensibilità delle vie aeree. In soggetti asmatici, molti studi^{12,13}

hanno mostrato una correlazione diretta e significativa tra la sensibilità delle vie aeree alla metacolina o all'istamina e la variabilità del PEF. In base alle attuali conoscenze, questa relazione non è stata investigata in pazienti con CVA. Noi non abbiamo trovato una relazione significativa tra la PC₂₀ e la variazione del PEF in CVA. Risultati simili sono stati trovati in un studio²⁹ su pazienti non asmatici con rinite allergica. I nostri risultati suggeriscono che quella variabilità del PEF non è un buon marker del grado di ipersensibilità delle vie aeree in pazienti con CVA, ed è conforme a report precedenti^{28,30} che la variabilità del PEF produce informazioni su un componente fisiologico diverso della malattia rispetto a quello misurato dalla sensibilità delle vie aeree.

I dati sulla relazione tra la risposta massimale delle vie aeree e la variabilità del PEF sono limitati. Prieto e coll.²⁹ hanno riportato che una perdita di plateau sulla curva dose-risposta alla metacolina inalata identifica soggetti con rinite allergica che mostrano la più grande variabilità del PEF. Questi hanno trovato anche che i pazienti asmatici senza un plateau hanno mostrato la più grande variazione del PEF rispetto ai pazienti con un plateau.¹⁴ I nostri risultati indicano anche che l'assenza di un plateau di risposta massimale è associata ad incrementi della variazione del PEF in pazienti con CVA. Inoltre, è stata trovata una correlazione significativa tra il grado di risposta massimale delle vie aeree e la variabilità del PEF, se vengono inclusi i soggetti senza plateau, impiegando la percentuale di caduta del FEV₁ alla fine dell'esperimento come risposta massimale. I nostri risultati suggeriscono che l'identificazione di un plateau e del suo livello in pazienti con CVA offrano informazioni rilevanti sulla variabilità del PEF. La discrepanza tra l'ipersensibilità delle vie aeree e la massima risposta delle vie aeree in termini di relazione con la variabilità del PEF rafforza l'ipotesi che la sensibilità delle vie aeree e la risposta massimale delle vie aeree ad agonisti siano, almeno in parte, la conseguenza di meccanismi diversi.^{6,31}

Le osservazioni presenti sono di rilievo per le ragioni del perché i sintomi asmatici tipici, come il wheezing (sibilo), siano assenti nel CVA. Precedentemente, abbiamo riportato che il CVA è associato ad una soglia più alta di wheezing (il minimo grado di ostruzione delle vie aeree quando il wheezing diviene udibile) rispetto al CA.³² In aggiunta, il grado relativamente lieve di risposta massimale delle vie aeree nei pazienti con CVA rispetto ai pazienti con CA, come un grado simile di sensibilità delle vie aeree alla metacolina può spiegare l'assenza di sibilo in pazienti con CVA. Questo perché la risposta massimale delle vie aeree riflette il grado potenziale di ostruzione delle vie aeree nei singoli pazienti indipendentemente dal livello di sensibilità.⁷ Abbiamo

riportato¹⁸ che un livello più alto di risposta massimale delle vie aeree è un importante fattore di rischio per lo sviluppo futuro di CA in pazienti con CVA. Nel presente studio, la mancanza di un plateau di risposta massimale ed un livello più alto del plateau quando questo è presente, sono stati trovati essere associati ad una più grande variazione del PEF diurno. Noi ipotizziamo che i pazienti con CVA che hanno un elevato o assente plateau di risposta massimale abbiano un rischio maggiore di avere wheezing dovuto all'incremento della variabilità dell'ostruzione delle vie aeree, in seguito all'esposizione ad uno stimolo allergico e non allergico.

In conclusione, la risposta massimale delle vie aeree può essere un importante fattore confondente nella relazione tra l'ipersensibilità delle vie aeree e l'espressione clinica di asma. L'identificazione di un plateau di risposta massima ed il livello di questo plateau in pazienti con CVA offrono informazioni rilevanti circa la variabilità del PEF.

BIBLIOGRAFIA

- O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy* 1991; 66:278-285
- Holinger LD. Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 1986; 96:316-322
- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:640-647
- Irwin RS, French CT, Smyrniotis NA, et al. Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med* 1997; 157:1981-1987
- Hargreave FE, Dolovich J, O'Byrne PM, et al. The origin of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:825-832
- Sterk PJ, Bel EH. Bronchial hyperresponsiveness: the need for a distinction between hypersensitivity and excessive airway narrowing. *Eur Respir J* 1989; 2:267-274
- James A, Loughheed D, Pearce-Pinto G, et al. Maximal airway narrowing in a general population. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:895-899
- Sterk PJ, Timmers MC, Dijkman JH. Maximal airway narrowing in humans in vivo: histamine compared with methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:714-718
- Hatzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35:732-738
- Cross D, Nelson HS. The role of the peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:120-128
- Tokuyama K, Shigeta M, Maeda S, et al. Diurnal variation of peak expiratory flow in children with cough variant asthma. *J Asthma* 1998; 35:225-229
- Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, et al. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37:423-429
- Valletta EA, Comis A, Del Col G, et al. Peak expiratory flow variation and bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children during periods of antigen avoidance and reexposure. *Allergy* 1995; 50:366-369
- Prieto L, Gutierrez V, Morales C, et al. Variability of peak expiratory flow rate in allergic rhinitis and mild asthma: relationship to maximal airway narrowing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:151-158
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136
- Yoon KA, Lim HS, Koh YY, et al. Normal predicted values of pulmonary function tests in Korean school-aged children. *J Korean Pediatr Assoc* 1993; 36:25-37
- Chai H, Farr RS, Froelich LA, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56:323-327
- Koh YY, Park Y, Kim CK. The importance of maximal airway response to methacholine in the prediction of wheezing development in patients with cough-variant asthma. *Allergy* 2002; 57:1165-1170
- Koh YY, Park Y, Kim CK. Maximal airway response in adolescents with long-term asthma remission and persisting airway hypersensitivity: its profile and the effect of inhaled corticosteroids. *Chest* 2002; 122:1214-1221
- Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:71-75
- Sterk PJ. The determinants of the severity of acute airway narrowing in asthma and COPD. *Respir Med* 1992; 86:391-396
- Sly PD, Hibbert ME, Landau LI. Diurnal variation of peak expiratory flow rate in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2:141-146
- Gibson PG, Mattoli S, Sears MR, et al. Increased peak flow variability in children with asymptomatic hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1995; 8:1731-1735
- Albertini M, Politano S, Berard E, et al. Variation in peak expiratory flow of normal and asymptomatic asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7:140-144
- Goldstein MF, Veza BA, Dunskey EH, et al. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV₁ responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001; 119:1001-1010
- Cote J, Cartier A, Malo JL, et al. Compliance with peak expiratory flow monitoring in home management of asthma. *Chest* 1998; 113:968-972
- Reddel HK, Salome CM, Peat JK, et al. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1320-1325
- Brand PL, Postma DS, Kerstjens HA, et al. Relationship of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:916-921
- Prieto L, Gutierrez V, Berto JM, et al. Relationship between airway responsiveness and peak expiratory flow variability in subjects with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:273-279
- Higgins BG, Britton JR, Chinn S, et al. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:588-593
- Moreno RH, Hogg JC, Pare PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:1171-1180
- Koh YY, Chae SA, Min KU. Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:696-701