

# Diagnosi di asma in età pediatrica: a che punto siamo?

*Asthma diagnosis in children: the current state of play*

**Melissa Borrelli, Lorenzo D'Antonio**

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Pneumologia Pediatrica, Università degli Studi di Napoli Federico II*

**Corrispondenza:** Melissa Borrelli **e-mail:** melissa.borrelli@unina.it

**Riassunto:** L'asma è la malattia respiratoria cronica più comune in età pediatrica. È caratterizzata da sintomi respiratori caratteristici, associati a limitazione variabile del flusso aereo espiratorio, rilevabile con spirometria. Essa è difficilmente praticabile nei bambini in età prescolare. In questo scenario è indispensabile conoscere gli strumenti diagnostici a disposizione del pediatra per identificare i bambini con asma per evitare diagnosi mancate o errate e terapie non necessarie.

**Parole chiave:** asma, diagnosi, bambini, età prescolare

**Summary:** *Asthma is the most common chronic respiratory disease in childhood. It is characterized by specific respiratory symptoms associated with variable expiratory airflow limitation, detectable by spirometry. It is hardly feasible in preschool age. In this scenario, it is essential to know the diagnostic tools available to the pediatrician to identify the children with asthma, at the same time, to avoid incorrect and/or mis-diagnosis and unnecessary therapies.*

**Summary:** *asthma, diagnosis, children, preschool age*

## INTRODUZIONE

L'asma è la malattia respiratoria cronica più comune in età pediatrica. In Italia la prevalenza si aggira intorno al 10% con un trend in aumento negli ultimi anni (1).

L'asma è una patologia eterogenea, la cui definizione è stata per decenni oggetto di confronto (2). *Global Initiative for Asthma* (GINA) descrive l'asma come "una malattia eterogenea, solitamente caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree e da una limitazione variabile del flusso aereo, assieme a sintomi respiratori come respiro sibilante, mancanza di respiro, costrizione toracica e tosse che variano nel tempo e in intensità" (3).

La diagnosi di asma comporta una valutazione complessiva dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e, solitamente, una misurazione della funzionalità polmonare (3). Più recentemente, è stata introdotta la valutazione di biomarcatori, come l'ossido nitrico esalato (FeNO), fortemente raccomandati nel work-up diagnostico (4). I test diagnostici oggettivi, tuttavia non sono sempre eseguibili nel bambino in età prescolare, rappresentando un importante limite visto che i sintomi dell'asma insorgono comunemente nella prima infanzia, e che circa il 40% dei bambini in età prescolare presenta respiro sibilante in corso di infezione virale e di essi solo la metà svilupperà successivamente un asma caratteristico (5). Non ci sono raccomandazioni univoche per combinare le diverse informazioni cliniche-strumentali, e quindi spesso si giunge ad una diagnosi errata di asma, sia in termini di sovra che sottostima (6).

La diagnosi di asma andrebbe sempre posta prima di iniziare un trattamento, tuttavia frequentemente il bambino giunge all'attenzione del pediatra pneumologo dopo aver già intrapreso una terapia, rendendo essa difficile.

Questo articolo si propone di riassumere, alla luce delle più recenti conoscenze, le principali raccomandazioni sulla diagnosi di asma in età pediatrica considerando le varie fasce di età, al fine di agevolare il pediatra pneumologo nel percorso diagnostico della patologia asmatica.

## ADOLESCENTI E BAMBINI DI ETÀ SUPERIORE AI 6 ANNI

Recentemente è stato riconosciuto che la diagnosi di asma negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni non può essere basata unicamente sulla clinica o su un unico test diagnostico oggettivo alterato (4). La combinazione di diverse informazioni permette di porre diagnosi di asma, come riassunto in Tabella 1.

**Tab. 1: Criteri diagnostici di asma in adolescenti e bambini > 6 anni***Diagnostic criteria for asthma in adolescents and children > 6 years*

<b>1. Storia di presenza variabile di sintomi respiratori tipici</b>	
Wheezing, dispnea, fiato corto, tosse, costrizione toracica	- Presenza di più di un sintomo respiratorio - Sintomi variabili nel tempo e nell'intensità - Sintomi spesso peggiori la notte o al risveglio - Sintomi spesso indotti da esercizio fisico, risata, pianto, aria fredda, allergeni - Sintomi appaiono spesso più gravi in corso di infezioni virali
<b>2. Presenza confermata di una limitazione variabile del flusso espiratorio</b>	
<b>2.1. Eccessiva variabilità: (uno dei seguenti)</b>	Più grandi e/o più frequenti le variazioni, più la diagnosi è affidabile. Se inizialmente negativi i test possono essere ripetuti in corso di sintomi o nella prima mattinata
Test di reversibilità al broncodilatatore positivo	Aumento di FEV <sub>1</sub> > 10% <sup>[7]</sup> - 12% <sup>[3]</sup> rispetto al valore basale. La misurazione va effettuata 10-15 minuti dopo 200-400 mcg di salbutamolo o equivalente. Il test è più affidabile se sono stati sospesi prima del test: SABA ≥ 4 ore; doppia dose giornaliera LABA 24h; singola dose giornaliera LABA 36h
Eccessiva variabilità diurna del PEF calcolata su due letture giornaliere per 2 settimane	Variabilità diurna del PEF > 13% <sup>[3]</sup> - 12% <sup>[4]</sup> Calcolata come media percentuale dell'ampiezza giornaliera, cioè [(massimo del giorno - minimo del giorno) / media di massimo minimo del giorno] x 100 → media del valore su 2 settimane
Challenge all'esercizio fisico positiva	Diminuzione di FEV <sub>1</sub> > 12%, o di PEF > 15% rispetto al valore basale.
Test di provocazione positivo (raramente usato nei bambini)	Diminuzione di FEV <sub>1</sub> ≥ 20% con dose standard di metacolina, o ≥ 15% con iperventilazione standardizzata, soluzione ipertonica, o challenge con mannitolo
Eccessiva variabilità tra diverse visite (molto specifica, poco sensibile)	Variazione di FEV <sub>1</sub> > 12%, o di PEF > 15% tra diverse visite
<b>2.2 Documentata limitazione del flusso espiratorio</b>	Al riscontro di un FEV <sub>1</sub> ridotto, confermare che anche FEV <sub>1</sub> /FVC (IT) sia inferiore al limite della norma (< 80% <sup>[4]</sup> - 90% <sup>[3]</sup> nei bambini)
<b>3. Test diagnostici aggiuntivi</b>	
<b>3.1 FeNO</b>	Il riscontro di FeNO ≥ 25 <sup>[4]</sup> - 35 <sup>[8-9]</sup> ppb supporta la diagnosi di asma nei bambini in età scolare
<b>3.2 Test allergologici (IgE sieriche totali e specifiche e prick test cutaneo)</b>	Utili per: - Definire fenotipo di asma - Individuare eventuali fattori scatenanti

Modificata da Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 [3].

## 2.1 Valutazione clinica

**2.1.1 Anamnesi.** L'anamnesi familiare così come quella personale ha un ruolo fondamentale; una storia familiare di atopia risulta, infatti, un elemento predittivo positivo. All'anamnesi personale, il riscontro di inizio precoce nell'infanzia dei sintomi respiratori, di una storia di rinite allergica o di dermatite atopica, aumenta la probabilità di asma (3,8).

**2.1.2 Sintomatologia.** La presenza di sintomi tipici di asma aumenta la probabilità di diagnosi (3,8). Nell'asma il wheezing, la dispnea, la tosse e/o la compressione toracica:

- Sono spesso presenti o di intensità maggiore di notte o al mattino presto
- Variano nel tempo e nell'intensità
- Sono scatenati da infezioni virali, esercizio fisico, esposizione ad allergeni, cambiamenti climatici, risate, o sostanze irritanti (gas di scarico, fumo e odori forti) (Tabella 1) (3).

La probabilità che i sintomi respiratori siano attribuibili all'asma si riduce significativamente in caso di:

- Tosse isolata senza altri sintomi respiratori
- Produzione cronica di espettorato
- Dispnea associata a vertigini, stordimento o parestesia
- Dolore toracico
- Dispnea indotta dall'esercizio con inspirazione rumorosa (3).

**2.1.3 Esame obiettivo.** L'esame obiettivo nei pazienti asmatici è spesso completamente normale. Il riscontro patologico più frequente è il wheezing all'auscultazione, ma esso può essere assente o udibile solo all'espansione forzata (3).

## 2.2 Test diagnostici oggettivi

L'uso di test oggettivi a sostegno della diagnosi di asma è raccomandato da diverse linee guida (3,4,8,9) (Tabella 2). Spirometria, test di reversibilità al broncodilatatore (BDR) e misurazioni della variabilità del picco di flusso espiratorio (PEF) sono raccomandati da tutte le linee guida (4,6,10,11). La misurazione della frazione di FeNO, già raccomandata da *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Regno Unito (UK) (8), è considerato test di prima linea nel work-up diagnostico dell'asma dalle più recenti raccomandazioni del *European Respiratory Society* (ERS) (4) (Tabella 2).

Le raccomandazioni per i test diagnostici oggettivi, comunque, variano considerevolmente in termini di ordine di priorità e tempistica tra le varie linee guida, creando differenze nel percorso diagnostico dell'asma tra diversi paesi e, nell'ambito dello stesso paese, tra i diversi centri di cura specializzati.

**2.2.1 Spirometria.** La spirometria è una misura diretta del flusso aereo e della sua ostruzione; pertanto, è un importante test nell'iter diagnostico dell'asma (3,4,8,9). L'evidenza della limitazione del flusso aereo espiratorio è fornita da valori ridotti del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV<sub>1</sub>) e/o dal rapporto tra FEV<sub>1</sub> e capacità vitale forzata (FEV<sub>1</sub>/FVC) (Tabella 1-2). I valori della *Global Lung Initiative* (GLI) dovrebbero essere utilizzati come soglia per decidere se i risultati dei test siano normali o alterati (10). Valori spirometrici normali non escludono la diagnosi di asma (4).

**2.2.2 Test di reversibilità al broncodilatatore (BDR).** Esso consiste nel valutare eventuali incrementi del FEV<sub>1</sub> (o PEF), misurato dopo l'inalazione di un β<sub>2</sub> agonista ad azione rapida (SABA) (Tabella 1-2) (3). In caso di forte sospetto clinico, anche in presenza di un FEV<sub>1</sub> normale alla spirometria basale, va sempre praticato il BDR, che può documentare un aumento del flusso aereo espiratorio, confermando la diagnosi (4). Recentemente, sono stati pubblicati dati relativi all'esecuzione e interpretazione dei risultati del BDR da parte delle società europea (ERS) e americana (*American Thoracic Society* - ATS) (7).

**2.2.3 Test di provocazione bronchiale.** Un'opzione per documentare la limitazione variabile del flusso aereo espiratorio consiste nel sottoporre il paziente a test di provocazione bronchiale per valutare l'aumentata reattività delle vie aeree. Tali test, tuttavia, hanno una scarsa sensibilità e non hanno una forte raccomandazione in età pediatrica (3,4).

**Tab. 2: Valori soglia di anormalità per i principali test oggettivi**

*Test abnormality threshold for the main tests*

Raccomandati da:	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> /FVC	BDR	FeNO	Variabilità del PEF
ERS <sup>4</sup>	< 80%	< 80%	> 12%	≥ 25 ppb*	≥ 12%
NICE <sup>8</sup>	Non raccomandato	< 80%	> 12%	≥ 35 ppb*	≥ 20%
GINA <sup>3</sup>	Non raccomandato	< 90%	> 12%	Non raccomandato	≥ 13%
BTS/SIGN <sup>9</sup>	Non raccomandato	< 70%	> 12%	≥ 35 ppb*	≥ 20%

Modificata da Devani P, et al. 2022 [11]. \*bambini > 5 anni; children > 5 years.

**2.2.4 Ossido nitrico esalato (FeNO).** La produzione di Ossido Nitrico è aumentata nell'asma allergico e correla con l'infiammazione eosinofila delle vie respiratorie (Tabella 2). La frazione di FeNO può essere ritrovata aumentata nei bambini con altre condizioni atopiche come rinite allergica e dermatite atopica in assenza di asma. La misurazione, inoltre, deve essere interpretata nel contesto del trattamento antinfiammatorio con corticosteroidi per via inalatoria e sistemica, noti per sopprimere i valori di FeNO. In aggiunta, alcuni fenotipi di asma, anche se rari, hanno bassi valori di FeNO; il suo ruolo, quindi, nella diagnosi di asma resta ancora limitato.

**2.2.5 Test allergologici.** La presenza di atopia aumenta la probabilità che un bambino con sintomi respiratori soffra di asma allergico. Eosinofili ematici, IgE sieriche totali e specifiche e prick test cutanei hanno, comunque, una bassa specificità come test diagnostici per l'asma e non sono raccomandati dalle linee guida ERS (4). Tuttavia, una volta che la diagnosi di asma è confermata, essi sono utili per fenotipizzare il paziente asmatico in modo da determinare il trattamento più appropriato e aiutare a identificare fattori scatenanti potenzialmente evitabili (3,8).

**2.2.6 Radiografia del torace.** La radiografia è raramente indicata; tuttavia essa può aiutare nella diagnosi differenziale.

## BAMBINI DI ETÀ INFERIORE AI 6 ANNI

In questa fascia d'età ha un ruolo centrale un approccio diagnostico basato sulla probabilità clinica di malattia che valuti i sintomi respiratori durante gli episodi di infezioni respiratorie delle alte vie (URTI) e negli intervalli temporali tra un episodio e l'altro (1).

### 3.1. Valutazione clinica

**3.1.1 Anamnesi, Esame Obiettivo e Sintomatologia.** Capire quando il wheezing, che andrebbe sempre confermato all'esame obiettivo del pediatra, in corso di URTI sia un evento isolato e quando, piuttosto, rappresenti una presentazione clinica di asma può risultare molto complesso. Allo stesso tempo anche il sintomo tosse, in questa fascia di età può essere di difficile interpretazione, essendo presente in condizioni molto frequenti, come il comune raffreddore (12). Nei neonati e nei bambini piccoli, il pianto e la risata sono equivalenti all'esercizio fisico, pertanto sintomi respiratori che compaiono in tali condizioni non vanno trascurati. In ogni caso una sintomatologia respiratoria, che si manifesti in corso di URTI in modo ricorrente (più di tre episodi all'anno), e/o in maniera clinicamente severa, e/o con peggioramento notturno, oppure sia scatenata in pieno benessere dal gioco, dal pianto o dalla risata è fortemente indicativa di asma (1).

### 3.2. Test di supporto per la diagnosi

Sebbene non vi siano test oggettivi specifici per questa età, potrebbe essere utile quanto segue:

**3.2.1 Trial terapeutico.** Un tentativo terapeutico per almeno 2-3 mesi con SABA al bisogno e ICS a basso dosaggio come terapia di fondo può fornire alcune indicazioni sulla diagnosi di asma. Il miglioramento clinico in termini di controllo dei sintomi e riduzione della frequenza degli episodi di wheezing durante il trattamento con peggioramento all'interruzione dello stesso supportano la diagnosi (3,8).

**3.2.2 Test di funzionalità polmonare.** La maggior parte dei bambini in età prescolare non è in grado di eseguire manovre espiratorie riproducibili, tuttavia, se allenati da un tecnico esperto e supportati da incentivi visivi alcuni di essi potrebbero eseguire una spirometria correttamente; pertanto, è comunque opportuno provare ad eseguire il test per un migliore inquadramento diagnostico.

**3.2.3 FeNO.** La misurazione standard del FeNO, che prevede un'inspirazione costante a 50 ml/secondo per diversi secondi, non è praticabile nella maggior parte dei bambini in età prescolare. Essa potrebbe essere effettuata in respirazione corrente (13), anche se sono necessari ulteriori studi per stabilire la riproducibilità di tale metodica.

**3.2.4 Profili di rischio.** Sono stati designati una serie di metodi che, combinando diversi criteri di valutazione, permettono di delineare un profilo di rischio, cioè l'identikit del bambino in età prescolare ad alto rischio di sviluppare asma. Il più noto e utilizzato di questi è sicuramente il mAPI (*Modified Asthma Predictive Index*) (14), riportato in Tabella 3.

Un recente studio propone un nuovo strumento di screening (Fig. 1), denominato con l'acronimo anglosassone CHART (*TheCHILDhood Asthma Risk Tool*), con sensibilità maggiore del mAPI, in grado di identificare i bambini a rischio elevato di asma sin dall'età di 3 anni (15). Tali strumenti, comunque, trovano limitata applicazione nella pratica clinica.

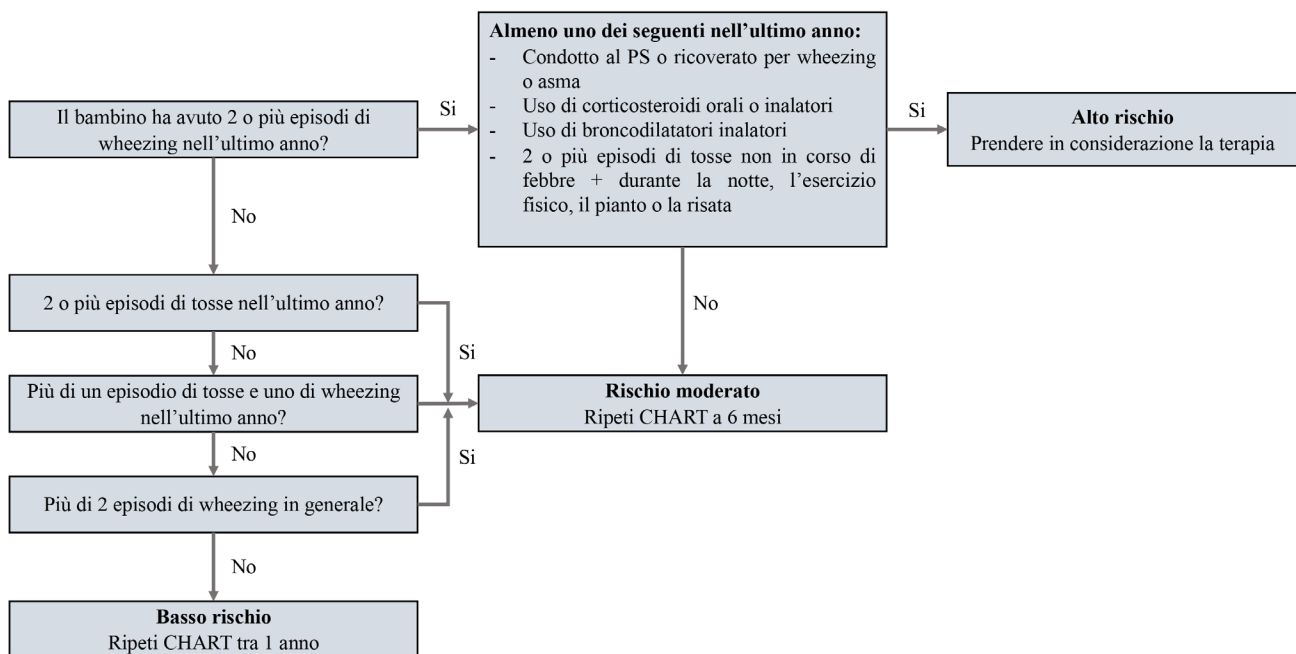
**Tab. 3: Modified Asthma Predictive Index (mAPI)**

Bambini con $\geq 4$ episodi di wheezing durante i primi 3 anni di vita (di cui almeno uno obiettivo dal pediatra)	
Criteri maggiori	Genitori con asma Diagnosi di dermatite atopica Sensibilizzazione ad almeno 1 aeroallergene
Criteri minori	Wheezing non correlato a URTI Eosinofili nel sangue $\geq 4\%$ Sensibilizzazione ad allergeni alimentari

Modificata da Castro-Rodríguez JA et al. 2000 [14].

L'indice è considerato positivo se è presente almeno un criterio maggiore o due criteri minori.

**Fig. 1:** Algoritmo CHART, modificato da JAMA Network Open. 2022 (15).  
CHART Algorithm, modified from JAMA Network Open. 2022.



Per *i test allergologici e la radiografia del torace* valgono le stesse considerazioni fatte sopra (paragrafo 2.2.5-2.2.6).

## CONCLUSIONI

La diagnosi di asma resta ad oggi una sfida per il pediatra pneumologo. La storia clinica e l'esame obiettivo, unitamente ai test diagnostici oggettivi, quando praticabili, restano il cardine della diagnosi di asma nei bambini. Permangono diversi punti critici su cui concentrare future ricerche, finalizzate a meglio definire i livelli di interpretazione dei dati clinici e dei test strumentali in età pediatrica, in modo da implementare l'accuratezza e l'uniformità diagnostica dell'asma nei bambini.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Adattamento GINA Italia, <https://ginasma.it/adattamento-gina-italia-2022/> (ultimo accesso: Agosto2023)
- (2) Asher I., et al. *What is asthma?* In: I. Asher, et al., eds. Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand, Global Asthma Network, 2018.
- (3) Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention.2023, <https://ginaasthma.gov> (ultimo accesso: Agosto2023)



- (4) Gaillard E.A., et al. *European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years*. Eur. Respir. J. 2021;58:2004173.
- (5) Borrelli M., et al. *Preschool Wheezing and Gastro-Esophageal Reflux: --Causal or Casual Coincidence? Update from Literature*. Children (Basel). 2021; 8:180.
- (6) Aaron S.D., et al. *Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018;198:1012–1020.
- (7) Stanojevic S., et al. *ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests*. Eur. Respir. J. 2022;60:2101499.
- (8) National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline [NG80], <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80> (ultimo accesso: Agosto2023)
- (9) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society. *British Guideline on the Management of Asthma*. 2019, <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma> (ultimo accesso: Agosto2023)
- (10) Quanjer P.H., et al. *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. Eur. Respir. J. 2012;40:1324–1343.
- (11) Devani P., et al. *Practical approaches to the diagnosis of asthma in school-age children*, Expert Review of Respiratory Medicine. 2022;16:973-981.
- (12) Kantar A.. *Update on Pediatric Cough*. Lung. 2016;194:9-14.
- (13) van der Heijden H.H., et al. *Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing*. Pediatr. Pulmonol. 2014;49:291-295.
- (14) Castro-Rodríguez J.A., et al. *A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000;162:1403-1406.
- (15) Reyna M.E., et al. *Development of a Symptom-Based Tool for Screening of Children at High Risk of Preschool Asthma*. JAMA Netw Open. 2022;5:e2234714.