

CAPITOLO

5

**DIAGNOSI E
CLASSIFICAZIONE**

MESSAGGI PRINCIPALI

- L'asma è sottodiagnosticato in tutto il mondo.
- L'asma spesso può essere diagnosticato sulla base dei sintomi, ma le misure della funzionalità respiratoria, ed in particolare la reversibilità delle alterazioni funzionali respiratorie, aumentano l'affidabilità diagnostica.
- I test di funzionalità respiratoria che sono più utili per la diagnosi di asma (in pazienti con più di 5 anni di età) includono il volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS), la capacità vitale forzata (CVF), il picco di flusso espiratorio (PEF) e l'iperresponsività bronchiale.
- La gravità dell'asma è rappresentata dalla presenza di caratteristiche cliniche antecedenti il trattamento e/o dalla dose giornaliera di farmaci richiesta per il trattamento ottimale.
- Le valutazioni dello stato allergico non aiutano molto nella diagnosi di asma, ma possono servire all'identificazione dei fattori di rischio, cosicché si possano raccomandare appropriate misure di controllo ambientale.
- Speciale attenzione dovrebbe essere prestata nella diagnosi di asma nel bambino, in soggetti con tosse ricorrente, nell'anziano, negli individui con esposizione professionale ad agenti ritenuti causa di asma.

Studi epidemiologici in bambini ed adulti (specialmente anziani) suggeriscono che l'asma è sottodiagnosticato e conseguentemente non trattato in maniera adeguata¹. Questo risulta in parte attribuibile al fatto che molti pazienti, prima di ottenere un parere medico, tollerano a lungo dei sintomi respiratori intermittenti (ad eccezione del dolore toracico). La natura transitoria dei sintomi asmatici ne rinforza l'accettazione. Un altro importante fattore per la sottostima dell'asma è la natura non specifica dei sintomi, che conduce spesso a diagnosi alternative da parte del medico. Stabilire una diagnosi corretta è essenziale per decidere un trattamento farmacologico appropriato. Spesso, nei bambini, l'asma è diagnosticato come una variante di bronchite² e di conseguenza trattato in modo inadeguato o inefficace con successivi cicli di antibiotici e trattamenti antitussigeni³. Sebbene il motto "non tutto ciò che è respiro sibilante è asma" risulti citato frequentemente, l'asma come causa di respiro sibilante e relativi sintomi è così comune che sarebbe più appropriato dire "tutto quello che è respiro sibilante è asma fino a prova contraria".

DIAGNOSI CLINICA

Anamnesi e misurazione dei sintomi

La diagnosi clinica di asma risulta spesso indotta dai sintomi, quali episodi di dispnea, respiro sibilante e costrizione toracica. La variabilità stagionale dei sintomi, l'anamnesi familiare di asma e l'atopia, rappresentano utili criteri diagnostici di supporto.

La **Figura 5-1** evidenzia una serie di domande clinicamente utili per la diagnosi di asma. La **Figura 5-2** presenta il questionario utilizzato e convalidato per la diagnosi di asma negli studi epidemiologici^{4,5}. Sintomi e funzionalità respiratoria sono parametri importanti per valutare le caratteristiche dell'asma di un determinato paziente. Sono stati sviluppati e verificati diversi punteggi relativi ai sintomi, per quantificare il livello di controllo di asma⁶ e la qualità di vita^{7,8}. Il punteggio dei sintomi dovrebbe adattarsi all'età dei pazienti e al loro substrato culturale.

Esame obiettivo

Dal momento che i sintomi asmatici variano nel corso della giornata, l'esame obiettivo del sistema respiratorio potrebbe risultare normale. Il più comune riscontro è comunque il respiro sibilante all'auscultazione. Comunque, alcuni soggetti asmatici potrebbero risultare normali all'auscultazione, ma presentare una significativa limitazione al flusso, obiettivamente misurata.

Segni clinici come dispnea, broncocostrizione (respiro sibilante), iperinflazione, sono più probabilmente presenti se i pazienti vengono esaminati durante il periodo sintomatico. Durante la riacutizzazione di asma, la contrazione della muscolatura liscia, l'edema e l'ipersecrezione tendono a chiudere le piccole vie aeree (non cartilaginee). Gli atti respiratori ad alti volumi polmonari, effettuati dal paziente per compensare, incrementano la retrazione elastica estrinseca delle vie aeree, mantenendole così pervie.

Figura 5-1. Domande da considerare per la diagnosi di asma.

- Il paziente manifesta attacchi singoli o ricorrenti di respiro sibilante?
- Il paziente manifesta una fastidiosa tosse notturna?
- Il paziente manifesta sibili o tosse dopo uno sforzo?
- Il paziente manifesta sibili, costrizione toracica, tosse dopo l'esposizione ad allergeni aviotrasportati o inquinanti atmosferici?
- Il raffreddore "passa al petto" o impiega più di 10 giorni per guarire?
- I sintomi migliorano dopo un appropriato trattamento antiasmatico?

Figura 5-2. Questionario sull'asma dell'International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)^{4,5}.

- Hai manifestato qualche volta sibili o fischi al torace?
- Hai manifestato qualche volta crisi dispnoiche in seguito ad intensa attività fisica?
- Ti sei mai svegliato con sibili respiratori?
- Ti sei mai svegliato con crisi di tosse?
- Hai mai manifestato crisi dispnoiche a riposo durante la giornata?

Così, più severa è la limitazione al flusso aereo, maggiore è la probabilità di un'occlusione e più alti sono i volumi polmonari necessari per mantenere pervie le vie aeree. La combinazione di iperinflazione e limitazione al flusso nelle riacutizzazioni asmatiche, incrementano il lavoro respiratorio. Sebbene il respiro sibilante sia il sintomo più tipico, può essere completamente assente nelle riacutizzazioni gravi di asma, anche se altri segni tipici riflettono tale gravità, quali cianosi, intorpidimento, difficoltà di parola, tachicardia, iperinflazione polmonare, uso dei muscoli accessori, retrazione dei muscoli intercostali.

Test di funzionalità respiratoria

I pazienti affetti da asma difficilmente riconoscono i propri sintomi e hanno scarsa percezione della gravità della malattia, specialmente se l'asma è grave e di lunga durata⁹.

Anche la determinazione da parte del medico dei sintomi quali dispnea e respiro sibilante può risultare imprecisa. I test di funzionalità respiratoria, e soprattutto la reversibilità delle alterazioni funzionali respiratorie, forniscono una valutazione diretta della limitazione al flusso aereo. Misurando la variabilità della funzione polmonare, si ottiene una valutazione indiretta dell'iperresponsività delle vie aeree. Comunque, per quanto sia stata stabilita una relazione tra valori di laboratorio, indici di iperresponsività bronchiale e variabilità del picco di flusso espiratorio (PEF)¹⁰, non vi è interscambiabilità tra le due valutazioni. Per esempio, la variabilità del PEF può rispondere rapidamente al trattamento con glucocorticoidi¹¹, mentre l'iperresponsività delle vie aeree ad istamina o metacolina diminuisce più lentamente¹². Nonostante ciò, le misure di limitazione del flusso aereo, la sua reversibilità (**Figura 1-5** e **Figura 1-7**) e la sua variabilità (**Figura 1-6**), sono considerate essenziali per stabilire una chiara diagnosi di asma. Questi test sono alla base delle nuove strategie di trattamento sostenute dalle linee guida per l'asma. Attualmente, i test della funzionalità respiratoria sono ritenuti essenziali per la diagnosi e il monitoraggio dell'asma, analogamente ad altri metodi di misura adottati per altre patologie croniche, come ad esempio la valutazione della pressione arteriosa sanguigna tramite sfigmomanometro, essenziale per la diagnosi e il monitoraggio dell'ipertensione e la glicemia, misurata tramite reagenti o mediante misure digitali, essenziale per la diagnosi e il monitoraggio del diabete.

Esiste una varietà di metodi per stabilire il grado di ostruzione del flusso aereo, ma quelli maggiormente utilizzati in pazienti con età superiore ai 5 anni sono: il volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS), con la relativa capacità vitale forzata (CVF) e la misura del picco di flusso espiratorio (PEF). Entrambe le misure dipendono dal concetto che l'ostruzione del flusso aereo è direttamente correlata con la dimensione del lume delle vie aeree (calibro delle vie aeree) e con le proprietà elastiche del tessuto polmonare circostante (alveoli).

Spirometria. Le misurazioni di VEMS e CVF sono effettuate tramite spirometria con manovra espiratoria forzata. Sono state pubblicate le raccomandazioni per la standardizzazione della spirometria^{13,14}. La procedura è ripetibile, ma sforzo-dipendente,

quindi si devono istruire i pazienti riguardo all'esecuzione corretta della manovra espiratoria forzata; si prendono poi i valori migliori di 2 o 3 registrazioni. Il test risulta inattendibile quando il valore di VEMS è inferiore al litro. Valori teorici di VEMS, CVF, PEF basati su età, sesso e altezza, si ottengono tramite lo studio della popolazione e sebbene vi siano continue revisioni, questi dati costituiscono utili basi per giudicare l'anormalità dei valori dati. È importante che i valori teorici di VEMS, CVF, e PEF tengano conto delle diverse caratteristiche etniche e del range di età. Dal momento che altre patologie, senza limitazione del flusso aereo, possono presentare una riduzione del VEMS, un'utile valutazione della limitazione del flusso aereo si ha tramite il rapporto VEMS/CVF. In un polmone normale, la limitazione al flusso aereo in espirazione forzata è rappresentata da un rapporto VEMS/CVF superiore all'80% negli adulti e al 90% nei bambini. Di conseguenza, qualsiasi valore minore è suggestivo di limitazione al flusso aereo.

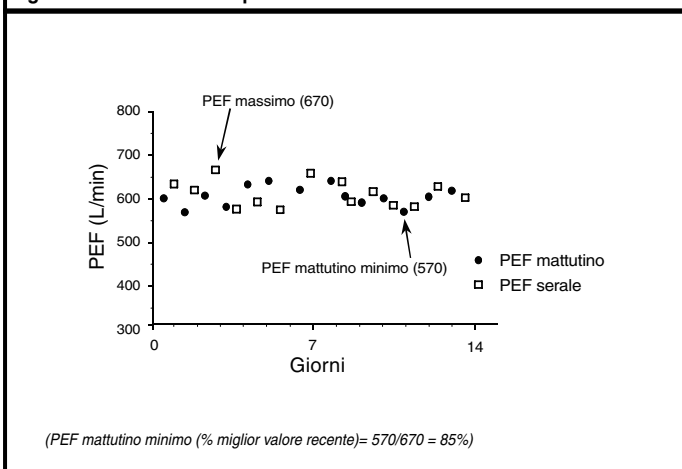
La spirometria è utile alla diagnosi di asma quando vi sia un incremento almeno del 12% nel VEMS dopo inalazione di broncodilatatore o in risposta ad un ciclo di trattamento con glucocorticoidi¹⁵.

La spirometria si presenta inoltre utile per il monitoraggio dell'attività dell'asma, anche se principalmente in ambito ospedaliero, in quanto l'impianto è ingombrante e moderatamente costoso. Piccoli spirometri elettronici possono rivelarsi utili per il loro uso portatile, ma il costo limita la loro diffusione. Le registrazioni spirometriche, sono utili per diagnosticare l'asma e stabilirne la gravità; e le registrazioni ad intervalli regolari (in relazione al grado di severità della patologia) assicurano un monitoraggio a lungo termine sia del processo infiammatorio dell'asma, sia della risposta terapeutica. La spirometria, a differenza del monitoraggio del picco di flusso, è particolarmente utile per valutare il miglioramento del paziente con grave compromissione della funzionalità respiratoria, come ad esempio gli anziani con asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva, perché i valori del PEF possono mantenersi relativamente costanti, pur in presenza di una significativa riduzione dei valori spirometrici complessivi.

Picco di flusso espiratorio. Un importante ausilio per la diagnosi di asma e per il conseguente trattamento terapeutico è il misuratore del picco di flusso espiratorio. In alcuni paesi, i misuratori di picco di flusso sono disponibili con prescrizione medica. Le recenti versioni di misuratori di picco di flusso sono relativamente poco costose (almeno nei paesi ad alto tenore di vita), portatili, in materiale plastico, ideali per quei pazienti che li utilizzano a domicilio, giorno dopo giorno, per il monitoraggio quotidiano dell'asma.

I misuratori di picco di flusso sono utili in clinica e a livello di medicina di base, a supporto della diagnosi di asma nel caso in cui vi sia un miglioramento del PEF di almeno 15% dopo inalazione di un broncodilatatore o dopo un ciclo di trattamento steroideo¹⁶. I misuratori di PEF sono anche utilizzati come strumenti di monitoraggio continuo in quei pazienti nei quali non è possibile ripetere ad intervalli regolari l'esame spirometrico (**Figura 1-6**)

Figura 5-3. Un indice semplice di variazione del PEF.



Infine, il regolare monitoraggio domiciliare del PEF è a volte utile al paziente per rendersi conto di eventuali segnali di deterioramento funzionale. Diversi studi hanno dimostrato che i sintomi riferiti dai pazienti sono indicatori inattendibili di limitazione del flusso aereo^{17,18}. La scarsa percezione della gravità dell'asma da parte del paziente e del medico, è ritenuta una delle maggiori cause di indugio nel trattamento, e contribuisce così alla maggior gravità e mortalità delle riacutizzazioni asmatiche¹⁹. Ciò non riguarda però tutti i pazienti. Uno studio ha evidenziato che i sintomi precedono l'inizio del declino della funzione respiratoria²⁰.

È importante notare che le misurazioni di PEF non sono sempre correlate con altre misurazioni di funzionalità respiratoria in pazienti asmatici, e non sono necessariamente intercambiabili per la valutazione della gravità dell'asma²¹. Per esempio in bambini con asma, quando l'ostruzione al flusso e la cattura dei gas peggiorano, il PEF può sottovalutare il grado di ostruzione bronchiale, rimanendo su valori normali²². Inoltre, nei bambini le misurazioni del PEF non sono sempre correlate ai sintomi o ad altre misurazioni indicanti la gravità di malattia²³. Per queste ragioni, le misurazioni del PEF risultano idealmente comparabili con le precedenti misurazioni migliori dei pazienti stessi.

Al fine di ottenere misurazioni del PEF affidabili, il paziente deve ricevere istruzioni accurate, in quanto il PEF, come del resto VEMS e CVF, è sforzo dipendente. Il misuratore del PEF dovrebbe essere usato regolarmente ogni giorno, per più settimane e mesi, in modo da stabilire la gravità della malattia e controllare la risposta al trattamento. La gravità dell'asma si riflette non solo sul grado di limitazione del flusso aereo, ma anche sulla sua variabilità, particolarmente nel corso delle 24 ore (Figura 1-6). Idealmente, il PEF andrebbe misurato al mattino, quando i valori sono più bassi, e alla sera quando i valori sono generalmente massimi.

Un metodo per descrivere la variabilità giornaliera del PEF è l'ampiezza (la differenza tra valore pre-broncodilatatore del mattino e valore post-broncodilatatore della sera precedente),

espressa come percentuale del valore medio giornaliero di PEF²⁴. Un altro metodo è la misurazione mattutina del valore minimo di PEF pre-broncodilatatore di 1 settimana, espresso come percentuale del recente miglior valore (Min%Max)²⁵ (Figura 5-3). Quest'ultimo metodo è risultato il migliore indice di labilità delle vie aeree basato sul PEF, perché richiede una sola registrazione giornaliera, è meglio correlato all'iperresponsività bronchiale, si calcola facilmente²⁵.

La variabilità giornaliera del PEF maggiore del 20% è considerata diagnostica di asma, la maggior variabilità risulta proporzionale alla gravità della patologia (Figura 1-6)²⁴. Comunque, bisogna notare che in presenza di asma lieve intermittente o di patologia grave non trattabile, la variabilità del PEF può non essere presente o può ridursi. Nell'asma più grave, la variabilità giornaliera e la reversibilità potrebbero non essere riscontrabili fino al termine del trattamento steroideo. Anche in questo caso, nelle forme più gravi di malattia, potrebbe essere necessario un trattamento steroideo di più settimane prima che la reversibilità divenga apparente.

I pazienti, tramite il monitoraggio quotidiano dei sintomi del PEF, potranno ricevere un trattamento adeguato per il grado di gravità e l'asma potrà essere efficacemente monitorizzata²⁶. Inoltre, è concepibile che la fedeltà del paziente al trattamento possa aumentare, quando è il paziente stesso a notare una risposta al trattamento. Sebbene il monitoraggio a lungo termine del PEF in pazienti con asma persistente sia ideale e auspicabile, non è sempre possibile, per ragioni di costo, cooperazione, e disponibilità dei misuratori di picco di flusso. Comunque, il monitoraggio a breve termine è particolarmente raccomandato al fine di stabilire una diagnosi, identificare eventuali fattori ambientali di rischio e valutare eventuali modifiche terapeutiche.

Il monitoraggio a lungo termine del PEF è particolarmente raccomandato ai pazienti con asma grave, a quelli con scarsa percezione della gravità della malattia e ai pazienti ospedalizzati almeno una volta. Il PEF dovrebbe quindi essere sfruttato non solo al fine della diagnosi e della valutazione della gravità, ma anche per riconoscere le cause professionali di asma. Quando utilizzato per questo fine, il PEF dovrebbe essere controllato più di due volte al giorno, prestando particolare attenzione agli eventuali cambiamenti verificatisi in ambiente lavorativo e al di fuori di esso²⁷. Se, in presenza di scarsi sintomi, tali test non sono di supporto alla diagnosi di asma, è solitamente consigliabile mantenere il monitoraggio ed effettuare rivalutazioni periodiche fino all'ottenimento di una chiara diagnosi. In tali circostanze, il medico dovrebbe considerare particolarmente l'anamnesi familiare del paziente, l'età e gli eventuali fattori di rischio per asma, prima di decidere la diagnosi e conseguentemente il trattamento.

In caso dubbio, un ciclo terapeutico di breve durata con β_2 -agonisti e glucocorticoidi per via inalatoria, è considerato uno dei metodi più certi per la diagnosi di asma, soprattutto se combinato al monitoraggio con PEF. La chiara consapevolezza del grado di disfunzione polmonare (come per esempio con misurazioni giornaliere di PEF) relativo ad un periodo specifico

non solo permette di individuare eventuali cause ambientali di asma, ma fornisce anche il criterio di valutazione della gravità della malattia e delle influenze ambientali, permettendo di osservare la risposta al trattamento. Il medico deve sempre avere la certezza della diagnosi, per le importanti conseguenze che essa avrà sul paziente, per tutta la vita. L'esigenza di una conferma diagnostica differisce per un paziente con sintomi gravi e considerevole disfunzione polmonare rispetto a pazienti asintomatici.

Iperresponsività bronchiale. In pazienti con frequenti sintomi di asma, ma funzionalità respiratoria nella norma, le valutazioni di iperresponsività bronchiale con metacolina, istamina e test da sforzo possono essere utili per la diagnosi di malattia²⁸, anche se, pur essendo sensibili, hanno scarsa specificità.²⁹ Per tale ragione un test negativo potrebbe aiutare ad escludere la diagnosi di asma persistente, ma la positività del test non sempre può significare la presenza di asma. Questo perché l'iperresponsività bronchiale è stata descritta in pazienti con rinite allergica³⁰ e in pazienti con limitazione al flusso aereo causata da condizioni diverse dalla patologia asmatica, per esempio fibrosi cistica³¹, bronchiectasie e broncopneumopatia cronica ostruttiva³².

Misurazione dei marcatori non invasivi di infiammazione delle vie aeree

La valutazione dell'infiammazione delle vie aeree nell'asma potrebbe essere effettuata esaminando gli eosinofili e le cellule metacromatiche³³ riscontrati nell'espettorato spontaneo o indotto tramite soluzione salina ipertonica. Inoltre, i livelli di ossido nitrico (NO)³⁴ e monossido di carbonio (CO)³⁵ espirati sono stati considerati marcatori non invasivi suggestivi di infiammazione delle vie aeree nell'asma. I livelli esalati di NO e CO sono elevati in pazienti asmatici, (che non assumono glucocorticoidi inalatori) rispetto a pazienti non asmatici, ma questo non è specifico dell'asma. Né la presenza di eosinofili nell'espettorato né tanto meno il gas esalato sono ancora stati valutati dal punto di vista prospettico, quali ausili alla diagnosi di asma. Si ha quindi la necessità di disporre di ulteriori misurazioni non invasive di infiammazione delle vie aeree, che siano ulteriormente discriminanti.

Prove allergologiche

La presenza di una componente allergica in asma può essere identificata tramite test cutanei o misurazioni di IgE specifiche nel siero. Questi test contribuiscono scarsamente alla diagnosi di asma, ma possono essere d'aiuto per identificare i fattori di rischio o le cause scatenanti, al fine di suggerire misure di controllo ambientale appropriate. La provocazione bronchiale indotta con allergeni o agenti sensibilizzanti può essere utile anche per stabilire la causalità, specialmente in ambiente professionale²⁷, ma se ne consiglia l'uso di routine, dal momento che è di scarsa utilità diagnostica e per motivi di sicurezza.

Le prove allergometriche rappresentano lo strumento diagnostico primario per determinare lo stato atopico e le prove epicutanee sono quelle più comunemente usate nella pratica clinica. Le loro caratteristiche di semplicità, rapidità di esecuzione, basso costo e alta sensibilità le pongono in una

posizione chiave. Comunque, quando impropriamente effettuate, le prove cutanee possono condurre a risultati falsamente positivi o negativi. Il dosaggio della concentrazione sierica di IgE specifiche non è migliore delle prove cutanee ed è più costoso. La principale limitazione dei metodi per definire lo stato allergico è rappresentata dal fatto che la positività del test non indica necessariamente che la patologia è di natura allergica, dato che in alcuni individui si riscontrano anticorpi anti-IgE specifici in assenza di sintomi. L'esposizione ambientale e la relazione con i sintomi devono essere confermate dall'anamnesi del paziente. Il dosaggio della concentrazione sierica delle IgE totali non ha valore diagnostico per l'atopia.

GRUPPI DIAGNOSTICI PARTICOLARMENTE DIFFICILI

In questa sezione viene dedicata un'attenzione particolare ai difficili problemi nella diagnosi di asma nei bambini, negli anziani, in relazione all'esposizione professionale a fattori di rischio, all'asma stagionale ed alla tosse come equivalente asmatico. Per formulare una diagnosi d'asma in tali gruppi di pazienti, risultano estremamente utili le misurazioni della limitazione e variabilità del flusso aereo.

Asma Infantile

La diagnosi di asma nei bambini può rappresentare un difficile problema, soprattutto perché sibili e tosse episodici costituiscono i sintomi più frequenti delle patologie infantili, in particolare per i bambini al di sotto dei 3 anni³. Nonostante i medici siano sempre più incoraggiati a formulare diagnosi positive di asma in presenza di sintomi periodici quali sibili, dispnea e tosse (ed in particolare se tali sintomi si presentano di notte e nelle prime ore del mattino), il processo alla base della patologia potrebbe essere diverso nei bambini piccoli rispetto ai bambini più grandi ed agli adulti. L'impiego della definizione di "asma" per descrivere la patologia di tali bambini comporta rilevanti conseguenze cliniche. Implica infatti una sindrome nella quale si riscontra infiammazione delle vie aeree e per la quale esiste uno specifico protocollo di gestione.

Più piccolo è il bambino, maggiore sarà la possibilità che una diagnosi alternativa possa spiegare i sibili ricorrenti. Cause alternative di sibili ricorrenti nei bambini piccoli includono fibrosi cistica, inalazioni ricorrenti di latte, discinesia ciliare primitiva, immunodeficienza primitiva, cardiopatie congenite, malformazioni congenite che provocano restringimento delle vie aeree intratoraciche, ed aspirazione di un corpo estraneo. Caratteristiche quali la comparsa di sintomi nel periodo neonatale, associata insufficienza di crescita, sintomi associati al vomito e segni cardiovascolari o polmonari suggeriscono tutte una diagnosi alternativa ed indicano la necessità di ulteriori accertamenti quali il test del sudore, per escludere la diagnosi di fibrosi cistica, misurazioni della funzione immunitaria e studi sul reflusso. La radiografia al torace costituisce un test diagnostico importante per escludere tali cause alternative di sibili.

Tra i bambini per i quali viene esclusa una diagnosi alternativa, esiste la possibilità che i sibili ricorrenti non abbiano una patogenesi uniforme sottostante³. Tuttavia, esistono due modelli generali di sibilo nei bambini piccoli. Alcuni bambini piccoli che presentano episodi ricorrenti di respiro sibilante associati ad infezioni respiratorie virali acute, spesso con un primo episodio associato a bronchiolite da virus respiratorio sinciziale, provengono da famiglie non atopiche e non presentano loro stessi caratteristiche di atopia^{37,38}. Questi bambini piccoli generalmente superano tali sintomi nel corso degli anni prescolari e non mostrano ulteriori conseguenze di asma, sebbene possano presentare alterazioni minori della funzionalità respiratoria e iperresponsività delle vie aeree. Questa sindrome potrebbe essere maggiormente legata alla geometria delle vie aeree piuttosto che alla loro infiammazione³⁹, e pertanto potrebbe differire, dal punto di vista meccanico, dalla patologia infiammatoria cronica più stabilizzata, caratteristica dell'asma nei bambini più grandi e negli adulti.

Altri bambini piccoli affetti da asma presentano un quadro atopico, spesso associato ad eczema, e sviluppano, nell'ultima fase della prima infanzia, sintomi di asma che persistono nel corso di tutta l'infanzia e della vita adulta⁴⁰. In questi bambini, le particolarità caratteristiche dell'infiammazione delle vie aeree si riscontrano perfino durante la fase della prima infanzia. Tuttavia, non esistono test clinici pratici che si possano eseguire per stabilire la presenza di infiammazione bronchiale e non sono ancora disponibili marcatori specifici che permettano di prevedere la prognosi di un singolo bambino. Nonostante ciò, nei bambini più piccoli con sibili ricorrenti, una storia familiare di asma, associata ad altre manifestazioni atopiche del bambino, viene significativamente collegata alla presenza di asma all'età di 6 anni⁴¹. L'insorgenza del sibilo in tenera età (al di sotto dei 2 anni) costituisce uno scarso fattore predittivo per comprendere se l'asma persisterà nel corso dell'infanzia^{3,37,38}.

La relazione tra il respiro sibilante associato alle infezioni virali ricorrenti ed il successivo sviluppo di asma persistente richiede ulteriori approfondimenti. Non solo i meccanismi eziologici dell'asma nei bambini non sono chiari, ma si riscontra anche una notevole riluttanza da parte dei medici a formulare una diagnosi e, pertanto, ad iniziare un trattamento appropriato. Dato che i sintomi del tratto respiratorio inferiore simili ai sintomi di asma sono molto frequenti nell'infanzia (e si presentano spesso in associazione con sintomi delle alte vie respiratorie), spesso è difficile fare una diagnosi corretta, e di conseguenza si rischia di privare il bambino di farmaci antiasmatici. Sebbene per i bambini piccoli esista il rischio di utilizzare farmaci a dosaggi superiori a quelli consigliati, gli episodi di sibilo si potrebbero ridurre, per durata o intensità, applicando efficacemente farmaci antinfiammatori e broncodilatatori al posto di quelli antibiotici. Per questo motivo si incoraggia il personale medico all'utilizzo della parola "asma" piuttosto che di una terminologia alternativa per descrivere sibili ricorrenti associati ad episodi di tipo virale nei primi anni dell'infanzia.

L'asma, in tutte le fasce d'età può presentarsi anche soltanto sotto forma di tosse ripetuta, specialmente notturna, a seguito di esercizio fisico ed in corrispondenza di patologie virali, anche se questi esempi sono particolarmente comuni come espressione di patologia nei bambini. La presenza di tosse notturna ricorrente in un bambino altrimenti sano dovrebbe far sorgere il sospetto diagnostico di asma.

Nei bambini al di sotto dei 5 anni, la diagnosi di asma deve basarsi in larga parte sul giudizio clinico, su una valutazione dei sintomi e dell'esame obiettivo. La misurazione della limitazione del flusso aereo e dell'iperresponsività delle vie aeree in neonati e bambini piccoli sono da considerarsi solo come strumento di ricerca, perché richiedono una attrezzatura complessa e sono difficili da eseguire⁴². Probabilmente il mezzo più affidabile per ottenere una diagnosi di asma nel bambino (ed anche in molti adulti) è quello di sperimentare trattamenti diversi. Le caratteristiche utili ai fini della prognosi includono una storia familiare di asma od eczema e la presenza di eczema in un bambino piccolo con sintomi respiratori³⁸. Ai bambini dai 4 ai 5 anni si può insegnare ad usare un misuratore di PEF e si possono ottenere letture affidabili. Tuttavia, a meno che non vi sia un'attenta supervisione da parte dei genitori su quando e come vengono effettuate le misurazioni, il risultato delle registrazioni del PEF nei bambini può non essere affidabile⁴³. L'impiego di diari giornalieri per registrare i sintomi, il PEF ed il trattamento, si è dimostrato uno strumento fondamentale nelle strategie di gestione dell'asma.

Alcuni bambini con asma presentano soltanto sintomi indotti da sforzo. In tale gruppo, o nel caso in cui vi siano dubbi sulla presenza di asma lieve nel bambino, il test da sforzo è opportuno. Nell'ambulatorio medico può essere facilmente svolto un protocollo di corsa della durata di 6 minuti. Questa applicazione, combinata alle misurazioni della limitazione del flusso aereo (VEMS o PEF), può risultare estremamente utile per diagnosticare con certezza l'asma⁴⁴, soprattutto se la tosse che si scatena durante l'esercizio fisico è simile alla tosse spontanea notturna.

Asma negli Anziani

Anche nei pazienti anziani, come nei bambini, spesso l'asma non viene diagnosticato, o si può facilmente riscontrare una diagnosi errata⁴⁵. Negli anziani, l'asma non diagnosticato costituisce una causa frequente di sintomi respiratori trattabili, nonostante il danno polmonare conseguente al fumo o all'esposizione prolungata a fattori inquinanti ambientali inalati provochi patologie quali bronchite, enfisema o fibrosi polmonare. Un'ulteriore complicanza, ai fini di una precisa diagnosi, è costituita dalla difficoltà, da parte di alcune persone anziane, di svolgere i test della funzionalità respiratoria, PEF incluso. Di conseguenza, è estremamente difficile fare una diagnosi di asma o di bronchite cronica basandosi puramente sui sintomi.

L'asma ad esordio tardivo occasionalmente si presenta in associazione con vasculite e marcata eosinofilia (sindrome di Churg-Strauss). Nei pazienti più anziani, un asma di lunga durata potrebbe sfociare in una fase distruttiva grave associata

Figura 5-4 Panoramica delle pneumopatie.

PNEUMOPATIE	
consistono in	
<p style="text-align: center;">INFEZIONI</p> <p>Semplice raffreddamento, bronchioliti, polmoniti, tubercolosi, HIV/AIDS e infezioni opportuniste correlate</p> <p style="text-align: center;">e</p>	
PATOLOGIE OSTRUTTIVE	PATOLOGIE RESTRITTIVE
<p><u>Localizzate</u></p> <p>Paralisi corda vocale Carcinoma del laringe Carcinoma tracheale Carcinoma bronchiale Corpi estranei Displasia broncopolmonare</p>	<p><u>Patologie polmonari</u></p> <p>Alveoliti allergiche estrinseche Sarcoidosi Alveoliti fibrosanti Asbestososi Polmoniti eosinofile</p>
<p><u>Generalizzate</u></p> <p>BPCO</p> <p>Asma</p> <p>Bronchiolite obliterante Fibrosi cistica Bronchiectasie</p>	<p><u>Patologie pleuriche</u></p> <p>Versamenti pleurici Pneumotorace</p> <p><u>Deformità della gabbia toracica</u></p> <p>Cifoscoliosi</p> <p><u>Debolezza dei muscoli respiratori</u></p> <p><u>Problemi sottodiaframmatici</u></p> <p>Obesità Ascite</p>

ad aspergilloso broncopolmonare allergica. Generalmente l'asma ad insorgenza tardiva non è associato ad evidenza di sensibilizzazione ad allergeni specifici.

Negli anziani il fumo e l'elevato livello di IgE nel siero sembrano essere fattori determinanti indipendenti della limitazione cronica del flusso aereo, nonostante essi possano interagire⁴⁶. Ciò ha portato ad un crescente consenso sul fatto che la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), associata ad una prolungata storia di fumo, possa costituire un'importante componente infiammatoria che risponde all'intervento farmacologico antinfiammatorio, rendendo più indistinta la demarcazione tra asma ed altre forme di patologia polmonare ostruttiva⁴⁷. In presenza di dubbio, un trattamento a base di glucocorticoidi, in cui si riscontra un miglioramento del VEMS maggiore del 12% o del PEF maggiore del 15%, accompagnato da un miglioramento dei sintomi e da un ridotto fabbisogno di broncodilatazione, generalmente conferma l'asma come causa di sintomi respiratori cronici.

Gli anziani sono suscettibili ad episodi di respiro sibilante, dispnea e tosse provocati da insufficienza ventricolare sinistra (talvolta erroneamente definiti come asma cardiaco)⁴⁵. La presenza di un aumento dei sintomi a seguito di sforzo fisico e

durante la notte può peggiorare la confusione diagnostica. Un'attenta anamnesi ed un approfondito esame obiettivo per cercare caratteristiche di patologia cardiaca ischemica e disfunzione cardiaca, in combinazione con un elettrocardiogramma ed una radiografia del torace generalmente chiariscono la situazione; se ciò nonostante dovesse persistere il dubbio, può risultare utile un trattamento diuretico.

La diagnosi di asma è difficile nei soggetti anziani e la valutazione della gravità costituisce inoltre un problema particolare, a causa della ridotta percezione dei sintomi e della loro gravità e per l'ormai acquisito adattamento al nuovo stile di vita da parte dei pazienti, in confronto a gruppi di pazienti più giovani.

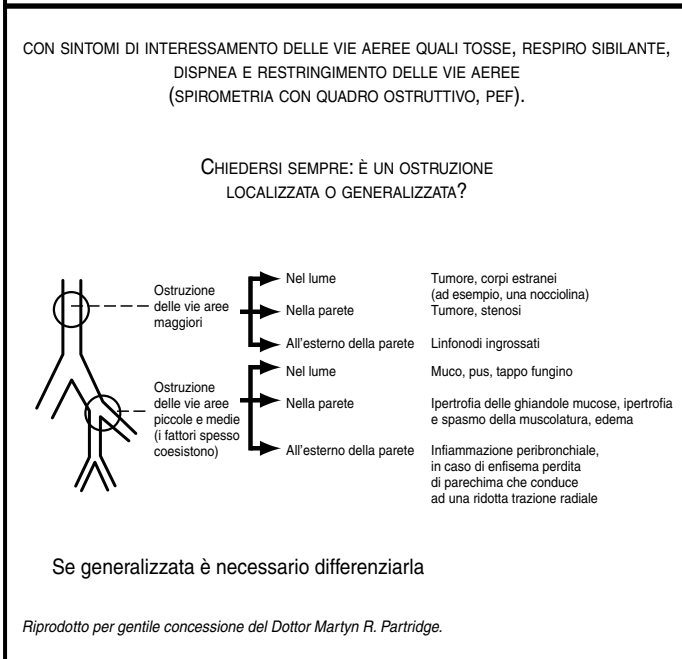
Asma Professionale

L'asma acquisito tramite esposizione ad agenti inquinanti nell'ambiente di lavoro è spesso difficile da diagnosticare, a meno che l'operatore sanitario non venga informato di tale possibilità. È noto che molti inalanti chimici possono provocare l'asma nell'ambiente professionale (**Figura 3-4**). Essi variano tra elementi chimici a basso peso molecolare, altamente reattivi (quali gli isocianati), immunogeni noti (quali i sali di platino), piante complesse e prodotti biologici animali. A causa della sua insorgenza insidiosa, l'asma professionale molto spesso viene erroneamente diagnosticato come bronchite cronica o come forma di BPCO e pertanto non viene trattato per niente oppure in modo inappropriato. La diagnosi richiede un'anamnesi professionale definitiva, specialmente in relazione all'esposizione ad agenti sensibilizzanti, all'assenza di sintomi di asma prima dell'inserimento sul posto di lavoro. È indispensabile inoltre la documentazione dell'esistenza di un rapporto tra sviluppo di sintomi sul posto di lavoro e loro riduzione in conseguenza dell'allontanamento dall'ambiente lavorativo. Per confermare la diagnosi di asma professionale risultano utili le misurazioni della funzionalità respiratoria, come ad esempio la misurazione seriale del PEF sul lavoro e lontano dal lavoro (le singole misurazioni sono meno sensibili ed indicative rispetto alle misurazioni seriali) e test specifici di provocazione bronchiale⁴⁸. Poiché è accertato che l'asma professionale può persistere o peggiorare progressivamente, anche in assenza di esposizione continuativa all'agente causale⁴⁹, sono necessari in questi casi una diagnosi precoce, un appropriato e definitivo allontanamento da agenti inquinanti, nonché il trattamento farmacologico.

Asma Stagionale

In alcuni individui sensibilizzati si possono avere riacutizzazioni stagionali dovute agli aumenti stagionali di specifici allergeni aerodispersi. Alcuni esempi includono betulla⁵⁰, erba⁵¹, *Alternaria*⁵² e pollini di ambrosia⁵³. L'asma stagionale è spesso associato a rinite allergica. Questo tipo di asma può manifestarsi in modo intermittente, mentre il paziente rimane completamente asintomatico tra una stagione e l'altra; in alternativa, potrebbe manifestarsi un peggioramento stagionale dei sintomi di asma in un paziente affetto da asma persistente.

Figura 5-5 Diagnosi differenziale delle patologie ostruttive delle vie aeree.



Tosse come equivalente asmatico

Anche per i pazienti affetti da tosse come equivalente asmatico, la diagnosi può facilmente essere misconosciuta. Questi pazienti presentano come principale, se non unico sintomo, la tosse, che si manifesta di notte; di conseguenza, le valutazioni fatte durante il giorno possono essere normali. Per questi pazienti sono particolarmente importanti la documentazione della variabilità della funzionalità respiratoria o dell'iperresponsività delle vie aeree e, quando possibile, la ricerca di eosinofili nell'espettorato. All'interno di questo gruppo vi sono pazienti che tossiscono ed hanno eosinofili nell'espettorato, il cui indice di funzionalità respiratoria (valutato tramite spirometria ed iperresponsività delle vie aeree), risulta normale⁵⁵.

Alcuni pazienti con ipertensione trattata con inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE-inibitori) o pazienti con reflusso gastroesofageo, gocciolamento rinofaringeo o sinusite cronica, possono sviluppare una tosse che somiglia alla tosse come equivalente asmatico.

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

L'asma è una delle cause più comuni di sintomatologia respiratoria, ma rappresenta soltanto una causa di patologia polmonare (Figura 5-4). Nella conferma di diagnosi di asma è importante dimostrare (preferibilmente tramite spirometria), la limitazione del flusso aereo, reversibile e variabile

Nonostante nei bambini sia l'asma sia le infezioni respiratorie acute producano respiro sibilante, come conseguenza di una ostruzione diffusa delle vie aeree, i sintomi respiratori possono insorgere anche da ostruzione localizzata delle vie aeree e dall'inalazione di corpi estranei⁵⁷, possibilità che devono sempre venire prese in considerazione nella diagnosi differenziale (Figura 5-5). Un'altra diagnosi da considerare, sia per pazienti adulti che per pazienti bambini, è la pseudo-asma, prevalentemente causata da disfunzione delle corde vocali⁵⁸. Negli adulti fumatori o ex-fumatori l'asma sovrapposto a BPCO costituisce un problema comune

CLASSIFICAZIONE DELL'ASMA

L'asma può venire classificato sulla base di eziologia, gravità e andamento dell'ostruzione al flusso aereo.

Eziologia

Sono stati fatti numerosi tentativi per classificare l'asma secondo l'eziologia, soprattutto in relazione ad agenti ambientali sensibilizzanti. Tale classificazione tuttavia è limitata dall'esistenza di pazienti per i quali non viene identificata nessuna causa ambientale. Nonostante ciò, un tentativo di identificare una causa ambientale specifica per l'asma in un singolo paziente dovrebbe costituire parte integrante della valutazione clinica iniziale, in quanto permette l'impiego di

Figura 5-6 Classificazione di gravità dell'asma sulla base delle caratteristiche cliniche prima del trattamento.

LIVELLO 1: Intermittente
Sintomi meno di una volta a settimana Riacutizzazioni di breve durata Sintomi notturni non più di due volte al mese
<ul style="list-style-type: none"> • VEMS \geq 80% del predetto o PEF \geq 80% del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS < 20%
LIVELLO 2: Lieve persistente
Sintomi più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il riposo notturno Sintomi notturni più di due volte al mese
<ul style="list-style-type: none"> • VEMS \geq 80% del predetto o PEF \geq 80% del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS 20-30%
LIVELLO 3: Persistente di media gravità
Sintomi giornalieri Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il riposo notturno Sintomi notturni più di una volta alla settimana Utilizzo giornaliero di β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione
<ul style="list-style-type: none"> • VEMS 60-80% del predetto o PEF 60-80 % del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS > 30%
LIVELLO 4: Grave persistente
Sintomi giornalieri Riacutizzazioni frequenti Frequenti sintomi di asma notturno Limitazione delle attività fisiche
<ul style="list-style-type: none"> • VEMS " 60% del predetto o PEF " 60% del miglior risultato personale • Variabilità del PEF o VEMS > 30%

Figura 5-7. Classificazione di gravità dell'asma con regimi giornalieri di trattamento e risposta alla terapia.

ATTUALE LIVELLO DI TRATTAMENTO			
	Livello 1: intermittente lieve	Livello 2: persistente	Livello 3: persistente di media gravità
Sintomi del paziente e funzione respiratoria in trattamento	LIVELLO DI GRAVITÀ		
<i>Livello 1: Intermittente</i> Sintomi meno di una volta la settimana Brevi riacutizzazioni Sintomi notturni non più di due volte al mese Funzione respiratoria normale tra gli episodi	Intermittente	Lieve persistente	Persistente di media gravità
<i>Livello 2: Lieve persistente</i> Sintomi più di una volta la settimana ma meno di una volta al giorno Sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta la settimana Funzione respiratoria normale tra gli episodi	Lieve persistente	Persistente di media gravità	Grave persistente
<i>Livello 3: Persistente di media gravità</i> Sintomi giornalieri Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il sonno Sintomi notturni almeno una volta la settimana 60% < VEMS < 80% del predetto oppure 60% < PEF < 80% del miglior risultato personale	Persistente di media gravità	Grave persistente	Grave persistente
<i>Livello 4: Grave persistente</i> Sintomi giornalieri Frequenti riacutizzazioni Frequenti sintomi di asma notturno VEMS " 60% del predetto oppure PEF " 60% del miglior risultato personale	Grave persistente	Grave persistente	Grave persistente

strategie per evitare il contatto con la causa ambientale nella gestione dell'asma.

Gravità

Le valutazioni convenzionali sulla gravità dell'asma sono caratterizzate da una valutazione combinata dei sintomi, delle quantità di β_2 -agonisti impiegati e della funzionalità respiratoria (**Figura 5-6**). Una valutazione di asma basata su indici clinici o sintomatici di gravità della patologia nel corso dell'anno precedente si è dimostrata collegata agli indici patologici di infiammazione delle vie aeree⁵⁹. Sia il livello di limitazione del flusso aereo che la sua variabilità, permettono la suddivisione dell'asma in 4 livelli di gravità: intermittente, lieve persistente, persistente di media gravità e grave persistente. Questa classificazione è di grande importanza per la gestione della patologia, in occasione della valutazione iniziale del paziente, perché il trattamento dell'asma comporta un approccio graduale, nel quale il livello terapeutico viene aumentato con l'aumento della gravità dell'asma.

La gravità dell'asma di un paziente può essere classificata secondo uno dei quattro gradi basati sulle caratteristiche cliniche presenti prima dell'inizio del trattamento (**Figura 5-6**). Quando il paziente è già sottoposto a trattamento, la classificazione di severità dovrebbe basarsi sulle caratteristiche cliniche presenti e sul livello del regime di medicazione giornaliera che viene somministrato al paziente in quel momento⁶⁰ (**Figura 5-7**). Pertanto, se si riscontrano sintomi di asma lieve persistente, nonostante la somministrazione di

trattamento di mantenimento appropriato in relazione al grado riscontrato di asma, il paziente dovrebbe essere considerato come affetto da asma persistente di media gravità. Allo stesso modo, in un paziente che presenta sintomi di asma persistente di media gravità, nonostante la somministrazione appropriata di trattamento farmacologico di mantenimento, in relazione al grado riscontrato della patologia, i sintomi si dovrebbero considerare come tipici dell'asma grave persistente. Pertanto, la combinazione del livello attuale dei sintomi e lo stadio attuale del trattamento applicato, dovrebbero permettere la determinazione della gravità dell'asma del paziente e l'appropriato trattamento di mantenimento corrispondente. Quando il controllo dell'asma viene raggiunto e mantenuto per un periodo sufficiente, si dovrebbe provare una riduzione del trattamento. Se il controllo dell'asma viene mantenuto, il paziente dovrebbe venire riclassificato in relazione al nuovo trattamento di mantenimento.

La gravità delle riacutizzazioni di asma spesso viene sottovalutata dai pazienti, dai loro familiari e dai medici. Le ragioni alla base di ciò sono complesse: il mancato impiego dei test della funzionalità respiratoria come metodo di valutazione. Se le riacutizzazioni gravi di asma non vengono riconosciute e trattate in modo appropriato, possono risultare fatali⁶¹. È pertanto di grande importanza riconoscere che qualsiasi paziente affetto da asma, anche lieve, su base cronica, può avere una riacutizzazione di asma grave. Sono stati identificati specifici fattori associati ad un più alto rischio di mortalità conseguente ad asma⁶². Essi includono una storia precedente

di attacchi acuti con rischio di morte, ospedalizzazione nel corso dell'anno precedente, problemi psicosociali, una storia di intubazione per asma, recente riduzione o cessazione di trattamento con glucocorticoidi e non adesione al trattamento medico raccomandato.

Decorso nel tempo dell'ostruzione del flusso aereo

L'asma può inoltre venire classificato secondo i criteri di variabilità temporale dell'ostruzione del flusso aereo, monitorati tramite le misurazioni del PEF. Questa forma di classificazione può riflettere le distinte cause patologiche di limitazione del flusso aereo ed ha implicazioni terapeutiche. L'asma intermittente può essere definito come la presenza di episodi occasionali di sintomi respiratori e riduzioni di PEF (nell'ultimo anno) con PEF normale e responsività delle vie aeree normale o quasi normale tra gli episodi di asma. Al contrario, l'asma persistente è caratterizzato da variabilità del PEF notturno e diurno, sintomi frequenti ed iperresponsività delle vie aeree. Alcuni pazienti affetti da asma persistente di lunga data con una componente irreversibile della patologia, non riescono a raggiungere una funzionalità respiratoria normale, nonostante la terapia intensiva con glucocorticoidi. Il termine asma instabile viene a volte impiegato per descrivere i pazienti che presentano iperresponsività delle vie aeree ed estrema variabilità dell'ostruzione delle vie aeree da un giorno all'altro. Tali pazienti sono particolarmente a rischio di riacutizzazioni improvvise, gravi e potenzialmente fatali.

BIBLIOGRAFIA

1. Sears MR. Natural history and epidemiology. In: Fitzgerald JM, Ernst P, Boulet LP, O'Byrne PM, eds. Evidence-based asthma management. Hamilton, BC: Decker; 2001. p. 1-12.
2. Helms PJ. Issues and unmet needs in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:159-65.
3. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. *Arch Dis Child* 1989;64:1194-9.
4. Abramson MJ, Hensley MJ, Saunders NA, Wlodarczyk JH. Evaluation of a new asthma questionnaire. *J Asthma* 1991;28:129-39.
5. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989;2:940-5.
6. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
7. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14:32-8.
8. Jones PW. Quality of life measurement in asthma. *Eur Respir J* 1995;8:885-7.
9. Killian KJ, Summers E, Watson RM, O'Byrne PM, Jones NL, Campbell EJ. Factors contributing to dyspnoea during bronchoconstriction and exercise in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1993;6:1004-10.
10. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982;37:423-9.
11. O'Byrne P, Cuddy L, Taylor DW, Birch S, Morris J, Syrotiuk J. The clinical efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids as therapy in patients with mild asthma in primary care practice. *Can Respir J* 1996;3:169-175.
12. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
13. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;16 Suppl:1-100.
14. Standardization of spirometry, 1994 update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
15. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
16. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;24 Suppl:2S-8S.
17. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490-6.
18. Kendrick AH, Higgs CM, Whitfield MJ, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. *BMJ* 1993;307:422-4.
19. Nowak RM, Pensler MI, Sarkar DD, Anderson JA, Kvale PA, Ortiz AE, et al. Comparison of peak expiratory flow and FEV1 admission criteria for acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med* 1982;11:64-9.
20. Gibson PG, Wong BJ, Hepperle MJ, Kline PA, Girgis-Gabardo A, Guyatt G, et al. A research method to

- induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1992;22:525-32.
21. Sawyer G, Miles J, Lewis S, Fitzharris P, Pearce N, Beasley R. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy* 1998;28:1565-70.
 22. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000;105:354-8.
 23. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999;54:103-7.
 24. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:323-30.
 25. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1320-5.
 26. D'Souza WJ, Te Karu H, Fox C, Harper M, Gemmell T, Ngatuere M, et al. Long-term reduction in asthma morbidity following an asthma self-management programme. *Eur Respir J* 1998;11:611-6.
 27. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997;349:1465-9.
 28. Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway hyperresponsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:497-500.
 29. O'Byrne P. *Bronchial challenges by pharmacologic agents*. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, eds. *Asthma*, 4th edition. London: Arnold; 2000. p. 92-103.
 30. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7.
 31. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89:209-14.
 32. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39:912-8.
 33. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:866-9.
 34. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997;10:1683-93.
 35. Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1276-80.
 36. Warner JO, Gotz M, Landau LI, Levison H, Milner AD, Pedersen S, et al. Management of asthma: a consensus statement. *Arch Dis Child* 1989;64:1065-79.
 37. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982;284:1665-9.
 38. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood--a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991;66:1050-3.
 39. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
 40. Holt PG, McMenemy C, Nelson D. Primary sensitization to inhalant allergens during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 1990;1:3-13.
 41. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
 42. Stick SM, Arnott J, Turner DJ, Young S, Landau LI, Lesouef PN. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1012-5.
 43. Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994;308:572-4.
 44. Eggleston PA. Exercise-induced asthma. In: Tinkleman DG, Naspitz CK, eds. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 429-46.
 45. Dow L. Asthma in older people. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:195-202, discussion 3-5.

46. Tracey M, Villar A, Dow L, Coggon D, Lampe FC, Holgate ST. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV1. A longitudinal study in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:656-62.
47. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group [published erratum appears in *Lancet* 1998;351:1968]. *Lancet* 1998;351:773-80.
48. Tarlo SM, Boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, Cote J, Hargreave FE, et al. Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma. *Can Respir J* 1998;5:289-300.
49. Chan-Yeung M, MacLean L, Paggiaro PL. Follow-up study of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar (*Thuja plicata*). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:792-6.
50. Harju T, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Seasonal variation in childhood asthma hospitalisations in Finland, 1972-1992. *Eur J Pediatr* 1997;156:436-9.
51. Mitakakis TZ, Tovey ER, Xuan W, Marks GB. Personal exposure to allergenic pollen and mould spores in inland New South Wales, Australia. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1733-9.
52. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324:359-63.
53. Boulet LP, Cartier A, Thomson NC, Roberts RS, Dolovich J, Hargreave FE. Asthma and increases in nonallergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:399-406.
54. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300:633-7.
55. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346-8.
56. 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;141:640-7.
57. Mok Q, Piesowicz AT. Foreign body aspiration mimicking asthma. *Intensive Care Med* 1993;19:240-1.
58. Place R, Morrison A, Arce E. Vocal cord dysfunction. *J Adolesc Health* 2000;27:125-9.
59. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
60. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1016-8.
61. Strunk RC. Identification of the fatality-prone subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:477-85.
62. Jalaludin BB, Smith MA, Chey T, Orr NJ, Smith WT, Leeder SR. Risk factors for asthma deaths: a population-based, case-control study. *Aust N Z J Public Health* 1999;23:595-600.