

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@gianninispa.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

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale nel bambino con asma grave

Valeria Caldarelli¹, Giorgio Piacentini²

¹ *Dipartimento di Pediatria, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia*

² *Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università di Verona, Verona*

Corrispondenza: Valeria Caldarelli email: vale.caldarelli@gmail.com

Riassunto: L'asma è dovuta a differenti processi patologici che caratterizzano aspetti clinici molto eterogenei. In letteratura non c'è una definizione uniforme o generalmente accettata di asma grave ed esistono diversi criteri per definirla. Tuttavia nella gestione clinica l'aspetto principale è differenziare alcuni fenotipi di asma i cui sintomi sono spesso sovrapponibili: *asma difficile da trattare, asma resistente o refrattario alla terapia, asma grave*. Allo scopo di una miglior definizione dell'inquadramento diagnostico e di una più accurata diagnosi differenziale nel bambino con asma grave è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura da sulla base di quattro banche dati. È emerso che molte condizioni possono mimare l'asma grave; quindi tutti i pazienti in terapia di fondo per asma a dosi elevate dovrebbero eseguire accertamenti diagnostici per la conferma della diagnosi ed escludere diagnosi alternative o comorbidità. È inoltre necessario individuare i fattori che rendono il paziente "difficile da trattare" in quanto questi possono determinare uno scarso controllo dell'asma ed un aumento del rischio di esacerbazioni.

Parole chiave: Asma grave, asma difficile, asma resistente a terapia, comorbidità.

Summary: Asthma is due to different pathological processes that characterize his heterogeneous clinical aspects.

In the literature there is no generally accepted definition of severe asthma and several criteria have been proposed to defining it. In a clinical setting the goal is to differentiate asthma phenotypes, whose symptoms are often overlapping: difficult to treat asthma, resistance to therapy, severe asthma.

We performed a systematic review of literature from four databases. It emerged that many conditions may mimic severe asthma; therefore all patients with high dose therapy should undergo to diagnostic tests to confirm the diagnosis and exclude alternative diagnoses or comorbidities. It is also necessary to identify the factors that make the patient "difficult to treat" as they may result in poor control of asthma and an increased risk of exacerbations.

Key words: Severe asthma, asthma, therapy-resistant asthma, comorbidity.

METODOLOGIA

Questo Documento è stato scritto dopo aver eseguito una revisione sistematica da quattro banche dati bibliografiche: Medline (125 record), Embase (81 record), Cochrane (8 record), Cinahl (48 record). Sono quindi stati eliminati gli articoli doppi (262 record) e valutati quelli senza doppi (230 record). Le parole chiave utilizzate sono state le seguenti:

severe persistent asthma AND (sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]).*

Sono stati rimossi gli articoli contenenti temi non inerenti l'asma grave in età pediatrica per cui gli articoli valutati sono stati 32.

Gli studi randomizzati e controllati (*Randomized Controlled Trial*, RCT) che presentano un basso rischio di bias e che forniscono quindi indicazioni dirette, coerenti con prove precise sono stati purtroppo rari in questa ricerca. Di conseguenza, molte raccomandazioni sono ba-

sate su studi eseguiti in pazienti con asma lieve a moderata che danno indicazioni chiare, ma stime imprecise degli effetti sulla salute dei pazienti con asma grave. Inoltre, pochi studi hanno valutato tutti gli esiti che il comitato etico aveva identificato come critico nella formulazione delle raccomandazioni.

DEFINIZIONE DI ASMA GRAVE NELL'ETÀ INFANTILE

L'asma è dovuta a differenti processi patologici che caratterizzano aspetti clinici molto eterogenei. Anche se ad oggi si raggiunge un buon controllo dei sintomi in età infantile grazie ai farmaci a nostra disposizione, si stima che circa il 5-10% dei pazienti rimane sintomatico nonostante le importanti terapie croniche in uso

Questi bambini, che sono una parte ristretta della popolazione asmatica, sono una sfida aperta per sanitari e ricercatori in quanto presentano una scarsa qualità di vita, frequenti e gravi riacutizzazioni, alterazioni della funzionalità respiratoria ed effetti secondari correlati alle terapie croniche assunte con conseguenti elevati costi medici e sociali.

In letteratura non c'è una definizione uniforme o generalmente accettata di asma grave e diversi sono i criteri utilizzati per definirla.

Dal *punto di vista clinico* l'asma persistente è classificata come lieve, moderata e grave in base all'entità intrinseca della malattia, la resistenza e l'aderenza al trattamento.

Questa classificazione è attualmente utilizzata per un'iniziale valutazione della gravità della malattia, ma viene poi sostituita dal concetto di *controllo dei sintomi* (1-4).

Tuttavia, nel programma PRACTALL l'asma grave viene definita dal punto di vista patogenetico come un unico fenotipo nella popolazione infantile ed adulta (5-8).

In questo caso la severità è associata al concetto di persistenza dei sintomi ed alla mancata risposta alla terapia, ma anche all'età del paziente (5,9).

Per ogni età pediatrica infatti esistono caratteristiche fisiopatologiche o ambientali che predispongono il paziente a presentare un fenotipo grave di asma:

Infanzia: distress respiratorio con necessità di ossigeno e ricovero in ospedale, fisiopatologia sottostante e caratteristiche cliniche poco conosciute, diverse diagnosi differenziali potenziali, difficoltà di obiettivare la bronco-ostruzione;

età prescolare: i virus sono i fattori scatenanti più comuni, la gestione dipende molto dalla *compliance* del caregiver, qualche difficoltà nella documentazione oggettiva di broncoostruzione bronchiale o infiammazione delle vie aeree;

età scolastica: le allergie sono frequenti, i sintomi spesso precipitati da esercizio fisico, la gestione dipende ancora dalla *compliance* del caregiver;

adolescenti: espressione clinica variabile, tendenza a negare i sintomi, acquisizione di comportamenti pericolosi, scarsa compliance, problemi psicologici, trattamento potenzialmente difficoltoso.

Inoltre nelle linee guida giapponesi dell'asma (*Japanese Guideline for Childhood Asthma*, JGCA) è stato proposto un fenotipo di asma "più severo" caratterizzato da particolari sintomi clinici a prescindere della terapia cronica in atto:

sintomi gravi e persistenti che continuano nonostante la terapia;

attacchi di asma notturni moderati o gravi che causano l'accesso alle cure mediche frequentemente o limitano la vita quotidiana (6).

In definitiva la diagnosi di asma severo è abbastanza eterogenea, ma una recente *Task Force* internazionale delle Società Scientifiche ERS ed ATS ha stilato una definizione di asma grave nei pazienti con età superiore o uguale ai 6 anni in 3 fasi successive:

Confermare la diagnosi di asma ed identificare l'asma difficile da trattare

L'asma severo non deve essere confuso con l'asma "difficile da trattare" nel quale la diagnosi ed il trattamento dei fattori confondenti (comorbidità, scarsa aderenza alla terapia, esposizione allergenica, fattori psicologici) migliorano notevolmente l'acquisizione del controllo della malattia. Per tali pazienti si raccomanda che l'asma sia gestito da un centro specialistico dove

sia possibile diagnosticare e trattare le comorbilità dell'asma che ne rendono difficoltoso il controllo dei sintomi per almeno 3 mesi.

Differenziare l'asma moderato dall'asma grave

Una volta trattate e controllate le comorbilità dell'asma, il grado di severità si definisce per il livello di terapia necessario per mantenere i sintomi sotto controllo.

Nei bambini sopra i 6 anni di vita, la terapia dell'asma grave secondo le linee guida internazionali comprende una dose elevata di corticosteroidi più i β 2-agonisti a lunga durata d'azione (*Long-Acting Beta-Agonists*, LABA), gli antileucotrieni o la teofillina ed/o una terapia continua o quasi continua con corticosteroidi per bocca (tabella 1).

Tab. 1. La terapia dell'asma grave secondo le linee guida internazionali.

Cortisonici inalatori	Dose elevata di cortisonici inalatori in mg	
	Età 6-12 anni	Età >12 anni
Beclometasone dipropionato	≥ 800 (DPI o CFC MDI) ≥ 320 (HFA MDI)	≥ 2.000 (DPI o CFC MDI) ≥ 1.000 (HFA MDI)
Budesonide	≥ 800 (MDI o DPI)	≥ 1.600 (MDI o DPI)
Ciclesonide	≥ 160 (HFA MDI)	≥ 320 (HFA MDI)
Fluticasone propionato	≥ 500 (HFA MDI or DPI)	≥ 1.000 (HFA MDI or DPI)
Mometasone furoato	≥ 500 (DPI)	≥ 800 (DPI)
Triamcinolone acetone	≥ 1.200	≥ 2.000

Determinare quando l'asma severo è controllato o non controllato

L'asma non controllato si definisce con quattro specifici criteri: 1) scarso controllo dei sintomi obiettivamente con i questionari di controllo dell'asma; 2) esacerbazioni severe frequenti (ovvero almeno 2 cicli di corticosteroidi di almeno 3 giorni nell'anno precedente); 3) esacerbazioni severe intese come una ospedalizzazione in terapia intensiva o necessità di ventilazione meccanica nell'anno precedente; 4) limitazione del flusso aereo alle manovre forzate (FEV₁) con reversibilità dopo broncodilatatore. I pazienti che soddisfano uno di questi quattro criteri in terapia con alte dosi di corticosteroidi identificano i pazienti affetti da asma severo. I pazienti inoltre che non presentano i criteri di asma non controllato, ma in cui l'asma peggiora se si riduce la terapia con corticosteroidi rispondono alla definizione di asma grave che predispone ad un rischio sulla malattia futura ed affetti collaterali dei farmaci (9). Ad oggi stabilire qual è la dose di corticosteroidi topici elevata che definisce il livello di gravità dell'asma in età pediatrica è ancora dibattuto in letteratura. I valori considerati come "high dose" variano nelle diverse pubblicazioni degli ultimi anni e sono infatti oggetto di dibattito scientifico. Nel 2011, Bush A. e collaboratori definiscono arbitrariamente l'alta dose di corticosteroidi topici in base al principio attivo (10):

- budesonide > 800 µg/die;
- fluticasone > 500 µg/die.

Nello studio ICON pubblicato un anno dopo invece, NG Papadopoulos e collaboratori definiscono le alte dosi di cortisone topico come segue (11):

- budesonide > 400 µg/die;
- fluticasone > 400 mg/die;
- beclomethasone > 400 mg/die.

Con la pubblicazione di linee guida condivise tra l'ERS e l'ATS sull'asma grave si differenzia il livello di dose terapeutica nei bambini con età compresa tra 6 e 12 anni e quelli con età maggiore di 12 anni (3).

Le linee guida GINA del 2015, invece, definiscono elevate le dosi di cortisonici inalatori come scritto di seguito (1):

- beclometasone dipropionato (CFC) > 400;
- beclometasone dipropionato (HFA) > 200;
- budesonide (DPI) > 400;
- budesonide (nebuli) > 1.000;
- ciclesonide > 160;
- fluticasone propionato (DPI) > 400;
- fluticasone propionato (HFA) > 500;
- mometasone furoato ≥ 440;
- Triamcinolone acetone > 1.200.

Si propone quindi come soluzione di compromesso per la dose elevata di cortisonici inalatori nei pazienti asmatici pediatrici i seguenti valori:

- beclometasone > 400-800 µg/die;
- fluticasone > 400-500 mg/die;
- budesonide > 400 - 800 mg/die.

FENOTIPI ED ENDOTIPI DELL'ASMA GRAVE IN ETÀ PEDIATRICA

La variabilità nella sintomatologia clinica e la rara epidemiologia dell'asma grave suggeriscono che l'asma severo non sia una singola patologia. A supporto di tale ipotesi sono infatti le caratteristiche fisiologiche e la prognosi che varia molto da paziente a paziente.

Recenti studi sono volti a meglio comprendere questa peculiarità fenotipica e quindi la relazione tra gli aspetti biologici, genetici, molecolari e morfo-funzionali dei pazienti con asma severo.

Come ipotizzato nelle linee guida ERS/ATS più che parlare di fenotipi di asma severo dovremmo esser in grado di inquadrarne gli "endotipi" che associano le caratteristiche cliniche al meccanismo patogenetico dell'asma (12). Sembrerebbe che a generare le diverse peculiarità cliniche di ciascun paziente con asma grave intervengano e si integrino le caratteristiche biologiche, gli aspetti molecolari e cellulari e le caratteristiche morfologiche e funzionali dell'apparato respiratorio.

Ad oggi la ricerca è sempre più indirizzata a comprendere questi meccanismi che permetterebbero quindi lo sviluppo di terapie individualizzate sempre più mirate ed efficaci.

Sempre maggiori evidenze dimostrano quanto lo sviluppo di asma severo sia correlabile a caratteristiche genetiche: l'asma ad esordio precoce è caratterizzato da *pattern* atopico familiare e/o sensibilizzazione allergica. Al contrario pazienti con esordio tardivo di asma severo presentano assenza di fattori genetici di predisposizione allergici/atopici, ma presenza d'inflammatione eosinofila persistente, polipi nasali, sinusite e riacutizzazioni respiratorie da assunzione di aspirina (13). Anche fattori di rischio occupazionali, fumo di tabacco ed esposizione all'inquinamento sono più tipici di casi asma severo ad esordio tardivo (13).

L'obesità invece sembra esser correlata con l'asma severo in generale senza nessuna correlazione con l'età d'esordio (13). È stata quindi postulata una correlazione tra alcune varianti sia genetiche, ma anche epigenetiche e la scarsa risposta alla terapia farmacologica di fondo con conseguente predisposizione allo sviluppo di fenotipi severi di asma (13).

L'epigenetica deriva da variazioni strutturali del DNA in geni posti in regioni non-codificanti come la metilazione del DNA, alterazioni strutturali della cromatina negli istoni, alterazioni di regioni non-codificanti di RNA o microRNA ed è ad oggi oggetto di numerose ricerche.

Da questa revisione della letteratura si nota come molti studi sull'adulto valutano il *pattern* infiammatorio e la cellularità bronchiale nei pazienti con asma bronchiale severo, mentre gli studi in campo pediatrico sono più rari. Le cellule vengono infatti prelevate mediante tecniche mediamente invasive (sputo indotto dopo inalazione di soluzione ipertonica salina, biopsie endobronchiali e lavaggio broncoalveolare) che spesso non vengono approvate dai comitati etici per solo scopo di studio in pediatria. Queste tecniche sono però molto utili per la tipizzazione delle cellule prelevate a livello bronchiale: eosinofile, neutrofile o paucigranulocitiche.

Si è visto infatti che la presenza concomitante di eosinofili e neutrofilii è associata ai fenotipi più severi di asma anche se poi in alcuni studi è stata dimostrata una variabilità estrema del numero di queste cellule nello sputo indotto di pazienti pediatrici con asma grave anche nei vari controlli mensili nello stesso paziente (14). I meccanismi che determinano queste diverse cellularità sono molto complesse e determinano nei pazienti il tipo di risposta ai cortisonici.

Negli adulti tale cellularità sembrerebbe riflettere le caratteristiche del sistema immune adattivo, associazione invece controversa in età pediatrica (15).

Anche le infezioni hanno un ruolo di modulazione del nostro sistema immune e delle strutture bronchiali che sono state messe in correlazione con l'asma grave nei pazienti adulti, mentre nei bambini ad oggi sembrano avere un ruolo zero nelle riacutizzazioni e nel rischio di *remodeling* bronchiale (17). La diminuzione dei livelli di vitamina D sembra correlare con alterazioni immunologiche che rendono i bambini più suscettibili dello sviluppo di asma grave (17).

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO DELL'ASMA GRAVE NELL'ETÀ INFANTILE

Quando gli accertamenti hanno confermato la diagnosi di asma grave, bisogna quindi individuare i fattori che rendono il paziente "difficile da trattare", in questo caso la diagnostica è multidisciplinare. Il primo passo è valutare la funzionalità respiratoria polmonare del paziente e dimostrare la variabilità al flusso di aria con il test di reversibilità con broncodilatatore o il test di *challenge* con farmaci broncocostrittori. Nei bambini spesso la diagnosi di asma non è affatto semplice: pazienti con asma severo spesso hanno un FEV₁ normale sia prima che dopo il broncodilatatore, anche se spesso possono invece mostrare una risposta significativa al broncodilatatore nel flusso espiratorio forzato a 25-75% del FVC (FEF_{25-75%}) (18). Sebbene l'utilizzo del FEF_{25-75%} nella gestione e trattamento dell'asma severo non è tuttavia ancora ben standardizzato. Nonostante non ci sia nessun test diagnostico definitivo per la diagnosi di asma, si può affermare che il ripetuto fallimento nel dimostrare una variabilità del flusso aereo dopo trattamento o dopo test di provocazione bronchiale dovrebbe fortemente suggerire la necessità di valutare una diagnosi alternativa. La misura delle resistenze bronchiali non è praticata di routine in quanto il valore aggiunto nei fenotipi gravi di asma rispetto alla spirometria non è stato dimostrato e l'interpretazione dei valori di normalità non è standardizzata.

Lo stato atopico del paziente con asma grave deve sempre essere studiato in quanto il rischio di asma cronico grave aumenta con il numero di sensibilizzazioni allergiche ed il numero totale di IgE (19, 20). Nei bambini inoltre è stato dimostrato che c'è una correlazione tra l'asma grave ed il rischio di morte con la sensibilizzazione allergica, specialmente ad allergeni alimentari (noccioline), epitelio di animali, muffe ed alta concentrazione di pollini associato all'esercizio fisico. Quindi in tutti i bambini con asma severo deve essere valutato lo stato atopico con i *skin prick test* oppure con i RAST al fine di mettere in atto misure di allontanamento dagli allergeni, valutare la possibilità di terapia con omalizumab, ricercare i pazienti con sensibilizzazione alle muffe che richiedano terapia antifungina, escludere un'aspergillosi polmonare ed identificare i pazienti non-atopici asmatici in cui la possibilità che la diagnosi sia di altra origine è sempre da considerarsi.

L'infiammazione cronica o intermittente della alte vie aeree da cause infettive o atopiche è un fattore che può peggiorare l'asma.

Generalmente è la rinite allergica la più frequente situazione clinica che si associa all'asma nei bambini atopici, ma nei più giovani anche le infezioni respiratorie ricorrenti a carico delle alte

vie aeree possono determinare uno sgocciolamento nasale continuo (*post-nasal drip*) con conseguente infiammazione costante da parte delle alte vie aeree che determina lo scarso controllo dei sintomi asmatici in pediatria. Una valutazione da parte di uno specialista otorinolaringoiatra è quindi fortemente consigliata. Sarà quindi richiesta una rinoscopia anteriore ed in alcuni casi anche una TAC dei seni paranasali potrebbe essere eseguita per escludere malformazioni o sinusiti croniche (21). La valutazione dello stato infiammatorio bronchiale su sputo indotto, aria esalata, sierica o urinaria non è una valutazione routinaria nei bambini anche se sarebbe molto utile per evitare il protrarsi di terapie steroidee topiche ad alto dosaggio quanto lo stato infiammatorio bronchiale sia basso o viceversa potrebbe essere utilizzata per aumentare la terapia di fondo quando lo stato infiammatorio è aumentato. Nello specifico il test dell'ossido nitrico esalato (FeNO) consiste nella misurazione dell'ossido nitrico nell'aria espirata che, come detto sopra, è un *marker* di infiammazione delle vie aeree.

Si tratta di un test non invasivo, di semplice esecuzione, utile nel monitoraggio dei pazienti asmatici pediatrici. Generalmente i pazienti asmatici presentano concentrazioni di FeNO maggiori dei pazienti non asmatici, la concentrazione di NO esalato aumenta in caso di crisi asmatica, diminuisce con la terapia antinfiammatoria e tende a risalire con la riduzione della dose di corticosteroidi inalatori, fornendo indicazioni utili sul controllo dell'asma nei pazienti non trattati con corticosteroidi e in quelli in terapia con bassi dosaggi di corticosteroidi inalatori.

Nei pazienti asmatici con un buon controllo della malattia la concentrazione di NO esalato inferiore a 25 ppb (parti per miliardo). La misura del FeNO correla quindi con l'infiammazione bronchiale eosinofila atopica ed identifica i pazienti con asma grave in pediatria (22).

Il FeNO potrebbe però non essere elevato in tutti i pazienti pediatrici con asma e dei bassi livelli suggerirebbero diagnosi alternative: fibrosi cistica e discinesia ciliare primitiva da valutare nella diagnostica differenziale dell'asma severo. La broncoscopia è un ausilio necessario nei casi di asma pediatrico in cui bisogna escludere diagnosi alternative, in particolare malformative.

Lavaggio broncoalveolare (*Bronchoalveolar Lavage*, BAL), biopsie e *brushing* bronchiali possono mettere in evidenza infezioni virali o batteriche, tubercolosi, aspergillosi, discinesia ciliare primitiva. È inoltre utile valutare la cellularità bronchiale che ci da indicazioni sulla natura atopica o intrinseca di asma (vedi sopra). Nell'asma severo in età infantile la TAC ad alta risoluzione (*High-Resolution Computed Tomography*, HRCT) non è un esame di routine, ma spesso viene utilizzata sia per evidenziare eventuali malformazioni delle vie aeree o compressioni ab-estrinseco delle vie aeree che potrebbero mimare una sintomatologia asmatica oppure evidenziare la presenza di pareti bronchiali ispessite che possono determinare severità del fenotipo asmatico (22).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE E COMORBIDITÀ DELL'ASMA GRAVE NELL'ETÀ INFANTILE

Quando si ipotizza una diagnosi di asma grave è necessario escludere tutte le altre diagnosi differenziali che potrebbero mimarne i sintomi.

In questa fase per alcune patologie è importante la variabilità geografica (es. tubercolosi e fibrosi cistica) e molta attenzione deve essere posta per i bambini non atopici.

Questo significa che i pazienti con asma grave resistente alla terapia in cui è stata esclusa una scarsa *compliance* ed aderenza alle terapie devono essere sottoposti ad accertamenti volti ad escludere comorbidità o diagnosi diverse dall'asma: test del sudore e test genetico per fibrosi cistica, ossido nitrico nasale e biopsia per escludere la discinesia ciliare primitiva, tomografia assiale computerizzata ad alta risoluzione per patologie interstiziali, bronchiectasie e malformazioni delle vie aeree ed altre patologie sistemiche di rilievo.

Inoltre una storia di infezioni severe, persistenti ed inusuali ricorrenti pongono indicazione ad eseguire altri accertamenti: sottoclassi IgG, IgM ed IgA, valutazione della risposta anticorpale ai comuni vaccini, test HIV, lo studio dei granulociti e delle sottopopolazioni linfocitarie.

Malattie sistemiche come la sindrome di Churg-Strauss o la granulomatosi di Wegener dovrebbero sempre essere considerate nei casi di asma grave e resistente a terapia.

Nei pazienti obesi bisogna fare attenzione alla diagnosi di asma che dovrebbe essere strumentale e certa in quanto l'obesità stessa e le sue comorbidità (reflusso, scarsa tolleranza allo sforzo fisico, problemi cardiovascolari) possono essere confuse con sintomi asmatici (24). Ovviamente la diagnostica differenziale non va eseguita in maniera sistematica per tutti i pazienti, ma andrà valutata in base all'età del bambino, all'andamento clinico ed all'anamnesi. La diagnostica differenziale di primo livello andrebbe però sempre fatta ad ogni livello assistenziale e comprende il test del sudore, una radiografia del torace ed il dosaggio delle immunoglobuline. La valutazione dell'ambiente in cui vive il bambino affetto da asma è un momento significativo del processo diagnostico: infatti molti pazienti presentano un fenotipo grave in quanto esposti ad inquinanti *indoor* (fumo di tabacco, muffe, polvere, umidità, bruciatori, camini a legna) oppure *outdoor* (inquinamento, allergeni). Questi fattori oltre ad indurre uno scarso controllo dell'asma determinano un aumentato rischio di esacerbazioni asmatiche.

BIBLIOGRAFIA

- (1) *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA Global Initiative for Asthma, 2015.* <http://www.ginasthma.org/>
- (2) Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al. *Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative.* Eur Respir J 2010; 36: 196-201.
- (3) Chung KF, Wenzel S. *ERS/ATS Severe Asthma International Guidelines Task Force.* Eur Respir J 2014; 44: 1378-1379.
- (4) Montella S, Baraldi E, Cazzato S, et al. *Italian Pediatric Severe Asthma Network (IPSAN) on behalf of the Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases (SIMRI). Severe asthma features in children: a case-control online survey.* Ital J Pediatr 2016; 42: 9.
- (5) Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRAC-TALL consensus report. European Pediatric Asthma Group.* Allergy 2008;63:5-34. Erratum in: Allergy 2008; 63: 630.
- (6) Nishimuta T, Kondo N, Hamasaki Y, et al. *Japanese guideline for childhood asthma.* Allergol Int 2011; 60: 147-169.
- (7) Wenzel S. *Physiologic and pathologic abnormalities in severe asthma.* Clin Chest Med 2006;27: 29-40.
- (8) de Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, et al. *Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation.* J Allergy Clin Immunol 2004;113: 94-100.
- (9) Simon MR, Chinchilli VM, Phillips BR, et al. *Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV1/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV1 values.* J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 527-534.
- (10) Bush A, Pedersen S, Hedlin G, et al. *Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where?* Eur Respir J 2011; 38: 947-958.
- (11) Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, et al. *International consensus on (ICON) pediatric asthma.* Allergy 2012; 67: 976-997.
- (12) Lötval J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. *Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome.* J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 355-360.
- (13) 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.
- (14) Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, et al. *Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma.* Thorax 2012; 67: 675-681.
- (15) Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. *Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines.* J Allergy Clin Immunol 2012;129:974-82.

- (16) Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, et al. *The molecular phenotype of severe asthma in children.* J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 851-857.
- (17) Papp G, Tokes-Fuzesi M, Biro G, et al. *The association between the status of vitamin D and childhood asthma severity.* Allergy 2016; 71: 361.
- (18) Jenkins HA, Cherniack R, Szefer SJ, et al. *A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma.* Chest 2003; 124: 1318-1324.
- (19) Wang J, Visness CM, Calatroni A, et al. *Effect of environmental allergen sensitization on asthma morbidity in inner-city asthmatic children.* Clin Exp Allergy 2009; 39: 1381-1389.
- (20) Gaffin JM, Phipatanakul W. *The role of indoor allergens in the development of asthma.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9 :128-135.
- (21) Triulzi F, Zirpoli S. *Imaging techniques in the diagnosis and management of rhinosinusitis in children.* Pediatr Allergy Immunol 2007;18: 46-49.
- (22) Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, et al. *Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide.* J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1218-1225.
- (23) de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, et al. *High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma.* J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 750-754.
- (24) Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, et al. *A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction.* Chest 2010; 137: 1316-1323.