

# Update sull'asma grave in età pediatrica

Update on severe asthma in children

**Giulia De Bernardo, Valentina A. Ferraro, Stefania Zanconato, Silvia Carraro**

Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università di Padova

**Corrispondenza:** Silvia Carraro **e-mail:** silvia.carraro@unipd.it

**Riassunto:** Sebbene la maggior parte dei bambini asmatici raggiungano un buon controllo dell'asma con un'adeguata terapia inalatoria, fino al 5% dei pazienti presenta un'asma "grave", refrattario alle terapie convenzionali, con forti ripercussioni sulla qualità di vita oltre che sulla salute. Negli ultimi anni l'implementazione di nuove terapie "su misura", mirate alle specifiche caratteristiche infiammatorie del singolo paziente, ha consentito di migliorare significativamente la gestione dell'asma grave.

**Parole chiave:** asma grave, bambini, steroidi, farmaci biologici.

**Summary:** *Although optimal treatment with low daily doses of inhaled corticosteroids is effective in the majority of asthmatic children, up to 5% of patients are not controlled despite maximized treatment, and present with "severe" asthma, which is associated with higher morbidity and quality of life impairment. Over the past decade, the development of new treatment options, targeted to different mediators involved in asthma inflammatory pathways, has significantly improved severe asthma management.*

**Keywords:** severe asthma, children, steroids, biologic therapies.

## INTRODUZIONE

L'asma bronchiale rappresenta ad oggi la malattia cronica di più frequente riscontro dall'infanzia all'adolescenza (1). Un'adeguata terapia inalatoria con basse dosi di steroidi inalatori, eventualmente in associazione con broncodilatatori a lunga durata d'azione o altri controller, assicura nella maggior parte dei casi un buon controllo dei sintomi e, talvolta, permette di conseguire la remissione clinica. Tuttavia, fino al 5% dei bambini asmatici fa eccezione, manifestando un asma grave (2). Malgrado l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche e la somministrazione di dosi massimali di corticosteroidi inalatori, questi pazienti non raggiungono mai un controllo della malattia soddisfacente o peggiorano non appena viene tentato uno *step-down* terapeutico, con conseguente rischio elevato di effetti collaterali legati all'uso continuativo di alte dosi di steroidi. L'asma grave compromette significativamente la qualità di vita dei pazienti affetti collocandosi fra le principali cause di "giorni di vita in buona salute persi all'anno" (DALYs) e rappresenta un importante problema socio-economico, assorbendo l'1-2% della spesa sanitaria complessiva (3).

## ASMA DI DIFFICILE CONTROLLO E ASMA GRAVE

La valutazione della gravità dell'asma viene effettuata retrospettivamente sulla base del livello di terapia richiesto per controllare sintomi e riacutizzazioni. In letteratura la definizione di asma grave non è univoca e diversi sono i criteri utilizzati. Le linee guida ATS/ERS del 2014 forniscono una definizione che include sia elementi clinici sia funzionalità respiratoria e presentano un algoritmo diagnostico composto di step successivi volti ad escludere fattori di confondimento ed ipotesi diagnostiche alternative (4). Secondo la definizione fornita dall'ERS/ATS, ripresa nell'ultimo report GINA 2022 (5), l'asma grave è definito come un asma che non è controllato nonostante l'aderenza alla terapia massimale prevista dallo Step 4-5 (GINA), con alte dosi di corticosteroidi inalatori (ICS) più un secondo controller ( $\beta_2$  agonisti a lunga durata d'azione o antileucotrieni) e/o con l'uso di steroidi sistemici per più di 6 mesi all'anno, e nonostante la correzione dei fattori che possono contribuire allo scarso controllo, oppure un asma che richiede trattamento massimale per mantenere un buon controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni (4,5). La definizione di asma grave esclude quindi i casi di asma di "difficile controllo" dovuti alla presenza di fattori modificabili o comorbidità che possono interferire sulla risposta terapeutica e contribuire alla persistenza di sintomi e riacutizzazioni. I fattori modificabili più importanti da indagare ed eventualmente correggere includono: un'aderenza terapeutica subottimale, una tecnica inalatoria scorretta, l'esposizione ad agenti sensibilizzanti o irritanti negli ambienti domestici (fumo di seconda mano, muffe/umidità, pelo di animali, acari della polvere..), un uso eccessivo di broncodilatatori a rapida durata d'azione (poiché determina una *down-regulation* dei recettori beta-adrenergici

con conseguente ridotta risposta terapeutica) ed il fumo di sigaretta (4). Fra le principali comorbidità, oltre a rinite allergica e rinosinusite cronica, ricordiamo l'obesità: un elevato indice di massa corporea (BMI) rappresenta non solo un importante fattore di rischio di sviluppare asma ma ne aggrava il decorso, associandosi ad una ridotta risposta terapeutica e ad uno scarso controllo dei sintomi. Il legame tra le due condizioni si ritiene sia dovuto da un lato ad un effetto meccanico di compressione dei volumi polmonari dall'altro ad uno stato di flogosi sistemica, determinato dal rilascio di citochine infiammatorie da parte del tessuto adiposo, che contribuisce ad intensificare a livello endobronchiale la risposta immune Th2 e ad attivare altri processi infiammatori meno responsivi agli steroidi (6).

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Fino al 30% di pazienti etichettati come asma di difficile controllo, presentano una diagnosi alternativa che può spiegare la ricorrenza dei sintomi respiratori (4). Per tale motivo, tutti i pazienti con sospetto asma grave devono essere sottoposti ad un work-up diagnostico mirato ad escludere le possibili diagnosi differenziali. Le indagini di routine includono: emocromo completo, screening immunologico; radiografia del torace; test allergologici per allergeni clinicamente rilevanti; dosaggio alfa1-antitripsina ematica, per escluderne un deficit; broncoscopia per escludere problematiche malformative, ostruttive o infettive. L'esame endoscopico permette inoltre di valutare la cellularità bronchiale utile per caratterizzare l'infiammazione ed indirizzare le opzioni terapeutiche. La TC polmonare ad alta risoluzione (HRCT) non è un esame di routine, ma può essere considerata per escludere malformazioni delle vie aeree, compressioni ab estrinseco, o un quadro di bronchiolite obliterante. Ulteriori approfondimenti dovrebbero essere sempre guidati dal contesto clinico-anamnestico. Fra le diagnosi di esclusione non vanno dimenticati i disturbi respiratori disfunzionali come la sindrome da iperventilazione, la tosse psicogena e la disfunzione delle corde vocali, che possono simulare un quadro di asma o coesistere con l'asma determinandone un più difficile controllo. Elementi comuni a tali disturbi funzionali comprendono un respiro sibilante o una dispnea prevalentemente inspiratori ed una riferita scarsa risposta ai broncodilatatori (5).

## FENOTIPIZZAZIONE CLINICA

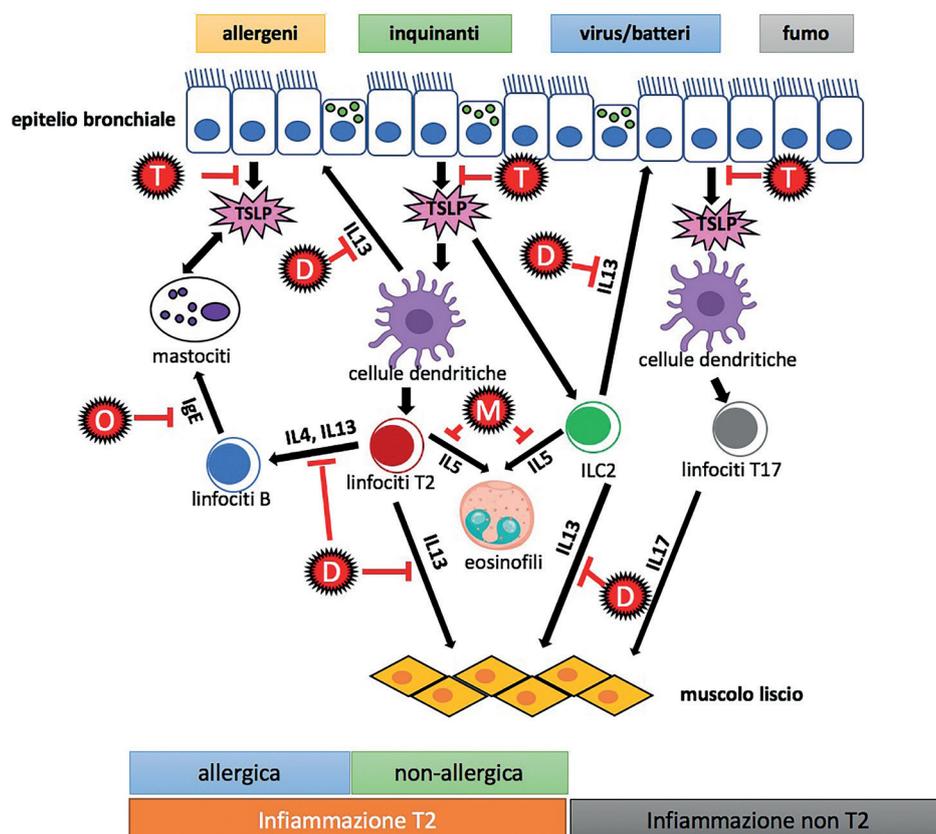
Negli ultimi anni è emerso con chiarezza che l'asma non può essere considerata una sola malattia, ma piuttosto una condizione eterogenea, all'interno della quale è possibile identificare vari sottogruppi distinguibili per caratteristiche cliniche peculiari (fenotipi) e meccanismi eziopatogenetici condivisi (endotipi). Ad oggi si riconoscono due endotipi principali: l'**endotipo "T2"**, sostenuto dalla cascata infiammatoria di tipo 2, il più conosciuto e quello maggiormente rappresentato nella popolazione pediatrica, e l'**endotipo "non T2"** in cui la risposta infiammatoria è polarizzata verso popolazioni cellulari diverse da quelle che caratterizzano l'infiammazione di tipo 2 (Fig. 1) (7). Nell'endotipo T2 l'infiammazione è guidata dai linfociti Th2 e caratterizzata da iperespressione delle interleuchine IL-4, IL-13, IL-9 e IL-5: tale processo, nella maggior parte dei casi, è legato ad atopia, quindi caratterizzato da sensibilizzazione allergica ed aumentati livelli di IgE. Recentemente, nella risposta infiammatoria di tipo 2, è emerso anche il coinvolgimento dell'immunità innata, con meccanismi di attivazione indipendenti dalla presenza di atopia. E' stato infatti recentemente dimostrato che le cellule dell'epitelio respiratorio, quando esposte ad insulti ambientali ed infettivi, producono citochine chiamate allarmine (IL-33, IL-25) e la thymic stromal lymphopoietin (TSLP) capaci di amplificare, a loro volta, la risposta infiammatoria di tipo 2. I meccanismi eziopatogenetici che sottendono l'endotipo non-T2 sono invece meno chiari. L'infiammazione, in questo caso, può essere a prevalenza neutrofilica o paucigranulocitica ed è scarsamente responsiva agli steroidi. Nel primo caso sembrerebbe prevalere una polarizzazione TH1/TH17 con aumentata espressione di  $INF_{\gamma}$  e delle citochine IL-6, IL-8, IL-17 e IL-23. Anche TSLP, un'allarmina presente nell'endotipo T2, sembrerebbe svolgere un ruolo nella differenziazione dei linfociti TH17 (8). Nell'infiammazione paucigranulocitica è stata invece ipotizzata un'alterazione dei meccanismi di segnalazione delle cellule muscolari lisce, da danno irritativo o infettivo, associata ad iperreattività bronchiale aspecifica (9).

Una volta confermata la diagnosi di asma grave, occorre procedere con la feno-endotipizzazione del paziente, attraverso la ricerca dei principali biomarcatori infiammatori specifici. Secondo il documento GINA 2022 il feno-endotipo T2 è definito dalla presenza di almeno una di queste condizioni: eosinofili circolanti  $\geq 150$  /mm<sup>3</sup>, FeNO  $\geq 20$  ppb, eosinofili nell'espettorato  $\geq 2\%$ , asma clinicamente correlato ad allergia. Per quanto riguarda l'endotipo non T2, non essendo disponibili biomarcatori specifici, esso viene in genere definito dall'assenza di marcatori T2.

## GESTIONE TERAPEUTICA

Nell'ultimo decennio, l'introduzione di nuove terapie "target", che svolgono un'azione selettiva verso fasi specifiche della cascata infiammatoria dell'asma, ha rivoluzionato l'approccio terapeutico dei pazienti con asma grave. Attualmente sono 3 i farmaci biologici autorizzati in Italia in età pediatrica: l'omalizumab (anti-IgE) indicato per il trattamento dell'asma grave allergico, il mepolizumab (anti-IL-5) indicato per l'asma grave eosinofilo e il dupilumab (anti-IL-4 e IL-13) indicato per l'asma grave di tipo 2 (Fig. 1). Tutti questi farmaci sono risultati efficaci nel ridurre il tasso di riacutizzazioni asmatiche, la percezione dei sintomi, l'uso di corticosteroidi orali in fase acuta ed il dosaggio degli steroidi inalatori, migliorando il controllo globale dell'asma e la qualità di vita (10).

Pertanto, una volta verificata la diagnosi di asma grave, laddove possibile, va considerata una terapia aggiuntiva con farmaco biologico, la cui scelta deve essere determinata sulla base dei criteri di eleggibilità e di eventuali comorbidità, tenendo conto anche delle esigenze specifiche del paziente, relativamente ad esempio alla frequenza delle somministrazioni, in caso di più opzioni disponibili. In caso di efficacia, non esistono al momento raccomandazioni standardizzate sul *timing* e sulla modalità di sospensione. Secondo le linee guida GINA, la sospensione dovrebbe essere presa in considerazione solo se l'asma si mantiene stabilmente ben controllato con ICS a basse-medie dosi e non prima di almeno 12 mesi di trattamento (5). Studi sui risultati a lungo termine dopo la cessazione di questi farmaci sono al momento ancora limitati sebbene i risultati siano promettenti: in età pediatrica i biologici sembrerebbero infatti capaci di modificare la storia naturale dell'asma, verosimilmente in virtù del fatto che non sono ancora intervenuti meccanismi irreversibili di rimodellamento delle vie aeree (11). Esiste tuttavia una minoranza di bambini che non risultano eleggibili per i biologici attualmente disponibili, nei quali le possibilità terapeutiche sono al momento purtroppo limitate (5). Questi pazienti potrebbero presto beneficiare di un nuovo biologico: è recente infatti la notizia dell'approvazione da parte della European Medicines Agency (EMA), nei pazienti di età  $\geq 12$  anni di età, del tezepelumab (anti-TSLP), un nuovo farmaco prescrivibile senza limitazioni fenotipiche che esercita la propria azione "a monte" della casca-



**Fig. 1:** Meccanismi patogenetici alla base dei diversi endotipi di asma e principali target terapeutici dei farmaci biologici disponibili in età pediatrica. O: omalizumab; D: dupilumab; M: mepolizumab; T: tezepelumab.

*Disease mechanisms in different asthma endotypes and molecular targets of biologics available for children. O: omalizumab; D: dupilumab; M: mepolizumab; T: tezepelumab.*

ta infiammatoria e che si prospetta come una valida alternativa anche nei pazienti con asma non di tipo 2. Altri farmaci appartenenti a questa categoria sono in fase di sperimentazione clinica (12).

## CONCLUSIONI

L'asma grave in età pediatrica, nonostante rappresenti una condizione rara, comporta un carico notevole sia per il singolo bambino affetto e per la sua famiglia, sia per la società in termini di costi diretti e indiretti. Negli ultimi anni la ricerca ha portato ad una caratterizzazione via via più accurata dei meccanismi biologici che sottendono i vari endotipi di asma grave, consentendo lo sviluppo di farmaci biologici che interferiscono in modo mirato con questi meccanismi. La disponibilità di tali farmaci e, in particolare, di quelli che agiscono sull'endotipo T2 (il più comune in età pediatrica), ha consentito di migliorare significativamente la gestione dei bambini con asma grave, migliorando il controllo globale dell'asma e la qualità di vita di questi pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) The Global Asthma Report 2022. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2022;25:1–104.
- (2) Dharmage S.C., *et al.* *Epidemiology of Asthma in Children and Adults.* *Front. Pediatr.* 2019;18;7:246.
- (3) Bresciani M., *et al.* *On-line Italian register for severe/non-controlled asthma.* *Clin. Transl. Allergy* 2013;3;3:P16.
- (4) Chung K.F., *et al.* *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma.* *Eur. Respir. J.* 2014;43:343–73.
- (5) Global Initiative for Asthma - GINA 2022 Main Report. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- (6) Di Cicco M., *et al.* *Pediatric obesity and severe asthma: Targeting pathways driving inflammation.* *Pharmacol. Res.* 2023;188:106658.
- (7) Gauvreau G., *et al.* *Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma.* *Expert Opin. Ther. Targets* 2020;24:777-792.
- (8) Porsbjerg C.M., *et al.* *Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics.* *Eur. Respir. J.* 2020;56:2000260.
- (9) Tliba O., *et al.* *Paucigranulocytic asthma: The uncoupling of airway obstruction from inflammation.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143:1287–94.
- (10) Perikleous E.P., *et al.* *Biologic Therapies in Pediatric Asthma* *J. Pers. Med.* 2022;12:999.
- (11) Busse W.W., *et al.* *Holy Grail: the journey towards disease modification in asthma.* *Eur. Respir. Rev.* 2022;31:210183.
- (12) Menzies-Gow A., *et al.* *Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma.* *N. Engl. J. Med.* 2021;384:1800–9.