

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 Gjemarkaj

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

I fattori di rischio nell'asma grave

Risk factors in severe asthma

Roberto Battista Polillo¹, Megon Bresciani², Gennaro D'Amato³

¹ *Unità Operativa Semplice di Allergologia ASL RM1, PTP Nuovo Regina Margherita, Roma*

² *Ambulatorio di Allergologia, Ospedale San Paolo di Civitavecchia, ASL RM4*

³ *Professore di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Chairman del Committee on "Climate change, biodiversity and Allergy" della World Allergy Organization (WAO)*

Riassunto: La possibilità di sviluppare asma grave è legata a fattori di rischio la cui presenza riflette l'eterogeneità della malattia stessa ed in alcuni casi ne determina l'appartenenza ad un fenotipo clinico. Fattori individuali come la presenza di geni legati alla broncoreattività, al declino funzionale e all'espressione della gravità della malattia si affiancano a condizioni cliniche come l'età di insorgenza e la durata della malattia. Le frequenti riacutizzazioni rappresentano un rischio per un terzo dei pazienti con asma grave mentre la presenza di comorbidità, fra cui rinosinusite cronica/poliposi, intolleranza all'aspirina e reflusso gastroesofageo, è molto più frequente in questa categoria di pazienti gravi. La scarsa risposta agli steroidi e lo scarso controllo della malattia sono fattori di rischio per frequenti riacutizzazioni e incremento della somministrazione farmacologica.

Parole chiave: Fattori di rischio; Riacutizzazioni; Co-morbilità

Summary: The risk of developing severe asthma is due to a number of different factors that reflect the heterogeneity of the disease itself and that at the same time may determine its characterizing phenotype. Individual factors like the presence of genes that are involved in bronchial hyperreactivity, functional decline or expression of severity stand beside clinical conditions like age of onset and more importantly disease duration. Frequent exacerbations represent a risk for one third of severe patients while co-morbidities such as chronic rhino sinusitis, nasal polyposis, aspirin exacerbated respiratory disease are more frequently found in this category of patients. Poor control and steroid resistance are risk factors for frequent exacerbations and higher drug consumption.

Key words: Risk factors; Exacerbations; Comorbidity

L'asma grave non può essere considerata una malattia clinicamente uniforme. Ampiamente variabili appaiono, infatti, le caratteristiche cliniche e fisiopatologiche dei singoli pazienti e altrettanto variabili sono i risultati clinici ottenibili con le terapie standard (1). I pazienti possono manifestare sintomi di grave intensità per tutto l'arco della loro vita; sviluppare gradualmente la patologia ostruttiva respiratoria, oppure presentare un quadro clinico rapidamente ingravescente, a partire da un qualsiasi momento della loro vita e senza averne sofferto in precedenza. Variabile è il livello di controllo clinico ottenibile con la terapia. Ed infatti nella stessa definizione di asma grave vengono identificati due fenotipi diversi distinguendo i pazienti che con la terapia (step IV-V delle linee guida GINA) (2) ottengono il "controllo" della sintomatologia da quelli che tale livello non riescono a raggiungerlo, nonostante la terapia massimale. Esistono, poi, alcune caratteristiche cliniche che, nonostante non definiscano un particolare fenotipo, sono fortemente associate con l'asma grave. Alcune di queste condizioni si configurano come fattori di rischio e la loro conoscenza è indispensabile ai fini del raggiungimento del migliore controllo possibile della sintomatologia clinica, di una corretta impostazione terapeutica e di evitare i pericolosissimi attacchi acuti, talora mortali.

I FATTORI DI RISCHIO

Possono essere considerati fattori di rischio per asma grave le seguenti condizioni cliniche: costituzione genetica, età d'insorgenza della patologia ostruttiva respiratoria, durata della malattia, frequenza delle riacutizzazioni, presenza di co-morbilità, obesità, resistenza agli steroidi e grado di controllo della malattia (3, 4).

Fattori genetici

L'asma è una malattia multifattoriale in cui la componente ereditaria svolge un ruolo di rilievo, essendo la percentuale di ereditarietà pari a circa il 75%.

Responsabile della malattia, tuttavia, non è un solo gene, ma una molteplicità di geni che, interagendo con l'ambiente esterno, esercitano, attraverso meccanismi epigenetici, effetti sulla suscettibilità ad ammalarsi e sul livello di gravità della forma morbosa.

Tra i geni finora identificati, il gene ADAM33 è risultato correlato sia alla gravità della bronco-reattività che al declino della funzione polmonare (5).

Polimorfismi in IL-4, IL-4Ra (6) e TGF- β 1 (7) sono stati associati in modo indipendente tra loro, a riduzione del FEV₁, mentre IL-4 e IL-4Ra risultano correlati con gravi riacutizzazioni.

Un recente studio ha evidenziato, poi, che variazioni nel recettore di IL-6 si associano ad una più bassa funzionalità polmonare e una più grave estrinsecazione clinica della malattia (8).

L'interazione gene-ambiente è all'origine di modificazioni delle strutture non codificanti e di supporto del DNA (metilazione del DNA, modificazioni strutturali degli istoni o induzione di microRNA) in grado, a loro volta, di modulare sensibilmente il livello di espressione genica.

Studi condotti su modelli murini hanno evidenziato un ruolo dei microRNA nel modulare la funzionalità dei linfociti Th2 con conseguente incremento nella produzione di IL13.

In uno studio sull'uomo Tsitsiou e i suoi collaboratori hanno osservato come l'asma grave sia associata a un'attivazione dei linfociti CD8+, ma non dei CD4+.

Tale risposta è a sua volta correlata sia a una *downregulation* di miR-146a/b e miR-28-5p e sia alla espressione di lncRNA con effetti regolatori sulla funzione dei linfociti CD8 (9).

Di recente individuazione è l'associazione fra un gene di suscettibilità per asma ORMDL3 e l'insorgenza di modifiche patologiche durante la risposta allergica ad alternaria.

Il gene è coinvolto nell'insorgenza di eosinofilia e deficit funzionale ed è un fattore di rischio riconosciuto per insorgenza di *childhood onset asthma* (10).

Età d'insorgenza della forma morbosa e durata della malattia

Dall'analisi dei dati provenienti dai pazienti dello studio *Severe Asthma Research Program* (SARP) condotta con il metodo della *statistical cluster analyses* (11) è stato possibile identificare cinque differenti *cluster* di pazienti a gravità crescente. I criteri utilizzati per la stratificazione dei pazienti sono stati il livello di FEV₁ basale e dopo broncodilatazione e l'età d'insorgenza della malattia. I soggetti appartenenti ai *cluster* 4 e 5 (a maggiore gravità clinica) rappresentavano il 33% del campione (726 soggetti) e soddisfacevano i criteri di asma grave dell'ATS nella misura del 70% per il *cluster* 4 e dell'80% per il *cluster* 5. Nel *cluster* 4, i soggetti che avevano sviluppato asma prima dei 12 anni (*childhood onset asthma*) erano il 72% del campione e i soggetti atopici erano l'83% dell'intero *cluster*. Nel *cluster* 5 i soggetti che avevano sviluppato asma dopo i 12 anni erano il 69% del campione (*adult onset asthma*) e in essi la presenza di atopia era di grado inferiore rispetto al precedente (66%). Dallo studio è emerso chiaramente che il principale fattore di rischio non è tanto l'età d'insorgenza della malattia quanto, piuttosto, la sua durata complessiva nel corso del tempo. Di fatto, indipendentemente dalla presenza o meno di atopia, sono i pazienti con durata di malattia più protratta a presentare una forma di asma più grave e una maggiore compromissione della funzionalità polmonare. Va però detto che l'identificazione dello stato di atopia gioca un ruolo importante soprattutto per la possibilità di intraprendere al più presto dall'insorgenza di malattia respiratoria allergica terapie desensibilizzanti nei confronti degli allergeni responsabili della sintomatologia. E tra questi giocano un ruolo di rilievo alcuni allergeni come l'alternaria per la sua spiccata azione pro-infiammatoria sulla mucosa non solo IgE mediata, i dermatofagoidi e gli altri allergeni perenni per la maggiore capacità di indurre iperreattività bronchiale moderata-grave, deficit funzionale e per la persistenza nel tempo dell'infiammazione bronchiale ad essi associata.

Uno specifico fenotipo di asma è rappresentato poi dall'asma che insorge nella donna entro un anno dall'ultima mestruazione. Tale fenotipo di asma va distinto da quello insorto immediatamente prima della menopausa sia per il diverso *pattern* infiammatorio e sia per la diversa

presenza di atopia.

Per quanto riguarda il primo aspetto, nell'asma che insorge dopo la menopausa le cellule predominanti dell'escreato sono gli eosinofili e l'esalato è ricco di IL-6, mentre in quella pre-menopausale le cellule predominanti sono i neutrofilo e l'esalato mostra una maggiore concentrazione di LTE-4 (12). Per quanto riguarda invece la presenza di atopia essa è di fatto assente in tutte le donne con esordio di asma menopausale, mentre in quelle con asma pre-menopausale è presente nel 76% dei casi.

Frequenza di riacutizzazioni

Il 30% circa dei pazienti affetti da asma grave può andare incontro a frequenti episodi di riacutizzazione con estrema riduzione del flusso aereo (*brittle asthma*) (13).

Tali pazienti si caratterizzano per una maggiore ostruzione delle vie aeree associata a ipereosinofilia periferica e nel liquido di lavaggio bronchiale e dalla presenza di un maggior numero di comorbidità come rinosinusite cronica, obesità, apnea notturna ecc.

In uno studio di Delinger et al. su 709 pazienti adulti e bambini provenienti dalla coorte del SARP-3 il 24% del campione (frequenti riacutizzatori) presentava un numero di riacutizzazioni (impiego di corticosteroidi per os superiore a tre giorni negli ultimi 12 mesi; accesso a dipartimenti di emergenza o necessità di ventilazione meccanica) superiore a tre; il 41% non aveva avuto riacutizzazioni e il 34% aveva solo 1 o due episodi (14).

I soggetti adulti, ma non i bambini, appartenenti al primo gruppo (*prone to exacerbations*) avevano con maggiore frequenza eosinofilia ematica e poliposi nasale, mentre meno frequente era la presenza di polisensibilizzazione. Le stesse correlazioni erano non significative per i bambini, suggerendo la conclusione che il fenotipo con frequenti riacutizzazioni non era sostenuto da sensibilizzazione allergica.

Presenza di co-morbidità

L'asma grave o difficile da trattare è spesso associata a diverse condizioni di comorbidità (1).

Tra queste la rinosinusite cronica con poliposi (15) è una delle più frequenti. Tale patologia si associa, in una minoranza di casi, ad AERD (*Aspirin Exacerbated Respiratory Disease*).

La sindrome AERD è caratterizzata da rinosinusite con poliposi, asma e reazione acuta a livello del tratto respiratorio superiore o inferiore dopo ingestione di aspirina o altri FANS inibitori delle ciclossigenasi di tipo 1. Ulteriori condizioni in grado di aggravare il quadro clinico, anche favorendo ripetuti episodi di riacutizzazioni, sono l'obesità, il fumo di sigaretta e le malattie correlate, la disfunzione delle corde vocali, l'apnea notturna ostruttiva, la sindrome da iper-ventilazione e le turbe della personalità (ansietà, depressione, ecc).

Per quanto riguarda le abitudini tabagiche importanti elementi sono emersi dallo studio europeo condotto dal consorzio U-BIOPRED (16). Lo studio, caratterizzato dall'aver arruolato sia pazienti asmatici fumatori che non fumatori, non ha evidenziato rilevanti differenze tra i due gruppi in termini di caratteristiche demografiche, fisiopatologiche e cliniche.

In entrambi i gruppi è risultato simile sia il consumo di corticosteroidi orali che il grado di ostruzione bronchiale. La differenza più marcata è stata invece l'età d'insorgenza della malattia che nei soggetti fumatori era ritardata di circa 18 anni.

Un'interpretazione possibile del dato è che nei soggetti fumatori il declino della funzione respiratoria subisce un processo di accelerazione rispetto a non fumatori.

Parimenti più compromessa è risultata la qualità della vita come dimostrato dal più basso score ottenuto con il questionario AQLQ di valutazione della qualità della vita (*Asthma Quality of Life Questionnaire*). Reflusso gastro-esofageo è presente nell'80% dei pazienti arruolati nello studio europeo ENFUMOSA (17). I trial clinici con inibitori della secrezione gastrica (*Proton Pump Inhibitors*, PPI) tuttavia non hanno mostrato effetti di rilievo sul livello di controllo della sintomatologia asmatica.

Resistenza ai corticosteroidi

Una percentuale significativa di pazienti affetti da asma grave deve assumere per il controllo della malattia corticosteroidi per os e/o alte dosi di corticosteroidi per inalazione.

Una condizione definita di corticodipendenza quando il controllo è ottenuto solo con dosi estremamente elevate di farmaco (18). Alcuni pazienti, tuttavia, specie se fumatori o ex fumatori, possono presentare una condizione di corticosteroido-resistenza in cui, nonostante una terapia massima, è osservabile solo una scarsa risposta clinica in condizioni basali (miglioramento del $FEV_1 < 15\%$ dopo ciclo di prednisone di 40mg per 14 giorni in soggetti che presentano un miglioramento del $FEV_1 > al 15\%$ dopo salbutamolo).

In tali pazienti, comunque, nel corso di riacutizzazioni i corticosteroidi sono ancora in grado di indurre un miglioramento dei sintomi. Complessi e non ancora completamente chiariti i meccanismi biologici alla base della corticoresistenza; essi appaiono correlati ai meccanismi di *signaling* intracitoplasmatico e coinvolgono sia il legame dei corticosteroidi al recettore citoplasmatico che le successive vie di attivazione dei fattori di trascrizione e loro traslocazione nel nucleo (19).

Una migliore conoscenza di tale complessa rete di eventi biochimici potrebbe avere un grande rilievo clinico per la possibilità di impiegare terapie *target* specificatamente indirizzate al ripristino delle normali vie di segnalazione intracitoplasmatica.

Grado di controllo della malattia

Il livello di controllo della sintomatologia è l'obiettivo principale nella strategia terapeutica dell'asma. Un buon controllo della sintomatologia asmatica ha inoltre un'importante funzione predittiva sul rischio di future riacutizzazioni. Bateman et al. (20) usando come predittore il test di valutazione ACQ-5, ha dimostrato come i pazienti classificati come "totalmente controllati e parzialmente controllati" hanno una probabilità del 75% di mantenere il loro livello di controllo nella settimana successiva e solo del 6% di andare incontro a peggioramento nello stesso periodo. Al contrario i pazienti "parzialmente controllati" hanno una probabilità di migliorare del solo 6-10%. La probabilità di andare incontro a una settimana peggiore della precedente era per tutti inversamente correlata al grado di controllo raggiunto.

I dati sono in linea con quanto dimostrato dallo stesso Autore in un precedente studio dove veniva effettuata una analisi *post-hoc* dei risultati dello studio GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*) (21). In tale lavoro Bateman ha esaminato l'associazione tra il livello di controllo raggiunto durante la fase di *step-up* e la sua stabilità durante la fase di mantenimento.

I pazienti che avevano presentato un asma ben controllata o totalmente controllata riuscivano a mantenere un livello di asma almeno ben controllata per una media di 3 e 6 mesi e per più dell'85% e del 95% delle settimane successive rispettivamente.

Un elevato livello d'instabilità era invece direttamente correlato alla necessità di ricorrere a terapie aggiuntive rispetto a quelle correntemente utilizzate.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Resp J 2014; 43: 343-373.
- (2) Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention. Update 2017*. disponibile: <http://www.ginaasthma.org>. Accesso: Maggio 2017.
- (3) 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.
- (4) Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. *Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation*. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 101-108.

- (5) Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, et al. *Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma.* Clin Exp Allergy 2004; 34: 757-760.
- (6) Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, et al. *Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity.* J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 135-140.
- (7) Pulleyn LJ, Newton R, Adcock IM, Barnes PJ. *TGFbeta1 allele association with asthma severity.* Hum Genet 2001; 109: 623-627.
- (8) Hawkins GA, Robinson MB, Hastie AT, et al. *The IL6R variation Asp(358)Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 510-515.
- (9) Tsitsiou E, Williams AE, Moschos SA, et al. *Transcriptome analysis shows activation of circulating CD8+ T cells in patients with severe asthma.* J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 95-103.
- (10) Loser S, Gregory LG, Zhang Y, et al. *Pulmonary ORM DL3 is critical for induction of Alternaria induced allergic airway disease.* J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1496-1507.
- (11) Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. *Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program.* Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 315-323.
- (12) Foschino Barbaro MP, Costa VR, Resta O, et al. *Menopausal asthma: a new biological phenotype?* Allergy 2010; 65: 1306-1312.
- (13) Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, et al. *Recurrent exacerbators - a distinct phenotype of severe asthma.* Clin Exp Allergy 2014; 44: 212-221.
- (14) Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. *Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations.* Am J Respir Care Med 2017; 195: 302-313.
- (15) Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. *Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 405-13.
- (16) Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. *Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort.* Eur Respir J 2015; 46: 1308-21.
- (17) The ENFUMOSA Study Group. *The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma.* Eur Respir J 2003; 22: 470-77.
- (18) 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.
- (19) Adcock IM, Barnes PJ. *Molecular mechanisms of corticosteroid resistance.* Chest 2008; 134: 394-401.
- (20) Bateman E, Reddel HK, Eriksson G, et al. *Overall asthma control: The relationship between current control and future risk.* J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 600-608.
- (21) Bateman E, Bousquet J, Busse WW, et al. *Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study.* Allergy 2008; 63: 932-938.