

Dalla rinite allergica all'asma: storia naturale e strategie terapeutiche

L. CORBETTA

La diagnostica

La rinite è definita come una malattia eterogenea caratterizzata da uno o più dei seguenti sintomi nasali: starnutazioni, prurito nasale, rinorrea, congestione nasale. Esistono molte differenti cause di rinite nei bambini e negli adulti ma circa il 50% delle riniti sono di natura allergica in cui i sintomi sono il risultato di un'inflammatione IgE-mediata in risposta al contatto con allergeni specifici come pollini, muffe, derivati epidermici di animali e acari della polvere. La rinite si accompagna spesso ad altre patologie come congiuntivite, otite, sinusite, faringite con sgocciolamento retronasale e soprattutto asma bronchiale che rappresenta l'associazione clinicamente più importante. Per tale motivo viene sempre più enfatizzato il concetto di unicità delle vie respiratorie e della patologia rinobronchiale.

La diagnostica della rinite prevede perciò, oltre alla diagnosi d'organo, anche la ricerca delle cause della malattia e delle patologie associate. È infatti dimostrato dalla letteratura che il corretto trattamento della rinite induce un miglioramento di altre patologie come l'asma bronchiale di cui riduce la gravità ed il rischio di

ospedalizzazioni (1-2).

La presenza di rinite nei soggetti asmatici è stata dimostrata da numerosi studi epidemiologici con una frequenza variabile tra il 75 e l'80% (3-6). Esiste in genere una sequenzialità temporale da rinite ad asma chiamata "marcia allergica" per cui è più frequente riscontrare la presenza di rinite in un soggetto asmatico che il contrario. In questo caso è importante ricercare sintomi rinitici negli asmatici per l'effetto sinergico del trattamento della rinite sui parametri di esito dell'asma bronchiale. D'altra parte molti pazienti con rinite presentano sintomi non riconosciuti di tipo asmatico che richiedono un trattamento quanto più precoce ed adeguato. La presenza di asma è più frequente nei pazienti con rinite perenne: in un recente studio è stato dimostrato che approssimativamente il 19% dei rinitici con pollinosi presentano asma mentre l'associazione è del 50% circa per i rinitici allergici ad allergeni perenni (7-9).

La coesistenza delle 2 malattie ha anche implicazioni economiche in quanto aumenta i costi diretti ed indiretti delle singole patologie: è stato dimostrato che circa il 50% degli asmatici è affetto da rinite con un sovraccarico di costi del 46% (8, 10).

La rinite oltre a presentare problemi di comorbilità con l'asma, ne costituisce anche un fattore di rischio. È stato infatti dimostrato che il rischio di sviluppare asma nei soggetti rinitici è circa 3 volte superiore ai soggetti normali indipendentemente dalla presenza o meno di atopia (11); in realtà non tutti i rinitici svilupperanno asma per cui è importante individuare i fattori predittivi per instaurare un maggior controllo nei soggetti a maggior rischio, tenendo presente che esistono evidenze che il trattamento della rinite nel soggetto asmatico ne riduce la gravità delle manifestazioni cliniche, e che il trattamento precoce della rinite potrebbe prevenire la comparsa di asma.

Diagnostica di base nel soggetto rinitico

Il paziente con patologia respiratoria allergica, presunta o sospetta, necessita di un approccio multidisciplinare integrato di specialisti allergologi, ORL, pneumologi, laboratoristi confidenti con la patologia.

Il sospetto di rinite allergica prevede l'esecuzione dei seguenti accertamenti (3, 12).

1. Anamnesi

I sintomi tipici della rinite sono rinorrea, prurito nasale, congestione nasale e starnutazioni. Va valutata la frequenza, la gravità, la durata e la periodicità della sintomatologia. Sulla base della prevalenza dei vari sintomi i rinitici possono essere suddivisi in 2 categorie:

- Sneezers-runners se prevalgono starnuti e rinorrea
- Blockers se prevale la congestione nasale

La congestione può essere unilaterale o bilaterale con possibile alternanza del lato affetto. È generalmente più pronunciata di notte e nel primo mattino provocando un significativo russamento e disturbando la regolarità del sonno. Nei bambini in caso di cronicità della rinite si possono sviluppare anomalie facciali con malocclusioni dentali e un tipico habitus "a bocca aperta". I bambini mostrano spesso il segno del "saluto dell'allergico", ossia il gesto di strofinare la punta del naso con il palmo della mano, dal quale deriva spesso una piega cutanea orizzontale nel naso. Il prurito nasale può stimolare smorfie e ad arricciamento del naso e la continua irritazione del naso può portare ad episodi di epistassi. I bambini rinitici possono avere inoltre sinusite ricorrente oppure otite media, eczema o asma bronchiale, così come possono lamentare congiuntivite pruriginosa o prurito del faringe e del condotto uditivo. Nei casi più gravi possono addirittura perdere il senso dell'olfatto e del gusto.

Un'aumentata esposizione allergenica specifica, come ad esempio il taglio di erba o l'uso di cuscini non adeguatamente foderati peggiora i sintomi.

Un altro quadro caratteristico è rappresentato dalla rinocongiuntivite allergica, in cui la congiuntiva appare edematosa, pruriginosa, iperemia con abbondante lacrimazione.

Nei bambini allergici con una signifi-

ficativa ostruzione nasale, la congestione venosa è talmente marcata da determinare un edema e un'iperpigmentazione delle palpebre inferiori. Nei casi più severi, in particolare durante la stagione pollinica, la congiuntiva, la mucosa dei condotti uditivi e dei seni paranasali possono essere coinvolti al punto da determinare irritazione congiuntivale, senso di ripienezza delle orecchie, prurito faringeo e aumento della pressione in corrispondenza dei seni paranasali. Il tutto si riflette in una sensazione generale di malessere e astenia.

Questi soggetti presentano spesso sintomi allergici a carico di diversi distretti (es. eczema atopico e asma bronchiale) nell'ambito di malattia multiorgano. Tale sintomatologia ha un notevole impatto sulla qualità della vita del soggetto, sul rendimento lavorativo e scolastico e sulle attività quotidiane; tale aspetto va indagato per valutare l'intensità del trattamento e monitorare gli effetti a lungo termine.

2. Esame obiettivo ed endoscopia nasale

Nei pazienti con rinite lieve intermittente l'esame è opzionale mentre deve sempre essere eseguito nei pazienti con rinite persistente (3). All'esame obiettivo si possono osservare secrezioni sierose, definite come "rinorrea acquosa", e la mucosa nasale appare lievemente eritematosa ed edematosa. La mucosa si presenta spesso di colore blu-grigio. Si può osservare edema bilaterale localizzato soprattutto nel turbinato inferiore con riduzione del flusso aereo. La

mucosa del meato medio mostra talvolta micropolipi ed edema. La persistente flogosi induce ipertrofia dei turbinati che appaiono edematosi. L'endoscopia nasale permette di diagnosticare patologie sinusali e nasali che sfuggono all'esame diretto con lo speculum.

I polipi nasali, associati ad asma e rinite e, spesso, all'ipersensibilità all'aspirina, si osservano soprattutto in pazienti di età superiore ai 40 anni e sono prevalenti nei pazienti con prove allergometriche cutanee negative. Diversi studi hanno evidenziato che dal 7 al 15% dei pazienti con asma ha polipi nasali, con la frequenza più alta di polipi tra i pazienti di età superiore ai 50 anni. Gli stessi studi hanno evidenziato che dal 36 al 96% dei pazienti intolleranti all'aspirina ha polipi nasali e che dal 29 al 70% dei pazienti con polipi nasali che afferiscono ai dipartimenti ORL ed alle cliniche allergiche, rispettivamente, sono anche affetti da asma. I bambini con polipi nasali dovrebbero essere esaminati con particolare attenzione, al fine di escludere la fibrosi cistica e la sindrome delle ciglia immobili.

3. Test allergologici

Dopo un'attenta anamnesi mirata ad identificare le possibili cause od i possibili fattori scatenanti, va ricercata la presenza di eventuali allergie IgE mediate con le prove allergometriche cutanee (skin test) che rappresentano il test di prima istanza. Tra questi il test per puntura o prick test è il più semplice e quindi raccomandato dalle linee guida internazionali (3, 13). Nella maggior parte dei casi

un'accurata anamnesi correlata agli skin test permettono di inquadrare la malattia e a programmare il trattamento più adeguato. È necessario che i test vengano eseguiti da personale specializzato per l'influenza di numerosi fattori come:

- qualità dell'estratto allergenico
- ridotta reattività cutanea nella prima infanzia e nell'anziano
- variazioni stagionali per la positività ai pollini
- farmaci o malattie che riducono la positività
- lesioni cutanee
- tecnica non corretta

Per ovviare a tale variabilità è necessario eseguire anche un controllo positivo (istamina) e negativo (diluente usato nell'estratto). Quando quest'ultimo è negativo si considerano positivi i ponfi di diametro uguale o superiore a 3 mm (14, 15).

Il pannello di allergeni che vengono usati comprende gli estratti di acari, di pelo di cane, di gatto o di altri animali, di pollini e/o funghi, insetti e qualsiasi altro materiale potenzialmente responsabile e identificato dall'anamnesi. Il pannello allergologico deve tener conto degli allergeni rilevanti nell'area geografica del paziente. In alternativa alle prove allergometriche cutanee si può ricorrere al dosaggio della concentrazione sierica delle IgE specifiche in particolare nei bambini, nei pazienti in trattamento con farmaci antistaminici anti-H1, nei pazienti con dermatite atopica, nelle donne in gravidanza o in caso di risposta dubbia dei test cutanei. Il costo del dosaggio delle IgE totali è più alto di quello dei test cutanei per cui si raccomanda l'uso in casi parti-

colari e solo per allergeni selezionati. Non è utile clinicamente invece il dosaggio della concentrazione sierica delle IgE totali.

Quando queste prime prove allergologiche non risultano diagnostiche, si può ricorrere in casi eccezionali ai test di provocazione per via inalatoria o orale con allergeni specifici. Queste prove, utili in alcuni rari casi di rinite o asma da alimenti o di asma professionale, sono indaginose e rischiose, e dovrebbero essere eseguite solo in centri specializzati nell'ambito di protocolli di ricerca.

Mentre la diagnosi di allergia ad inalanti è relativamente semplice correlando l'anamnesi con i prick test, la diagnosi di allergia alimentare è più complessa soprattutto nell'adulto dove le reazioni avverse ad alimenti sono raramente dovute ad un meccanismo IgE mediato e gli estratti allergenici non sono standardizzati. Le metodiche come il VEGA test e i test di citotossicità non hanno alcuna validità scientifica.

4. Altri esami

- *Esami radiologici*: la radiografia convenzionale non ha indicazioni nella diagnosi di rinite allergica o sinusite mentre la TC deve essere eseguita nel sospetto di sinusite cronica (3)
- *Dosaggio dell'ossido nitrico nell'aria espirata*: mostra livelli più elevati nei pazienti con rinite allergica rispetto a quelli con rinite non allergica e rispetto ai normali ma le sovrapposizioni tra i 3 gruppi ne limita l'uso nella pratica clinica
- *Test di provocazione nasale*: sono in-

dicati solo in centri specializzati quando vi sia una discrepanza tra storia clinica e test allergologici oppure, come avviene per l'asma, nella diagnostica della rinite occupazionale.

- **Esami opzionali:** biopsia nasale, tampone nasale per esame batteriologico, risonanza magnetica, funzione mucociliare, valutazione pervietà nasale con Picco di Flusso Inspiratorio Nasale, Rinomanometria anteriore e posteriore, test funzione olfattiva.

5. Classificazione e diagnosi differenziale

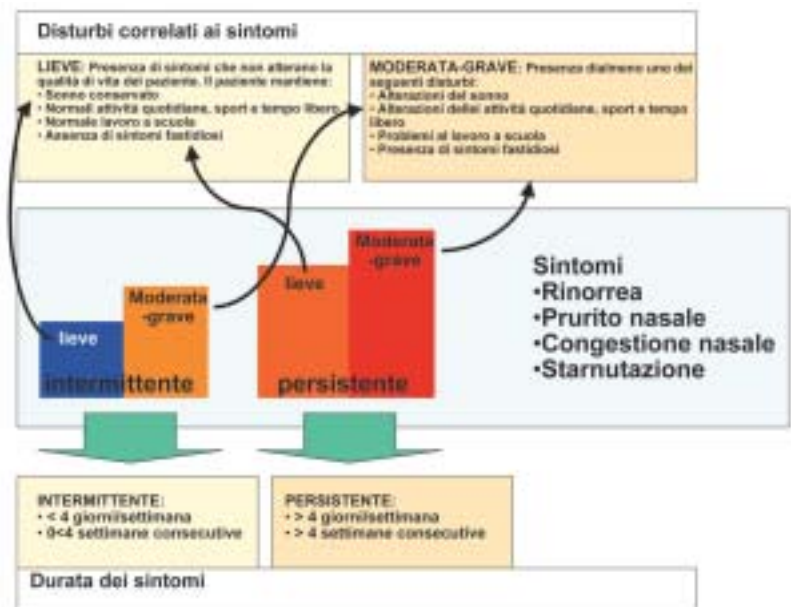
Classificazione della rinite: la classificazione tradizionale in rinite perenne e stagionale è stata messa in discussione da quanto proposto dalle recenti linee-guida ARIA che, in sintonia con le linee guida per l'asma, suddivide le riniti in intermittente e persistente sulla base della frequenza e durata dei sintomi, ed in lieve, moderata e grave sulla base della gravità dei sintomi e dell'influenza di questi sulla qualità della vita. Questa classificazione permette un approccio terapeutico "a gradini" adeguando il trattamento alla gravità della patologia (Tab. 1) (3).

Una classificazione eziologica è importante per adottare provvedimenti preventivi. Sulla base della causa la rinite può essere classificata in:

- Infettiva: virale, batterica, da altri agenti
- Allergica: intermittente e persistente
- Occupazionale: intermittente e persistente

Tabella 1

Classificazione di gravità della rinite (3)



- Da farmaci: aspirina, altri farmaci
- Ormonale
- Altre cause: Nares (rinite persistente non allergica con eosinofilia), da irritanti, da cibi, da causa emotiva, atrofica, da reflusso gastroesofageo
- Idiopatica (o vasomotoria)

Diagnostica differenziale: in presenza dei sintomi tipici della rinite devono essere tenute presenti e quindi escluse altre patologie come:

- Poliposi nasale
- Ostruzione nasale da fattori meccanici: deviazione settale, ipertrofia adenoidea, corpi estranei, atresia canale
- Tumori benigni e maligni
- Granulomatosi: Wegener, sarcoidosi, infettive, granuloma deo-

- struente della linea mediana
- Anomalie ciliari
- Rinoliquorrea

La diagnosi di asma nel paziente con rinite

Asma e rinite spesso coesistono nello stesso paziente. I comuni allergeni come gli acari della polvere, gli epiteli di animali e, meno frequentemente, i pollini e l'aspirina o altri FANS, sono in grado di influire sia a livello nasale che bronchiale.

Le patologie a carico delle vie respiratorie superiori possono inoltre influenzare la funzionalità delle vie inferiori in alcuni pazienti affetti da

asma. Sebbene i meccanismi correlati non siano ancora stabiliti con certezza, studi recenti hanno segnalato che l'infiammazione gioca un ruolo determinante nella patogenesi della rinite, della sinusite e dei polipi nasali, così come dell'asma.

La presenza di asma bronchiale in un soggetto con rinite deve sempre essere considerata ed indagata soprattutto con un'anamnesi accurata. Dato che il paziente sottovaluta spesso i sintomi è fondamentale essere proattivi nella ricerca dei sintomi suggestivi per asma.

1. Anamnesi ed Esame obiettivo

a. Sintomi: la diagnosi di asma si basa soprattutto su un'accurata anamnesi poichè al momento della visita il paziente può essere asintomatico e non presentare quindi segni obiettivi o funzionali di broncostruzione in atto. Il paziente spesso sottovaluta i sintomi di asma e quindi è necessario porre domande precise al paziente o utilizzare questionari validati (Tab. 2 e 3) a cui far seguire i test funzionali per la conferma diagnostica. (16)

I sintomi caratteristici di asma bronchiale sono la dispnea accessoria e variabile nel tempo con respiro sibilante, spesso associata a tosse e costrizione toracica che si risolvono spontaneamente o con l'assunzione di broncodilatatori spray.

Tali sintomi insorgono in genere di notte o al primo mattino, dopo un esercizio fisico, durante l'esposizione ad aria fredda e secca, nebbia o fattori emozionali. Vanno attentamente indagate le caratteristiche di

Tabella 2

Domande da considerare per la diagnosi di asma (16)

- 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 inalanti o inquinanti atmosferici?
- Il raffreddore "passa al petto" o impiega più di 10 giorni per guarire?
- I sintomi migliorano dopo un appropriato trattamento antiasmatico?

Tabella 3

Questionario sull'asma dell'International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) (16)

- 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?

insorgenza, durata e frequenza dei sintomi. Una variante di asma che si manifesta con tosse secca notturna, in assenza di altre cause di tosse, va confermata con la dimostrazione di iperreattività bronchiale, con la ricerca di eventuali segni di infiammazione e valutando la risposta a broncodilatatori spray a lunga durata.

b. Esame fisico: normale nelle fasi intercritiche dell'asma intermittente e spesso anche nell'asma lieve, può dimostrare la presenza di sibili e ronchi prevalentemente espiratori nelle forme moderate-gravi e nelle riacutizzazioni.

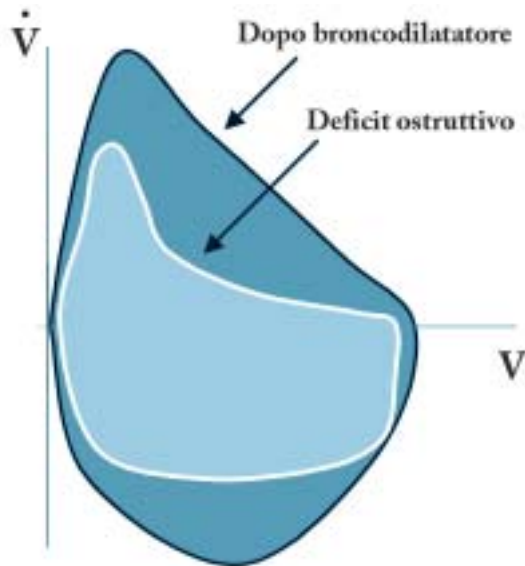
2. Test di funzionalità respiratoria

La misura obiettiva della presenza e del grado di ostruzione delle vie aeree per mezzo di una semplice spirometria è fondamentale per la diagnosi di asma bronchiale e va corredata dalla dimostrazione funzionale di reversibilità con i broncodilatatori spray o, in caso di normalità del quadro funzionale, con la valutazione dell'iperreattività bronchiale.

a) Spirometria: una semplice manovra di espirazione forzata che misura il VEMS (Volume Espiratorio Massimo al 1° secondo) o FEV1, la CVF (Capacità Vitale

Figura 1

Curva flusso-volume espiratoria in un paziente con ostruzione bronchiale completamente reversibile dopo 20' dalla somministrazione di salbutamolo spray



Forzata) e il rapporto fra VEMS/CVF permette già di individuare la presenza di ostruzione bronchiale, meglio con il supporto della curva flusso/volume. Una riduzione del rapporto VEMS (o FEV1) /CVF al di sotto di 70 è indice di ostruzione mentre il grado di riduzione del VEMS rispetto al valore teorico permette di valutare la gravità dell'ostruzione.

b) Test di reversibilità con broncodilatatore: in soggetti con ostruzione bronchiale un aumento del VEMS di più del 12 % e di >200 ml dopo 20' dalla somministrazione di un broncodilatatore spray (es. salbutamolo 200 mcg) indica la presenza di reversibilità ed orienta la diagnosi verso l'asma ri-

spetto ad altre malattie come ad es. la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (Fig. 1). Dovrebbe essere effettuato anche una valutazione dopo un ciclo di 6 settimane di steroidi per via inalatoria (es. 2 mg di beclometasone/die). La presenza di reversibilità indica una prognosi più favorevole ed una migliore risposta al trattamento antiasmatico.

c) Monitoraggio del PEF (Picco di Flusso espiratorio): Il PEF è un indice meno accurato del VEMS per la diagnosi ma rappresenta il vantaggio di permettere il monitoraggio domiciliare del paziente asmatico in quanto presenta una buona riproducibilità individuale. Ripetute misurazioni nella giornata sono perciò molto utili nel paziente

con spirometria normale in caso di dubbio diagnostico e per l'autogestione dell'asma. A differenza del FEV1 che viene valutato rispetto ai valori teorici, il PEF va valutato rispetto al miglior PEF del paziente (Best personal PEF) ed in base alla variabilità circadiana. 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 di PEF. La variabilità giornaliera del PEF maggiore del 20% permette la diagnosi di asma e risulta proporzionale alla gravità della patologia.

d) Misura dell'iperreattività bronchiale aspecifica: L'iperreattività bronchiale è una risposta esagerata rispetto al soggetto normale a stimoli broncocostrittori fisici, chimici o farmacologici. I più validati e standardizzati sono il test con metacolina e con istamina e l'iperreattività bronchiale viene espressa come la dose o concentrazione di stimolo broncocostrittore che provoca una determinata riduzione (es. del 20%) del FEV1 (PD o PC20 FEV1). Una PC20 FEV1 di metacolina o istamina superiore a 16 mg/ml o una PD 20 FEV1 superiore a 1,4 mg sono considerati normali. Questi test presentano un'elevata sensibilità nell'asma ma scarsa specificità essendo talvolta positivi in malattie respiratorie diverse dall'asma. La risposta alla metacolina pur rappresentando un utile strumento diagnostico non correla con le variazioni di

gravità dell'asma e non è raccomandata per monitorare la gravità dell'asma nel tempo.

I soggetti rinitici presentano un'iperreattività bronchiale intermedia tra gli asmatici e i normali per cui se da un lato la presenza di un'iperreattività di grado lieve-moderato non è specifico per asma, la presenza di iperreattività di grado elevato è fortemente suggestiva per asma. I soggetti con rinite perenne hanno generalmente una maggiore iperreattività bronchiale rispetto ai soggetti con pollinosi. Bisogna anche considerare le variazioni stagionali nei soggetti con pollinosi.

e) Misura dell'iperreattività bronchiale specifica: i test che prevedono l'inalazione di allergeni sono richiesti solo raramente per stabilire la rilevanza di un allergene nella diagnosi eziologica della malattia.

Nell'asma da sostanze farmacologiche (es. aspirina) o chimiche (es. isocianati) che causano asma attraverso meccanismi non IgE-mediati, il test di provocazione inalatorio, pur con le dovute precauzioni, costituisce invece l'unico metodo obiettivo di diagnosi.

Essendo molto indaginosi e potenzialmente a rischio i test di provocazione specifica devono essere eseguiti in Centri specializzati.

3. Valutazione dell'infiammazione bronchiale

A livello sperimentale sono stati utilizzati markers d'infiammazione bronchiale come gli eosinofili nel

sangue periferico e nell'espettorato, markers di attivazione delle cellule mononucleari del sangue periferico, mediatori dell'infiammazione come Eosinophil cationic Protein (ECP) e myeloperossidase (MPO), molecole di adesione circolanti (iCAM1), E-selectina. In alcuni studi sperimentali sono stati utilizzati inoltre biopsie e lavaggio bronchiale per la dimostrazione cito-istologica di infiammazione bronchiale.

Al momento gli unici test che, per la loro sensibilità e non-invasività presentano caratteristiche di applicabilità alla pratica clinica sono:

- a) l'esame dello sputo indotto dall'inalazione di soluzione salina ipertonica in cui la presenza di eosinofili è caratteristica dell'asma bronchiale mentre la presenza di neutrofili delle broncopneumopatie croniche ostruttive. Il numero di eosinofili correla inoltre con il grado di iperreattività bronchiale e si riduce con il trattamento con steroidi inalatori e con il miglioramento del quadro clinico.
- b) La concentrazione dell'ossido nitrico nell'aria espirata è più elevata nei pazienti con asma bronchiale, soprattutto in fase di instabilità clinica. Questo test è molto promettente soprattutto nell'infanzia data la facilità di esecuzione. La positività del test risente molto del trattamento steroideo per cui risulta affidabile nei soggetti che non stanno assumendo terapia. Potrebbe avere un'utilità clinica nella valutazione della compliance del paziente, nella diagnosi di asma del bambino con "wheezing" e nella dia-

gnosi differenziale fra asma e BP-CO dell'adulto con ostruzione bronchiale.

4. Classificazione di gravità dell'asma

La classificazione di gravità dell'asma si basa sulla valutazione combinata dei sintomi, delle quantità di beta 2-agonisti impiegati e della funzionalità respiratoria. 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 (Tab. 4). Questa classificazione è di grande importanza per la gestione della patologia, in occasione della valutazione iniziale del paziente, perchè il trattamento dell'asma comporta un approccio graduale, nel quale il livello terapeutico viene aumentato con l'aumento della gravità dell'asma. Quando il paziente è già sottoposto a trattamento, la classificazione di severità dovrebbe basarsi sulle caratteristiche cliniche presenti e sul livello del regime terapeutico giornaliero che viene somministrato al paziente in quel momento. Ad esempio un paziente che non presenti sintomi ed è in trattamento di fondo con steroidi inalatori a basso dosaggio e $\beta 2$ short-acting al bisogno, non ha una forma di asma intermittente ma persistente. (16).

Il rischio di sviluppare asma nel soggetto rinitico

La rinite allergica è correlata all'a-

sma per la quale rappresenta un fattore di rischio (11). È utile pertanto indagare la presenza di fattori predittivi dello sviluppo di asma per attuare i provvedimenti più idonei a prevenire tale evoluzione.

1. *Fattori anamnestici* (18-20):

- a. familiarità per atopia ed asma soprattutto materna
- b. fumo materno durante la gravidanza con effetto sinergico con il precedente, fumo materno dopo la nascita.
- c. Presenza di rinite perenne indipendentemente dalla presenza di atopia. Il rischio di comparsa di asma è anche proporzionale alla durata e alla gravità della rinite. In caso di rinite atopica il maggior rischio è per la sensibilizzazione agli allergeni perenni rispetto alle pollinosi (6, 8, 11).
- d. Presenza di occupazione a rischio

2. *Iperreattività bronchiale aspecifica*:

L'iperreattività bronchiale alla metacolina o all'istamina è una caratteristica costante dell'asma bronchiale ma può essere presente anche nei pazienti con rinite allergica che non presentano sintomi di asma con una frequenza del 40% circa. Questi pazienti sono stati considerati a rischio di sviluppare asma ma il valore predittivo di questa positività è ancora controverso (21, 22). Nello studio di Braman il 19% dei rinitici con iperreattività bronchiale aspecifica sviluppava asma nei 4 anni successivi contro nessuno dei normoreattivi (22). Alcuni Autori hanno dimostrato che il rischio di sviluppare asma nei soggetti rinitici è maggiormente corre-

Tabella 4

Classificazione di gravità dell'asma sulla base delle caratteristiche cliniche prima del trattamento (16)

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

lato alla massima risposta delle vie aeree dopo somministrazione di metacolina più che alla soglia di iperreattività espressa come PD₂₀ FEV₁. Tale metodica è più complessa e rischiosa dato che richiede il raggiungimento di livelli di broncostruzione superiori rispetto al metodo tradizionale (23-25).

Un modello di sindrome rinitico-asmatica: l'asma indotto da aspirina (AIA)

Dal 4 al 28% dei pazienti asmatici adulti, raramente i bambini, presentano riacutizzazioni asmatiche scatenate dall'aspirina e da altri farmaci antinfiammatori non steroidei

(FANS). La variabilità dipende dai criteri diagnostici.

Il decorso della malattia ed il suo quadro clinico sono caratteristici. Nella maggior parte dei pazienti, la prima manifestazione dei sintomi si verifica nella terza-quarta decade di vita. Di solito il paziente riferisce un'intensa rinite vasomotoria, caratterizzata da una rinorrea intermittente e profusa.

Dopo alcuni mesi la congestione nasale diviene cronica ed un accertamento spesso rivela la presenza di poliposi nasale.

L'asma e l'intolleranza all'aspirina si sviluppano negli stadi successivi di malattia. In questi soggetti, l'asma tende a protrarsi nel tempo. L'intolleranza si presenta con un unico quadro: entro un'ora dall'ingestione dell'aspirina, si verifica una riacutizzazione asmatica intensa, spesso accompagnata da rinorrea, irritazione congiuntivale e rossore alla testa ed al collo. Queste manifestazioni sono pericolose: in effetti, una singola assunzione di aspirina o di un altro farmaco anti-cicloossigenasi può provocare broncospasmo violento, shock, perdita di coscienza ed arresto respiratorio.

Nei pazienti con asma da aspirina è stata riscontrata, a livello delle vie aeree, una persistente infiammazione, con marcata eosinofilia, distruzione epiteliale, produzione di citochine ed una modifica verso l'alto delle molecole di adesione. L'infiltrazione eosinofila a livello dei tessuti delle vie aeree è la caratteristica principale. Gli eosinofili sono 4 volte più numerosi nei pazienti con asma indotto da aspirina rispetto ai sog-

getti con asma non intolleranti all'aspirina.

Sebbene la storia clinica del paziente possa essere suggestiva di asma indotto da aspirina, la diagnosi potrà essere confermata con certezza solo con la prova di stimolazione con aspirina, condotta solo ove esista un servizio di rianimazione cardiopolmonare. In vitro non esiste una prova adatta alla diagnosi clinica di routine. Quando è necessario confermare la diagnosi di asma indotto da aspirina, i pazienti potranno essere sottoposti alla prova di stimolazione quando l'asma sia in fase di remissione ed il VEMS maggiore del 70% del predetto o del miglior valore personale. Le prove di stimolazione orale sono pericolose e comportano il rischio di determinare una grave riacutizzazione; dovrebbero essere sostituite dalla stimolazione inalatoria, più innocua, con aspirina-lisina. La stimolazione nasale è meno sensibile ma più sicura rispetto al test inalatorio e può essere utilizzata come prova iniziale per la diagnosi di intolleranza all'aspirina. Tutte le prove di stimolazione dovrebbero essere eseguite alla mattina, in presenza di un medico altamente preparato ed esperto e con la possibilità di un intervento d'emergenza. La reazione alla prova è considerata positiva se si verifica una riduzione del VEMS o del PEF di almeno il 15%, associata a sintomi di ostruzione bronchiale ed irritazione nasale ed oculare; in assenza di queste caratteristiche cliniche, la reazione è considerata positiva solo se la caduta del VEMS o del PEF è maggiore del

20%. L'intolleranza all'aspirina o ai FANS, una volta sviluppata, persiste per tutta la vita.

Conclusioni

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che circa il 50% dei soggetti rinitici, sia allergici che non allergici sviluppa nel corso della vita asma bronchiale. Tale associazione è più evidente per le riniti perenni che devono essere tenute maggiormente in considerazione rispetto a quelle stagionali. D'altra parte la maggior parte degli asmatici allergici presenta anche rinite.

Tale associazione è spesso sottovalutata per cui è opportuno svelarla con un'accurata anamnesi e con eventuali prove strumentali.

Al momento attuale non esistono markers predittivi dello sviluppo di asma nella vita di un rinitico; esistono però fattori "di rischio" che devono essere tenuti in considerazione nel monitorare il paziente nella sua lunga storia di allergia. La misura della reattività bronchiale aspecifica con valutazione della massima risposta broncocostrittiva sembra attualmente il test più sensibile anche se difficilmente applicabile alla routine clinica.

Non ci sono dimostrazioni che il trattamento della rinite possa prevenire la comparsa dell'asma ma esistono evidenze che nel paziente asmatico possa ridurne la gravità.

Bibliografia

1. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown

- WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (1): 57-62.
2. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (4): 636-42.
 3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.
 4. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991; 46 (12): 895-901.
 5. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (2 Pt 1): 301-4.
 6. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (5 Suppl): S201-5.
 7. Terreehorst I, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, Hak E, van Wijk RG. Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust mite-allergic patients with bronchial asthma or atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32 (8): 1160-5.
 8. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57 (11): 1048-52.
 9. Blanc PD, Trupin L, Eisner M, Earnest G, Katz PP, Israel L, Yelin EH. The work impact of asthma and rhinitis: findings from a population-based survey. *J Clin Epidemiol* 2001; 54 (6): 610-8.
 10. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, Silverstein MD, Harris AG. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (1 Pt 1): 54-9.
 11. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (3): 419-25.
 12. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (1 Suppl): S2-8.
 13. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48 (14 Suppl): 48-82.
 14. Allergen skin testing. Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92 (5): 636-7.
 15. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86 (5): 766-74.
 16. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - updated April, 2002. (Scientific information and recommendations for asthma programs. NIH Publication No. 02- 3659). Available on www.ginasthma.com
 17. Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (6 Suppl): S525-32
 18. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994 ; 94 (6 Pt 1): 895-901.
 19. Litonjua AA, Milton DK, Celedon JC, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (5): 736-42.
 20. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjar S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (3 Pt 1): 920-4.
 21. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75 (5): 573-7.
 22. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settignano GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91 (5): 671-4.
 23. Prieto L, Gutierrez V, Morales C, Marin J. Differences in sensitivity, maximal response and position of the concentration-response curve to methacholine between asthmatics, patients with allergic rhinitis and healthy subjects. *Respir Med* 1998; 92 (1): 88-94.
 24. Prieto L, Gutierrez V, Morales C, Perpignan J, Inchaurrega I. Variability of peak expiratory flow rate in allergic rhinitis and mild asthma: relationship to

maximal airway narrowing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80 (2): 151-8.

25. 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 (12): 1165-70.