

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

XXI CONGRESSO SIMRI

Spirometria e questionari sul controllo dell'asma

Principali cause di insufficienza respiratoria acuta
delle vie aeree inferiori

Inquadramento clinico dal wheezing all'asma:
quali fenotipi

La fisioterapia respiratoria:
quali aggiornamenti tecnologici?

L'insufficienza respiratoria cronica:
l'esempio della malattia di Pompe

Premi SIMRI 2017 ed Abstract del Congresso SIMRI



INDICE

Editoriale

View point

Nicola Ullmann

Spirometria e questionari sul controllo dell'asma

Sabrina Di Pillo, Paola Di Filippo, Marianna I. Petrosino, Marina Attanasi

Principali cause di insufficienza respiratoria acuta delle vie aeree inferiori

Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Laura Petracca, Fabio Miudulla

Inquadramento clinico dal wheezing all'asma: quali fenotipi

Valentina Ferraro, Silvia Carraro, Sara Bozzetto, Stefania Zanconato

La fisioterapia respiratoria: quali aggiornamenti tecnologici?

Chiara Pizziconi Paola Leone, Stefania Monduzzi, Irene Piermarini

L'insufficienza respiratoria cronica: l'esempio della malattia di Pompe

Maria Beatrice Chiarini Testa, Claudio Cherchi, Alessandra Schiavino, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Virginia Mirra, Renato Cutrera

Premi SIMRI 2017 ed Abstract dal Congresso SIMRI

3

4

14

20

25

30

35

Pneumologia Pediatria

Volume 17, n. 67 - novembre 2017

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.giannineditore.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 2017 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di novembre 2017

Inquadramento clinico dal wheezing all'asma: quali fenotipi?

Clinical classification from wheezing to asthma: which phenotypes?

Valentina Ferraro, Silvia Carraro, Sara Bozzetto, Stefania Zanconato

Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova

Corrispondenza: Stefania Zanconato **email:** stefania.zanconato@aopd.veneto.it

Riassunto: La definizione dei fenotipi di *wheezing* in età prescolare è un tema di estrema attualità nel mondo scientifico, in quanto ai singoli fenotipi può corrispondere una diversa risposta alla terapia e diversi out-come. La loro classificazione è, quindi, da considerarsi preludio di una sempre più individualizzazione dell'approccio terapeutico. Studi recenti hanno dimostrato che la presenza di sensibilizzazione allergica e il livello di eosinofili periferici sono *markers* clinici di buona risposta alla terapia steroidea. Nella suddivisione dei diversi fenotipi di bambini affetti da *wheezing* in età prescolare è fondamentale sottolineare il contributo che hanno, oltre che la sensibilizzazione precoce per aeroallergeni, anche le infezioni sia virali sia batteriche. Inoltre, la classificazione fenotipica dovrebbe aiutarci nel definire l'*out-come* del paziente con *wheezing* in età prescolare, ovvero la sua predisposizione allo sviluppo di asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD) o *asthma-COPD overlap syndrome*. La sfida per il futuro sarà l'identificazione di specifici biomarkers che ci permettano di trovare una completa caratterizzazione di ogni fenotipo.

Parole chiave: wheezing, asma, fenotipo, risposta alla terapia, infezioni, out-come, biomarkers, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Summary: Phenotypes classification of preschool recurrent wheezing is a hot topic, as different outcomes and response to therapy may be related to different phenotypes. This categorization seems to contribute to the individualization of treatments. Recent studies showed that aeroallergen sensitization and increased blood eosinophil count are clinical markers of good response to inhaled corticosteroids. In phenotypic categorization of preschool wheezing, a key role is played also by viral and bacterial infections. Furthermore, the detection of phenotypes is crucial to analyze respiratory out-comes of preschool wheezing, that means predisposition to asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma-COPD overlap syndrome. A future challenge will be the identification of specific biomarkers which allow us to find a more specific phenotypic categorization.

Key words:

wheezing, asthma, phenotype, response to therapy, infections, out-come, biomarkers, chronic obstructive pulmonary disease

Circa il 40% dei bambini in età prescolare presenta episodi ricorrenti di *wheezing*. Nell'approccio al bambino con *wheezing* è fondamentale differenziare le diverse presentazioni fenotipiche nei primi anni di vita, in quanto a queste possono corrispondere differenti *out-come* durante la crescita.

RISPOSTA ALLA TERAPIA

Una *task force* della *European Respiratory Society* del 2008, con successivo aggiornamento nel 2014, ha analizzato l'approccio diagnostico-terapeutico al *wheezing* in età prescolare, puntualizzando innanzitutto come esso si basi sulla suddivisione in *wheezing* episodico virale e *wheezing* scatenato da fattori multipli (ad esempio, fumo, inquinamento ed allergia).

Nonostante spesso non vi sia una caratterizzazione netta tra i due fenotipi di *wheezing*, l'approccio terapeutico suggerito come prima linea nel *wheezing* scatenato da fattori multipli rimane la somministrazione di terapia di fondo con corticosteroidi per via inalatoria.

Nel *wheezing* episodico virale, invece, la terapia di mantenimento va considerata se gli episodi sono severi (con necessità di ricovero ospedaliero o somministrazione di corticosteroidi

sistemico), frequenti oppure se vi è il sospetto clinico che il paziente riferisca meno sintomi nel periodo intercritico di quanti ve ne siano realmente (1-3).

Le linee guida GINA 2017 per la gestione dell'asma nei bambini di età <5 anni hanno descritto i fattori in grado di identificare i pazienti in età prescolare affetti da asma: tosse secca persistente o ricorrente che peggiora la notte o è accompagnata da broncospasmo e difficoltà respiratoria; tosse o respiro sibilante scatenati dall'esercizio fisico, dalle risate, dal pianto o dall'esposizione al fumo; limitazione nell'attività fisica; familiarità o storia di allergia; buona risposta a terapia di fondo con corticosteroidi inalatorio e peggioramento alla sospensione (4). Per quanto riguarda l'approccio terapeutico al *wheezing*, le linee guida GINA suggeriscono di avviare una terapia di fondo in caso di: presenza di un pattern di sintomi consistenti con asma e se i sintomi non sono ben controllati o in presenza di ≥ 3 riacutizzazioni all'anno o in presenza di un pattern di sintomi non consistenti con asma se i sintomi sono frequenti con episodi di *wheezing* ogni 6-8 settimane. In particolare, viene raccomandato come terapia di prima scelta l'utilizzo di corticosteroidi inalatori a basso dosaggio e come terapia di seconda scelta la somministrazione di antileucotrieni oppure di corticosteroidi inalatorio somministrato in maniera intermittente.

A tal proposito, una recente metanalisi condotta da Kaiser et al ha dimostrato che vi è una forte evidenza di efficacia nell'utilizzo di una terapia di mantenimento con corticosteroidi inalatori per prevenire le riacutizzazioni in bambini di età prescolare affetti in particolare da asma persistente (5). Per quanto riguarda i bambini in età prescolare affetti da asma intermittente o broncospasmo scatenato da episodi infettivi virali, sembra esservi una forte evidenza a favore dell'utilizzo di corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio somministrati in modo intermittente. Recentemente, Fitzpatrick et al hanno condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, denominato *INFANT (Individualized Therapy for Asthma in Toddlers) Trial*, che ha valutato la risposta alla terapia di fondo (trattamento Step 2 secondo le linee guida internazionali) in bambini con *wheezing* ricorrente tra i 12 mesi e i 5 anni di vita (6). Gli autori hanno dimostrato che il 74% dei bambini presentava una diversa risposta alle tre strategie terapeutiche intraprese, ovvero terapia di mantenimento con corticosteroidi inalatorio (ICS), terapia di mantenimento con Montelukast e terapia intermittente con ICS. In particolare, i bambini con sensibilizzazione ad aeroallergeni e livello di eosinofili periferici $> 300/\mu\text{L}$ erano quelli che presentavano una migliore risposta alla somministrazione quotidiana di ICS. L'analisi di altri possibili fattori predittivi di risposta alla terapia (ad esempio, *modified asthma predictive index*, concentrazione urinaria di leucotriene E4 e dosaggio delle IgE sieriche) non ha portato ad alcun dato statisticamente significativo. Gli autori hanno concluso sottolineando, quindi, quanto sia fondamentale distinguere i diversi fenotipi di *wheezing* in età prescolare per poter sviluppare un approccio terapeutico quanto più individualizzato possibile (6). Ad oggi, invece, non disponiamo di caratteristiche specifiche che ci permettano di differenziare i pazienti che risponderanno certamente ad antileucotrieni.

I *patterns* infiammatori che caratterizzano i diversi fenotipi di *wheezing* sono stati recentemente analizzati da Guiddir et al, in uno studio condotto su 350 bambini con asma moderato-severo o con *wheezing* ricorrente moderato-severo (7). Gli autori hanno dimostrato come nei bambini in età prescolare con *wheezing* ricorrente moderato-severo, non responsivo al trattamento steroideo, l'infiammazione neutrofilica sia predominante, descrivendo il fenotipo di *wheezing* ricorrente neutrofilico non responsivo al trattamento steroideo, che si associa nel 31% dei casi ad anamnesi positiva per polmonite e nel 37% dei casi a reflusso gastro-esofageo. Lo stesso fenotipo è inoltre caratterizzato nel 30% dei pazienti analizzati dalla necessità di più di 4 cicli di terapia antibiotica ogni anno e nel 26% dalla positività della coltura del BAL per infezione batterica, prevalentemente da *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Ma il risultato più significativo riguarda la risposta alla terapia steroidea, in quanto nel 92% dei casi il *wheezing* ricorrente neutrofilico non risulta controllato nonostante la terapia con corticosteroidi inalatorio ad alte dosi.

INFEZIONI

Il ruolo dei virus è stato ampiamente studiato nello sviluppo dell'asma, dimostrando innanzitutto che il broncospasmo indotto da Rhinovirus e virus respiratorio sinciziale nei primi 2-3 anni di vita è fortemente correlato con il rischio successivo di sviluppare asma. Oltre al tipo di virus che causa il *wheezing*, anche il numero degli episodi di *wheezing* sembra essere un fattore rilevante nello sviluppo successivo di asma (8). Studi recenti hanno inoltre dimostrato che la presenza di colonizzazione batterica delle vie aeree in età pediatrica, in particolare con *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, contribuisce allo sviluppo di asma e alle sue riacutizzazioni e questo sembra essere dovuto sia all'effetto dell'interazione agente batterico-ospite, sia all'azione concomitante di batteri e virus (9).

Considerando il ruolo sinergico di batteri e virus nel contribuire allo sviluppo di asma, alcuni studi hanno indagato l'efficacia della terapia con azitromicina come agente anti-infiammatorio e anti-batterico nelle riacutizzazioni di broncospasmo in età prescolare. In particolare, Stokholm et al. hanno condotto uno studio randomizzato controllato in doppio cieco, analizzando il ruolo della terapia con azitromicina nelle riacutizzazioni di broncospasmo in bambini di età compresa tra 1 e 3 anni e hanno dimostrato come la durata delle stesse fosse statisticamente inferiore nei pazienti trattati con azitromicina rispetto a quelli trattati con placebo (10). Altri studi recenti hanno confermato tale dato, dimostrando che l'uso precoce di azitromicina nelle infezioni delle vie respiratorie nei primi anni di vita riduce la probabilità di manifestare infezioni severe a carico delle basse vie respiratorie (11). Infine, lo studio di Zhou et al. dimostra come il trattamento con azitromicina in pazienti affetti da bronchiolite da virus respiratorio sinciziale sia in grado di indurre una riduzione dei livelli di *Moraxella catarrhalis* a livello nasale, a cui si associa una riduzione statisticamente significativa dello sviluppo di *wheezing* ricorrente nei successivi 12 mesi (12).

OUT-COME A BREVE E LUNGO TERMINE

Circa il 70% dei bambini con *wheezing* ricorrente nei primi anni di vita presenta un netto miglioramento della sintomatologia in età scolare, mentre il 30% rimarrà sintomatico. I fattori che aiutano ad identificare i bambini a maggior rischio di sviluppare asma, come ci suggerisce un'interessante review condotta da Rodriguez-Martinez et al, sono i seguenti: storia familiare di asma (principalmente materna) o di allergia, eczema, rinite allergica, *wheezing* persistente, *wheezing* non secondario a flogosi delle alte vie aeree, *wheezing* indotto dall'esercizio fisico, storia di episodi di *wheezing* severo, sensibilizzazione allergica (principalmente polisensibilizzazione), aumento della conta eosinofila periferica ed aumento dell'ossido nitrico esalato (13).

L'indice clinico più utilizzato negli studi di out-come a lungo termine nei pazienti affetti da *wheezing* è l'API (*asthma predictive index*), che, in bambini affetti da almeno 4 episodi di *wheezing*, vede come fattori predittivi maggiori di sviluppo d'asma la sensibilizzazione ad aeroallergeni, la dermatite atopica e la familiarità per asma e come fattori predittivi minori la sensibilizzazione ad alimenti, il *wheezing* non associato a flogosi delle alte vie aeree ed una percentuale eosinofila nel sangue maggiore del 4% (14).

Soffermandoci sul ruolo dell'atopia nello sviluppo dell'asma, è rilevante quanto ha dimostrato il *COAST Study (Childhood Origin of Asthma Study)*, ovvero che la precoce sensibilizzazione agli aeroallergeni e l'elevata conta ematica di eosinofili, così come l'evidenza di attivazione della cascata infiammatoria Th2, sono predittori rilevanti dello sviluppo di asma, indipendentemente dalla storia di *wheezing* (15). Nella medesima coorte di pazienti, Rubner et al hanno dimostrato che quanto più precoce è l'insorgenza della sensibilizzazione ad aeroallergeni, in particolare se associata a *wheezing* indotto da infezione da Rhinovirus, tanto maggiore è la probabilità di sviluppare asma in età pediatrica e adolescenziale (16).

Al momento attuale non esistono *biomarkers* specifici che ci permettano di differenziare i diversi fenotipi di *wheezing*, nonostante si possa far riferimento a *markers* clinici, come ad

esempio la conta di eosinofili periferici e la sensibilizzazione allergica. Il mondo della ricerca si sta sempre più concentrando nello studio di tali *biomarkers* e in particolare Klaassen et al hanno dimostrato che in bambini in età prescolare il profilo dei VOCs (*volatile organic compounds*) associato al punteggio API è in grado di migliorare la predittività dello sviluppo di asma all'età di 6 anni (17).

Tra i protagonisti di questo scenario vi potrebbe essere nei prossimi anni la metabolomica, ovvero l'ultima delle scienze omiche che più di tutte si avvicina all'espressione del fenotipo, offrendo la possibilità di caratterizzare il profilo dei metaboliti a basso peso molecolare di un particolare gruppo di pazienti. L'analisi metabolomica si avvale di un approccio *untarget*, senza ipotesi a priori, che ha lo scopo di identificare il profilo metabolomico specifico di una condizione, determinato dall'interazione tra la predisposizione genetica dell'ospite e gli stimoli ambientali che ad essa si associano.

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

È noto come gli insulti che interessano le vie respiratorie nei primi anni di vita portino ad una incapacità di raggiungere, in età adulta, la massima capacità funzionale polmonare, esponendo i pazienti ad un maggior rischio di sviluppare malattie polmonari croniche durante l'età adulta. Negli ultimi anni il mondo scientifico si è sempre più concentrato sull'analisi delle origini precoci della bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (COPD), andando ad analizzare i fattori che in età pediatrica influenzano la sua eziopatogenesi.

Nonostante il fumo rimanga il principale fattore di rischio per tale patologia, si stanno sempre più facendo strada altri fattori che possono contribuire allo sviluppo di COPD, tra cui fattori genetici, ambientali e legati allo sviluppo, come ad esempio la prematurità, le infezioni respiratorie, l'atopia e lo stesso fumo passivo (18). McGeachie et al hanno recentemente pubblicato uno studio condotto su 684 pazienti affetti da asma lieve-moderato arruolati tra i 5 e i 12 anni e successivamente seguiti fino a 30 anni, dimostrando che il 75% dei pazienti presentava al termine del *follow-up* una riduzione della funzionalità respiratoria (riduzione della crescita e declino precoce nel 26% dei casi, solo riduzione della crescita nel 23% e solo precoce declino nel 26%) e che l'11% dei soggetti presentava i criteri spirometrici di COPD (19). Gli autori hanno inoltre dimostrato come i fattori predittivi più importanti di un'alterata funzionalità respiratoria durante la crescita fossero una ridotta funzionalità respiratoria al momento dell'arruolamento e il sesso maschile. Analoghi risultati sono stati descritti da Bui et al che, analizzando la funzionalità respiratoria di oltre 8000 soggetti a 7 e a 45 anni di età, hanno dimostrato che una ridotta funzionalità respiratoria all'età di 7 anni, in una popolazione di soggetti non diagnosticati come asmatici, predispone a un maggior rischio di sviluppare COPD o ACOS (*asthma-COPD overlap syndrome*) in età giovane-adulta (20).

CONCLUSIONE

In conclusione, il *wheezing* in età pediatrica presenta moltissime sfumature che corrispondono a specifiche presentazioni fenotipiche, con diversi *out-come* e diversa risposta alla terapia. La sensibilizzazione ad aeroallergeni e la presenza di un aumentato numero di eosinofili periferici permettono di individuare i bambini con miglior risposta ad una terapia di mantenimento con corticosteroidi inalatori. Tra i vari fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'asma, oltre alla presenza di una sensibilizzazione precoce ad aeroallergeni, un ruolo importante è giocato dalle infezioni sia virali sia batteriche. L'identificazione di *biomarkers* specifici in grado di differenziare i diversi fenotipi di *wheezing* rappresenta una vera sfida per il futuro, in particolare per cercare di individuare i soggetti che potrebbero giovare di strategie di prevenzione già dai primissimi anni di vita al fine di evitare una riduzione permanente della funzionalità respiratoria a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in pre-school children: an evidence-based approach*. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.
- (2) Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. *Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008*. Eur Respir J 2014; 43: 1172-1177.
- (3) Van Wonderen KE, Geskus RB, van Aalderen WM, et al. *Stability and predictiveness of multiple trigger and episodic viral wheeze in preschoolers*. Clin Exp Allergy 2016; 46: 837-847.
- (4) Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, et al. *GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017. Diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger*. Jan;46(1):1-17.
- (5) Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al. *Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis*. Pediatrics 2016; 137.
- (6) Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. *Individualized therapy for persistent asthma in young children*. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 1608-1618.
- (7) Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, et al. *Neutrophilic Steroid-Refractory Recurrent Wheeze and Eosinophilic Steroid-Refractory Asthma in Children*. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1351-1361.
- (8) Anderson HM, Lemanske RF Jr, Evans MD, et al. *Assessment of wheezing frequency and viral etiology on childhood and adolescent asthma risk*. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 692-694.
- (9) Holt PG. *The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: The infant respiratory microbiome moves to center stage*. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 15-22.
- (10) Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, et al. *Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Respir Med 2016; 4: 19-26.
- (11) Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. *Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial*. JAMA 2015;314: 2034-2044.
- (12) Zhou Y, Bacharier LB, Isaacson-Schmid M, et al. *Azithromycin therapy during respiratory syncytial virus bronchiolitis: Upper airway microbiome alterations and subsequent recurrent wheeze*. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 1215-1219.
- (13) Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. *Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature*. J Asthma Allergy 2017; 10: 83-98.
- (14) Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, 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) Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR, et al. *Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development*. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 790-796.
- (16) Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. *Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence*. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: b501-507.
- (17) Klaassen EM, van de Kant KD, Jöbsis Q, et al. *Exhaled biomarkers and gene expression at preschool age improve asthma prediction at 6 years of age*. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 201-207.
- (18) Martinez FD. *Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. N Engl J Med 2016; 375: 871-878.
- (19) McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. *Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma*. N Engl J Med 2016; 374: 1842-1852.
- (20) Bui DS, Burgess JA, Lowe AJ, et al. *Childhood Lung Function Predicts Adult Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 39-46.