

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

DOCUMENTO INTERSOCIETARIO AAITO/AIPO/SIMRI ASMA GRAVE: DALL'INFANZIA ALL'ETÀ ADULTA

L'epidemiologia dell'asma grave
e l'utilità di un registro

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale
nel bambino con asma grave

I fattori di rischio nell'asma grave

I biomarker nell'asma grave

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove
prospettive

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove
prospettive

Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema
della Transizione



INDICE

Prefazione

Venerino Poletti Giorgio Piacentini Antonino Musarra,
Stefano Gasparini Renato Cutrera, Maria Beatrice Bilò

3

L'epidemiologia dell'asma grave e l'utilità di un registro

Franca Rusconi, Emanuela di Palmo, Renato Cutrera,
Antonio Di Marco, Gennaro D'Amato, Megon Bresciani

4

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Adriano Vaghi, Fausto De Michele

15

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale nel bambino con asma grave

Valeria Caldarelli, Giorgio Piacentini

31

I fattori di rischio nell'asma grave

Roberto Battista Polillo, Megon Bresciani, Gennaro D'Amato

39

I biomarker nell'asma grave

Mark Gjomarkaj

44

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Adriano Vaghi, Andrea Rossi, Gennaro D'Amato

52

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Gennaro D'Amato, Raffaele Scala, Adriano Vaghi,
Maria D'Amato

70

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove prospettive

Francesca Santamaria, Silvia Montella

88

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive

Leonardo Antonicelli, Claudio Micheletto, Stefano
Gasparini

101

Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema della Transizione

Renato Cutrera, Nicola Ullmann, Federica Porcaro,
Valentina Negro, Antonio Di Marco

108

Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 69 - marzo 2018

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell'Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninisp.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli
SpA
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di marzo 2018

L'epidemiologia dell'asma grave e l'utilità di un registro

Franca Rusconi¹, Emanuela di Palmo², Renato Cutrera³, Antonio Di Marco³, Gennaro D'Amato⁴, Megon Bresciani⁵

¹ *Unità di Epidemiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze*

² *Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna*

³ *UOC Broncopneumologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù-IRCCS*

⁴ *Professore Universitario di Medicina dell'Apparato Respiratorio e Chairman del Committee on "Climate change, biodiversity and Allergy" della World Allergy Organization (WAO)*

⁵ *Ambulatorio di Allergologia, Ospedale San Paolo di Civitavecchia, ASL RM4*

Corrispondenza: Franca Rusconi **email:** franca.rusconi@meyer.it

Riassunto: L'asma grave è una condizione rara ed eterogenea che negli ultimi anni ha attirato l'attenzione della comunità scientifica per i suoi alti costi sociali e la difficoltà nella gestione. I dati epidemiologici sull'asma grave sono in generale piuttosto scarsi: lo studio condotto in Italia da SIMRI fa pensare ad una prevalenza di asma grave nell'ordine di 1-3 x 10.000 bambini ed adolescenti. Le Linee Guida (LG) congiunte della *European Respiratory Society* (ERS) e *American Thoracic Society* (ATS) pubblicate nel 2014, rappresentano il testo di riferimento per l'asma grave. Tale documento introduce il concetto che vi può essere anche un asma grave controllato dalla terapia, fornisce un algoritmo diagnostico composto di *step* successivi volti ad escludere una patologia mimante l'asma, a valutare la presenza di fattori di confondimento di tipo ambientale o legati alla scarsa *compliance* terapeutica ed enfatizza l'importanza di escludere patologie concomitanti che possono complicare il quadro clinico (principalmente: rinosinusite, reflusso gastro-esofageo, obesità).

La necessità di studiare meglio la storia naturale dell'asma grave, ha portato la SIMRI a promuovere un *database* nazionale pediatrico dei pazienti affetti secondo i criteri ATS/ERS 2014 attraverso uno studio multicentrico prospettico di tipo osservazionale. La SIMRI si propone di realizzare 3 sotto progetti: lo studio delle resistenze respiratorie con la metodica oscillometrica; lo studio delle ripercussioni psicologiche nei pazienti con asma grave; lo studio dei metaboliti urinari nei pazienti che intraprendono una terapia con omalizumab allo scopo di valutare il profilo metabolomico dei responder rispetto ai non responder. La gestione clinica da un lato e la ricerca scientifica dall'altro sollecitano inoltre uno sforzo di integrazione fra i centri pediatrici e quelli degli adulti per una stima più precisa della prevalenza dell'asma grave e per una maggiore conoscenza della evoluzione naturale della malattia. Da qui l'importanza di strutturare un Registro comune che già vede una comunità di intenti e di collaborazione tra la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) e l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO).

Parole chiave: S asma grave, epidemiologia, bambino

Summary: Severe asthma is a rare and heterogeneous condition that in the few years has attracted the attention of the scientific community for its high social costs and the difficulty in managing it. Epidemiological data on severe asthma are generally poor: the Italian study conducted by SIMRI, which takes into account asthmatic patients followed by specialist centers, suggests a prevalence of severe asthma in the order of 1-3 x 10,000 children and adolescents. The European Respiratory Society (ERS) and American Thoracic Society (ATS) Guidelines (LG) published in 2014, are the reference text for severe pediatric asthma. This document, besides introducing the new concept that severe, but controlled, asthma can also exist, provides a diagnostic multi-step algorithm aiming at excluding the presence of a pathology that mimics asthma. Moreover, guidelines focus on the evaluation of environmental confounding factors, poor therapeutic compliance and emphasize the importance of excluding concurrent associated pathologies complicating the clinical symptoms (e.g. rhinosinusitis, gastro-esophageal reflux, obesity).

To better understand the natural history of severe asthma, SIMRI promotes a national pediatric database based ATS / ERS 2014 criteria and 3 multicentre projects: the study of respiratory resistance with the oscillometric method, the study of psychological aspects of patients with severe asthma; the study of urinary metabolites in patients undergoing omalizumab therapy in order to evaluate the responder's metabolomic profile.

Clinical management and scientific research require an effort of integration between pediatric and adult centers to better estimate the prevalence of severe asthma and understand the natural evolution of the disease. Hence it is important to build a common register allowing a collaboration between the Italian Society for Infant Respiratory Diseases (SIMRI) and the Italian Pediatric Pneumatic Association (AIPO).

Key words: severe asthma, epidemiology, childhood

INTRODUZIONE

I dati epidemiologici sull'asma grave sono in generale piuttosto scarsi: la patologia, proprio per la sua gravità e per l'età pediatrica anche rarità, non si presta facilmente ad indagini epidemiologiche. Tuttavia esistono Linee Guida (LG) congiunte della *European Respiratory Society* (ERS) e *American Thoracic Society* (ATS) pubblicate nel 2014 (1) che definiscono sulla base di un consenso, e quindi in modo più autorevole rispetto a precedenti articoli, cosa si deve intendere per asma grave. Inoltre alcuni articoli descrivono le caratteristiche, il fenotipo clinico e i biomarcatori di pazienti con asma grave che hanno fatto parte di studi ad hoc. Le LG ERS/ATS non distinguono specificamente soprattutto per quel che riguarda la definizione di asma grave tra pazienti in età pediatrica o adulta, mentre lo fanno gli articoli originali. Il primo capitolo, sulla definizione di asma grave secondo le LG ERS/ATS che saranno aggiornate non prima del 2018, si riferisce sia a pazienti pediatriche che adulti. Il resto della trattazione è invece separato per le due età, fatte salve alcune considerazioni finali sull'importanza di strutturare un Registro dei pazienti con asma grave che già vede una comunità di intenti e di collaborazione tra la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) e l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO).

LA DEFINIZIONE DI ASMA GRAVE SECONDO LE LINEE GUIDA ERS/ATS

Tab 1. Definizione di asma grave secondo la LG ERS/ATS (1).
Diagnosi di asma confermata e trattata da uno specialista per almeno 3 mesi per: confermare la diagnosi, escludere comorbilità e trattare la malattia in modo appropriato.
Criteri per una diagnosi di asma
Storia di sintomi asmatici, tosse, <i>wheezing</i> , oppressione toracica, risvegli notturni, dispnea associata ad attività fisica.
Spirometria pre e post broncodilatatore che dimostri ostruzione bronchiale reversibile. In caso di normalità alla spirometria e non risposta al broncodilatatore: test di provocazione bronchiale con esercizio o metacolina.
Criteri per definire la gravità dell'asma
Asma che richiede una terapia come da <i>step</i> 4 o 5 (GINA) nell'anno precedente: a) steroidi topici ad alte dosi; b) + LABA o antileucotrieni; c) OPPURE steroidi sistemici $\geq 50\%$ dei giorni nell'anno precedente.
Criteri per definire un asma grave non controllato
Almeno uno dei seguenti: a) scarso controllo dei sintomi definito tramite test ACQ $> 1,5$, o ACT < 20 o "asma non ben controllato" secondo le LG NAEPP/GINA; OPPURE b) riacutizzazioni nell'anno precedente (≥ 2 cicli di steroidi sistemici di durata > 3 giorni ciascuno) OPPURE almeno una ospedalizzazione per asma, un ricovero in terapia intensiva con o senza ventilazione meccanica nell'anno precedente; c) FEV ₁ $< 80\%$ dopo sospensione di beta due agonisti a breve o lunga durata d'azione con FEV ₁ /FVC al di sotto dei limiti della norma; d) asma che peggiora dopo diminuzione degli steroidi inalatori ad alte dosi o degli steroidi sistemici o dei farmaci biologici.
Criteri di esclusione
Pazienti con condizioni cliniche/malattie che possono essere confuse con una malattia asmatica
Pazienti con trattamento non completo/risolutivo di comorbilità
Pazienti con mancata aderenza/ <i>compliance</i> alla terapia

Le LG ERS/ATS superano nella loro definizione di asma grave le precedenti definizioni di “asma difficile da trattare” o “asma resistente alla terapia” e introducono il nuovo concetto che vi può essere anche un asma grave controllato oltre che un asma grave non controllato dalla terapia farmacologica. I criteri per definire un asma grave secondo la LG (1) sono riportati in tabella 1.

La diagnosi di asma richiede sia una storia clinica compatibile con asma sia una conferma spirometrica. Le LG suggeriscono inoltre che il paziente debba essere valutato da uno specialista per un periodo di almeno 3 mesi per confermare la diagnosi e per escludere patologie che possono essere scambiate per asma o che possono associarsi ad asma complicandone il quadro clinico.

Lo stesso dicasi per la valutazione di alcuni fattori di rischio aggravanti.

Infine, viene esplicitato che per essere definito affetto da asma grave il paziente deve avere una buona aderenza alla terapia. Pur non entrando nel dettaglio di questi aspetti, che saranno trattati in altri capitoli, è importante sottolineare come per la prima volta i criteri sono da un lato molto dettagliati, ottenuti come sono da un *consensus* di un largo “panel” di esperti, dall’altro lasciano alcuni aspetti non completamente chiariti. In particolare per ciò che riguarda i criteri di esclusione non è chiaro attraverso quali accertamenti si possa giungere ad una diagnosi certa di malattie che possono essere confuse con asma e, ancor di più, se si possa o meno definire grave un paziente che presenta dei fattori di rischio difficilmente eliminabili come ad esempio obesità, o, in misura minore fumo o fattori di rischio ambientali. Le LG, come già anticipato, si riferiscono sia ad una popolazione in età pediatrica, se pur di età maggiore di 6 anni, che all’adulto, fatte salve le dosi di steroidi topici da considerarsi come terapia massimale per una diagnosi di asma grave.

Di questi aspetti più clinici si tratterà nei capitoli successivi.

LA PREVALENZA DI ASMA GRAVE IN ETÀ PEDIATRICA ED I FENOTIPI CLINICI

Lo studio ISAAC (2) e in Italia lo studio SIDRIA (3), che comprende anche le domande di ISAAC, hanno da tempo fornito la prevalenza di asma in due fasce di età pediatriche: l’età scolare (6-7 anni) e l’età adolescenziale (13-14 anni). Benché i dati non siano attualissimi in quanto risalgono al 2002, si può stimare rifacendosi ad altri studi che la prevalenza di malattia per i paesi dell’Europa dell’Ovest sia rimasta da allora più o meno stabile.

Nello Studio ISAAC/SIDRIA veniva definito asmatico grave un bambino o ragazzo con diagnosi di asma e più di 4 episodi di *wheezing* di qualunque gravità o almeno un episodio di *wheezing* con limitazione alla parola o più di un risveglio notturno alla settimana a causa di *wheezing* negli ultimi 12 mesi. Secondo questa definizione la prevalenza di asma grave in Italia era stimata in 1,6% nei bambini di 6-7 anni e in 2,3% negli adolescenti.

Tuttavia la definizione adottata da ISAAC/SIDRIA si basa su principi alquanto diversi da quelli enunciati nelle LG ERS/ATS e non potrebbe essere altrimenti dal momento che lo studio ISAAC/SIDRIA si basava su questionari somministrati ai genitori o ai ragazzi stessi su una larga fascia di popolazione. Al contrario, le LG ERS/ATS, ma anche i pochi studi originali sull’asma grave pubblicati fino ad ora, prendono in considerazione pazienti asmatici seguiti presso centri specialistici; questo preclude uno studio di popolazione e la individuazione quindi di una sicura prevalenza di malattia.

I dati disponibili, almeno per l’Europa, indicherebbero una prevalenza di asma grave ben più bassa rispetto a quella di ISAAC/SIDRIA. Uno studio condotto in 27 centri specialistici in Svezia (che ha una popolazione di 1.800.000 bambini ed adolescenti) ha raccolto 54 pazienti, il che assommerebbe ad una prevalenza del 3 x 1.000 (4). Lo studio condotto in Italia da SIMRI (5) almeno per le regioni per cui la copertura dei centri specialistici era buona fa pensare ad una prevalenza di asma grave nell’ordine di 1-3 x 1.000 bambini ed adolescenti. In tabella 2 sono riportati i principali studi (6-21) che descrivono le caratteristiche fenotipiche dei pazienti con asma

grave in età pediatrica, ossia dai 6 ai 17 anni di età; gli studi più datati si riferiscono soprattutto a caratteristiche cliniche, mentre quelli più recenti studiano i marcatori biochimici o i *marker* di infiammazione. Si noti come tutti gli studi includano un numero relativamente basso di pazienti, a riconferma della rarità della patologia, e come ne esca un quadro di una malattia polimorfa.

Tab 2. I principali studi che descrivono le caratteristiche fenotipiche dei pazienti con asma grave in età pediatrica.

Autore	Anno	Popolazione studiata	Caratteristiche/fenotipi dei pazienti con asma grave
B E Chipps (6)	2007	1.261 soggetti dello studio osservazionale TENOR (età 6-17 anni) con asma grave o difficile da trattare. Criteri inclusione: elevata assistenza sanitaria o uso elevato di farmaci per il controllo dell'asma.	Più del 40% dei soggetti che necessitano ≥ 3 farmaci per il controllo dell'asma ha effettuato un ciclo di steroidi, il 20% ha un accesso in PS nei 3 mesi precedenti; il 10-15% ha necessitato di intubazione nel passato. La funzionalità polmonare è inferiore negli adolescenti rispetto ai bambini e nei maschi rispetto alle femmine.
A Lang (7)	2010	115 asmatici. Indipendentemente dalla severità distinguono 2 gruppi non controllati che in parte si sovrappongono: 31 con esacerbazioni, 32 con sintomi cronici (31/63 con asma problematico grave: HD-ICS + LABA/LTRA + sintomi cronici o legati a esacerbazioni). 66 con asma non grave controllato.	Asma problematico grave: maggiori ricoveri ospedalieri, rinocongiuntivite corrente, eczema atopico. Asma con riacutizzazioni: caratteristiche simili ad asma controllato. Asma con sintomi cronici: ridotta funzionalità polmonare, aumento IgE, poli-sensibilizzazione, ridotta qualità di vita come i soggetti con asma problematico grave.
J R Konradsen (4)	2011	54 bambini con asma grave e controllo insufficiente vs 39 bambini con asma persistente non grave.	61% di asma grave aveva asma resistente alla terapia. Asma grave: familiarità per asma; basso status socio-economico; meno attivi fisicamente; affetti da rinocongiuntivite; valori più bassi di FEV ₁ ; maggiore iperreattività bronchiale; non differenze per atopia o FeNO.
A M Fitzpatrick (8)	2011	161 soggetti arruolati nel programma SARP che coinvolge 5 centri negli Stati Uniti. Analisi cluster.	Cluster 1 (n = 48) "asma sintomatica ad insorgenza tardiva": normale funzionalità polmonare e meno atopia. Cluster 2 (n = 52) "asma atopica ad insorgenza precoce": funzionalità normale. Cluster 3 (n = 32) "asma atopica ad insorgenza precoce": con moderata limitazione al flusso e comorbilità. Cluster 4 (n = 29) "asma atopica ad insorgenza precoce": importante limitazione del flusso.
J Just (9)	2012	315 bambini arruolati per il <i>Trousseau Asthma Program</i> a Parigi. Analisi cluster in bambini con asma persistente per identificare fenotipi di asma grave.	Cluster 1: 103 con riacutizzazioni gravi e poliallergici. Cluster 2: 72 con ostruzione bronchiale (FEV ₁); BMI più alto; neutrofili ematici aumentati; livelli più elevati di tutte le classi di Ig, ad eccezione delle IgE. Cluster 3: 140 bambini con asma lieve. Questi risultati suggerirebbero trattamento con anti-IgE per il fenotipo allergico, e farmaci anti-neutrofili (macrolidi) per il fenotipo ostruttivo.

A Deschildre (10)	2013	104 bambini e adolescenti, con asma allergico grave seguiti in 12 centri specialistici in Francia arruolati all'inizio del trattamento con omalizumab	44%: ricoverati in ospedale durante l'anno precedente; 5,8%: in terapia con steroidi sistemici; 66%: polisensibilizzati; il 35% con allergia alimentare; 85% con rinite allergica; 36% con $FEV_1 < 80\%$ predetto.
L Fleming (11)	2015	99 bambini con asma grave e 49 bambini con asma lieve/ moderata seguiti in 7 centri specialistici europei.	In asma grave: maggiori esacerbazioni (mediane annuali 3,0 vs 1,1); peggiore qualità di vita (media \pm SE di PAQLQ: $4,77 \pm 0,15$ vs $5,80 \pm 0,19$); <i>compliance</i> minore; sintomi <i>trigger</i> : attività fisica e aria fredda. La ridotta qualità della vita è associata con scarso controllo (ACT) e ostruzione delle vie aeree (FEV_1). Non differenze in atopia (clinica e/o <i>prick</i>), spirometria e FeNO.
AM Rodrigues (12)	2015	21 bambini e adolescenti (3-18 anni) con asma severo resistente alla terapia non controllata trattati con CS ad alte dosi per via inalatoria e beta-2 agonisti ad azione prolungata.	Età media $9,2 \pm 2,98$. 86% atopici (acaro, scarafaggi). 63,2% valori di IgE > 500 IU/mL. 100% rinite allergica. 52,4% storia di più di una ospedalizzazione per asma, qualità della vita compromessa. 63,2% IgE totali > 500 UI / mL. 23,8% obesità. 60% pH-metria patologica. Spirometria normale o lieve ostruzione. Il profilo di cellule infiammatorie (eosinofilo, neutrofilico, paucigranulocitico) nell'esperto indotto variabile nel 67% dei soggetti che lo hanno ripetuto nel tempo.
WC de Andrade (13)	2015	61 soggetti con sospetta asma grave non controllata.	10/61 diagnosi alternativa, 15 asma moderata e 36 asma grave; di questi 56% asma resistente al trattamento; 44% asma difficile da trattare. Asma resistente al trattamento: FeNO più alto (40 ppb vs 12 ppb) e FEV_1 più basso (61% vs 87%). Non differenza per età, sesso, <i>pattern</i> di infiammazione cellulare, tipo di sensibilizzazione, IgE tot, CSO anno precedente.
A Falcai (14)	2015	13 soggetti con asma grave e 13 controlli sani. Lo studio valuta la produzione di citochine da parte delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), in risposta alla stimolazione con LPS (<i>bacterial lipopolysaccharide</i>) <i>in vitro</i> .	Nei bambini con asma grave le cellule PBMC dopo stimolazione rilasciano bassi livelli di IL-12p70 e IL-4 rispetto ai controlli. Al contrario, maggiore produzione di IL-17 e IL-10 dopo stimolo. Il rilascio di IFN- γ , IL-5 e TNF α è simile. LPS influenza direttamente il profilo delle citochine di PBMC nei bambini con asma grave. Informazioni potenzialmente utili nello sviluppo di nuove strategie di trattamento.

S Montella (5)	2016	41 soggetti con asma grave, definita secondo le linee guida della ERS/ATS e 78 soggetti con asma persistente non grave in 16 centri pediatrici ospedalieri - Nord, Centro, Sud Italia.	In asma grave: maggiori ricoveri nella vita per asma, visite in PS per asma durante l'anno precedente, sintomi innescati da attività fisica; maggiore sensibilizzazione ad allergeni alimentari; peggiore qualità di vita. Gli indici spirometrici sono peggiori, anche se il 56% presenta normale FEV ₁ . Non differenze per comorbilità, aderenza alla terapia, FeNO, eosinofili ematici e IgE.
G Lezmi (15)	2016	36 soggetti con asma grave: 24 sintomatici (S) e 12 paucisintomatici (PS). 9 soggetti di controllo.	Maggior numero di esacerbazioni anno precedente, migliore FEV ₁ nei S. Il n° di mastociti nella sottomucosa è più alto nei S, correla con il n° di esacerbazioni gravi e con gli eosinofili della sottomucosa. I mastociti sono associati a riacutizzazioni gravi ed infiammazione eosinoflica della sottomucosa nei bambini con asma grave.
CK Andersson (16)	2016	51 bambini e adolescenti con asma severo resistente alla terapia e 15 controlli sottoposti a broncoscopia, BAL, <i>brushing</i> endobronchiali, e biopsia.	Asma severo: età media 12,6 maggiore percentuale (88,2%) di atopici, maggior livelli di IgE totali. Asma severo resistente alla terapia: aumento di neutrofili intraepiteliali, associato a FEV ₁ . Gli asmatici con più alto numero di neutrofili intraepiteliali presentano un miglior controllo dei sintomi. Potenziale ruolo protettivo piuttosto che nocivo dei neutrofili nella fisiopatologia dell'asma severa.
R Gagliardo (17)	2016	17 bambini con asma grave (SA); 12 con asma intermittente (AI) e 7 controlli sani (C).	Nei bambini con SA: maggior numero di esacerbazioni, FEV ₁ /FVC ridotto, livelli di LXA4 (eicosanoide antinfiammatorio) nell'espettorato inferiori rispetto ad AI. L'espressione FPR2/ALXR (recettori up-regolati dai CS) è ridotta nelle cellule dell'espettorato di bambini con SA rispetto AI e C. La riduzione di LXA4 e FPR2/ALXR potrebbe essere coinvolta in una riduzione della capacità degli steroidi di controllare lo stato infiammatorio delle vie aeree.
YH Park (18)	2016	15 adolescenti con asma grave CS-responder e 15 non responder.	Metabolomica su campioni di urina: 5 metaboliti differivano significativamente tra i 2 gruppi: (metabolismo della tirosina, del glutatione, degradazione di composti aromatici): possibili biomarcatori urinari legati alla resistenza ai CS.

K Grzela (19)	2016	6 soggetti con asma grave e 8 con asma moderata, 9 controlli	Nel condensato esalato di asma grave maggiori quantità di regolatori dell'angiogenesi rispetto ad asma lieve e sani. Possibili marcatori non invasivi di progressione della malattia.
AM Fitzpatrick (20)	2017	56 bambini con asma grave valutati prima e dopo 14 giorni dalla somministrazione di triamcinolone i.m. Scopo: classificare i bambini con asma grave in gruppi di risposta ai corticosteroidi.	3 gruppi: asma grave controllato, asma controllato dopo triamcinolone, mancato controllo. Predittori clinici fenotipici di scarsa utilità nel predire la risposta ai CS; l'espressione nelle cellule mononucleari periferiche di mRNA di citochine infiammatorie e chemochine implicate nel <i>pathway</i> di IL-2, IL-10, e TNF sono significativamente differenti.
A Habernau Mena (21)	2017	50 soggetti con asma scarsamente controllato	72% maschi, 38%) bambini con asma grave non controllata (UcSA) e 62% non UcSA. UcSA: maggiori limitazioni attività della vita quotidiana, più ricoveri, maggiore probabilità IgE > 500 KU/mL e meno probabilità di avere un periosina sierica > 1.000 ng/mL (immunomodulatore coinvolto nella riparazione tessuto connettivo e fibrogenesi).

LA PREVALENZA DI ASMA GRAVE NELL'ADULTO

L'asma grave è una condizione eterogenea che negli ultimi decenni ha attirato l'attenzione della comunità scientifica per i suoi alti costi sociali (22, 23) e per l'inadeguatezza delle terapie (24).

Con la prima divisione in classi di gravità dell'asma del primo documento GINA (25) è diventato ben presto evidente che nel gruppo dell'asma grave si annidavano molteplici fenotipi le cui caratteristiche erano difficilmente paragonabili.

La necessità di studiare meglio la storia naturale di questa piccola ma importante popolazione di asmatici, i cui bisogni sono ancora parzialmente insoddisfatti e i cui costi sociali sono i più alti per l'elevato ricorso a visite mediche non programmate, Pronto Soccorso, ospedalizzazioni, perdita di giornate lavorative e utilizzo di farmaci (26-28), ha spinto specialisti di diversi paesi a costituire coorti di pazienti consorziandosi in gruppi di studio per migliorare la comprensione di questa patologia. È così che l'Europa per prima ha dato vita nel 1996 all'*European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma* (ENFUMOSA) nel cui consorzio rientravano 12 paesi. A ENFUMOSA hanno fatto seguito BIOAIR, la sua diretta prosecuzione, è U-BIOPRED (*Unbiased BIOMarkers in PREDiction of respiratory disease outcomes*) una collaborazione privata finanziata dalla Comunità Europea il cui fine ultimo era l'individuazione di *marker* di fenotipizzazione per l'asma grave. Negli Stati Uniti, nel 2000, a seguito della definizione di asma grave dell'ATS *Workshop* è nato il *Severe Asthma Research Program* (SARP) finanziato dal *National Heart Lung and Blood Institutes* (NHLBI) (29).

I pazienti asmatici gravi sono stati definiti come "asmatici difficili" in base alla risposta agli steroidi, alla frequenza e gravità delle riacutizzazioni, alle comorbidità presenti, al quadro funzionale o infiammatorio ecc. (30). Con l'evolvere, però, del concetto di controllo dell'asma si è proceduto a dividere l'asma in tre grossi gruppi (31): l'asma grave perché non trattato, l'asma grave di difficile controllo (32) nella cui definizione ricadono quei pazienti che per motivi non intrinseci alla patologia, per esempio la cattiva aderenza o la scarsa abilità nell'utilizzo delle tecniche di inalazione, non raggiungono un controllo soddisfacente e l'asma refrattario grave (33), gruppo in

cui i soggetti appartenenti rimangono non controllati nonostante la presa in carico da parte del personale medico di tutti i fattori aggravanti. La recente pubblicazione nel 2014 del documento associato ATS/ERS ha posto le basi per una definizione globalmente accettata di questa nicchia di asmatici. In questa definizione dell'asma grave si esclude volontariamente dalla diagnosi l'asma grave non trattato pur riconoscendo che questo continua ad essere un problema importante in molti paesi dove l'accesso alle cure non è a larga diffusione (1).

Il mancato riconoscimento di una definizione globalmente accettata sino al 2014 e la difficoltà a trovare *marker* di malattia che permettessero di raggruppare i vari fenotipi è il motivo principale per cui in pratica non esistono studi in letteratura che individuino stime precise di prevalenza e incidenza. Si stima, infatti, che l'asma grave rappresenti circa il 5-10% della popolazione asmatica totale (34) anche se poi l'utilizzo di strumenti soggettivi nella determinazione della gravità della malattia da una parte e la documentata sottovalutazione sia da parte della classe medica che dei pazienti della sintomatologia asmatica stimola l'idea che il dato epidemiologico possa essere sottostimato (35).

GLI INTENTI DEL REGISTRO SIMRI SULL'ASMA GRAVE

Le LG ATS/ERS del 2014 (1), in attesa di future revisioni, rappresenta il testo di riferimento per l'asma grave in età pediatrica. Riassumiamo i tre punti fondamentali del documento (tabella 3).

Il primo è di avere fornito una nuova definizione di asma grave, più organica e comprensiva sia di elementi clinici sia di funzionalità respiratoria come sopra esposto.

Tab 3. I punti fondamentali e i limiti delle LG ERS/ATS 2014 (1).
Punti fondamentali
Nuova definizione dell'asma grave, più organica e comprensiva sia di elementi clinici sia di funzionalità respiratoria
Algoritmo diagnostico, composto di <i>step</i> successivi per: escludere la presenza di una patologia mimante l'asma; valutare la presenza di fattori ambientali aggravanti; valutare la scarsa <i>compliance</i> terapeutica; escludere comorbilità.
Limiti
Necessità di fenotipizzare ulteriormente i pazienti asmatici gravi. Gli attuali tentativi non consentono di applicare degli specifici protocolli terapeutici

Il secondo aspetto delle LG ATS/ERS è la presentazione di un algoritmo diagnostico composto di *step* successivi volti innanzitutto a escludere la presenza di una patologia mimante l'asma, quindi a valutare la presenza dei vari fattori di confondimento di tipo ambientale oppure legati alla scarsa *compliance* terapeutica. Il terzo aspetto è di escludere nella definizione di asma grave i soggetti che presentano patologie concomitanti che peggiorano l'asma (rinosinusite, reflusso gastro-esofageo, obesità). L'asma grave non è una patologia univoca, ma con caratteristiche biochimiche e strumentali differenti. Pertanto il documento ATS/ERS riassume i tentativi di definizione dei diversi fenotipi clinici di asma grave pubblicati al momento, che evidenziano la mancanza di omogeneità anamnestica, clinica e strumentale caratteristica dei soggetti affetti da asma grave, come mostrato precedentemente in Tabella 2. Per il trattamento di questi differenti fenotipi clinici sono ipotizzabili indirizzi terapeutici mirati (in particolare farmaci biologici) e questo dovrebbe costituire uno degli aspetti da sviluppare maggiormente nei futuri documenti sulla base di nuovi studi clinici.

Questi studi si devono accompagnare ad altri volti ad una migliore possibilità di fenotipizzare il paziente con asma grave. Su tale scorta la SIMRI ha individuato la necessità di promuovere un *database* nazionale pediatrico dei pazienti affetti da asma grave secondo i criteri ATS/ERS 2014 attraverso uno studio multicentrico prospettico di tipo osservazionale.

Nel dettaglio, attraverso la registrazione dei casi di asma grave seguiti presso centri specialisti-

ci italiani di pneumologia e allergologia la SIMRI si propone di individuare i fattori di rischio nella popolazione italiana pediatrica, fenotipizzare i pazienti asmatici sulla base di parametri biologici classici (*prick test*/RAST, eosinofilia, eNO) e di quelli emergenti (metabolomica sulle urine), seguire nel tempo i pazienti non responsivi a terapia una volta fenotipizzati anche al fine di eseguire in futuro *trial* farmacologici appropriati (tabella 4).

Tab 4. Scopi di un Registro Nazionale Pediatrico sull'asma grave.

Scopi
Individuare i fattori di rischio nella popolazione italiana pediatrica
Fenotipizzare i pazienti asmatici
Seguire nel tempo i pazienti non responsivi a terapia una volta fenotipizzati
Eseguire <i>trial</i> farmacologici appropriati

Il reclutamento prevede l'inserimento del caso di asma grave appaiato a due controlli, costituiti da pazienti affetti da forme persistenti lievi-moderate ben controllate con dosi basse di steroidi per inalazione. I dati anamnestici, familiari e clinici, le possibili esposizioni patologiche a fumo, muffe, epiteli, gli accertamenti eseguiti per la diagnosi e il monitoraggio dell'asma (spirometria, eNO, eosinofili periferici), la valutazione dello stato atopico (*prick test* e eventualmente RAST, IgE totali), i dati relativi a comorbidità (pH-metria, indice di massa corporea, TC cranio) e infine esami di terzo livello, se eseguiti (TC con mezzo di contrasto e/o broncoscopia con lavaggio broncoalveolare e biopsie) sono raccolti in un *database* su web gestito in collaborazione con il Consorzio Interuniversitario CINECA (Bologna). I primi dati pubblicati dal registro SIMRI (5) evidenziano delle significative correlazioni tra asma grave e perdita di funzionalità respiratoria, storia di allergia alimentare nei primi anni di vita, aumento del ricorso ai servizi sanitari, come mostrato in Tabella 2. I dati pubblicati risentono di un numero ancora esiguo (41 pazienti affetti da asma grave, 78 controlli) per produrre dati definitivi, pertanto il registro è in fase di implementazione affinché i rilievi statistici diventino più corposi. Nel 2015 sono stati implementati inoltre 3 sotto progetti: lo studio delle resistenze respiratorie con la metodica oscillometrica nei pazienti con asma grave (i primi risultati saranno comunicati al Congresso della ATS di Maggio 2017); lo studio delle ripercussioni psicologiche nei pazienti con asma grave; lo studio dei metaboliti urinari nei pazienti che intraprendono una terapia con omalizumab (questi ultimi due attendono di raggiungere in numero sufficiente di pazienti reclutati per essere pubblicati).

L'IMPORTANZA DI UNA COLLABORAZIONE CON IL DATABASE DEI PAZIENTI ASMATICI ADULTI E CON AIPO

La gestione clinica da un lato e la ricerca scientifica dall'altro sollecitano uno sforzo di integrazione fra i centri pneumologici e allergologici pediatrici e quelli degli adulti. Vi sono almeno 2 motivi scientifici che sottolineano l'opportunità che il registro di raccolta dati sull'asma grave venga esteso ai centri per gli adulti. Il primo è costituito dalla impossibilità attuale della SIMRI di potere stimare la prevalenza dell'asma grave in Pediatria in quanto diversi pazienti in età adolescenziale si suppone che in Italia siano già seguiti da strutture per adulti. Il secondo è dato dal fatto che non abbiamo una conoscenza della evoluzione naturale dell'asma grave; anche in questo caso un registro esteso ai centri degli adulti risolverebbe questa lacuna. Al di là della creazione del registro dobbiamo sottolineare la necessità di una collaborazione tra i centri pediatrici e i centri che seguono adulti per la presenza di un problema logistico molto diffuso, rappresentato dalla difficoltà di passaggio alle strutture dedicate alle cure del paziente asmatico adulto nella fisiologica fase di passaggio dall'adolescenza all'età adulta.

A volte tale difficoltà è solo conoscitiva, a volte è effettivamente legata alla carenza di strutture, in particolare in un contesto italiano attuale di accorpamenti e riduzione dei servizi sanitari.

È indispensabile che ogni centro pediatrico abbia pertanto una o più strutture di riferimento con le quali instaurare abbia un costante contatto in una fase di passaggio che può essere più o meno immediata secondo le esigenze dei pazienti. Nondimeno importante è la questione meramente rappresentativa rispetto alle autorità politiche regionali e nazionali. Avere un registro unico e creare dei percorsi di passaggio fra le strutture per i pazienti divenuti adulti favorirebbe una integrazione di intenti tra le Società e la possibilità di essere maggiormente rappresentativi ai tavoli delle trattative. Questi punti sono riassunti in Tabella 5.

Tab 5. L'importanza di una collaborazione con il database dei pazienti asmatici adulti.	
L'importanza di collaborazione con il database dei pazienti asmatici adulti	Stimare la prevalenza dell'asma grave in pediatria
	Produrre dati sulla evoluzione naturale della asma grave
L'importanza di una collaborazione clinica fra i centri pneumologi pediatrici e degli adulti	Ogni centro pediatrico dovrebbe poter indicare una o più strutture di riferimento per adulti con le quali abbia un costante contatto in una fase di passaggio che può essere più o meno immediata secondo le esigenze dei pazienti
L'utilità di una collaborazione fra centri pediatrici e degli adulti a scopo rappresentativo	Una integrazione di intenti (coordinazione fra centri per il flusso dei pazienti divenuti adulti) favorisce la possibilità di essere maggiormente rappresentativi ai tavoli delle trattative

BIBLIOGRAFIA

- (1) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
- (2) Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.
- (3) Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006; 117: 34-42.
- (4) Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, et al. Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 9-18.
- (5) Montella S, Baraldi E, Cazzato SM, et al. Severe asthma features in children: a case-control online survey. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 9.
- (6) Chipps BE, Szeffler SJ, Simons FE, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 1156-1163.
- (7) Lang A, Mowinckel P, Sachs-Olsen C, et al. Asthma severity in childhood, untangling clinical phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 945-953.
- (8) Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 382-389.
- (9) Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J* 2012; 40: 55-60.
- (10) Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013; 42: 1224-1233.
- (11) Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J* 2015; 46: 1322-1333.

- (12) Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol* 2015;41:343-50.
- (13) de Andrade WC, Lasmar LM, Ricci Cde A, et al. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med* 2015;15:36.
- (14) Falcai A, Soeiro-Pereira PV, Kubo CA, et al. Peripheral blood mononuclear cells from severe asthmatic children release lower amounts of IL-12 and IL-4 after LPS stimulation. *Allergol Immunopathol* 2015; 43: 482-486.
- (15) Lezmi G, Galmiche-Rolland L, Rioux S, et al. Mast cells are associated with exacerbations and eosinophilia in children with severe asthma. *Eur Respir J* 2016; 48: 1320-1328.
- (16) Andersson CK, Adams A, Nagakumar P, et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function. *J Allergy Clin Immunol* 2016. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.022. [Epub ahead of print].
- (17) Gagliardo R, Gras D, La Grutta S, et al. Airway lipoxin A4/formyl peptide receptor 2-lipoxin receptor levels in pediatric patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:17961806.
- (18) Park YH, Fitzpatrick AM, Medriano CA, Jones DP. High-resolution metabolomics to identify urine biomarkers in corticosteroid-resistant asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1518-1524.
- (19) Grzela K, Litwiniuk M, Krejner A, et al. Increased angiogenic factors in exhaled breath condensate of children with severe asthma - New markers of disease progression? *Respir Med* 2016; 118: 119-121.
- (20) Fitzpatrick AM, Stephenson ST, Brown MR, et al. Systemic corticosteroid responses in children with severe asthma: phenotypic and endotypic features. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5: 410-419.
- (21) Habernau Mena A, Del Pozo Abejón V, Rodríguez Vidigal FF, et al Role of periostin in uncontrolled asthma in children. (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017 ; doi: 10.18176/jiacci.0144. [Epub ahead of print]
- (22) Nunes C, Pereira AM, Morais Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract* 2017; 3: 1.
- (23) Serra-Battles J, Plaza V, Morejon E, et al. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998;12: 1322-1326.
- (24) Chung KF. Unmet needs in adult asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30 Suppl 1: 66-69.
- (25) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 1995. Available on-line at <http://www.ginasthma.com>.
- (26) Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q, et al. Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. *Respir Med* 2006; 100: 140-147.
- (27) Godard P, Chanez P, Siraudin L, et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002; 19: 61-67.
- (28) Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The cost of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:636-42.
- (29) Kupczyk M, Wenzel S. US and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? *J Intern Med* 2012;272: 121-132.
- (30) Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult Asthma. *Eur Resp J* 1998;12: 1209-1218.
- (31) Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 926-938.
- (32) Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; 66: 910-917.
- (33) Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135: 896-902.
- (34) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2006. Available on-line at <http://www.ginasthma.com>
- (35) Lang DM. Severe asthma: Epidemiology, burden of illness and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 418-424.