

Asma grave non controllato associato a pneumotorace, responsivo ad Omalizumab: caso clinico

Severe uncontrolled asthma associated with pneumothorax, responsive to Omalizumab: a case report

Simone Foti Randazzese^{*}, Fabio Toscano, Federica Ferrante, Federico Motta, Serena Costantino, Giuseppe Crisafulli, Lucia Caminiti[&], Sara Manti[&]

Unità Operativa Complessa di Pediatria – Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Università degli Studi di Messina

**primo autore; &autore senior*

Corrispondenza: Simone Foti Randazzese **e-mail:** simofotir@gmail.com

Riassunto: O. è una bambina di nove anni, giunta alla nostra osservazione per pneumotorace bilaterale causato da asma severo non adeguatamente controllato da terapia di fondo. Le performances spirometriche e il quadro clinico della paziente sono migliorati in seguito ad avvio di terapia con Omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE, la cui efficacia è stata dimostrata anche di fronte a complicanze inusuali dell'asma, poco descritte in letteratura pediatrica.

Parole chiave: Pneumotorace, Asma, Omalizumab.

Summary: We describe the case of a 9-year-old girl admitted to our Pediatric Unit for bilateral pneumothorax caused by severe and uncontrolled asthma. The spirometric performances and the clinical course of the patient improved after therapy with Omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, whose efficacy was showed even in case of unusual complications of asthma, rarely described in pediatric literature.

Keywords: Pneumothorax, Asthma, Omalizumab.

CASO CLINICO

O. è una bambina di 9 anni, affetta da asma allergico dai 2 anni di età, con *Skin Prick Tests* (SPTs) positivi per i comuni aero-allergeni (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*, *Parietaria judaica*) e scarsa compliance alla terapia di fondo per l'asma. Gentilizio positivo per cardiopatia ischemica (padre e nonno paterno) e rinite allergica (madre). Anamnesi perinatale e fisiologica nella norma. All'inquadramento auxologico: peso 26 kg (-0,71 DS), altezza 132 cm (-0,25 DS), *Body Mass Index* (BMI) 14,92 kg/m² (-1,23 DS). Giungeva presso il Pronto Soccorso Pediatrico del nostro Nosocomio per iperpiressia da tre giorni e dispnea. All'ingresso i parametri vitali risultavano essere nella norma (SpO₂ 96% in aria ambiente, Frequenza respiratoria 32 atti/minuto, Frequenza cardiaca 110 battiti/minuto, Pressione arteriosa 117/69 mmHg); alla auscultazione del torace si apprezzavano rantoli diffusi, fischi, sibili e gemiti tele-espatori; l'esame ematochimico documentava leucocitosi neutrofila (Globuli bianchi 13200/mmc, Neutrofili 84%, Linfociti 11%) ed elevazione degli indici di flogosi (Proteina C Reattiva 16 x N); la radiografia (RX) del torace mostrava marcato reperto di pneumotorace (PNX) bilaterale, con pneumomediastino, enfisema sottocutaneo esteso ai tessuti molli del torace e del collo ed addensamenti polmonari basali bilaterali (Figura 1). Tali reperti erano successivamente confermati allo studio in Tomografia Computerizzata (TC) (Figura 2).



Fig. 1: RX Torace, proiezione antero-laterale.
Anteroposterior X-Rays of the chest.

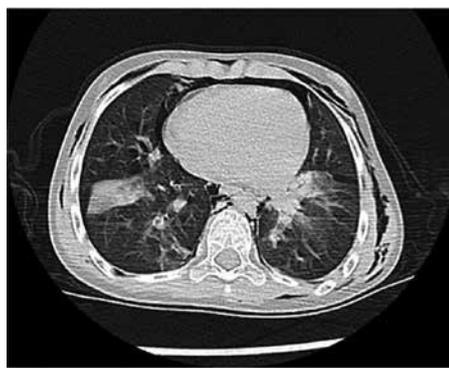


Fig. 2: TC Torace, sezione trasversale.
CT of the chest, cross section.

La bambina veniva, pertanto, trasferita presso la nostra Unità di Terapia Intensiva Pediatrica, ove non veniva eseguito drenaggio e non si poneva indicazione a supporto ventilatorio. Il trattamento farmacologico consisteva in antibioticoterapia (Ceftazidime per via endovenosa e Claritromicina per via orale), terapia corticosteroidica per via endovenosa (Metilprednisolone) e terapia inalatoria con *Short-Acting Beta2-Agonist* (SABA, Salbutamolo) con distanziatore. In terza giornata di degenza, alla luce del progressivo trend in riduzione degli indici di flogosi e della riduzione dell'enfisema sottocutaneo e della falda di PNx, si procedeva al trasferimento presso l'Unità Operativa Complessa di Pediatria del nostro Nosocomio, ove veniva sospesa la terapia steroidea per via endovenosa, avviato corticosteroide orale (CSO, Prednisone) e proseguito SABA (Salbutamolo) con distanziatore. Al fine di giungere ad una diagnosi eziologica, venivano, quindi, prese in considerazione le principali cause di PNx e pneumomediastino bilaterali, venendo escluse cause infettive (sierologia per *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e Quantiferon negativi), cause neoplastiche (RX e TC torace negativi per masse e/o slargamento del mediastino), cause traumatiche (imaging negativo per fratture sternocostali), cause cardiologiche (elettrocardiogramma ed ecocardiogramma nella norma), fibrosi cistica (test del sudore negativo, eseguito a distanza di una settimana dal termine della terapia con CSO) e deficit di alfa-1-antitripsina (livelli sierici nella norma). Veniva, pertanto, ipotizzato che lo PNx e lo pneumomediastino fossero secondari all'asma cronico non adeguatamente controllato, esacerbato da un episodio infettivo acuto. O. veniva, quindi, dimessa con indicazione a praticare terapia inalatoria con *Long-Acting Beta2-Agonist* (LABA, Salmeterolo) associato a corticosteroide inalatorio (CSI, Fluticasone propionato). La prima valutazione spirometrica, eseguita a 3 mesi, dopo risoluzione del fatto acuto, mostrava un quadro di ostruzione moderato/grave (FEV₁ 67%), nonostante adeguata compliance alla terapia di fondo. Venivano ripetuti SPTs per aero-allergeni, che confermavano i progressi dati di sensibilizzazione allergica, ed eseguito dosaggio delle IgE sieriche totali (*Paper RadioImmunoSorbent Test* o PRIST), con valore pari a 280 IU/ml. Veniva, pertanto, associata terapia con Omalizumab (150 mg sottocute/4 settimane), assistendo a trend in progressivo miglioramento delle performances spirometriche della paziente (8 mesi: FEV₁ 73%; 12 mesi: FEV₁ 79%; 19 mesi: FEV₁ 90%; 24 mesi: FEV₁ 95%) e delle misurazioni dell'ossido nitrico nell'aria esalata (eNO) pretrattamento e a 24 mesi dall'avvio (35 vs 8 ppb), con associato lieve aumento dei livelli di IgE sieriche totali (280 vs 397 IU/ml) (Tabella 1).

Tab. 1: Valori di IgE sieriche totali (IU/ml), FEV₁ (%) alla spirometria ed eNO (ppb) al basale e dopo avvio di terapia con Omalizumab.

Serum total IgE levels (IU/ml) Spirometric performances (FEV₁ %) and eNO (ppb) values before and after starting Omalizumab.

	Basale	8 mesi	12 mesi	19 mesi	24 mesi
FEV ₁ (%)	67	73	79	90	95
eNO (ppb)	35	-	-	-	8
IgE sieriche totali (IU/ml)	280	-	-	-	397

DISCUSSIONE

L'asma bronchiale è la più comune patologia infiammatoria cronica a carico delle vie aeree, dal notevole impatto economico e psicosociale e con una stima di più di 300 milioni di persone affette a livello mondiale [1]. La prevalenza in età pediatrica è maggiore nel sesso maschile, ma a partire dall'adolescenza i soggetti di sesso femminile risultano essere maggiormente affetti [1]. La fisiopatologia dell'asma è complessa, caratterizzata da iperreattività bronchiale, infiltrazione cellulare flogistica, rilascio di mediatori chimici e rimodellamento strutturale a carico delle vie aeree; tutto ciò si riflette sulla sintomatologia clinica, in quanto il paziente asmatico avrà tosse, respiro sibilante, dispnea e senso di costrizione toracica [2]. L'asma è una malattia a patogenesi complessa e multifattoriale. L'identificazione degli endotipi specifici di malattia consente una distinzione in asma non-tipo 2 (non-Th2) o non-allergico, caratterizzato da pattern di infiltrazione neutrofilica e produzione di IL-8 e IL-17, e asma tipo 2 (Th2) o allergico, che rappresenta la forma più frequente in età pediatrica, caratterizzato dalla tipica produzione di citochine dell'infiammazione di tipo 2, come IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, con la conseguente produzione di IgE specifiche e infiltrazione di eosinofili a livello della parete bronchiale [3]. Tale distinzione ha delle

ricadute non indifferenti sul piano terapeutico e i soggetti affetti dalle forme moderato-severe possono avvantaggiarsi del ricorso a farmaci biologici che agiscono appunto sulle specifiche citochine coinvolte [4]. Attualmente, gli anticorpi monoclonali utilizzati per la gestione del bambino e adolescente con asma bronchiale moderato-severo possono agire sulle IgE circolanti (Omalizumab), l'IL-5 (Mepolizumab e Reslizumab), il recettore dell'IL-5 (Benralizumab) e la subunità α del recettore dell'IL-4 e dell'IL-13 (Dupilumab) [4]. Tra questi, il primo e, per molto tempo, anche l'unico biologico disponibile per l'asma grave non-controllato nella popolazione pediatrica è stato Omalizumab, anticorpo monoclonale umanizzato (immunoglobulina di sottoclasse IgG1), approvato per la prima volta nel 2003 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento dell'asma allergico moderato-grave a partire dai 12 anni di età, ma nel 2009 per l'Europa e, successivamente, anche negli Stati Uniti, il suo uso è stato esteso anche ai bambini di età ≥ 6 anni [5]. È raccomandato come trattamento *add-on* nei bambini con asma allergico grave e risposta insoddisfacente alla terapia con CSI, elevati livelli di IgE sieriche (30-1500 UI/ml) e IgE specifiche positive ad almeno un aeroallergene [6]. La via di somministrazione è quella sottocutanea (s.c.), mentre il dosaggio e la frequenza di somministrazione della terapia (2 o 4 settimane) dipendono da un nomogramma, derivato dai livelli di IgE sieriche totali pretrattamento e dal peso corporeo in chilogrammi del paziente [7]. Le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici da bambini e adolescenti in terapia con Omalizumab sono cefalea e reazioni al sito di inoculo, più raramente febbre e algie addominali [8]. Il rischio di reazione anafilattica si aggira intorno allo 0,14%, valore sovrapponibile a quello di altri farmaci comunemente adoperati nella pratica clinica pediatrica, come i farmaci antinfiammatori non-steroidi e gli antibiotici β -lattamici [8]. L'efficacia clinica del farmaco viene valutata sulla base del numero di esacerbazioni e/o ospedalizzazioni, della riduzione dell'utilizzo di CSO, del miglioramento della qualità della vita e dei test di funzionalità respiratoria [7]. In atto, gli studi clinici registrativi suggeriscono un periodo di almeno 16 settimane affinché il trattamento con Omalizumab possa dimostrare la sua efficacia, mentre non esistono, invece, indicazioni circa la durata ottimale della terapia [7]. Il farmaco agisce legando il dominio C ϵ 3 della regione FC delle IgE circolanti, formando con esse complessi inerti che non attivano il complemento e riducendone in tal modo i livelli sierici; inibisce, inoltre, l'interazione tra le IgE e i loro recettori ad alta (Fc ϵ RI) e bassa (Fc ϵ RII/CD23) affinità, presenti sulla membrana plasmatica di mastociti, basofili, eosinofili, neutrofilo, cellule dendritiche e linfociti, riducendo così l'espressione di tali recettori e inibendo il rilascio dei mediatori chimici della flogosi [7, 9]. Omalizumab è anche in grado di agire sulle IgE legate ai B-Cell Receptors (BCRs) presenti sulla membrana plasmatica dei linfociti B; la sintesi delle IgE è, infatti, regolata dal legame tra il complesso IgE-BCR e CD21 sulle cellule B stimolate alla sintesi di IgE dal CD23 solubile (sCD23). Il legame di Omalizumab al complesso IgE-BCR impedisce la sintesi delle IgE e induce l'apoptosi cellulare [10]. Inoltre, le recenti acquisizioni della letteratura scientifica hanno dimostrato come il farmaco sia anche in grado di migliorare la risposta antivirale nei soggetti con asma allergico, specie quelli con alti livelli di IgE sieriche, i quali risultano essere più sensibili alle esacerbazioni indotte dai virus respiratori, in particolare Rhinovirus e virus influenzali [11, 12]. Questo perché la sua azione coinvolge anche le cellule dendritiche plasmocitoidi, le quali, normalmente, in seguito all'interazione dei virioni con i *Toll-Like Receptors* (TLRs) espressi sulla loro membrana plasmatica, producono Interferone (IFN), in particolare IFN- α [11]. Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con asma allergico mostrano una maggior espressione di Fc ϵ RI sulle cellule dendritiche e alti livelli di IgE, il che correla con una marcata riduzione dell'espressione dei TLRs e una minore produzione di IFN- α in risposta alle infezioni virali [11]. Pertanto, il trattamento con Omalizumab tende a migliorare anche la risposta antivirale mediata dai TLRs e l'aumento della produzione di IFN- α da parte delle cellule dendritiche [11].

CONCLUSIONI

Omalizumab costituisce una efficace terapia aggiuntiva nei casi di asma moderato-severo, anche quando, come nel caso della nostra paziente, il distress respiratorio abbia causato gravi e inconsuete complicanze, di cui, ad oggi, in letteratura sono descritti pochi casi pediatrici. Inoltre, il farmaco, riducendo i livelli sierici delle IgE, down-regola l'espressione dei loro recettori ad alta affinità, attenuando non solo la risposta infiammatoria all'esposizione dell'allergene, ma rafforzando anche la risposta immune antivirale, prevenendo in tal modo le esacerbazioni dell'asma scatenate spesso da fatti intercorrenti acuti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Nunes C., et al. *Asthma costs and social impact*. *Asthma Res. Pract.* 2017; 3:1.
- (2) Papi A., et al. *Asthma*. *Lancet.* 2018; 39: 783-800.
- (3) Fenu G., et al. *Severe pediatric asthma therapy: Omalizumab-A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety profile*. *Front Pediatr.* 2023; 10: 1033511.
- (4) Castagnoli R., et al. *Severe uncontrolled asthma in children: practical approach on diagnosis and management*. *Minerva Pediatr.* 2020; 72: 196-205.
- (5) Pajno G.B., et al. *Pediatric use of omalizumab for allergic asthma*. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020; 20: 695-703.
- (6) Licari A., et al. *Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives*. *Paediatr. Drugs.* 2019; 21: 215-37.
- (7) Licari A., et al. *Omalizumab in children*. *Paediatr. Drugs.* 2014; 16: 491-502.
- (8) Incorvaia C., et al. *Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art*. *Drug Des Devel. Ther.* 2014; 8: 197-207.
- (9) Eyerich S., et al. *New biological treatments for asthma and skin allergies*. *Allergy.* 2020; 75: 546-60.
- (10) Okayama Y., et al. *Roles of omalizumab in various allergic diseases*. *Allergol. Int.* 2020; 69: 167-77.
- (11) Menzella F., et al. *Immunological Aspects Related to Viral Infections in Severe Asthma and the Role of Omalizumab*. *Biomedicines.* 2021 Mar; 9: 348.
- (12) Licari A., et al. *Biologic Use in Allergic and Asthmatic Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic*. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2020; 33: 155-8.