

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@gianninisp.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 2018 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di marzo 2018

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione per gli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano e in inglese, così come le parole chiave (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1700 caratteri ciascuno, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da didascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

Centimetri 8X6; Centimetri 8X11,5 (in verticale); Centimetri 16X11,5 (in orizzontale)

La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J Pediatr 1989; 114: 392-395.

LIBRI

2) Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene pubblicata sul sito della società www.simri.it, ed è disponibile online solo per i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili.

Per i non soci i prezzi di abbonamento annuo per poter accedere alla rivista sono i seguenti: Italia ed Estero: €72,00; singolo fascicolo: €20,00.

Prefazione

L'epidemia globale dell'asma e le difficoltà che si incontrano, in una percentuale non piccolissima di pazienti, per raggiungere e mantenere una condizione di controllo clinico dei sintomi nel lungo termine, hanno permesso di identificare un fenotipo clinico oggi denominato "asma grave".

A tutte le età l'asma grave è da considerare una condizione preoccupante. È infatti individuata con difficoltà e a volte è difficile differenziarla dall'asma non controllato. I costi per il servizio sanitario pubblico di un paziente affetto da asma grave sono elevati e dovuti sia alle procedure diagnostiche che all'utilizzo di farmaci. Infine, non è da trascurare il rischio che il processo infiammatorio, non bloccato per tempo, determini danni irreversibili alle vie aeree.

Di fronte a questo preoccupante scenario, l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), e l'Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali ed Ospedalieri (AAIITO) hanno elaborato un documento congiunto con lo scopo di definire le attuali conoscenze scientifiche sull'asma grave.

Quando si è deciso di realizzare tale documento si è pensato di offrire ai soci e ai lettori delle nostre riviste un inquadramento generale sulla malattia che valorizzi le competenze scientifiche e organizzative delle varie figure specialistiche coinvolte. Unificare gli sforzi di tre società scientifiche, il cui principale compito istituzionale è la salvaguardia della "salute respiratoria" dei pazienti e della popolazione intera è parte degli scopi di questo documento.

Venerino Poletti
Presidente AIPO

Giorgio Piacentini
Presidente SIMRI

Antonino Musarra
Presidente AAIITO

Stefano Gasparini
Past President AIPO

Renato Cutrera
Past President SIMRI

Maria Beatrice Bilò
Past President AAIITO

In fase di elaborazione del presente documento il Dr. Fausto De Michele, Past President AIPO per il biennio 2016-2017, si è occupato del coordinamento dell'attività editoriale.

L'epidemiologia dell'asma grave e l'utilità di un registro

Franca Rusconi¹, Emanuela di Palmo², Renato Cutrera³, Antonio Di Marco³, Gennaro D'Amato⁴, Megon Bresciani⁵

¹ *Unità di Epidemiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze*

² *Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna*

³ *UOC Broncopneumologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù-IRCCS*

⁴ *Professore Universitario di Medicina dell'Apparato Respiratorio e Chairman del Committee on "Climate change, biodiversity and Allergy" della World Allergy Organization (WAO)*

⁵ *Ambulatorio di Allergologia, Ospedale San Paolo di Civitavecchia, ASL RM4*

Corrispondenza: Franca Rusconi **email:** franca.rusconi@meyer.it

Riassunto: L'asma grave è una condizione rara ed eterogenea che negli ultimi anni ha attirato l'attenzione della comunità scientifica per i suoi alti costi sociali e la difficoltà nella gestione. I dati epidemiologici sull'asma grave sono in generale piuttosto scarsi: lo studio condotto in Italia da SIMRI fa pensare ad una prevalenza di asma grave nell'ordine di 1-3 x 10.000 bambini ed adolescenti. Le Linee Guida (LG) congiunte della *European Respiratory Society* (ERS) e *American Thoracic Society* (ATS) pubblicate nel 2014, rappresentano il testo di riferimento per l'asma grave. Tale documento introduce il concetto che vi può essere anche un asma grave controllato dalla terapia, fornisce un algoritmo diagnostico composto di *step* successivi volti ad escludere una patologia mimante l'asma, a valutare la presenza di fattori di confondimento di tipo ambientale o legati alla scarsa *compliance* terapeutica ed enfatizza l'importanza di escludere patologie concomitanti che possono complicare il quadro clinico (principalmente: rinosinusite, reflusso gastro-esofageo, obesità).

La necessità di studiare meglio la storia naturale dell'asma grave, ha portato la SIMRI a promuovere un *database* nazionale pediatrico dei pazienti affetti secondo i criteri ATS/ERS 2014 attraverso uno studio multicentrico prospettico di tipo osservazionale. La SIMRI si propone di realizzare 3 sotto progetti: lo studio delle resistenze respiratorie con la metodica oscillometrica; lo studio delle ripercussioni psicologiche nei pazienti con asma grave; lo studio dei metaboliti urinari nei pazienti che intraprendono una terapia con omalizumab allo scopo di valutare il profilo metabolomico dei responder rispetto ai non responder. La gestione clinica da un lato e la ricerca scientifica dall'altro sollecitano inoltre uno sforzo di integrazione fra i centri pediatrici e quelli degli adulti per una stima più precisa della prevalenza dell'asma grave e per una maggiore conoscenza della evoluzione naturale della malattia. Da qui l'importanza di strutturare un Registro comune che già vede una comunità di intenti e di collaborazione tra la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) e l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO).

Parole chiave: S asma grave, epidemiologia, bambino

Summary: Severe asthma is a rare and heterogeneous condition that in the few years has attracted the attention of the scientific community for its high social costs and the difficulty in managing it. Epidemiological data on severe asthma are generally poor: the Italian study conducted by SIMRI, which takes into account asthmatic patients followed by specialist centers, suggests a prevalence of severe asthma in the order of 1-3 x 10,000 children and adolescents. The European Respiratory Society (ERS) and American Thoracic Society (ATS) Guidelines (LG) published in 2014, are the reference text for severe pediatric asthma. This document, besides introducing the new concept that severe, but controlled, asthma can also exist, provides a diagnostic multi-step algorithm aiming at excluding the presence of a pathology that mimics asthma. Moreover, guidelines focus on the evaluation of environmental confounding factors, poor therapeutic compliance and emphasize the importance of excluding concurrent associated pathologies complicating the clinical symptoms (e.g. rhinosinusitis, gastro-esophageal reflux, obesity).

To better understand the natural history of severe asthma, SIMRI promotes a national pediatric database based ATS / ERS 2014 criteria and 3 multicentre projects: the study of respiratory resistance with the oscillometric method, the study of psychological aspects of patients with severe asthma; the study of urinary metabolites in patients undergoing omalizumab therapy in order to evaluate the responder's metabolomic profile.

Clinical management and scientific research require an effort of integration between pediatric and adult centers to better estimate the prevalence of severe asthma and understand the natural evolution of the disease. Hence it is important to build a common register allowing a collaboration between the Italian Society for Infant Respiratory Diseases (SIMRI) and the Italian Pediatric Pneumatic Association (AIPO).

Key words: severe asthma, epidemiology, childhood

INTRODUZIONE

I dati epidemiologici sull'asma grave sono in generale piuttosto scarsi: la patologia, proprio per la sua gravità e per l'età pediatrica anche rarità, non si presta facilmente ad indagini epidemiologiche. Tuttavia esistono Linee Guida (LG) congiunte della *European Respiratory Society* (ERS) e *American Thoracic Society* (ATS) pubblicate nel 2014 (1) che definiscono sulla base di un consenso, e quindi in modo più autorevole rispetto a precedenti articoli, cosa si deve intendere per asma grave. Inoltre alcuni articoli descrivono le caratteristiche, il fenotipo clinico e i biomarcatori di pazienti con asma grave che hanno fatto parte di studi ad hoc. Le LG ERS/ATS non distinguono specificamente soprattutto per quel che riguarda la definizione di asma grave tra pazienti in età pediatrica o adulta, mentre lo fanno gli articoli originali. Il primo capitolo, sulla definizione di asma grave secondo le LG ERS/ATS che saranno aggiornate non prima del 2018, si riferisce sia a pazienti pediatriche che adulti. Il resto della trattazione è invece separato per le due età, fatte salve alcune considerazioni finali sull'importanza di strutturare un Registro dei pazienti con asma grave che già vede una comunità di intenti e di collaborazione tra la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) e l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO).

LA DEFINIZIONE DI ASMA GRAVE SECONDO LE LINEE GUIDA ERS/ATS

Tab 1. Definizione di asma grave secondo la LG ERS/ATS (1).
Diagnosi di asma confermata e trattata da uno specialista per almeno 3 mesi per: confermare la diagnosi, escludere comorbidità e trattare la malattia in modo appropriato.
Criteri per una diagnosi di asma
Storia di sintomi asmatici, tosse, <i>wheezing</i> , oppressione toracica, risvegli notturni, dispnea associata ad attività fisica.
Spirometria pre e post broncodilatatore che dimostri ostruzione bronchiale reversibile. In caso di normalità alla spirometria e non risposta al broncodilatatore: test di provocazione bronchiale con esercizio o metacolina.
Criteri per definire la gravità dell'asma
Asma che richiede una terapia come da <i>step</i> 4 o 5 (GINA) nell'anno precedente: a) steroidi topici ad alte dosi; b) + LABA o antileucotrieni; c) OPPURE steroidi sistemici $\geq 50\%$ dei giorni nell'anno precedente.
Criteri per definire un asma grave non controllato
Almeno uno dei seguenti: a) scarso controllo dei sintomi definito tramite test ACQ $> 1,5$, o ACT < 20 o "asma non ben controllato" secondo le LG NAEPP/GINA; OPPURE b) riacutizzazioni nell'anno precedente (≥ 2 cicli di steroidi sistemici di durata > 3 giorni ciascuno) OPPURE almeno una ospedalizzazione per asma, un ricovero in terapia intensiva con o senza ventilazione meccanica nell'anno precedente; c) FEV ₁ $< 80\%$ dopo sospensione di beta due agonisti a breve o lunga durata d'azione con FEV ₁ /FVC al di sotto dei limiti della norma; d) asma che peggiora dopo diminuzione degli steroidi inalatori ad alte dosi o degli steroidi sistemici o dei farmaci biologici.
Criteri di esclusione
Pazienti con condizioni cliniche/malattie che possono essere confuse con una malattia asmatica
Pazienti con trattamento non completo/risolutivo di comorbidità
Pazienti con mancata aderenza/ <i>compliance</i> alla terapia

Le LG ERS/ATS superano nella loro definizione di asma grave le precedenti definizioni di “asma difficile da trattare” o “asma resistente alla terapia” e introducono il nuovo concetto che vi può essere anche un asma grave controllato oltre che un asma grave non controllato dalla terapia farmacologica. I criteri per definire un asma grave secondo la LG (1) sono riportati in tabella 1.

La diagnosi di asma richiede sia una storia clinica compatibile con asma sia una conferma spirometrica. Le LG suggeriscono inoltre che il paziente debba essere valutato da uno specialista per un periodo di almeno 3 mesi per confermare la diagnosi e per escludere patologie che possono essere scambiate per asma o che possono associarsi ad asma complicandone il quadro clinico.

Lo stesso dicasi per la valutazione di alcuni fattori di rischio aggravanti.

Infine, viene esplicitato che per essere definito affetto da asma grave il paziente deve avere una buona aderenza alla terapia. Pur non entrando nel dettaglio di questi aspetti, che saranno trattati in altri capitoli, è importante sottolineare come per la prima volta i criteri sono da un lato molto dettagliati, ottenuti come sono da un *consensus* di un largo “panel” di esperti, dall’altro lasciano alcuni aspetti non completamente chiariti. In particolare per ciò che riguarda i criteri di esclusione non è chiaro attraverso quali accertamenti si possa giungere ad una diagnosi certa di malattie che possono essere confuse con asma e, ancor di più, se si possa o meno definire grave un paziente che presenta dei fattori di rischio difficilmente eliminabili come ad esempio obesità, o, in misura minore fumo o fattori di rischio ambientali. Le LG, come già anticipato, si riferiscono sia ad una popolazione in età pediatrica, se pur di età maggiore di 6 anni, che all’adulto, fatte salve le dosi di steroidi topici da considerarsi come terapia massimale per una diagnosi di asma grave.

Di questi aspetti più clinici si tratterà nei capitoli successivi.

LA PREVALENZA DI ASMA GRAVE IN ETÀ PEDIATRICA ED I FENOTIPI CLINICI

Lo studio ISAAC (2) e in Italia lo studio SIDRIA (3), che comprende anche le domande di ISAAC, hanno da tempo fornito la prevalenza di asma in due fasce di età pediatriche: l’età scolare (6-7 anni) e l’età adolescenziale (13-14 anni). Benché i dati non siano attualissimi in quanto risalgono al 2002, si può stimare rifacendosi ad altri studi che la prevalenza di malattia per i paesi dell’Europa dell’Ovest sia rimasta da allora più o meno stabile.

Nello Studio ISAAC/SIDRIA veniva definito asmatico grave un bambino o ragazzo con diagnosi di asma e più di 4 episodi di *wheezing* di qualunque gravità o almeno un episodio di *wheezing* con limitazione alla parola o più di un risveglio notturno alla settimana a causa di *wheezing* negli ultimi 12 mesi. Secondo questa definizione la prevalenza di asma grave in Italia era stimata in 1,6% nei bambini di 6-7 anni e in 2,3% negli adolescenti.

Tuttavia la definizione adottata da ISAAC/SIDRIA si basa su principi alquanto diversi da quelli enunciati nelle LG ERS/ATS e non potrebbe essere altrimenti dal momento che lo studio ISAAC/SIDRIA si basava su questionari somministrati ai genitori o ai ragazzi stessi su una larga fascia di popolazione. Al contrario, le LG ERS/ATS, ma anche i pochi studi originali sull’asma grave pubblicati fino ad ora, prendono in considerazione pazienti asmatici seguiti presso centri specialistici; questo preclude uno studio di popolazione e la individuazione quindi di una sicura prevalenza di malattia.

I dati disponibili, almeno per l’Europa, indicherebbero una prevalenza di asma grave ben più bassa rispetto a quella di ISAAC/SIDRIA. Uno studio condotto in 27 centri specialistici in Svezia (che ha una popolazione di 1.800.000 bambini ed adolescenti) ha raccolto 54 pazienti, il che assommerebbe ad una prevalenza del 3 x 1.000 (4). Lo studio condotto in Italia da SIMRI (5) almeno per le regioni per cui la copertura dei centri specialistici era buona fa pensare ad una prevalenza di asma grave nell’ordine di 1-3 x 1.000 bambini ed adolescenti. In tabella 2 sono riportati i principali studi (6-21) che descrivono le caratteristiche fenotipiche dei pazienti con asma

grave in età pediatrica, ossia dai 6 ai 17 anni di età; gli studi più datati si riferiscono soprattutto a caratteristiche cliniche, mentre quelli più recenti studiano i marcatori biochimici o i *marker* di infiammazione. Si noti come tutti gli studi includano un numero relativamente basso di pazienti, a riconferma della rarità della patologia, e come ne esca un quadro di una malattia polimorfa.

Tab 2. I principali studi che descrivono le caratteristiche fenotipiche dei pazienti con asma grave in età pediatrica.

Autore	Anno	Popolazione studiata	Caratteristiche/fenotipi dei pazienti con asma grave
B E Chipps (6)	2007	1.261 soggetti dello studio osservazionale TENOR (età 6-17 anni) con asma grave o difficile da trattare. Criteri inclusione: elevata assistenza sanitaria o uso elevato di farmaci per il controllo dell'asma.	Più del 40% dei soggetti che necessitano ≥ 3 farmaci per il controllo dell'asma ha effettuato un ciclo di steroidi, il 20% ha un accesso in PS nei 3 mesi precedenti; il 10-15% ha necessitato di intubazione nel passato. La funzionalità polmonare è inferiore negli adolescenti rispetto ai bambini e nei maschi rispetto alle femmine.
A Lang (7)	2010	115 asmatici. Indipendentemente dalla severità distinguono 2 gruppi non controllati che in parte si sovrappongono: 31 con esacerbazioni, 32 con sintomi cronici (31/63 con asma problematico grave: HD-ICS + LABA/LTRA + sintomi cronici o legati a esacerbazioni). 66 con asma non grave controllato.	Asma problematico grave: maggiori ricoveri ospedalieri, rinocongiuntivite corrente, eczema atopico. Asma con riacutizzazioni: caratteristiche simili ad asma controllato. Asma con sintomi cronici: ridotta funzionalità polmonare, aumento IgE, poli-sensibilizzazione, ridotta qualità di vita come i soggetti con asma problematico grave.
J R Konradsen (4)	2011	54 bambini con asma grave e controllo insufficiente vs 39 bambini con asma persistente non grave.	61% di asma grave aveva asma resistente alla terapia. Asma grave: familiarità per asma; basso status socio-economico; meno attivi fisicamente; affetti da rinocongiuntivite; valori più bassi di FEV ₁ ; maggiore iperreattività bronchiale; non differenze per atopìa o FeNO.
A M Fitzpatrick (8)	2011	161 soggetti arruolati nel programma SARP che coinvolge 5 centri negli Stati Uniti. Analisi cluster.	Cluster 1 (n = 48) "asma sintomatica ad insorgenza tardiva": normale funzionalità polmonare e meno atopìa. Cluster 2 (n = 52) "asma atopica ad insorgenza precoce": funzionalità normale. Cluster 3 (n = 32) "asma atopica ad insorgenza precoce": con moderata limitazione al flusso e comorbilità. Cluster 4 (n = 29) "asma atopica ad insorgenza precoce": importante limitazione del flusso.
J Just (9)	2012	315 bambini arruolati per il <i>Trousseau Asthma Program</i> a Parigi. Analisi cluster in bambini con asma persistente per identificare fenotipi di asma grave.	Cluster 1: 103 con riacutizzazioni gravi e poliallergici. Cluster 2: 72 con ostruzione bronchiale (FEV ₁); BMI più alto; neutrofili ematici aumentati; livelli più elevati di tutte le classi di Ig, ad eccezione delle IgE. Cluster 3: 140 bambini con asma lieve. Questi risultati suggerirebbero trattamento con anti-IgE per il fenotipo allergico, e farmaci anti-neutrofili (macrolidi) per il fenotipo ostruttivo.

A Deschildre (10)	2013	104 bambini e adolescenti, con asma allergico grave seguiti in 12 centri specialistici in Francia arruolati all'inizio del trattamento con omalizumab	44%: ricoverati in ospedale durante l'anno precedente; 5,8%: in terapia con steroidi sistemici; 66%: polisensibilizzati; il 35% con allergia alimentare; 85% con rinite allergica; 36% con $FEV_1 < 80\%$ predetto.
L Fleming (11)	2015	99 bambini con asma grave e 49 bambini con asma lieve/ moderata seguiti in 7 centri specialistici europei.	In asma grave: maggiori esacerbazioni (mediane annuali 3,0 vs 1,1); peggiore qualità di vita (media \pm SE di PAQLQ: $4,77 \pm 0,15$ vs $5,80 \pm 0,19$); <i>compliance</i> minore; sintomi <i>trigger</i> : attività fisica e aria fredda. La ridotta qualità della vita è associata con scarso controllo (ACT) e ostruzione delle vie aeree (FEV_1). Non differenze in atopia (clinica e/o <i>prick</i>), spirometria e FeNO.
AM Rodrigues (12)	2015	21 bambini e adolescenti (3-18 anni) con asma severo resistente alla terapia non controllata trattati con CS ad alte dosi per via inalatoria e beta-2 agonisti ad azione prolungata.	Età media $9,2 \pm 2,98$. 86% atopici (acaro, scarafaggi). 63,2% valori di IgE > 500 IU/mL. 100% rinite allergica. 52,4% storia di più di una ospedalizzazione per asma, qualità della vita compromessa. 63,2% IgE totali > 500 UI / mL. 23,8% obesità. 60% pH-metria patologica. Spirometria normale o lieve ostruzione. Il profilo di cellule infiammatorie (eosinofilo, neutrofilico, paucigranulocitico) nell'esperto indotto variabile nel 67% dei soggetti che lo hanno ripetuto nel tempo.
WC de Andrade (13)	2015	61 soggetti con sospetta asma grave non controllata.	10/61 diagnosi alternativa, 15 asma moderata e 36 asma grave; di questi 56% asma resistente al trattamento; 44% asma difficile da trattare. Asma resistente al trattamento: FeNO più alto (40 ppb vs 12 ppb) e FEV_1 più basso (61% vs 87%). Non differenza per età, sesso, <i>pattern</i> di infiammazione cellulare, tipo di sensibilizzazione, IgE tot, CSO anno precedente.
A Falcai (14)	2015	13 soggetti con asma grave e 13 controlli sani. Lo studio valuta la produzione di citochine da parte delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), in risposta alla stimolazione con LPS (<i>bacterial lipopolysaccharide</i>) <i>in vitro</i> .	Nei bambini con asma grave le cellule PBMC dopo stimolazione rilasciano bassi livelli di IL-12p70 e IL-4 rispetto ai controlli. Al contrario, maggiore produzione di IL-17 e IL-10 dopo stimolo. Il rilascio di IFN- γ , IL-5 e TNF α è simile. LPS influenza direttamente il profilo delle citochine di PBMC nei bambini con asma grave. Informazioni potenzialmente utili nello sviluppo di nuove strategie di trattamento.

S Montella (5)	2016	41 soggetti con asma grave, definita secondo le linee guida della ERS/ATS e 78 soggetti con asma persistente non grave in 16 centri pediatrici ospedalieri - Nord, Centro, Sud Italia.	In asma grave: maggiori ricoveri nella vita per asma, visite in PS per asma durante l'anno precedente, sintomi innescati da attività fisica; maggiore sensibilizzazione ad allergeni alimentari; peggiore qualità di vita. Gli indici spirometrici sono peggiori, anche se il 56% presenta normale FEV ₁ . Non differenze per comorbilità, aderenza alla terapia, FeNO, eosinofili ematici e IgE.
G Lezmi (15)	2016	36 soggetti con asma grave: 24 sintomatici (S) e 12 paucisintomatici (PS). 9 soggetti di controllo.	Maggior numero di esacerbazioni anno precedente, migliore FEV ₁ nei S. Il n° di mastociti nella sottomucosa è più alto nei S, correla con il n° di esacerbazioni gravi e con gli eosinofili della sottomucosa. I mastociti sono associati a riacutizzazioni gravi ed infiammazione eosinoflica della sottomucosa nei bambini con asma grave.
CK Andersson (16)	2016	51 bambini e adolescenti con asma severo resistente alla terapia e 15 controlli sottoposti a broncoscopia, BAL, <i>brushing</i> endobronchiali, e biopsia.	Asma severo: età media 12,6 maggiore percentuale (88,2%) di atopici, maggior livelli di IgE totali. Asma severo resistente alla terapia: aumento di neutrofili intraepiteliali, associato a FEV ₁ . Gli asmatici con più alto numero di neutrofili intraepiteliali presentano un miglior controllo dei sintomi. Potenziale ruolo protettivo piuttosto che nocivo dei neutrofili nella fisiopatologia dell'asma severa.
R Gagliardo (17)	2016	17 bambini con asma grave (SA); 12 con asma intermittente (AI) e 7 controlli sani (C).	Nei bambini con SA: maggior numero di esacerbazioni, FEV ₁ /FVC ridotto, livelli di LXA4 (eicosanoide antinfiammatorio) nell'espettorato inferiori rispetto ad AI. L'espressione FPR2/ALXR (recettori up-regolati dai CS) è ridotta nelle cellule dell'espettorato di bambini con SA rispetto AI e C. La riduzione di LXA4 e FPR2/ALXR potrebbe essere coinvolta in una riduzione della capacità degli steroidi di controllare lo stato infiammatorio delle vie aeree.
YH Park (18)	2016	15 adolescenti con asma grave CS-responder e 15 non responder.	Metabolomica su campioni di urina: 5 metaboliti differivano significativamente tra i 2 gruppi: (metabolismo della tirosina, del glutatione, degradazione di composti aromatici): possibili biomarcatori urinari legati alla resistenza ai CS.

K Grzela (19)	2016	6 soggetti con asma grave e 8 con asma moderata, 9 controlli	Nel condensato esalato di asma grave maggiori quantità di regolatori dell'angiogenesi rispetto ad asma lieve e sani. Possibili marcatori non invasivi di progressione della malattia.
AM Fitzpatrick (20)	2017	56 bambini con asma grave valutati prima e dopo 14 giorni dalla somministrazione di triamcinolone i.m. Scopo: classificare i bambini con asma grave in gruppi di risposta ai corticosteroidi.	3 gruppi: asma grave controllato, asma controllato dopo triamcinolone, mancato controllo. Predittori clinici fenotipici di scarsa utilità nel predire la risposta ai CS; l'espressione nelle cellule mononucleari periferiche di mRNA di citochine infiammatorie e chemochine implicate nel <i>pathway</i> di IL-2, IL-10, e TNF sono significativamente differenti.
A Habernau Mena (21)	2017	50 soggetti con asma scarsamente controllato	72% maschi, 38%) bambini con asma grave non controllata (UcSA) e 62% non UcSA. UcSA: maggiori limitazioni attività della vita quotidiana, più ricoveri, maggiore probabilità IgE > 500 KU/mL e meno probabilità di avere un periosina sierica > 1.000 ng/mL (immunomodulatore coinvolto nella riparazione tessuto connettivo e fibrogenesi).

LA PREVALENZA DI ASMA GRAVE NELL'ADULTO

L'asma grave è una condizione eterogenea che negli ultimi decenni ha attirato l'attenzione della comunità scientifica per i suoi alti costi sociali (22, 23) e per l'inadeguatezza delle terapie (24).

Con la prima divisione in classi di gravità dell'asma del primo documento GINA (25) è diventato ben presto evidente che nel gruppo dell'asma grave si annidavano molteplici fenotipi le cui caratteristiche erano difficilmente paragonabili.

La necessità di studiare meglio la storia naturale di questa piccola ma importante popolazione di asmatici, i cui bisogni sono ancora parzialmente insoddisfatti e i cui costi sociali sono i più alti per l'elevato ricorso a visite mediche non programmate, Pronto Soccorso, ospedalizzazioni, perdita di giornate lavorative e utilizzo di farmaci (26-28), ha spinto specialisti di diversi paesi a costituire coorti di pazienti consorziandosi in gruppi di studio per migliorare la comprensione di questa patologia. È così che l'Europa per prima ha dato vita nel 1996 all'*European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma* (ENFUMOSA) nel cui consorzio rientravano 12 paesi. A ENFUMOSA hanno fatto seguito BIOAIR, la sua diretta prosecuzione, è U-BIOPRED (*Unbiased BIOMarkers in PREDiction of respiratory disease outcomes*) una collaborazione privata finanziata dalla Comunità Europea il cui fine ultimo era l'individuazione di *marker* di fenotipizzazione per l'asma grave. Negli Stati Uniti, nel 2000, a seguito della definizione di asma grave dell'ATS *Workshop* è nato il *Severe Asthma Research Program* (SARP) finanziato dal *National Heart Lung and Blood Institutes* (NHLBI) (29).

I pazienti asmatici gravi sono stati definiti come "asmatici difficili" in base alla risposta agli steroidi, alla frequenza e gravità delle riacutizzazioni, alle comorbidità presenti, al quadro funzionale o infiammatorio ecc. (30). Con l'evolvere, però, del concetto di controllo dell'asma si è proceduto a dividere l'asma in tre grossi gruppi (31): l'asma grave perché non trattato, l'asma grave di difficile controllo (32) nella cui definizione ricadono quei pazienti che per motivi non intrinseci alla patologia, per esempio la cattiva aderenza o la scarsa abilità nell'utilizzo delle tecniche di inalazione, non raggiungono un controllo soddisfacente e l'asma refrattario grave (33), gruppo in

cui i soggetti appartenenti rimangono non controllati nonostante la presa in carico da parte del personale medico di tutti i fattori aggravanti. La recente pubblicazione nel 2014 del documento associato ATS/ERS ha posto le basi per una definizione globalmente accettata di questa nicchia di asmatici. In questa definizione dell'asma grave si esclude volontariamente dalla diagnosi l'asma grave non trattato pur riconoscendo che questo continua ad essere un problema importante in molti paesi dove l'accesso alle cure non è a larga diffusione (1).

Il mancato riconoscimento di una definizione globalmente accettata sino al 2014 e la difficoltà a trovare *marker* di malattia che permettessero di raggruppare i vari fenotipi è il motivo principale per cui in pratica non esistono studi in letteratura che individuino stime precise di prevalenza e incidenza. Si stima, infatti, che l'asma grave rappresenti circa il 5-10% della popolazione asmatica totale (34) anche se poi l'utilizzo di strumenti soggettivi nella determinazione della gravità della malattia da una parte e la documentata sottovalutazione sia da parte della classe medica che dei pazienti della sintomatologia asmatica stimola l'idea che il dato epidemiologico possa essere sottostimato (35).

GLI INTENTI DEL REGISTRO SIMRI SULL'ASMA GRAVE

Le LG ATS/ERS del 2014 (1), in attesa di future revisioni, rappresenta il testo di riferimento per l'asma grave in età pediatrica. Riassumiamo i tre punti fondamentali del documento (tabella 3).

Il primo è di avere fornito una nuova definizione di asma grave, più organica e comprensiva sia di elementi clinici sia di funzionalità respiratoria come sopra esposto.

Tab 3. I punti fondamentali e i limiti delle LG ERS/ATS 2014 (1).
Punti fondamentali
Nuova definizione dell'asma grave, più organica e comprensiva sia di elementi clinici sia di funzionalità respiratoria
Algoritmo diagnostico, composto di <i>step</i> successivi per: escludere la presenza di una patologia mimante l'asma; valutare la presenza di fattori ambientali aggravanti; valutare la scarsa <i>compliance</i> terapeutica; escludere comorbilità.
Limiti
Necessità di fenotipizzare ulteriormente i pazienti asmatici gravi. Gli attuali tentativi non consentono di applicare degli specifici protocolli terapeutici

Il secondo aspetto delle LG ATS/ERS è la presentazione di un algoritmo diagnostico composto di *step* successivi volti innanzitutto a escludere la presenza di una patologia mimante l'asma, quindi a valutare la presenza dei vari fattori di confondimento di tipo ambientale oppure legati alla scarsa *compliance* terapeutica. Il terzo aspetto è di escludere nella definizione di asma grave i soggetti che presentano patologie concomitanti che peggiorano l'asma (rinosinusite, reflusso gastro-esofageo, obesità). L'asma grave non è una patologia univoca, ma con caratteristiche biochimiche e strumentali differenti. Pertanto il documento ATS/ERS riassume i tentativi di definizione dei diversi fenotipi clinici di asma grave pubblicati al momento, che evidenziano la mancanza di omogeneità anamnestica, clinica e strumentale caratteristica dei soggetti affetti da asma grave, come mostrato precedentemente in Tabella 2. Per il trattamento di questi differenti fenotipi clinici sono ipotizzabili indirizzi terapeutici mirati (in particolare farmaci biologici) e questo dovrebbe costituire uno degli aspetti da sviluppare maggiormente nei futuri documenti sulla base di nuovi studi clinici.

Questi studi si devono accompagnare ad altri volti ad una migliore possibilità di fenotipizzare il paziente con asma grave. Su tale scorta la SIMRI ha individuato la necessità di promuovere un *database* nazionale pediatrico dei pazienti affetti da asma grave secondo i criteri ATS/ERS 2014 attraverso uno studio multicentrico prospettico di tipo osservazionale.

Nel dettaglio, attraverso la registrazione dei casi di asma grave seguiti presso centri specialisti-

ci italiani di pneumologia e allergologia la SIMRI si propone di individuare i fattori di rischio nella popolazione italiana pediatrica, fenotipizzare i pazienti asmatici sulla base di parametri biologici classici (*prick test*/RAST, eosinofilia, eNO) e di quelli emergenti (metabolomica sulle urine), seguire nel tempo i pazienti non responsivi a terapia una volta fenotipizzati anche al fine di eseguire in futuro *trial* farmacologici appropriati (tabella 4).

Tab 4. Scopi di un Registro Nazionale Pediatrico sull'asma grave.

Scopi
Individuare i fattori di rischio nella popolazione italiana pediatrica
Fenotipizzare i pazienti asmatici
Seguire nel tempo i pazienti non responsivi a terapia una volta fenotipizzati
Eseguire <i>trial</i> farmacologici appropriati

Il reclutamento prevede l'inserimento del caso di asma grave appaiato a due controlli, costituiti da pazienti affetti da forme persistenti lievi-moderate ben controllate con dosi basse di steroidi per inalazione. I dati anamnestici, familiari e clinici, le possibili esposizioni patologiche a fumo, muffe, epiteli, gli accertamenti eseguiti per la diagnosi e il monitoraggio dell'asma (spirometria, eNO, eosinofili periferici), la valutazione dello stato atopico (*prick test* e eventualmente RAST, IgE totali), i dati relativi a comorbidità (pH-metria, indice di massa corporea, TC cranio) e infine esami di terzo livello, se eseguiti (TC con mezzo di contrasto e/o broncoscopia con lavaggio broncoalveolare e biopsie) sono raccolti in un *database* su web gestito in collaborazione con il Consorzio Interuniversitario CINECA (Bologna). I primi dati pubblicati dal registro SIMRI (5) evidenziano delle significative correlazioni tra asma grave e perdita di funzionalità respiratoria, storia di allergia alimentare nei primi anni di vita, aumento del ricorso ai servizi sanitari, come mostrato in Tabella 2. I dati pubblicati risentono di un numero ancora esiguo (41 pazienti affetti da asma grave, 78 controlli) per produrre dati definitivi, pertanto il registro è in fase di implementazione affinché i rilievi statistici diventino più corposi. Nel 2015 sono stati implementati inoltre 3 sotto progetti: lo studio delle resistenze respiratorie con la metodica oscillometrica nei pazienti con asma grave (i primi risultati saranno comunicati al Congresso della ATS di Maggio 2017); lo studio delle ripercussioni psicologiche nei pazienti con asma grave; lo studio dei metaboliti urinari nei pazienti che intraprendono una terapia con omalizumab (questi ultimi due attendono di raggiungere in numero sufficiente di pazienti reclutati per essere pubblicati).

L'IMPORTANZA DI UNA COLLABORAZIONE CON IL DATABASE DEI PAZIENTI ASMATICI ADULTI E CON AIPO

La gestione clinica da un lato e la ricerca scientifica dall'altro sollecitano uno sforzo di integrazione fra i centri pneumologici e allergologici pediatrici e quelli degli adulti. Vi sono almeno 2 motivi scientifici che sottolineano l'opportunità che il registro di raccolta dati sull'asma grave venga esteso ai centri per gli adulti. Il primo è costituito dalla impossibilità attuale della SIMRI di potere stimare la prevalenza dell'asma grave in Pediatria in quanto diversi pazienti in età adolescenziale si suppone che in Italia siano già seguiti da strutture per adulti. Il secondo è dato dal fatto che non abbiamo una conoscenza della evoluzione naturale dell'asma grave; anche in questo caso un registro esteso ai centri degli adulti risolverebbe questa lacuna. Al di là della creazione del registro dobbiamo sottolineare la necessità di una collaborazione tra i centri pediatrici e i centri che seguono adulti per la presenza di un problema logistico molto diffuso, rappresentato dalla difficoltà di passaggio alle strutture dedicate alle cure del paziente asmatico adulto nella fisiologica fase di passaggio dall'adolescenza all'età adulta.

A volte tale difficoltà è solo conoscitiva, a volte è effettivamente legata alla carenza di strutture, in particolare in un contesto italiano attuale di accorpamenti e riduzione dei servizi sanitari.

È indispensabile che ogni centro pediatrico abbia pertanto una o più strutture di riferimento con le quali instaurare abbia un costante contatto in una fase di passaggio che può essere più o meno immediata secondo le esigenze dei pazienti. Nondimeno importante è la questione meramente rappresentativa rispetto alle autorità politiche regionali e nazionali. Avere un registro unico e creare dei percorsi di passaggio fra le strutture per i pazienti divenuti adulti favorirebbe una integrazione di intenti tra le Società e la possibilità di essere maggiormente rappresentativi ai tavoli delle trattative. Questi punti sono riassunti in Tabella 5.

Tab 5. L'importanza di una collaborazione con il database dei pazienti asmatici adulti.	
L'importanza di collaborazione con il database dei pazienti asmatici adulti	Stimare la prevalenza dell'asma grave in pediatria
	Produrre dati sulla evoluzione naturale della asma grave
L'importanza di una collaborazione clinica fra i centri pneumologi pediatrici e degli adulti	Ogni centro pediatrico dovrebbe poter indicare una o più strutture di riferimento per adulti con le quali abbia un costante contatto in una fase di passaggio che può essere più o meno immediata secondo le esigenze dei pazienti
L'utilità di una collaborazione fra centri pediatrici e degli adulti a scopo rappresentativo	Una integrazione di intenti (coordinazione fra centri per il flusso dei pazienti divenuti adulti) favorisce la possibilità di essere maggiormente rappresentativi ai tavoli delle trattative

BIBLIOGRAFIA

- (1) 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.
- (2) Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.
- (3) Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006; 117: 34-42.
- (4) Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, et al. Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 9-18.
- (5) Montella S, Baraldi E, Cazzato SM, et al. Severe asthma features in children: a case-control online survey. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 9.
- (6) 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.
- (7) Lang A, Mowinckel P, Sachs-Olsen C, et al. Asthma severity in childhood, untangling clinical phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 945-953.
- (8) 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.
- (9) Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J* 2012; 40: 55-60.
- (10) Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013; 42: 1224-1233.
- (11) Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J* 2015; 46: 1322-1333.

- (12) Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol* 2015;41:343-50.
- (13) de Andrade WC, Lasmar LM, Ricci Cde A, et al. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med* 2015;15:36.
- (14) Falcai A, Soeiro-Pereira PV, Kubo CA, et al. Peripheral blood mononuclear cells from severe asthmatic children release lower amounts of IL-12 and IL-4 after LPS stimulation. *Allergol Immunopathol* 2015; 43: 482-486.
- (15) Lezmi G, Galmiche-Rolland L, Rioux S, et al. Mast cells are associated with exacerbations and eosinophilia in children with severe asthma. *Eur Respir J* 2016; 48: 1320-1328.
- (16) Andersson CK, Adams A, Nagakumar P, et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function. *J Allergy Clin Immunol* 2016. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.022. [Epub ahead of print].
- (17) Gagliardo R, Gras D, La Grutta S, et al. Airway lipoxin A4/formyl peptide receptor 2-lipoxin receptor levels in pediatric patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:17961806.
- (18) Park YH, Fitzpatrick AM, Medriano CA, Jones DP. High-resolution metabolomics to identify urine biomarkers in corticosteroid-resistant asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1518-1524.
- (19) Grzela K, Litwiniuk M, Krejner A, et al. Increased angiogenic factors in exhaled breath condensate of children with severe asthma - New markers of disease progression? *Respir Med* 2016; 118: 119-121.
- (20) Fitzpatrick AM, Stephenson ST, Brown MR, et al. Systemic corticosteroid responses in children with severe asthma: phenotypic and endotypic features. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5: 410-419.
- (21) Habernau Mena A, Del Pozo Abejón V, Rodríguez Vidigal FF, et al Role of periostin in uncontrolled asthma in children. (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017 ; doi: 10.18176/jiacci.0144. [Epub ahead of print]
- (22) Nunes C, Pereira AM, Morais Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract* 2017; 3: 1.
- (23) Serra-Battles J, Plaza V, Morejon E, et al. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998;12: 1322-1326.
- (24) Chung KF. Unmet needs in adult asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30 Suppl 1: 66-69.
- (25) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 1995. Available on-line at <http://www.ginasthma.com>.
- (26) Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q, et al. Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. *Respir Med* 2006; 100: 140-147.
- (27) Godard P, Chanez P, Siraudin L, et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002; 19: 61-67.
- (28) Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The cost of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:636-42.
- (29) Kupczyk M, Wenzel S. US and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? *J Intern Med* 2012;272: 121-132.
- (30) Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult Asthma. *Eur Resp J* 1998;12: 1209-1218.
- (31) Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 926-938.
- (32) Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; 66: 910-917.
- (33) Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135: 896-902.
- (34) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2006. Available on-line at <http://www.ginasthma.com>
- (35) Lang DM. Severe asthma: Epidemiology, burden of illness and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 418-424.

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta. Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Severe asthma and ACOS: similarities and differences

Adriano Vaghi¹, Fausto De Michele²

¹ UOC Pneumologia, ASST Rhodense, Garbagnate Milanese (MI)

² UOC Pneumologia 1 e Fisiopatologia Respiratoria, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

Corrispondenza: Adriano Vaghi email: avaghi@asst-rhodense.it

Riassunto: L'ACOS (*Asthma COPD Overlap Syndrome*) e l'asma grave sono due condizioni patologiche eterogenee, nelle quali convergono diversi fenotipi o endotipi di asma e BPCO, sotto un'unica definizione ombrello di tipo clinico-fisiopatologico. La definizione di asma grave è basata sulla persistenza di uno scarso controllo della malattia nei pazienti asmatici che assumono alte dosi di steroidi inalatori e per via sistemica, mentre l'ACOS viene generalmente definita come "condizione patologica ostruttiva bronchiale in cui si sovrappongono caratteristiche flogistiche, fisiopatologiche e cliniche dell'asma e della BPCO". Attualmente l'ACOS non può essere distinta dall'asma grave in base ad un sola prova spirometrica che evidenzia un danno ostruttivo non reversibile ($FEV_1/FVC < LLN$), poiché un pattern spirometrico ostruttivo può essere presente in entrambe le condizioni patologiche. Pertanto, una corretta diagnosi differenziale necessita di una contestualizzazione della spirometria nell'ambito della storia clinico-funzionale e della risposta alla terapia e del paziente, particolarmente agli steroidi. La presenza di enfisema, dimostrabile da una evidente compromissione della diffusione alveolo-capillare o alla TC del torace, porta ad una diagnosi di *overlap* asma-BPCO (ACOS), mentre al momento non sono disponibili per l'utilizzo clinico *marker* infiammatori che possano differenziare l'ACOS dall'asma grave. Per poter trarre conclusioni definitive sulle differenze e similitudini tra ACOS, asma e BPCO, sono necessari ulteriori studi prospettici che arruolino pazienti con ostruzione bronchiale, comunemente esclusi dagli studi relativi all'asma e alla BPCO. Questi pazienti infatti mostrano caratteristiche "non tipiche" ma, nella vita reale, sono una parte significativa dei soggetti broncostruiti.

Parole chiave: Asma, Asma grave, ACOS, BPCO, Fenotipo, Endotipo

Summary: Both ACOS (*Asthma COPD Overlap Syndrome*) and severe asthma are heterogeneous pathological conditions, in which numerous phenotypes or endotypes of asthma and COPD can be kept together, under a single clinico-pathophysiological umbrella definition. The definition of severe asthma is based on the persistence of poor disease control in asthmatic patients, who take high doses of inhaled and systemic steroids, while ACOS is generally termed as "bronchial obstructive pathological condition overlapping inflammatory, pathophysiological and clinical features typical of asthma and COPD". ACOS can't be actually differentiated from severe asthma by using a single spirometric test showing a non-reversible obstructive bronchial disease ($FEV_1/FVC < LLN$), because an obstructive spirometric pattern can be present in the two pathological conditions. Therefore, a correct differential diagnosis needs a contextualization of spirometry in consideration of the clinico-functional history and of the response to therapy, particularly to steroid. The presence of emphysema, which can be shown by impaired capillary alveolar diffusion or by chest TC, leads to an overlap diagnosis of asthma and COPD (ACOS), while currently no inflammatory markers, which may differentiate ACOS from severe asthma, are available for clinical use. In order to draw definitive conclusions about the differences and similarities among ACOS, asthma and COPD, further prospective studies, enrolling patients with bronchial obstruction, commonly excluded from asthma and COPD studies, are needed. These patients, in fact, show "not-typical" characteristics but, in real life, they share a significant part of subjects with obstructive bronchial pathology.

Key words: Asthma, Severe asthma, ACOS, COPD, Phenotype; Endotype

FENOTIPI DELL'ASMA BRONCHIALE GRAVE

Recentemente è stato sottolineato che l'asma è un termine generico, una diagnosi ombrello, che comprende individui con caratteristiche estremamente diverse tra loro per cui "l'asma non è da intendersi come una singola malattia ma piuttosto come una serie di diverse e complesse malattie o fenotipi ognuno definito da una particolare interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali" (1, 2). Pertanto, "il termine generico asma è destinato a diventare obsoleto e verrà sostituito da varie denominazioni che indicheranno in modo più specifico particolari gruppi di soggetti asmatici ed il meccanismo patogenetico associato alla malattia" (3, 4). Queste osservazioni sono state recepite nelle ultime versioni del documento GINA che definisce l'asma come "una malattia eterogenea" (5).

L'interesse per la definizione di specifici fenotipi o meglio endotipi, *cluster* fenotipici identificati da marcatori comuni e che condividono lo stesso meccanismo etiopatogenetico, ha ricevuto recentemente nuovo impulso dagli studi di biologia molecolare, dalle scienze "omiche" e dalla dimostrazione dell'esistenza di gruppi di soggetti "asmatici" che rispondono in modo selettivo alla terapia steroidea, ai nuovi farmaci biologici (anti IgE e anticitochine).

La sostituzione del termine generico di asma con termini che possano indicare specifici fenotipi o endotipi sarà un processo ancora molto lungo e complesso e le tappe metodologiche di questo percorso, iniziato alcuni decenni or sono, possono essere così sintetizzate (3, 4):

- a) individuazione dei *fenotipi clinici o clinico-biochimici-infiammatori*, ad esempio: asma allergico ad esordio precoce, asma con frequenti riacutizzazioni, asma con ostruzione non reversibile;
- b) individuazione dei *fenotipi molecolari*: fenotipi che si differenziano, utilizzando le tecniche "omiche" (genomica, proteomica, ecc.) per diversi pattern di espressione genetico-molecolare a livello cellulare, ad esempio identificazione di un processo infiammatorio associato a citochine di tipo Th2 o Th1 ed i relativi quadri clinici;
- c) definizione degli *endotipi*: distinte entità patologiche identificate da uno specifico processo fisiopatologico complesso confermato dall'identificazione di specifici *markers* e di una risposta positiva alla *targeted therapy*.

FENOTIPI CLINICI O CLINICO-BIOCHIMICI-INFIAMMATORI

La cosiddetta fenotipizzazione clinica parte dall'individuazione di una caratteristica clinica-funzionale-biologica ritenuta caratterizzante e particolarmente importante in un certo gruppo di pazienti. Utilizza pertanto una definizione a priori con un approccio di tipo *top down* che prende avvio da un'ipotesi candidato basate su osservazioni cliniche.

Recentemente, proprio per superare la soggettività di questo approccio, è stata adottata una metodologia matematico-statistica che non presuppone ipotesi a priori: l'analisi dei gruppi o *cluster analysis* (1, 2). I fenotipi più rilevanti tra quelli clinico-fisiopatologici sono: l'asma grave e l'asma lieve, l'asma ad insorgenza precoce-infantile e quella ad insorgenza nell'età adulta, l'asma scatenata dall'esercizio fisico, dai farmaci anti infiammatori non steroidei, tra i fenotipi infiammatori, l'asma eosinofila, quella eosinofila e paucigranulocitaria (1, 3, 4).

Numerosi studi multicentrici (ENFUMOSA - *The European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma*, TENOR - *The Epidemiological and Natural History of Asthma: Outcomes and treatment Regiments*, SARP - *Severe Asthma Research Program*) (5) hanno cercato di individuare le caratteristiche ed i meccanismi patogenetici dell'asma grave.

Di fatto questi studi hanno dimostrato che l'asma grave, così come l'asma, è una condizione eterogenea e sono individuabili diversi sotto fenotipi tra cui: l'asma caratterizzata da frequenti riacutizzazioni, l'asma steroideo resistente, l'asma con ostruzione non reversibile, l'asma con prevalente danno localizzato nelle piccole vie aeree, l'asma eosinofila e neutrofila (1-3).

L'identificazione dei fenotipi infiammatori viene solitamente effettuata utilizzando la cellularità prevalente presente nell'espettorato indotto.

Un valore di eosinofili nell'espettorato che supera 1,9-3% con una presenza di neutrofilo inferiore al 40-70% identifica l'asma come eosinofila; un valore di eosinofili inferiore al 1,9-3% e una presenza di neutrofilo superiore al 40-76% definisce l'asma a prevalenza neutrofila; un valore di eosinofili inferiore al 1,9-3% e una presenza di neutrofilo inferiore al 40-76% identifica l'asma paucigranulocitaria (6-8).

Globalmente la prevalenza del fenotipo eosinofilo è di circa il 40%, di quello neutrofilo è di circa il 20%, di quello paucigranulocitario del 30% mentre le forme miste sono presenti nell'8% dei casi. È comunque importante sottolineare che i dati ottenuti nei diversi lavori vanno parametrati rispetto ai valori di riferimento utilizzati (6-8).

L'approccio clinico basato sull'ipotesi candidato, adottata negli studi citati, presenta tuttavia importanti limiti dovuti al fatto che i fenotipi individuati sono basati su modelli a priori (scelta di esperti con metodologia *top down*) e sull'osservazione clinica che enfatizza un solo aspetto dell'asma anche se ritenuto prevalente; inoltre esistono ampie aree di sovrapposizione tra fenotipi che rendono poco utile questo approccio metodologico.

Ad esempio un paziente ASA sensibile può essere classificato come tale oppure compreso nei fenotipi dell'asma ad insorgenza tardiva, di quella eosinofila, con ostruzione non reversibile o non allergica (intrinseca) (1, 4).

FENOTIPI CLINICI: CLASSIFICAZIONE MEDIANTE ANALISI DEI GRUPPI

L'analisi dei gruppi (*cluster analysis*), contrariamente al metodo osservazionale-clinico, utilizza un modello esplorativo non supervisionato (*bottom up* e non *top down*) e varie tecniche di analisi multivariata con l'obiettivo, partendo da un collettivo multidimensionato, di assegnare i singoli elementi in gruppi (*cluster*) non definiti a priori, formando degli insiemi omogenei in modo che gli oggetti nello stesso *cluster* siano più simili tra loro rispetto a quelli di un altro *cluster*.

Gli algoritmi di *clustering* raggruppano gli elementi sulla base della loro distanza reciproca (similarità/dissimilarità) a partire dalle variabili introdotte nell'analisi, quindi l'appartenenza o meno ad un insieme dipende da quanto l'elemento preso in esame è distante dall'insieme stesso. Graficamente i risultati possono essere espressi mediante un dendrogramma che sintetizza i *cluster* così ottenuti. Gli studi di analisi dei gruppi possono essere effettuati utilizzando solo variabili clinico-fisiopatologiche o integrandoli con marcatori biologici (1, 4).

Nella tabella 1 sono sintetizzati i risultati dei principali studi.

Tab. 1. Sintesi dei principali lavori sulla fenotipizzazione dell'asma che utilizzano la cluster analysis.							
Studio	Caratteristiche dello studio	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5	Cluster 6
Haldar e coll. (2008) Coorte Leichesther (9)	16 variabili cell. espettorato 184 pazienti: asma moderata-grave	Esordio precoce atopici	Esordio tardivo donne obese flogosi neutrofila (Neut: 49% esp.)	Esordio precoce atopici, asma grave (Eos: 4,2% esp.)	Esordio tardivo maschi sintomi (-) flogosi eosinofila (Eos: 8,4% esp.)		
Moore e coll. (2010) Coorte SAPS (10)	34 variabili 728 pazienti: asma lieve-grave	Asma lieve atopici	Asma lieve-moderata atopici	Esordio tardivo donne obese spesso non atopiche riacutizzazioni (+)	Asma grave atopici	Asma grave ostruzione non reversibile	

Wu e coll. (2014) Coorte SAPS (12)	112 variabili cell BAL e sierica 378 pz asma lieve-grave	Controlli 2 pz con asma lieve	Insorgenza precoce asma lieve, sintomi (-) non ostruzione, Eos > cluster 1	Donne ispaniche sintomi (+) visite mediche (+) non ostruzione scarsa flogosi	Donne (75%), 54% SA elevato BMI sintomi (++) ostruite con reversibilità, scarsa flogosi	Asma grave 87% esordio tardivo (> 30a) atopia (+/-) poliposi nasale sinusite uso steroidi orali (++) ostruiti (+) Eos (++)	Asma grave 100%, esordio precoce ostruiti ricoveri (++) FeNO (++) Eos (++) steroidi (++)
Moore e coll. (2014) Coorte SAPS (11)	50 variabili cell. espettorato 423 pz Asma lieve-grave	Asma lieve-moderata non ostruzione paucigranulocitario	Asma lieve-moderata non ostruzione paucigranulocitario eosinofilo (+)	Esordio tardivo Asma grave Ostruzione (+) BMI (++) Sintomi (++) Steroidi sistemici (+) Neutrofilia (+)	Asma grave Ostruzione (++) Sintomi (++) Steroidi sistemici (+) Neutrofilia o mista		
Hinks e coll. (2016) Coorte Southampton e Portsmouth (14)	103 variabili marker flogosici e YKL-40, MMP cell. espettorato 194 pz: asma grave	A) Asma a lieve giovani paucigranulocitico periostina (-)	(B) anziani malattia sinusonasale periostina (++) MMP3 (++)	(C) BMI (++) periostina (-) MMP8 (++) neutrofilia	(E) Esordio precoce, EOS (++) periostina (++) FeNO (++) IL5 espet (++) corticoresistenza	(F) Eos (++) Neut (+) periostina (++) ostruzione (++) ECP (++) poliposi nasale depressione	(H) Neut (++) ostruzione (++) periostina (-) ACQ (-)
Lefaudeux e coll. (2017) Coorte U-BIOPRED (13)	8 variabili e cell espettorato supernatante espettorato 266 pz asma lieve-grave fumatori o ex fumatori	lieve-moderata atopia (84%) Eos (+/-) espett	Esordio tardivo asma grave storia di fumo sovrappeso (41% BMI > 30) ostruzione grave (FEV ₁ 58%) Eos (++) espet, e circolanti atopia (+/-) steroid dip (+), IL16(+)	simili al cluster 2 ma non fumatori	Donne obese (BMI 40) asma grave non controllata riacutizzazioni (++) scarsamente ostruite 73% atopiche uso SABA a.b.(++)		
Amelik e coll. (2013) Coorte Olandese (17)	12 variabili cell espet 200 pz (25-75 y) esordio > 18 y fem (61%), non atopici (55%)	Asma grave Eos (++) espett e circ. ostruiti (+) sintomi (+/-) stroid dip (+)	Donne obese Eos (-) espet. Sintomi (++) risorse sanitarie (++)	Lieve moderata buon controllo funzione resp. normale			
Newby e coll. (2014) Coorte BTS (22)	10 variabili eos. sist 349 pz	Esordio precoce Atopici	Esordio tardivo Obesi Sintomi (+/-)	Asma lieve funzione resp normale	Esordio tardivo Eos (++)	Ostruzione non reversibile	

Loza e coll. (2016) C o o r t e ADEPT C o o r t e U-BIOPRED (21)	9 variabili 148 pz FBS, brusching cell. espet.	Lieve funzione resp normale Esordio precoce Flogosi (+/-) Infamm. Th2	Moderata BHR (++) Ostruzione (+) Infiam. Th2 Eosinofilia (++) Atopia (++) FENO (++)	Moderata/grave Ostruzione non reversibile (++) Neutrofilia (++) Atopia (-) FENO (-)	Asma grave BHR (+) Ostruz (++) Sintomi(++) Neut (++) eos (+) Atopia (-)		
Choi e coll (2017) Coorte SARP e altre (15)	20 variabili 248 pz FBS, brusching cell. espet.	Esordio precoce Asma lieve Ostruzione reversibile TAC: normale struttura vie aeree	Asma moderata e grave Ostruzione (+) Scarsa infiammazione Sintomi difficili da controllare TAC: riduzione lume bronchiale riduzione deformabilità polmonare	Asma grave Donne obese Ostruzione reversibile Iperreattività (63% con PC20 < 1 mg/ml) Linfopenia Neutrofilia (+) Difficile controllo Steroido dip (30%) TAC: ispessimento parete bronchiale, non riduzione lume bronchiale, moderata riduzione deformabilità polmonare	Asma grave esordio tardivo uomini prevalenti ostruzione (++) Neutrofilia esp. (++) Sintomi difficili da controllare Steroido dip (30%) TAC: riduzione lume bronchiale significativa riduzione deformabilità polmonare air trapping (++) (33% con PC20 < 1 mg/ml)		

Legenda: (-) assente; (+) lieve; moderato/elevato (++); MMP: metalloproteasi; YKL-40: chitinase; BMI: Body mass index; Neut: neutrofilia; Eos: eosinofilia.

I due lavori che per primi hanno utilizzato con successo questa metodica analitica innovativa nello studio della fenotipizzazione dell'asma grave sono quelli di Haldar et al. (9) e di Moore et al. (10). Haldar et al. (9) hanno applicato la *cluster analysis* a un gruppo di 184 pazienti con asma grave prendendo in considerazione 16 variabili tra cui: età, età di insorgenza dell'asma, controllo dei sintomi, atopia, reattività bronchiale, FEV₁, e come marcatori flogistici il FeNO (frazione ossido nitrico espirato) e la cellularità dell'espettorato indotto ed hanno individuato 4 cluster di pazienti, mentre studiando le caratteristiche clinico-fisiopatologiche di 728 soggetti della coorte dello studio SARP (*Severe Asthma Research Program*) Moore et al. (10) hanno descritto 5 *cluster* fenotipici (Tabella 1). Gli Autori hanno inoltre osservato che l'utilizzo di tre sole variabili (FEV₁ pre e post-broncodilatatore ed età di insorgenza) consente di classificare correttamente i pazienti nei 5 *cluster* e la scelta delle suddette variabili rende conto dell'80% della corretta assegnazione ad un certo *cluster*. Due successivi studi (11, 12), sempre effettuati arruolando i pazienti nella coorte SARP, oltre alle variabili clinico-fisiopatologiche hanno preso in considerazione per l'analisi dei gruppi diversi marcatori infiammatori sistemici (11, 12), presenti nell'espettorato (11) o nel BAL (12).

Nello studio di Wu et al. (12) l'analisi dei gruppi è stata effettuata utilizzando una metodologia non supervisionata ed il calcolo di apprendimento automatico (*learning machine*); sono stati così individuati 6 *cluster* di pazienti. I pazienti tradizionalmente definibili come affetti da asma grave sono distribuiti tra i *cluster* 3 e 6. Il *cluster* 4 identifica i pazienti con asma ad in-

sorgenza in età infantile caratterizzati da una infiammazione eosinofila e una ridotta funzione respiratoria.

Il *cluster 5* è costituito per la maggior parte da soggetti con asma grave (> 87%) insorta in età giovanile adulta (> 30 anni) caratterizzata da spiccata eosinofilia nel BAL e circolante, rino sinusite e poliposi nasale, uso di steroidi orali, un basso valore di FEV₁ e uno scarso numero di cutipositività. Nel *cluster 6* sono presenti solo pazienti affetti da asma grave ad esordio precoce che sono caratterizzati da frequenti ricoveri, elevati livelli di FeNO, eosinofili circolanti e nel BAL malgrado impiego di steroidi sistemici, mentre il *cluster 4* è costituito in prevalenza da donne (75%) di cui circa il 50% con asma grave e un elevato BMI, frequenti sintomi, familiarità per asma e ostruzione lieve e reversibile, livelli medio-bassi di flogosi e di FeNO.

I risultati dello studio e l'applicazione della metodologia della *learning machine* confermano ed ampliano i risultati dei precedenti studi.

Viene ulteriormente dimostrata la correazione tra eosinofilia cortico-resistente e gravità dell'asma ma non si evince dallo studio un significativo ruolo giocato dai neurofilii nell'asma grave.

I lavori più recenti hanno utilizzato tecniche di proteomica e metabolomica (13,14) con la finalità di individuare non solo distinti *cluster* clinici o infiammatori, ma per poter differenziare i fenotipi dell'asma secondo la presenza di complessi network di mediatori e meccanismi etiopatogenetici, quindi indirizzare la ricerca verso l'individuazione di ipotesi endotipiche.

Lefaudeux et al. (13) hanno effettuato l'analisi dei gruppi in 266 pazienti con asma grave della coorte U-BIOPRED (*Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Diseases Outcomes*): la novità dello studio è che comprende sia pazienti fumatori, sia ex fumatori.

Sono stati così individuati 4 *cluster* di cui tre costituiti da pazienti con asma grave (*cluster 2-3-4*) ed uno da pazienti con asma lieve-moderata (*cluster 1*).

In due *cluster* con asma grave è presente ostruzione cronica (*cluster 2-3*). IL16 (*lymphocyte chemoattractant factor*) è l'unico mediatore presente nell'espettorato che differenzia l'asma grave da quella lieve moderata. IL16 è espressa dalle cellule epiteliali degli asmatici in particolare dopo bronco-ostruzione indotta da istamina ed allergeni.

Il *cluster 2* presenta i più elevati livelli di CXCL7 e GM-CSF che possono riflettere l'esposizione al fumo. Hincks et al. (14) hanno studiato 194 pazienti con asma grave (coorte Southampton e Portsmouth) e 21 controlli: la *cluster analysis* è stata condotta su 103 parametri clinici e *marker* infiammatori misurati sia sul siero che nell'espettorato indotto; la relazione tra i singoli *marker* è stata ricostruita utilizzando un network bayesiano.

I *cluster* individuati utilizzando l'analisi topologica replicabili nelle due coorti sono risultati 6 (tabella 1) di cui il *cluster H* è costituito da pazienti con grave ostruzione e neutrofilia e quello E da asma ad esordio precoce con flogosi di tipo Th2, eosinofilia e corticoresistenza.

L'analisi bayesiana, applicata al network dei mediatori, mette in evidenza due principali fenotipi infiammatori: eosinofilo e neutrofilo ed un terzo misto.

La IL5 è elevata nei soggetti con flogosi eosinofila e non correla con IL13. IL13 correla invece con le caratteristiche dell'asma allergica ma non partecipa ad un network infiammatorio complesso.

I bassi livelli di IL13 in presenza di IL5 si possono spiegare con la relativa corticoresistenza della IL5 rispetto alla IL13. Nelle forme eosinofile IL5 correla con ECP (proteina cationica eosinofila), inoltre le MPB (proteine basiche maggiori) prodotte dagli eosinofili possono aumentare la produzione di IL8 dall'epitelio e questo può spiegare la presenza di forme miste.

Le MMP (metalloproteasi) sono associate all'infiammazione neutrofila e sono disregolate nei pazienti obesi, correlano con IL5 ma non con IL13; la MMP8 infatti inibisce il recettore per IL13. A sua volta i livelli sierici della YKL-40 (chitinase) aumentano con il grado di ostruzione bronchiale in quanto la chitina favorisce la proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce, la produzione di IL8 e la flogosi neutrofila.

Lo studio sottolinea l'importanza del fenotipo neutrofilo e misto nell'asma e utilizza per confermare questi fenotipi infiammatori, non solo la presenza dei neutrofilii nell'espettorato, ma anche quella di nuovi marcatori biochimici come la chitina e le metalloproteasi ed inoltre propone nuove possibili relazioni tra IL5 e flogosi neutrofila.

Un nuovo approccio alla fenotipizzazione dell'asma è stato recentemente proposto da Choi et al. (15) utilizzando le caratteristiche delle vie aeree descrivibili con TAC del torace (57 variabili analizzate mediante PCA: *Principal Component Analysis*).

Le correlazioni tra clinica e *imaging* possono offrire nuove opportunità per individuare e testare diversi approcci terapeutici come ad esempio la termoplastica.

I pazienti dei gruppi in cui sono presenti alterazioni delle vie aeree alla TAC (*cluster 2-3-4*) sono quelli con asma grave. I pazienti compresi nel *cluster 3* sono caratterizzati dal punto di vista fisiopatologico da una elevata reversibilità bronchiale, iperreattività (63% con PC20 < 1 mg/ml) e dal punto di vista dell'*imaging* da un aumento di spessore della parete bronchiale, verosimilmente correlato a processi di rimodellamento.

Il gruppo 4 presenta *air trapping*, che evidenzia compromissione delle piccole vie aeree, ostruzione non reversibile e flogosi neutrofila (definita come presenza di neutrofilo > 50% nell'espettorato) nel 78% dei pazienti. Il lavoro conferma la relazione tra neutrofilia e ostruzione non reversibile osservata anche da altri Autori, in particolare negli studi che utilizzano la metodologia dell'espettorato indotto (9,11,14,15) ma non in quelli che utilizzano il BAL o le biopsie bronchiali (12). I neutrofilo infatti costituiscono una parte significativa delle cellule recuperate nell'espettorato nei soggetti normali e quale sia il valore di neutrofilo da considerarsi patologico è ancora oggetto di dibattito in quanto la loro presenza nell'espettorato è condizionata da numerose variabili ambientali come le infezioni e l'uso degli steroidi. Verosimilmente la neutrofilia nell'espettorato come unico indicatore non è da considerarsi il marcatore ottimale per definire "l'asma neutrofila", in particolare quando non si adotta un valore di cut-off sufficientemente specifico, ad esempio > 76% (16).

Elementi comuni tra i cluster individuati nei diversi studi

Considerando complessivamente i risultati dei precedenti lavori (tabelle 1 e 2), malgrado l'esistenza di una notevole eterogeneità tra i diversi *cluster* conseguente anche alle diverse coorti studiate e ai metodi utilizzati, sono evidenziabili alcuni elementi di similarità e sovrapposizione per cui è possibile descrivere, ovviamente con un discreto margine di approssimazione, *cluster* o gruppi fenotipici comuni ai diversi studi che possono essere così descritti (tabella 2): (a) asma lieve-moderata, atopica, ad insorgenza infantile, prevalentemente paucigranulocitaria; (b) asma moderata-grave atopica, ad insorgenza solitamente infantile, spesso associata ad ostruzione, con flogosi eosinofila solitamente steroido responsiva; (c) asma ad esordio tardivo, eosinofila o mista, spesso associata a poliposi nasale, rinosinusite, ASA sensibilità ed ostruzione; l'eosinofila può essere corticoresistente; (d) asma in soggetti obesi, spesso di sesso femminile, solitamente ad esordio tardivo e non atopica; (e) asma grave con ostruzione non reversibile prevalente neutrofila o mista.

Nell'ambito di questo ultimo gruppo di pazienti, Wenzel et al. (1) hanno identificato un sottogruppo con asma molto grave ad esordio o aggravamento che si verifica in età adulta, con frequenti riacutizzazioni, cortico dipendenza, familiarità o storia personale per patologie autoimmuni ed anatomopatologicamente caratterizzato da patologia delle piccole vie aeree e granulomi interstiziali non necrotizzanti. Si conferma l'utilità di considerare come parametri importanti, al fine di definire i *cluster*, l'età di insorgenza dell'asma, la gravità, la presenza o meno di ostruzione, l'atopia e possibilmente il tipo di flogosi prevalente. Dobbiamo sottolineare però che esiste una continuità e una sovrapposizione tra i vari fenotipi infiammatori: ad esempio la flogosi neutrofila, eosinofila e paucigranulocitaria è presente in tutti i *cluster* identificati da Moore (11) anche se si verifica in ogni *cluster* la netta prevalenza di un particolare tipo di infiammazione.

È di comune riscontro il *cluster* costituito da soggetti obesi (spesso si tratta di donne con asma ad esordio nell'età adulta) sintomatici con frequenti riacutizzazioni e impiego di steroidi sistemici. Alcuni Autori hanno associato questo fenotipo all'infiammazione neutrofila (9,14,17) altri paucigranulocitaria (12) o eosinofila (11,13). Nei soggetti obesi che diventano asmatici in età adulta è verosimile un coinvolgimento di meccanismi dell'immunità innata connessi alla produzione di citochine da parte dei macrofagi (M1) e degli adipociti (IL1, TNF α , IL6, IL8) ed all'attivazione di cellule linfoide ILC3, mentre nei soggetti ad insorgenza precoce che diven-

tano obesi nel corso della vita è più verosimile la permanenza di un pattern infiammatorio di tipo Th2, eosinofilo, che può eventualmente complicarsi con la sovrapposizione della risposta immunitaria innata (18,19).

Tab. 2. Sintesi relativa ai più importanti fenotipi dell'asma.					
Cluster	Esordio precoce Lieve Atopica Sintomi intermittenti stagionali paucigranulocitaria	Esordio precoce Moderata-grave Atopica (++) ostruzione (+) spesso reversibile Eos (+)	Esordio tardivo Grave Spesso poliposi nasale e rino- sinusite possibile ASA s Atopia (+/-) Ostruzione (+) Eos (++)	Esordio tardivo Obesi Prevalenza donne sintomi (++) Neutrofila o Neut + Eos Atopia (+/-)	Esordio tardivo peggioramento in età adulta Asma grave Ostruzione (++) non reversibile Atopia (+/-) Neut + Eos o Neutrofila
Haldar (2008)(9)	1	3	4	2	2?
Moore (2010)(10)	1-2	4	3 ?	3?	5
Moore (2014)(11)	1 (A); 2 (B)	---	---	3 (C)	4 (D)
Wu (2014) (12)	1;2;3	6	5	4	---
Hinks (2016) (14)	1 (A)	4 (E)	5 (F)	3 (C)	6 (H)
Lefaudeux (2017) (13)	1	3	3/2	4	2/3
Newby (2014) (22)	1/3	----	4	2	5
Amelink (2014) (17)	3	----	1	2	---
Kim (2013)	1 (A)?	3 (C)	4 (D)	-----	2 (B)
Choi (2017) (15)	1	2?	2?	3	4
Loza (2016) (21)	1	2/4	2/4	-----	3
Meccanismi patogenetici	Th2: marcatori trascrittomici Th2 dimostrabili nel 50% dei casi	Th2 Biomarcatori: FeNO, eosinofili, IgE soppressi dalla terapia steroidea (corticosenesibili)	Infiar. tipo Th2 Elevati livelli di FeNO eosinofilia polmonare, spesso corticoresistente non Th2: possibile ma non dimostrata	non Th2 Marcatori metabolici stress ossidativo IL6 possibile linfociti ILC3	Infiar. tipo Th2 FeNO e eosinofili, basse IgE corticoresistenti non Th2: Th1 e Th17 possibili forme miste: Th2 e Th1/Th17

Al fine di una validazione clinica dei risultati dell'analisi dei gruppi è necessario valutare la solidità dal punto di vista clinico e prognostico dei *cluster* individuati che pertanto devono rispondere ai seguenti quesiti: 1) I *cluster* sono stabili nel tempo? 2)

I risultati sono riproducibili se lo stesso metodo di analisi è applicato ad altre popolazioni di pazienti? 3) Hanno validità clinico-prognostica? 4)

Quanto è rilevante il metodo statistico utilizzato e la scelta delle variabili per definire i *cluster* fenotipici? Per quanto riguarda il primo punto Boudier et al. (20) hanno osservato, studiando due coorti di pazienti a distanza di 10 anni, che la probabilità di un paziente di rimanere stabilmente in un gruppo è elevata e varia tra 54 e 88%.

Ad analoghi risultati è giunto lo studio di Loza et al. (21).

La transizione tra fenotipi è più frequente tra i fenotipi non allergici che tra quelli allergici in quanto quest'ultimi sono meno definiti. I risultati inoltre dimostrano una buona stabilità dello stato allergico nel tempo. Secondo Newby et al. (22) invece la probabilità, dopo 3 anni, di un paziente di rimanere nello stesso *cluster* è più bassa e stimabile attorno al 52%.

In particolare si è osservato che solo il 25% dei pazienti presenti nei *cluster* con asma grave atopica e asma eosinofila rimane nello stesso *cluster* ed a seguito dell'incremento e dell'ottimizzazione della terapia steroidea orale una significativa quota di questi pazienti converge verso il *cluster* costituito dalle donne obese con asma a esordio tardivo, che è il gruppo caratterizzato da una maggior stabilità (71%). Per quanto riguarda gli altri quesiti, Kuhlen et al. (23) hanno dimostrato che l'algoritmo utilizzato nello studio di Moore et al. (coorte SARP) può essere utilizzato in diversi contesti e in diversi gruppi di pazienti della stessa popolazione (Stati Uniti) ottenendo risultati riproducibili ed in parte sovrapponibili, mentre Bourdin et al. (24) in un recente lavoro, pur confermando la stabilità dei *cluster*, non hanno trovato una correlazione tra i diversi *cluster* ed il rischio di futuro (rischio di incorrere in riacutizzazioni).

Le criticità maggiori di questo approccio metodologico dipendono dalla metodologia statistico matematica utilizzata, infatti Prosperi et al. (25) hanno osservato che l'utilizzo di differenti metodi statistici (EFA: *exploratory factor analysis* e HC: *hierarchical clustering*) e la scelta di diverse variabili clinico-fisiopatologiche e biologiche condizionano l'individuazione di differenti *cluster* fenotipici. Limiti dell'impiego dell'analisi dei gruppi sono quindi principalmente la generalizzazione e l'utilità clinica (24). Inoltre la metodologia non è completamente indipendente da valutazioni a priori come il numero e la scelta dei parametri che sono utilizzati per l'analisi dei gruppi e non esiste sempre una connessione tra il *cluster* fenotipico così individuato ed uno specifico meccanismo fisiopatologico e biologico che sta alla base dei gruppi fenotipici identificati.

FENOTIPI MOLECOLARI

Le tecniche di "fenotipizzazione molecolare" che utilizzano un approccio "omico", in particolare quello genomico, e l'impiego di metodi di analisi non supervisionati consentono di individuare dei *marker* correlati ai diversi pattern infiammatori dell'asma molto più stabili e ripetibili rispetto alla caratterizzazione effettuata tramite l'espettorato indotto o il BAL.

Inoltre permettono di mettere in evidenza, o per lo meno di ipotizzare in modo circostanziato, i complessi network biologici che sono sottostanti ai processi etiopatogenetici dei diversi fenotipi.

La comprensione dei meccanismi infiammatori dell'asma è notevolmente progredita negli ultimi 20 anni ed in questo contesto l'epitelio bronchiale ha assunto un ruolo preminente come primo bersaglio degli agenti ambientali che provocano danni all'apparato respiratorio (batteri, inquinanti, allergeni, ecc.) e come elementi cellulari capaci di trasdurre ed innescare (*gate keeper*) la risposta immunitaria innata ed acquisita.

Per cui è stato ricercato nello stato di attivazione genica delle cellule epiteliali, effettuato mediante gli studi di fenotipizzazione trascrittomico, il paradigma della risposta infiammatoria nell'asma. Nel 2009 Woodruff et al. (26) hanno per primi identificato i "fenotipi molecolari" dell'asma mediante lo studio del profilo dell'espressione genica delle cellule dell'epitelio bronchiale ottenute con *brushing* bronchiale. Gli Autori, utilizzando la tecnica di *microarray* e della trascrizione polimerasica inversa, hanno dimostrato che in circa il 50% dei soggetti asmatici sono iperespressi i *marker* genici dell'infiammazione di tipo Th2, che dipendono dall'attivazione indotta dalla IL4-13 quali: la periostina (POSTN), il regolatore dei canali del cloro 1 (CLCA1) e l'inibitore della serpina (SERPINEB2); questo fenomeno non è osservabile nei normali e nel restante 50% degli asmatici (non Th2). Nei pazienti in cui è dimostrabile un'aumentata espressione Th2/IL13, ma non in quelli con bassa espressione Th2/IL13, è presente una significativa eosinofilia, nel BAL e circolante, atopia, un aumento delle IgE e della iperreattività bronchiale ed un ispessimento della membrana basale. Ancora più importante è che gli asmatici con flogosi Th2/IL13 sono quelli che traggono il maggior vantaggio dalla terapia steroidea confermando i risultati dei precedenti lavori che hanno dimostrato un'associazione tra asma eosinofila e risposta agli steroidi.

La novità dell'approccio metodologico di Woodruff et al. (26) consiste nell'individuare il "fenotipo Th2" non effettuando una misura diretta delle citochine Th2 nell'espettorato, determinazione spesso difficile e variabile, ma identificando l'espressione di alcuni geni utilizzati come marcatori della infiammazione Th2 (fenotipizzazione trascrittomico).

La metodica del *brushing* necessaria per ottenere campioni di cellule epiteliali è complessa ed invasiva pertanto Peters et al. (27) hanno valutato la possibilità di effettuare la fenotipizzazione molecolare delle cellule epiteliali provenienti dall'espettorato indotto. Anche in questo caso, in alternativa alla determinazione diretta delle IL4, IL5 e IL13 o dei relativi RNA, è stata utilizzata l'espressione dei geni correlati alla risposta Th2 come nello studio di Woodruff et al. (26).

La prevalenza della risposta di tipo Th2 nella coorte è del 70% rispetto al 50% del lavoro di Woodruff et al. ma in questo caso sono stati studiati pazienti più gravi. Inoltre è stato osservato che il segnale Th2 correla con la gravità dell'ostruzione e lo scarso controllo della sintomatologia. Nei pazienti con endotipo Th2 è inoltre up regolata l'espressione genica dell'eotassina e della triptasi mastocitaria. Anche Baines et al. (28) si sono proposti di descrivere i fenotipi dell'asma a livello trascrizionale decodificando il profilo dell'espressione genica delle cellule ottenute con l'espettorato indotto. A tal fine è stata utilizzata la metodica GWSA (*whole-genome gene expression microarrays*) e l'analisi dei risultati e la definizione dei *cluster* è stata effettuata con metodi analitici non supervisionati. Gli Autori hanno così individuato 3 fenotipi genomici che correlano con i seguenti quadri clinici: (a) basso valore di FEV₁, eosinofilia nell'espettorato, aumento del FeNO, sintomatici; (b) basso FEV₁, elevata neutrofilia nell'espettorato; (c) elevata presenza di macrofagi e caratteristiche dell'espettorato simili a quelle dei pazienti sani, FEV₁ nella norma. La differenza nell'espressione genica tra *cluster* è correlata a geni che regolano la risposta immune. I geni che governano la risposta IL1, TNFα e NFκB sono sovra espressi nel *cluster* (b) così come nel *cluster* (a), sono sovra espressi quelli correlati alla risposta immunitaria di tipo Th2.

In un successivo studio del 2014 gli stessi autori (28) hanno indagato, sempre utilizzando tecniche di GWSA, la possibilità di identificare dei *marker* genetici che possano predire i diversi fenotipi infiammatori dell'asma: eosinofilo, neutrofilo e paucigranulocitario.

Sono stati individuati 23 geni, sia negli studi di progettazione sia di validazione, che sono differenzialmente espressi nei diversi fenotipi infiammatori di cui 6 possono essere utilizzati come *marker* fenotipici. Tre sono iperespressi nei pazienti con flogosi eosinofila [Charcot-Leydon crystal protein (CLC); carboxypeptidase A3 (CPA3); deoxyribonuclease I-like 3 (DNASE1L3)] e sono correlati con l'attivazione mastocitaria, eosinofila e con i meccanismi di controllo dell'apoptosi epiteliale. I restanti tre [IL-1b (IL1B), alkaline phosphatase, tissue non-specific isozyme (ALPL), chemokine (C-X-C motif) receptor 2 (CXCR2)] sono implicati nell'espressione del sistema inflammasoma e della flogosi neutrofila (AUC 91%).

Un importante risultato dello studio è che i *marker* genomici correlati alla flogosi tipo Th2 sono più sensibili degli eosinofili nell'espettorato nell'identificare i soggetti responsivi agli ICS. Il FeNO è un importante marcatore di flogosi nell'asma ed è prodotto in gran parte dalle cellule dell'epitelio bronchiale a seguito dell'induzione dell'enzima nitrossido sintetasi inducibile (i NOS2) che è modulata dalla flogosi di tipo Th2.

Modena et al. (29) hanno indagato, utilizzando delle metodiche genomiche complesse ed innovative, se sono individuabili nelle cellule dell'epitelio bronchiale dei *cluster* di espressione genica correlati alla produzione del FeNO. L'analisi dei gruppi ha consentito di individuare 5 gruppi SCs (*Subject Clusters*). I *cluster* 2-3-5 sono caratterizzati da elevati livelli di FeNO e sono prevalentemente costituiti da pazienti con asma grave con elevati livelli di IgE e di eosinofili circolanti e nel BAL. Al contrario i *cluster* SCs 1 e 4 con basso FeNO sono costituiti dai soggetti normali (*cluster* 1) o con asma lieve-moderata, in gran parte atopici ma con bassi valori di IgE e di eosinofili. Successivamente gli Autori hanno confrontato il profilo trascrizionale dei 5 SCs utilizzando la *gene set analysis* e l'analisi di arricchimento genico (GSEA: *gene set enrichment analysis*) individuando così 8 *cluster* genici (GC). Nel *cluster* GC8 sono presenti i geni che regolano le funzioni dei mastociti (TPSAB1 e CPA3) ed i due maggior SCs presenti sono quelli caratterizzati da più elevati valori di FeNO e di BHR con l'asma insorta in età giovanile e frequenti riacutizzazioni. Il lavoro dimostra che sebbene il FeNO sia genericamente correlato all'asma eosinofila ed alla flogosi di tipo Th2, i sistemi biologici che ne regolano la produzione sono assai più complessi di quelli fino ad ora noti ed in particolare sono individuabili almeno tre network genomici e citochinici diversamente espressi e correlabili alla sua regolazione.

Recentemente sono stati pubblicati due interessanti lavori a partire dalla coorte BIOPRED che hanno descritto con metodi bioinformatici il profilo trascrittomico delle cellule presenti nelle vie aeree al fine di descrivere i fenotipi molecolari dell'asma.

Nel primo lavoro Kuo et al. (30) hanno studiano il profilo trascrittomico derivato dalle biopsie bronchiali e delle cellule epiteliali ottenute con il *brushing* in 107 soggetti, con asma moderata-grave. L'analisi genomica è stata effettuata utilizzando un nuovo metodo di bioinformatica, la GSVA (*gene set variation analysis*), una variante del metodo GSEA, che impiega una tecnica di calcolo non supervisionata per individuare i geni che risultano sovra o sotto attivati raggruppandoli in diversi *cluster*. Utilizzando 9 liste di geni e applicando l'analisi genica GVSA a campioni di *brushing* epiteliale (99 pazienti) sono stati identificati 4 *cluster* fenotipici.

Il gruppo 1 e 3 sono caratterizzati da un'elevata espressione delle citochine di tipo Th2, da eosinofilia e da una scarsa risposta ai cortisonici (corticoresistenza). Il gruppo 1 ha il più elevato numero di eosinofili nella sottomucosa, elevati livelli di FeNO, frequenti riacutizzazioni e uso di steroidi orali. I *cluster* 2 e 4 non sono eosinofili.

Questo studio conferma che l'infiammazione eosinofila è correlata con la risposta infiammatoria di tipo Th2 e persiste nei pazienti con asma grave, malgrado le elevate dosi di steroidi somministrate. Inoltre la stessa espressione genica di tipo Th2 è riscontrabile sia a livello dell'epitelio che delle biopsie bronchiali, quindi in un'eterogenea popolazione di cellule (fibroblasti, cellule muscolari, ecc.). Nel secondo lavoro Kuo et al. (31) indagano i fenotipi molecolari dell'asma analizzando l'espressione genetica dell'espettorato indotto, eosinofilo verso non eosinofilo.

L'analisi ha consentito di identificare tre *cluster* trascrittomici TACs (*transcriptome associated cluster*):

- TAC1 è caratterizzato dalla espressione genica dei recettori per IL3R, IL33R, CCR3 (CCR11) e il TSLPR;
- TAC2 è caratterizzato dalla presenza dei geni che codificano il sistema inflammasoma, l'IN-FY1', il TNF α ed i DAMPs (*damage-associated molecular patterns*);
- TAC3 è caratterizzato dai geni che regolano il metabolismo ossidativo dei mitocondri, il processo di ubiquitinizzazione e la senescenza cellulare.

Il TAC1 mostra la più elevata concentrazione di geni che governano la risposta infiammatoria Th2/IL13 e quella innata di tipo ILC2 (*group 2 innate lymphoid cells*). In questo *cluster* sono compresi i soggetti con la maggior percentuale di eosinofili nell'espettorato e di FeNO, sono pazienti con asma grave con frequenti riacutizzazioni, ostruzione bronchiale e corticodipendenza. Nel TAC2 sono presenti i soggetti con il più elevato livello di neutrofilia nell'espettorato, proteina C reattiva (PCR) ed eczema. L'espettorato dei soggetti nel TAC3 è solitamente paucigranulocitario o con uno scarso numero di eosinofili, la funzione respiratoria è normale.

La periostina ed il FeNO non sono statisticamente differenti tra i tre TACs.

Il pattern eosinofilo è presente sia nelle forme lievi (TAC3) che in quelle gravi (TAC1) ma è verosimilmente sostenuto da meccanismi diversi. Nei due studi sono presenti elementi di criticità conseguenti alla selezione a priori delle liste geniche utilizzate per l'analisi GSVa ed al fatto che queste non differenziano efficacemente la risposta immunitaria innata acquisita. Inoltre i risultati non sono stratificati tra fumatori e non fumatori.

Quali sono le informazioni più importanti che possiamo ottenere dagli studi che utilizzano metodologie trascrittomiche?

I marcatori trascrittomici identificati nei lavori analizzati sono sostanzialmente riconducibili a due principali pattern: asma ad elevata espressione Th2 (50-70%) e a bassa espressione Th2 (non Th2). Rispetto al primo lavoro di Woodruff et al. (26) è emerso che i *cluster* fenotipici in cui prevale la flogosi eosinofila sono sostenuti da almeno due diversi meccanismi: il primo riconducibile all'immunità Th2 acquisita che ha come citochine effettrici la IL4-13 e la IL5 prodotte dai linfociti Th2; il secondo dovuto all'attivazione dell'immunità innata e dei linfociti ILC2 (*group 2 innate lymphoid cells*) che producono in prevalenza IL5 ed in minor misura IL4 e 13 che sono regolati dalla IL33 e TSLP di derivazione epiteliale (31-33). Il pattern eosinofilo sostenuto dai linfociti ILC2 si associa ad un'aumentata produzione di IL5 che è in questo caso in gran parte corticoresistente, come dimostrato dalla individuazione di *cluster* di pazienti con asma grave in cui permane una elevata eosinofilia ed evalori di FeNO, malgrado l'assunzione di significative dosi di steroidi orali (corticoresistenza) (31, 34). Recentemente Smith et al. (35) hanno descritto un aumento dei linfociti ILC2 nell'asma grave corticodipendente.

Anche l'analisi bayesiana del network infiammatorio dell'asma grave condotta da Hinks et al. dimostra che la IL5 è aumentata nei soggetti con flogosi eosinofila ma non correla con l'IL13 che invece è associata alle caratteristiche dell'asma allergica.

Ovviamente la risposta infiammatoria innata di tipo Th2 e quella Th2 acquisita possono essere diversamente ma contemporaneamente presenti nello stesso soggetto, ma la relativa prevalenza della risposta ILC2 può condizionare una tendenza alla corticoresistenza e viceversa e quindi può rappresentare uno dei fattori determinanti la gravità dell'asma.

Nella risposta immunitaria innata giocano un ruolo importante anche i mastociti come dimostrato dalla decodificazione trascrittomica di diversi lavori (28,29).

I *cluster* trascrittomici non Th2 sono più eterogenei ed esprimono geni che governano la risposta: IL1, IL-1b (IL1B), TNFa, NFkB, INFg, delle chemochine (CXCR2), dei DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) e dei geni implicati nell'espressione del sistema inflammasome e della flogosi neutrofila (27,28,30,31). Recentemente è stato ipotizzato che un aumento della produzione di INFγ ed una riduzione di SLP (*secretory leukocyte protease inhibitor*) possono favorire lo sviluppo di asma non Th2 di tipo neutrofilo (36).

Per ulteriori approfondimenti si rimanda allo specifico capitolo su asma grave e ACOS.

È pertanto ipotizzabile una correlazione tra i due pattern molecolari fondamentali Th2 e non Th2 ed i principali fenotipi clinici individuati con l'analisi dei gruppi precedentemente descritti che è sintetizzata nella Tabella 2 (1, 2). L'integrazione dei dati ottenibili mediante l'analisi dei *cluster* clinico-biochimici-infiammatori-genomici e dei relativi biomarcatori hanno consentito di effettuare un notevole progresso nell'individuazione dei diversi endotipi dell'asma.

Una definitiva conferma relativamente alla loro validità clinica è quella di poter dimostrare che farmaci che agiscono su bersagli specifici *targeted therapy* sono efficaci solo in particolari

endotipi, dimostrando così la presenza di una specifica alterazione patologica o meccanismo etiopatogenetico in quel particolare gruppo di soggetti (terapie personalizzate).

ENDOTIPI

Gli endotipi sono definibili come “distinte entità patologiche caratterizzate da uno specifico processo fisiopatologico complesso” (37-39).

La scoperta che sottogruppi di soggetti asmatici possono trarre vantaggio da uno specifico trattamento, ad esempio dall'uso degli steroidi nell'asma eosinofila o di particolari farmaci biologici (anti citochine), si è rivelato uno strumento utile per confermare l'esistenza di meccanismi patogenetici specifici operanti nei singoli endotipi dell'asma (40).

La terapia dell'asma grave con farmaci biologici è trattata in uno specifico capitolo di questo documento (Capitolo 9).

In questo contesto ne accenneremo solo come conferma della validità dell'ipotesi endotipica. I farmaci biologici anti IL4/IL13 [Anrukizumab (IMA-683 - 026) e Lebrikizumab che bloccano il recettore per IL-13, Pitrakinra che blocca il recettore IL4R/IL13Ra1 e lega competitivamente IL4Ra, Tralokinumab (CAT 354) monoclonale IgG che neutralizza IL-13] hanno dimostrato, negli studi in acuto, di poter prevenire la risposta allergica immediata e ritardata, confermando così l'importanza del ruolo di queste due citochine nella patogenesi dell'infiammazione allergica nei soggetti atopici asmatici (39, 40). Al contrario, negli gli studi cronici effettuati in pazienti non controllati con medie dosi di ICS (moderata-grave) i suddetti monoclonali si sono dimostrati poco efficaci, rispetto al placebo, nel migliorare la funzione respiratoria e nel ridurre le riacutizzazioni (39, 40). Effettuando però delle analisi post hoc o pre specificate per sottogruppi è stato dimostrato che i farmaci biologici anti IL4/IL13 possono agire selettivamente nei pazienti in cui è presente una flogosi di tipo Th2. Infatti i soggetti in cui sono individuabili elevati livelli di marcatori Th2/IL13, quindi elevati livelli di periostina, eosinofilia ematica o nell'espettorato, elevati livelli di FeNO o di IL13 nell'espettorato o che presentano singoli polimorfismi per IL4, hanno una miglior risposta terapeutica in termini di aumento della funzione respiratoria e/o riduzione delle riacutizzazioni rispetto agli asmatici in cui mancano i marcatori di tipo Th2 (39,40).

Il primo studio prospettico contro placebo è stato effettuato con Dupilumab, anticorpo anti IL-4R α nei pazienti con asma grave non controllata e biomarkers Th2 (aumento degli eosinofili ≥ 300 cells/ μ L o nell'espettorato ≥ 3 %).

Il trattamento con Dupilumab ha consentito di ridurre la terapia stroidea nell'87% dei pazienti rispetto al placebo e si è osservato un miglioramento della spirometria concomitante ad una riduzione del FeNO, delle IgE e dell'eotassina (41).

È quindi ipotizzabile che i *cluster* clinici di asmatici identificabili come asma ad esordio precoce atopica (lieve-moderata) e asma grave atopica ad esordio precoce possano essere quelli in cui il meccanismo patogenetico sia sostenuto in modo sostanziale dalla IL4/IL13 e possano trovare maggior vantaggio, quelli più gravi, dall'impiego con queste anti citochine oltre che, ovviamente, dai monoclonali anti IgE, dimostrando così in modo definitivo l'esistenza di un possibile specifico endotipo. In modo analogo il sottogruppo di pazienti asmatici che ha dimostrato di rispondere meglio alla terapia con anti IL5, Mepolizumab, Reslizumab e Benralizumab (40-43), è quello caratterizzato da un'elevata eosinofilia (ematica o nell'espettorato), elevati livelli di FeNO, poliposi nasale e possibile ASA sensibilità (40,41).

In questi soggetti, ma non nella popolazione generale di asmatici, i farmaci biologici anti IL5 hanno dimostrato di ridurre le riacutizzazioni, le visite in pronto soccorso e i ricoveri (42).

Recentemente Bleecker et al. (43) hanno dimostrato che il Reslizumab riduce, nei pazienti con asma grave ed un livello di eosinofili ≥ 300 cells/ μ L circolanti, la frequenza delle riacutizzazioni e migliora i sintomi e la funzione respiratoria. Mepolizumab e Reslizumab non sono però efficaci nel prevenire la risposta allergica immediata e ritardata. La frequente dissociazione tra atopia e fenotipo molecolare Th2 è anche una delle caratteristiche cliniche dei soggetti

identificati nell'analisi dei *cluster* come affetti da “asma eosinofila ad esordio tardivo e poliposi nasale”, come abbiamo precedentemente discusso, per la contemporanea attivazione di diversi meccanismi responsabili dell'aumento di IL5, come l'attivazione di linfociti ILC2, scarsamente reponsivi alla terapia steroidea (35) o la presenza di superantigeni batterici e micotici che possono stimolare in modo aspecifico i linfociti Th2. In questo endotipo possono giocare un ruolo positivo anche gli anti IL4/13 per l'effetto sinergico che hanno tra loro IL3 e 5 nel determinare l'attivazione della flogosi Th2 (39-41). Gli anti IL5 potrebbero avere un ruolo terapeutico anche nei pazienti con asma molto grave con flogosi mista neutrofila-eosinofila in cui il network immunologico in gioco è molto complesso e coinvolge oltre alle citochine Th2 i linfociti Th1 e Th17 (1-3).

L'efficacia della *targeted therapy* (anti IL5 e anti IL4/13) conferma perciò ulteriormente l'esistenza di un fenotipo infiammatorio Th2 i cui casi più gravi sono caratterizzati da corticoresistenza conseguente all'attivazione di una risposta Th2 non classica e/o alla presenza di difetto della trasduzione del messaggio soppressivo degli steroidi (deficit recettoriale dei cortisonici, stress ossidativo) ed al coinvolgimento di numerose cellule dell'immunità innata (ILC2, NKT, mastociti, eosinofili, cellule epiteliali, fenotipo secretorio delle fibrocellule muscolari lisce).

Sono necessari ulteriori studi per individuare il gruppo di pazienti in cui esiste una indicazione specifica per l'impiego degli anti IL5 o di anti IL4/13.

Per quanto riguarda i possibili endotipi non Th2 non disponiamo ancora di una chiara definizione dei meccanismi etiopatogenetici prevalenti e di possibili terapie mirate, per cui la stessa definizione dei relativi endotipi, dimostrati dall'efficacia della risposta ad una *targeted therapy*, è attualmente incompleta (40-42).

CONCLUSIONE

In conclusione le evidenze presentate dimostrano che l'asma è una malattia eterogenea ed il riconoscimento dei suoi specifici endotipi diventa sempre più importante per poter effettuare un approccio farmacologico differenziato e personalizzato (*precision medicine*), sia nel caso in cui si utilizzi la terapia farmacologica tradizionale che i nuovi farmaci biologici.

In futuro i progressi delle scienze “omiche” così come di nuovi biomarcatori, vedi ad esempio l'utilizzo della proteomica, della metabolomica e del naso artificiale, consentiranno di individuare in modo sempre più efficace i diversi fenotipi e di pianificare in modo più preciso prognosi e terapia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Wenzel SE. *Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches*. Nat Med 2012; 18: 716-725.
- (2) Chung KF, Adcock I. *Clinical phenotypes of asthma should link up with disease mechanisms*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015; 15: 56-62.
- (3) Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. *Evolving concepts of asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 660-668.
- (4) Ray A, Oriss TB, Wenzel SE. *Emerging molecular phenotypes of asthma*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015; 308: 130-140.
- (5) *Global strategy for asthma management and prevention (2016 update)*. www.ginasthma.org.
- (6) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL. *International ERS/ ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J 2014; 43: 343-373.
- (7) Panettieri RA. *Neutrophilic and pauci-immune phenotypes in severe asthma*. Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 569-579.

- (8) Aleman F, Lim HF, Nair P. *Eosinophilic endotype of asthma*. *Immunol Allergy Clin N Am* 2016; 36: 559-568.
- (9) Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. *Cluster analysis and clinical asthma phenotypes*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-224.
- (10) 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.
- (11) Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. *Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis*. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1557-1563.
- (12) Wu W, Bleecker E, Moore WC, et al. *Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data*. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133: 1280-1288.
- (13) Lefaudeux D, De Meulder B, Loza, M, et al. *U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics*. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1797-1807.
- (14) Hinks TS, Brown T, Lau LC, et al. *Multidimensional endotyping in patients with severe asthma reveals inflammatory heterogeneity in matrix metalloproteinases and chitinase 3-like protein 1*. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 61-75.
- (15) Choi S, Hoffman E, Wenzel SE, et al. *Quantitative computed tomographic imaging-based clustering differentiates asthmatic subgroups with distinctive clinical phenotypes*. *J Allergy Clin Immunol* 2017; doi: 10.1016/j.jaci.2016.11.053. [Epub ahead of print].
- (16) Schleich FN, Manise M, Sele J, et al. *Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs. neutrophilic inflammation*. *BMC Pulmon Med* 2013; 13: 11.
- (17) Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, et al. *Three phenotypes of adult-onset asthma*. *Allergy* 2013; 68: 674-680.
- (18) Peters MC, McGrath KW, Howkins G, et al.. *Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction and asthma severity: a across sectional analysis of two cohorts*. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 574-584.
- (19) Kim HY, Lee HJ, Chang IE, et al. *IL-17 producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity*. *Nat Med* 2014; 20: 54-61.
- (20) Boudier A, Curjuric I, Basagan X, et al. *Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts*. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188: 550-560.
- (21) Loza M, Djukanovic R, Chung FK, et al. *Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study*. *Respir Res* 2016; 17: 165.
- (22) Newby C, Heaney L, Menzies-Gow A, et al. *Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability*. *PLoS ONE* 2014; 9: doi: 10.1371/journal.pone.0102987.
- (23) Kuhlen JL, Wahlquist AE, Nietert P, et al. *Identification of asthma phenotypes in a tertiary care medical center*. *Am J Med Sci* 2014; 348: 480-485.
- (24) Bourdin A, Molinari M, Vachier I, et al. *Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes*. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1043-1050.
- (25) Prospero M, Sahiner S, Belgrave D, et al. *Challenges in identifying asthma subgroups using unsupervised statistical learning techniques*. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1303-12.
- (26) Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. *T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-395.
- (27) Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, et al. *Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 388-394.
- (28) Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, et al. *Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 153-160.

- (29) Modena BD, Tedrow JR, Milosevic J, et al. *Gene expression in relation to exhaled nitric oxide identifies novel asthma phenotypes with unique biomolecular pathways.* Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 1363-1372.
- (30) Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, et al. *A transcriptome-driven analysis of epithelial brushings and bronchial biopsies to define asthma phenotypes in U-BIOPRED.* Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 443-455.
- (31) Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, et al. *T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED.* Eur Respir J 2017;49 doi: 10.1183/13993003.02135-2016. Print 2017 Feb.
- (32) Lloyd CM, Saglani S. *Epithelial cytokines and pulmonary allergic inflammation.* Curr Opin Immunol 2015; 34: 52-58.
- (33) van Rijt L, von Richthofen H, van Ree R. *Type 2 innate lymphoid cells: at the cross-roads in allergic asthma.* Semin Immunopathol 2016; 38: 483-496.
- (34) Vercelli D, Gozdz J, von Mutius E. *Innate lymphoid cells in asthma: when innate immunity comes in a Th2 flavor.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014; 14: 29-34.
- (35) Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. *Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia.* J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 75-86.
- (36) Raundhal M, Morse C, Khare A, et al. *High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans.* J Clin Invest 2015; 125: 3037-3050.
- (37) Lötvall 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.
- (38) Skloot GA. *Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment.* Curr Opin Pulm Med 2016; 22: 3-9.
- (39) Chung KF. *Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies.* Intern Med 2016; 279: 192-204.
- (40) Fajt ML, Wenzel SE. *Development of new therapies for severe asthma.* Allergy Asthma Immunol Res 2017; 9: 3-14.
- (41) Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. *Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial.* Lancet 2016; 388: 31-44.
- (42) Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. *Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma.* N Engl J Med 2015; 373: 877-883.
- (43) Bleecker ER, FitzGerald JM, Chane P, et al. *Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial.* Lancet 2016; 388: 2115-2127.

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'infiammazione 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) Lötvall 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.

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 neutrofili 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 comorbilità 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 (frequentemente 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-morbilità

L'asma grave o difficile da trattare è spesso associata a diverse condizioni di comorbilità (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 $FEV_1 > 15\%$ 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, Szefer 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.

I biomarker nell'asma grave

Biomarkers in severe asthma

Mark Gjomarkaj

Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM) - Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

Corrispondenza: Mark Gjomarkaj email: gjomarkaj@ibim.cnr.it

Riassunto: La patogenesi dell'asma bronchiale è molto complessa e la terapia si basa sull'utilizzo di beta-2 stimolanti, di steroidi inalatori e, in minor misura, di anti-colinergici. Il classico approccio alla diagnosi ed alla terapia dell'asma bronchiale è il seguente: 1) comparsa dei sintomi; 2) formulazione della diagnosi; 3) prescrizione della terapia. Esso non tiene conto di tutto ciò che avviene prima della comparsa dei sintomi e di tutto ciò che, una volta formulata la diagnosi e prescritta la terapia, può generare lo sviluppo di una esacerbazione di malattia. Il primo utilizzo dei biomarcatori è da considerare proprio a questo proposito: 1) identificare la fase preclinica della malattia in modo da potere intervenire prima della comparsa dei sintomi; 2) identificare e prevenire lo sviluppo di una riacutizzazione. Inoltre, i biomarcatori permettono di identificare specifici endotipi nel contesto di pazienti aventi simili fenotipi clinici e funzionali ed il loro utilizzo può permettere di personalizzare la terapia. Questo risulta di estrema importanza in pazienti con asma severo che sono refrattari o poco responsivi alle comuni terapie. Nonostante i biomarcatori sono stati ampiamente studiati, il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora molto ridotto. Esistono dati molto incoraggianti circa la loro utilità nel management dell'asma bronchiale ed è probabile che nel prossimo futuro essi saranno più diffusamente impiegati. Il futuro della terapia dell'asma bronchiale sarà certamente quello di tipizzare fenotipicamente ed endotipicamente il paziente mediante l'utilizzo di biomarcatori e di personalizzare la terapia.

Parole chiave: Biomarcatori, asma grave, fenotipi, terapia personalizzata

Summary: The pathogenesis of severe asthma is a complex event and its therapy is based on the use of beta-2 agonists, inhaled steroids, and anti-cholinergic drugs. The classic approach to the diagnosis and therapy of bronchial asthma is the following: 1) presence of symptoms; 2) diagnosis; 3) prescription of the therapy. It does not take into account the events occurring before the appearance of the symptoms and of what may generate the development of exacerbations. The first important use of biomarkers should be aimed to: 1) identify the preclinical phase of the disease in order to take care of the patient before the appearance of symptoms; 2) identify and prevent the development of exacerbations. Moreover, biomarkers allow the identification of specific endotypes among patients with similar clinical and functional phenotypes and their use may lead to the personalization of the therapy. This is extremely important in patients with severe asthma who weakly respond to conventional therapies. Although biomarkers have been widely studied and although encouraging data are available, their use in the management of asthmatic patients is still not common. It is conceivable that in the next future biomarkers will be routinely used in the management of bronchial asthma in order to identify specific phenotypes and endotypes and, in turn, to personalize the therapy of this disease.

Key words: Biomarkers, severe asthma, phenotypes, personalized therapy

CENNI SULLA PATOGENESI DELL'ASMA BRONCHIALE

L'asma bronchiale, malattia infiammatoria cronica dell'albero bronchiale, è una patologia eterogenea comprendendo nel suo contesto vari sottotipi: asma di genesi allergica, asma da reflusso, asma da sforzo, ecc. Questa eterogeneità è dovuta alla complessa patogenesi di questa malattia che prende a sua volta origine da un danno a carico dell'epitelio bronchiale e che si conclude con la contrazione della muscolatura liscia bronchiale e quindi con il broncospasmo, evento questo che è percepito dal paziente asmatico. I processi biologici che legano l'evento iniziale (danno epiteliale) e l'evento finale (contrazione della muscolatura liscia bronchiale) sono assai complessi, molteplici e tutt'oggi non completamente conosciuti. È proprio con rife-

rimento a questi processi patogenetici che la terapia dell'asma si basa, in primis, sull'utilizzo di farmaci b_2 -stimolanti, che come è noto agiscono su uno degli eventi finali del processo patogenetico, cioè sul rilascio del muscolo liscio bronchiale.

Un'altra categoria di farmaci è quella degli anticolinergici o antimuscarinici.

Pur essendo in atto non completamente inseriti negli schemi di trattamento dell'asma nelle più accreditate linee guida, agiscono anche essi generando una broncodilatazione, ma con un meccanismo completamente differente da quello dei b_2 -stimolanti.

Essi infatti inibiscono le attività non neuronali dell'acetilcolina, si legano più o meno selettivamente al recettore dell'acetilcolina M₃ sul muscolo liscio bronchiale inibendo quindi la broncocostrizione mediata dall'acetilcolina. Mentre questi due tipi di farmaci agiscono prevalentemente sulla contrazione del muscolo liscio bronchiale (in vero sono note anche delle attività proinfiammatorie mediate dall'acetilcolina e di conseguenza attività antinfiammatorie degli anticolinergici) (1), quindi sull'evento finale del complesso meccanismo patogenetico dell'asma, la più importante categoria dei farmaci utilizzati nella terapia di questa malattia è rappresentata dai corticosteroidi.

Essi agiscono inibendo pressoché tutti i processi infiammatori che vengono scatenati dal danno epiteliale e che poi portano alla contrazione della muscolatura liscia.

Se è ormai da decenni noto che l'infiammazione bronchiale nel paziente asmatico genera il broncospasmo, solo relativamente di recente sono stati dimostrati alcuni meccanismi che legano questi due processi. Ad esempio è stato recentemente dimostrato che la contrazione di actina e miosina nel contesto della fibrocellula muscolare liscia bronchiale può essere scatenata da alcuni fattori solubili come il *Tumor Necrosis Factor* (TNF), l'interleuchina 17 (IL-17) o l'interleuchina 13 (IL-13).

Queste citochine infatti interferiscono negativamente col normale processo omeostatico che regola la fisiologica broncocostrizione e broncodilatazione.

Esse, stimolando indirettamente la sintesi di *Rho-associated coiled-coil protein kinase*, bloccano la *myosin-light-chain phosphatase* che fisiologicamente downregola la *myosin-light-chain kinase* col risultato di indurre la fosforilazione di actina e miosina, inducendo quindi in ultimo la broncocostrizione (2).

Infine, i leucotrieni (LT), prodotti dal metabolismo dell'Acido Arachidonico (AA) mediante l'azione della 5-Lipoossigenasi (5-LO), giocano anche essi un ruolo importante nel determinare un broncospasmo. La 5-LO converte l'AA in LTA₄ che è poi convertito in LTC₄ attraverso la LTC₄ sintetasi. Dall'LTC₄ si generano poi due isoforme: LTD₄ ed LTE₄. LD₄ e LTC₄ sono quelli che fra tutti giocano il ruolo preminente nel determinare una broncocostrizione.

Essi si legano ai recettori per i cisteinil-leucotrieni (recettori per CisLT₁ e CisLT₂) ed è proprio da questi recettori, prevalentemente il CisLT₁, che è rappresentato il target dei farmaci anti-leucotrienici oggi utilizzati in terapia (3). È stato recentemente dimostrato che l'IL-13, prodotta dai linfociti *T helper 2* (Th₂) è in grado di stimolare la sintesi di LTD₄ e l'espressione del suo recettore (3), ma il principale effetto di questa citochina è quello di down-regolare la fase tardiva di risposta al *challenge* allergenico.

Un'altra citochina che gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'asma è la IL-5.

Essa, rilasciata prevalentemente dai linfociti Th₂, inibisce la differenziazione terminale dei precursori degli eosinofili in eosinofili ed inibisce l'attivazione, la migrazione e la sopravvivenza degli eosinofili stessi nel contesto del sito dell'infiammazione (4).

I BIOMARCATORI

I cenni ai meccanismi patogenetici sopra riportati sottolineano la non selettività degli approcci terapeutici oggi comunemente utilizzati nel trattamento dell'asma bronchiale.

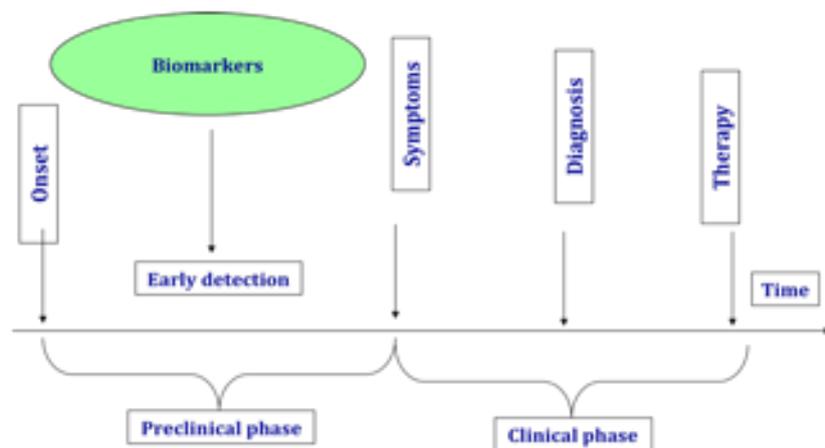
Le quattro categorie di farmaci (b_2 -agonisti, anticolinergici, corticosteroidi ed anti-leucotrienici) sopra menzionate agiscono in modo parallelo fra loro su pressoché tutti i detti meccanismi patogenetici. Il loro utilizzo ha rivoluzionato in positivo la terapia dell'asma e la loro utilità non è e non deve

essere messa in discussione. Il classico approccio alla diagnosi ed alla terapia dell'asma bronchiale è attualmente il seguente: 1) comparsa dei sintomi che porta il paziente dal medico; 2) formulazione della diagnosi (anamnesi, esame obiettivo ed indagini funzionali); 3) prescrizione della terapia.

A questo viene aggiunto, purtroppo non sempre, il *follow-up* del paziente.

Questo approccio non tiene conto di tutto ciò che avviene prima della comparsa dei sintomi e di tutto ciò che, una volta formulata la diagnosi e prescritta la terapia, può generare lo sviluppo di una esacerbazione di malattia. Il primo utilizzo dei bio-marcatore è da considerare proprio a questo proposito: 1) identificare la fase preclinica della malattia in modo da potere intervenire prima della comparsa dei sintomi; 2) identificare e prevenire lo sviluppo di una riacutizzazione (figura 1).

Fig. 1. Visione schematica dell'iter diagnostico e terapeutico di malattia: utilizzo dei biomarcatori.



I biomarcatori e le riacutizzazioni

Le riacutizzazioni sono particolarmente importanti nell'asma severo, cioè in quella categoria di pazienti che non sono o sono difficilmente controllati dalla usuale terapia praticata.

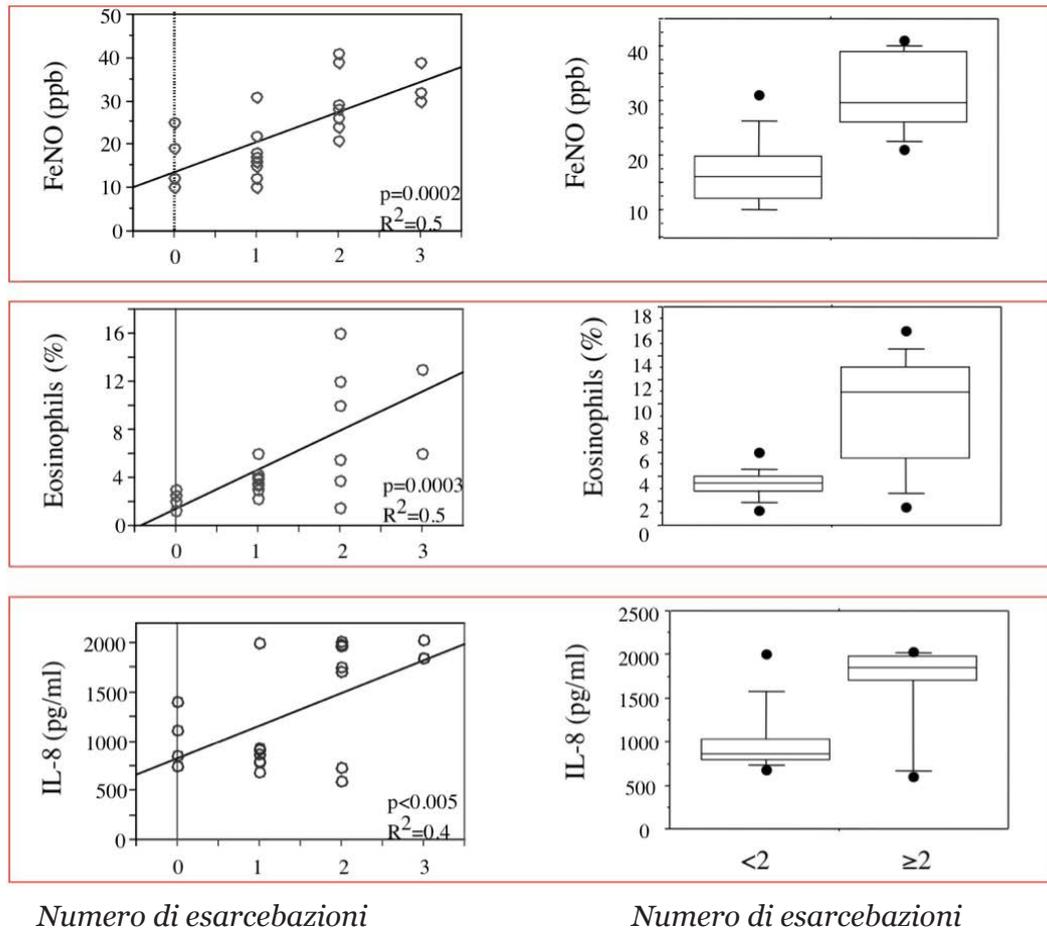
Studi condotti nel contesto di un *network* europeo (BIOAIR-ENFUMOSA) hanno dimostrato che già una settimana prima che si verifichi un episodio di riacutizzazione si riducono significativamente i valori del FEV₁ e si riducono significativamente i valori del picco di flusso espiratorio (*Peak expiratory Flow*, PEF) (5) a dimostrazione del fatto che, prima ancora della comparsa dei sintomi, alcuni parametri funzionali denunciano un cambiamento in peggio dei processi infiammatori che caratterizzano la patogenesi di malattia in quello specifico paziente. Questo è dimostrato, fra i tanti, da uno studio condotto dal nostro gruppo su una coorte di pazienti pediatrici con asma intermittente e moderato che sono stati seguiti per un anno e sottoposti a quattro visite programmate effettuate ogni quattro mesi (6).

Dette quattro visite prevedevano l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'esame spirometrico, ma la visita 1 (inizio dello studio) e la visita 3 (dopo otto mesi dall'arruolamento) prevedevano anche la valutazione di alcuni biomarcatori. In occasione di queste visite i pazienti si presentavano con una malattia sotto controllo, in accordo con le comuni linee guida, essi infatti non riferivano nulla di rilevante e soprattutto non venivano dimostrate differenze significative dei valori del FEV₁ fra controlli e asmatici intermittenti, controlli ed asmatici moderati, asmatici moderati ed asmatici intermittenti.

Alcuni di questi pazienti, nel corso dell'anno di osservazione, andavano incontro ad episodi di riacutizzazione. Alla fine dello studio è stata dimostrata una significativa correlazione fra il numero di riacutizzazioni ed i seguenti tre biomarcatori: la percentuale di eosinofili nell'e-

spettorato indotto; le concentrazioni di IL-8 nell'espettorato indotto; i valori di ossido nitrico esalato (*Fractional Exhaled Nitric Oxide*, FeNO). Inoltre, dividendo i pazienti in due gruppi, il primo includente coloro che non svilupparono o svilupparono una sola riacutizzazione nel corso dell'anno ed il secondo includente coloro che svilupparono due o più riacutizzazioni nel corso dell'anno, veniva evidenziata una significativa differenza fra i due gruppi dei tre biomarcatori sopra menzionati (figura 2) (6).

Fig. 2. FeNO, percentuale di eosinofili nell'espettorato indotto, concentrazioni di IL-8 nell'espettorato indotto in pazienti asmatici durante un anno di osservazione. Correlazione fra i biomarcatori ed il numero di riacutizzazioni (grafici di sinistra); confronto dei biomarcatori fra pazienti con nessuna o una sola riacutizzazione con pazienti con due o più riacutizzazioni (grafici di destra).



È importante sottolineare che la valutazione dei tre biomarcatori era stata fatta nel corso delle visite programmate quando i pazienti presentavano tutti, apparentemente, una malattia controllata.

Questo a dimostrazione del fatto che nei periodi che precedono una riacutizzazione, prima ancora della variazione del FEV₁ e del PEF, si modificano dei parametri infiammatori che possono essere dimostrati solo mediante l'utilizzo dei biomarcatori.

Questo potrebbe portare ad un cambiamento della terapia evitando potenzialmente il verificarsi della riacutizzazione.

I biomarcatori e la terapia personalizzata

È ormai ampiamente accettato il concetto che alcune differenze nelle manifestazioni cliniche della stessa malattia, differenze nella risposta allo stesso trattamento ed infine il decorso della malattia stessa sono da mettere in relazione a differenze nella genetica, nei meccanismi biologici e fisiopatologici fra i vari pazienti. Queste variabili contribuiscono ad identificare delle sottoclassi di fenotipi definite endotipi (7). Nell'asma è quindi possibile identificare dei fenoti-

pi, intesi come “specifiche caratteristiche di un paziente”, che possono comprendere parametri funzionali (fenotipi funzionali spirometricamente identificati) e parametri clinico/antropometrici (obesità, fumo, atopia ecc).

A monte del determinismo di un fenotipo c'è quello che viene chiamato endotipo che comprende “l'insieme dei meccanismi patogenetici che determinano un fenotipo” (8).

L'endotipo risulta a sua volta determinato dalla interazione fra genetica ed ambiente.

Un endotipo ben definito dovrebbe legare i meccanismi patogenetici più rappresentati in quello specifico paziente con i fenotipi clinici e funzionali. Sono proprio i biomarcatori che ci permettono di identificare questo legame e quindi di identificare specifici endotipi nel contesto di pazienti aventi simili fenotipi clinici e funzionali (8).

Il biomarcatore può essere definito, in accordo con *Oxford Dictionaries*, come un *parametro misurabile presente in un organismo ed indicativo di un fenomeno come una malattia o una infezione. È un parametro (molecola o caratteristica) naturale attraverso il quale è possibile identificare un processo fisiologico o patologico*. Nella comune pratica clinica è anche necessario che un biomarcatore sia accessibile con procedure non o poco invasive e deve avere un basso costo.

L'utilizzo appropriato dei biomarcatori può permettere di personalizzare la terapia in uno specifico paziente. Questo risulta di estrema importanza quando è riferito a pazienti con asma severo che sono refrattari o poco responsivi alle comuni terapie e che devono essere sottoposti a terapie biologiche di costo elevato. Potere essere in grado di identificare fenotipi di pazienti (mediante biomarcatori che, identificando specifici endotipi, identificano quel o quei *pattern* infiammatori più rappresentati in quello specifico paziente) che con alta probabilità risponderanno meglio ad una terapia biologica rappresenterebbe un importante passo avanti nel trattamento dell'asma severo.

Leucotrieni

Un primo esempio di terapia personalizzata, in questo caso non nell'asma severo, è quello riferito all'utilizzo degli antileucotrieni. Nella pratica clinica si identificano pazienti che meglio di altri rispondono agli antileucotrieni e talvolta si identificano pazienti che non rispondono.

A questi ultimi, empiricamente, questi farmaci non vengono somministrati mentre essi vengono somministrati con successo a pazienti *responders*. Questa strategia terapeutica *ex juvantibus* è un tipico esempio della identificazione di un endotipo nel quale, con riferimento al metabolismo dell'AA sopra accennato, fra i molteplici meccanismi patogenetici che generano il broncospasmo quello dei LT è fortemente rappresentato. Vari lavori dimostrano la possibilità di identificare la presenza di questo biomarcatore nelle urine (9), nel condensato dell'esalato bronchiale (*Exhaled Breath Condensate*, EBC) (9) e/o nell'espettorato indotto (10) di pazienti asmatici e questo permetterebbe la identificazione dei pazienti *responders* rispetto ai *non responders*. Visto il basso costo degli antileucotrieni e la pressoché assenza di effetti collaterali si preferisce in questo caso effettuare una “fenotipizzazione *ex juvantibus*”.

FeNO ed eosinofili

Il FeNO è ormai ampiamente dimostrato essere un biomarcatore di facile utilizzo essendo valutabile con metodiche non invasive e di basso costo. Esso correla con la conta degli eosinofili e con le concentrazioni di proteina cationica eosinofila nell'espettorato indotto. Per questi motivi, ormai da molti anni, è assunto come un affidabile biomarcatore di infiammazione eosinofila (11). Esso può essere utilizzato, insieme ad altri biomarcatori inclusa la conta degli eosinofili nell'espettorato indotto, come biomarcatore che segnala il non completo controllo dell'infiammazione in pazienti asmatici solo apparentemente controllati (6). Inoltre, è stato dimostrato che le misurazioni di FeNO hanno permesso di modificare la terapia in pazienti asmatici evitando l'insorgenza di riacutizzazioni. Questo è stato possibile non solo assumendo un valore assoluto di FeNO come *cut-off* (con valori compresi fra 12 e 30 ppb in differenti lavori), ma soprattutto valutando i valori di FeNO longitudinalmente nello stesso paziente (12). La

attendibilità del FeNO e la sua utilità come marcatore di infiammazione eosinofila è ancora più supportata dal fatto che la diretta conta degli eosinofili nell'espettorato indotto, pur risultando significativamente elevata nel corso delle riacutizzazioni, può permanere elevata fino a quattro settimane dalla esacerbazione anche durante trattamento con steroidi sistemici (13).

IL-5

L'IL-5 è fortemente coinvolta nello stimolare la differenziazione degli eosinofili e nel favorire il loro reclutamento nel sito dell'infiammazione (14).

È stato dimostrato alcuni anni fa dal nostro gruppo che pazienti affetti da asma intermittente, moderato e severo, ma anche gruppi di pazienti affetti da rinite allergica e dermatite atopica, mostravano una spiccata eterogeneità nel contesto dello stesso gruppo in termini di concentrazioni di IL-5 nel condensato dell'esalato bronchiale. Inoltre, era dimostrata, nel contesto dei pazienti asmatici, una correlazione fra dette concentrazioni di IL-5 e durata della malattia (15) a supporto della presenza di una importante variabilità di soggetti, caratterizzati con lo stesso biomarcatore, nel contesto del medesimo gruppo e con importanti ripercussioni sulla funzione respiratoria.

In accordo con queste osservazioni, è stato recentemente dimostrato in *trial* clinici randomizzati, che fra i pazienti sottoposti a terapia biologica con anticorpi anti-IL-5, la migliore risposta viene evidenziata in coloro che mostrano una spiccata eosinofilia (16).

È possibile quindi ipotizzare l'utilizzo delle stesse concentrazioni di IL-5 nell'espettorato indotto e/o nel condensato dell'esalato bronchiale, oltre che l'eosinofilia bronchiale e periferica, come biomarcatori per la selezione di pazienti che, meglio di altri, risponderanno alla terapia con anticorpi anti-IL-5.

IL-13 e periostina

L'IL-13 è prodotta dai linfociti Th2 ed è ormai diffusamente considerata un marker dell'immunità di tipo 2 (3, 17). È stato dimostrato che l'IL-13 è in grado di amplificare la iperreattività bronchiale (17) dimostrando quindi un suo importante ruolo nella patogenesi dell'asma in generale e nell'asma allergico in particolare. Basandosi sul concetto di endotipo e fenotipo sopra descritto, Woodruff et al. descrissero alcuni anni fa la possibilità di stratificare i pazienti asmatici in due sottogruppi: Th2-*high* e Th2-*low* in base all'espressione di IL-13 ed IL-5 (18). Sulla base di ciò, successivamente, vennero utilizzati i livelli di periostina sierica come biomarcatore utile ad identificare i pazienti asmatici Th2-*high* (19). La periostina infatti è una proteina della matrice extracellulare appartenente al gruppo delle fascicine, ma si trova anche all'interno della cellula agendo come attivatore della cellula stessa mediante legame al suo recettore presente sulla superficie cellulare. La periostina è ormai dimostrato essere una molecola *downstream* della IL-13 ed essa gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'asma allergico (17). Per questi motivi la periostina rappresenta un importante biomarcatore che può essere utilizzato per selezionare pazienti con asma severo che verosimilmente risponderanno meglio di altri alla terapia biologica con anticorpi anti-IL-13. È stato infatti dimostrato che pazienti con livelli sierici di periostina superiori a 50 ng/mL sottoposti a terapia con anti-IL-13 per 12 settimane, mostrano valori di FEV₁ significativamente superiori ai pazienti sottoposti allo stesso trattamento, ma con livelli di periostina sierica inferiori a 50 ng/mL. Analoghe differenze significative sono dimostrate in termini di frequenza di riacutizzazioni (20) dimostrando quindi la potenziale utilità di questo biomarcatore nel selezionare i pazienti da sottoporre a terapia biologica con anticorpi anti-IL-13.

Fra i biomarcatori da utilizzare a questo scopo, si è dimostrata estremamente efficace la stessa IL-13.

È stato infatti dimostrato che in pazienti sottoposti a terapia con anticorpi anti-IL-13, in un periodo di osservazione di 24 settimane, coloro con concentrazioni di IL-13 nell'espettorato indotto superiori a 10 pg/mL mostravano significative differenze rispetto ai pazienti con con-

centrazioni di IL-13 inferiori a 10 pg/mL in termini di qualità della vita (ACQ-6 score) ed in termini di FEV₁ (21).

MicroRNA I microRNA (miRNAs) sono RNA formati approssimativamente da 22 nucleotidi che regolano l'espressione genica post-trascrizionale legandosi all'RNA target con conseguente degradazione dello stesso o inibizione della traduzione (22). Essi rappresentano quindi un ulteriore livello di controllo della regolazione della espressione genica.

È dimostrato che i miRNAs sono coinvolti nella patogenesi di varie patologie polmonari come il tumore polmonare, la broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'asma (23).

Essi sono già utilizzati come biomarcatori nella caratterizzazione di alcune forme di tumore polmonare (23). Sebbene non ancora studiati nel dettaglio nell'asma bronchiale, alcuni studi dimostrano che essi sono espressi in cellule epiteliali bronchiali e che in soggetti asmatici non sottoposti a terapia steroidea 94 miRNAs sono espressi in modo differente rispetto a soggetti controllo. Inoltre, l'espressione di 91 di questi 94 miRNAs è influenzata dall'incubazione con IL-13 (22).

Alla luce di queste considerazioni, è verosimile ipotizzare che nel prossimo futuro i miRNAs potranno essere utilizzati come biomarcatori nella caratterizzazione di pazienti con asma severo.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nonostante nel corso degli ultimi decenni i biomarcatori siano stati ampiamente studiati in relazione alla diagnosi, alla risposta alla terapia ed alla previsione delle riacutizzazioni dell'asma bronchiale, il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora molto ridotto.

La letteratura fornisce dati molto incoraggianti circa la loro utilità nel *management* di questa complessa patologia ed è probabile che nel prossimo futuro essi saranno più diffusamente impiegati nei pazienti con asma bronchiale, specie se severo.

Il futuro della terapia dell'asma bronchiale sarà certamente quello di tipizzare fenotipicamente ed endotipicamente il paziente mediante l'utilizzo di biomarcatori e di personalizzare la terapia. Questa strategia permetterà un miglior successo nel trattamento dei pazienti con asma severo e, verosimilmente, ridurrà significativamente i costi.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Profita M, Albano GD, Riccobono L, et al. *Increased levels of Th17 cells are associated with non-neuronal acetylcholine in COPD patients*. Immunobiology 2014; 219: 392-401.
- (2) Erle DJ, Sheppard D. *The cell biology of asthma*. J Cell Biol 2014; 205: 621-631.
- (3) Pyasi K, Tufvesson E. *Evaluating the role of leukotriene-modifying drugs in asthma management: Are their benefits 'losing in translation'?* Pulm Pharmacol & Therapeutics 2016; 41: 52-59.
- (4) Furuta GT, Atkins FD, Lee NA, et al. *Changing roles of eosinophils in health and disease*. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 113: 3-8.
- (5) Kupczyk M, Haque S, Sterk PJ, et al. *Detection of exacerbations in asthma based on electronic diary data: results from the 1-year prospective BIOAIR study*. Thorax 2013; 68: 611-618.
- (6) Gagliardo R, La Grutta S, Chanez P, et al. *Non-invasive markers of airway inflammation and remodeling in childhood asthma*. Pediatr Allergy Immunol 2009;20: 780-790.
- (7) Collins FS, Varmus H. *A new initiative on precision medicine*. N Engl J Med 2015; 372: 793-795.
- (8) Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, et al. *Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis – PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1347-1358.
- (9) Syslová K, Böhmová A, Demirbağ E, et al. *Immunomagnetic molecular probe with UHPLC-MS/MS: a promising way for reliable bronchial asthma diagnostics based on quantification of cysteinyl leukotrienes*. J Pharm Biomed Anal 2013; 81- 82: 108-117.

- (10) Montuschi P, Santini G, Valente S, et al. *Liquid chromatography-mass spectrometry measurement of leukotrienes in asthma and other respiratory diseases*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2014; 964: 12-25.
- (11) de Graaf-int VC, Garrelds IM, Koenders S, et al.. *Relationship between nasal hyperreactivity, mediators and eosinophils in patients with perennial allergic rhinitis and controls*. Clin Exp Allergy 1996; 26: 903-908.
- (12) Petsky HL, Kew KM, Chang AB. *Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2016;11: 507-516.
- (13) Bjerregaard A, Laing IA, Backer V, et al. *Clinical characteristics of eosinophilic asthma exacerbations*. Respirology 2017; 22: 295-300.
- (14) Mukherjee M, Sehmi R, Nair P. *Anti-IL-5 therapy for asthma and beyond*. World Allergy Organ J 2014; 7: 32-45.
- (15) Profita M, La Grutta S, Carpagnano E, et al. *Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children*. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1068-1074.
- (16) Cabon Y, Molinari N, Marin G, et al. *Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials*. Clin Exp Allergy 2017; 47: 129-138.
- (17) Izuhara K, Ohta S, Ono J. *Using periostin as a biomarker in the treatment of asthma*. Allergy Asthma Immunol Res 2016; 8: 491-498.
- (18) Woodruff PG, Modrek B, Choy DE, et al. *T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotype of asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 388-395.
- (19) Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. *Lebrikizumab treatment in adults with asthma*. N Engl J Med 2011; 365: 1088-1098.
- (20) Hanania NA, Noonan M, Corren J, et al. *Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies*. Thorax 2015; 70: 748-756.
- (21) Piper E, Brightling C, Niven R, et al. *A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma*. Eur Respir J 2013; 41: 330-338.
- (22) Solberg OD, Ostrin EJ, Love MI, et al. *Airway epithelial miRNA expression is altered in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2012;186: 965-974.
- (23) Alipoor SD, Adcock IA, Garssen J, et al. *The roles of miRNAs as potential biomarkers in lung diseases*. Eur J Pharmacol 2016; 701: 395-404.

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Severe asthma and ACOS: similarities and differences

Adriano Vaghi¹, Andrea Rossi², Gennaro D'Amato³

¹ UOC Pneumologia, ASST Rhodense, Garbagnate Milanese (MI)

² Studi AIPO, Verona

³ "Climate change, biodiversity and Allergy" World Allergy Organization (WAO)

Riassunto: L'ACOS (*Asthma COPD Overlap Syndrome*) e l'asma grave sono due condizioni patologiche eterogenee, nelle quali convergono diversi fenotipi o endotipi di asma e BPCO, sotto un'unica definizione ombrello di tipo clinico-fisiopatologico. La definizione di asma grave è basata sulla persistenza di uno scarso controllo della malattia nei pazienti asmatici che assumono alte dosi di steroidi inalatori e per via sistemica, mentre l'ACOS viene generalmente definita come "condizione patologica ostruttiva bronchiale in cui si sovrappongono caratteristiche flogistiche, fisiopatologiche e cliniche dell'asma e della BPCO". Attualmente l'ACOS non può essere distinta dall'asma grave in base ad un sola prova spirometrica che evidenzia un danno ostruttivo non reversibile ($FEV_1/FVC < LLN$), poiché un pattern spirometrico ostruttivo può essere presente in entrambe le condizioni patologiche. Pertanto, una corretta diagnosi differenziale necessita di una contestualizzazione della spirometria nell'ambito della storia clinico-funzionale e della risposta alla terapia e del paziente, particolarmente agli steroidi. La presenza di enfisema, dimostrabile da una evidente compromissione della diffusione alveolo-capillare o alla TC del torace, porta ad una diagnosi di *overlap* asma-BPCO (ACOS), mentre al momento non sono disponibili per l'utilizzo clinico *marker* infiammatori che possano differenziare l'ACOS dall'asma grave. Per poter trarre conclusioni definitive sulle differenze e similitudini tra ACOS, asma e BPCO, sono necessari ulteriori studi prospettici che arruolino pazienti con ostruzione bronchiale, comunemente esclusi dagli studi relativi all'asma e alla BPCO. Questi pazienti infatti mostrano caratteristiche "non tipiche" ma, nella vita reale, sono una parte significativa dei soggetti broncostruiti.

Parole chiave: Asma, Asma grave, ACOS, BPCO, Fenotipo, Endotipo

Summary: Both ACOS (*Asthma COPD Overlap Syndrome*) and severe asthma are heterogeneous pathological conditions, in which numerous phenotypes or endotypes of asthma and COPD can be kept together, under a single clinico-pathophysiological umbrella definition. The definition of severe asthma is based on the persistence of poor disease control in asthmatic patients, who take high doses of inhaled and systemic steroids, while ACOS is generally termed as "bronchial obstructive pathological condition overlapping inflammatory, pathophysiological and clinical features typical of asthma and COPD". ACOS can't be actually differentiated from severe asthma by using a single spirometric test showing a non-reversible obstructive bronchial disease ($FEV_1/FVC < LLN$), because an obstructive spirometric pattern can be present in the two pathological conditions. Therefore, a correct differential diagnosis needs a contextualization of spirometry in consideration of the clinico-functional history and of the response to therapy, particularly to steroid. The presence of emphysema, which can be shown by impaired capillary alveolar diffusion or by chest TC, leads to an overlap diagnosis of asthma and COPD (ACOS), while currently no inflammatory markers, which may differentiate ACOS from severe asthma, are available for clinical use. In order to draw definitive conclusions about the differences and similarities among ACOS, asthma and COPD, further prospective studies, enrolling patients with bronchial obstruction, commonly excluded from asthma and COPD studies, are needed.

These patients, in fact, show "not-typical" characteristics but, in real life, they share a significant part of subjects with obstructive bronchial pathology.

Key words: Asthma, Severe asthma, ACOS, COPD, Phenotype; Endotype

INTRODUZIONE

Il confronto e la descrizione del rapporto tra asma grave e ACOS (*Asthma and COPD Overlap Syndrome*) costituiscono un argomento di grande attualità ed una sfida per la comunità pneumologica. Le criticità sono relative alla mancanza di una definizione condivisa di queste due malattie o meglio sindromi, in particolare per quanto riguarda l'ACOS.

Infatti sia l'ACOS che l'asma grave sono condizioni patologiche estremamente eterogenee in cui convergono, sotto un'unica definizione ombrello di tipo clinico-fisiopatologica, numerosi fenotipi o endotipi dell'asma e della BPCO (1-3). Al fine di effettuare un confronto che possa mettere in evidenza differenze e similarità tra ACOS e asma grave è necessario prima sintetizzare le attuali conoscenze su questa tematica in continua evoluzione.

ASMA GRAVE: ETIOPATOGENESI E FENOTIPIZZAZIONE

La definizione di asma grave è basata sulla permanenza di uno scarso controllo in pazienti asmatici che assumono elevate dosi di steroidi per via inalatoria e sistemica.

Questa descrizione operativa accomuna necessariamente numerosi fenotipi e meccanismi etiopatogenetici dell'asma grave (1). Un importante elemento distintivo che caratterizza l'asma è la presenza o meno di una flogosi di tipo Th2. Vengono pertanto individuati fenotipi di tipo Th2, in cui è presente un'aumentata produzione di citochine quali IL4, IL13, IL5 associate ad eosinofilia, e fenotipi non Th2. Studi effettuati in pazienti con asma da lieve a grave hanno dimostrato che circa il 50-70% dei soggetti presenta una flogosi di tipo Th2 (4, 5), mentre nei restanti soggetti la flogosi può essere definita in modo semplicistico di tipo non Th2 o tipo Th2 a basso grado di infiammazione. Per una più dettagliata descrizione dei diversi fenotipi dell'asma si rinvia al capitolo "*Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta*".

RISPOSTA IMMUNITARIA ACQUISITA TH2

La risposta immunitaria acquisita Th2 viene attivata nei soggetti geneticamente predisposti a seguito della presentazione del complesso MHC (*Major Histocompatibility Complex*)-peptidi da parte delle cellule APC (*Antigen Presenting Cell*) ai linfociti *naïve* (CD4+ o T_H); il complesso è riconosciuto dal TCR (*T-Cell Receptor*).

L'interazione promuove l'espressione di OX40 e del ligando CD40L da parte dei linfociti Th₀ che si connette al CD40 presente sulle APC che a loro volta producono citochine che nei linfociti *naïve* stimolano la sintesi di fattori di trascrizione GATA3 e quindi la maturazione dei Th₀ in linfociti Th2. I Th2 producono numerose citochine, quali IL3, IL4, IL5, IL10, IL13.

I linfociti Th2, in presenza di IL4 e IL13 e del legame CD40L-CD40 tra Th2 e linfocita B, stimolano lo *switching* isotipico e la produzione da parte dei linfociti B delle IgE specifiche.

Le IgE si fissano ai mastociti ed ai basofili e il legame tra IgE e allergene determina il rilascio di istamina, leucotrieni e PGD₂ (Prostaglandina D₂).

La flogosi Th2 si associa ad eosinofilia che è presente nel BAL, nella mucosa bronchiale, nell'espettorato e nel sangue periferico in quanto le citochine Th2, in particolare IL5, sono un potente promotore della produzione midollare e dell'attivazione e concentrazione polmonare degli eosinofili. Il fenotipo asmatico Th2 è quindi caratterizzato dalla presenza di atopia, elevati livelli di IgE, IgE specifiche ed eosinofilia (1, 6).

RISPOSTA IMMUNITARIA INNATA ILC2

Recentemente è stato dimostrato che l'infiammazione di tipo Th2 può essere sostenuta non solo da una risposta immunitaria acquisita (Th2), ma anche da parte di cellule infiammatorie appartenenti all'immunità innata, come le cellule linfoidi ILC (*Innate Lymphoid Cell*), i linfociti NK (*Natural Killer*) e NK invariati ed i progenitori degli eosinofili e dei basofili. Le

cellule ILC2 sono cellule linfoidi che non esprimono recettori per antigeni specifici come i TCR e possono essere attivate senza una preventiva sensibilizzazione da parte di antigeni estranei come gli allergeni (7, 8).

Le cellule linfoidi innate ILC1 producono prevalentemente interferone gamma (IFN γ) ed hanno come fattore di trascrizione T beta. Le cellule ILC2 producono IL5, IL9 e IL13 ed in minor misura IL4 e GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*); i fattori di trascrizione sono le GATA3. Le cellule ILC3 producono prevalentemente IL22 e IL17 e i fattori di trascrizione sono le ROR (*RAR-related Orphan Receptor*)- γ t.

La risposta delle cellule linfoidi IL1 e ILC3 svolge un ruolo protettivo nei confronti delle infezioni batteriche e micotiche (ILC3), mentre le ILC2 si contrappongono alle infezioni parassitarie e giocano un ruolo anche in condizioni patologiche come le malattie allergiche e l'obesità; in questo ultimo caso assieme alle ILC3, le cellule ILC1 hanno invece un ruolo patogenetico nelle malattie autoimmuni (8). I linfociti ILC2 stimolano l'infiltrazione tissutale da parte degli eosinofili, la iperproduzione di muco e l'iperreattività bronchiale, oltre che i fenomeni di rimodellamento/riparazione bronchiale e solo in modo marginale la produzione di IgE. I linfociti ILC2 sono molto meno numerosi dei linfociti Th2, ma producono una quantità di citochine circa 10-40 volte superiore (7,8). È noto che stimoli tra loro estremamente diversi come allergeni, proteasi, virus ed inquinanti possano innescare una risposta infiammatoria di tipo Th2. L'elemento in comune tra questi stimoli è rappresentato dal danno dell'epitelio bronchiale (6); le cellule epiteliali infatti non rappresentano una barriera passiva tra ambiente esterno ed interno, ma quando vengono in contatto con agenti di danno producono numerosi mediatori e citochine, in particolare le allarmine: IL1, IL33, IL25, TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*), *heat shock protein* e acido urico. IL33, IL25 e TSLP sono in grado di stimolare i linfociti ILC2; il TSLP dopo l'interazione con il proprio recettore aumenta l'espressione del fattore di trascrizione GATA3 attraverso la fosforilazione della STAT5 agendo in modo sinergico con IL25 e IL33 (8).

Numerosi mediatori e citochine potenziano la produzione di IL5 da parte dei linfociti ILC2, come le PGD2 che stimolano il recettore CRTH2 (*Chemokine Receptor homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes*), il leucotriene D, la IL13 ed in minor misura di IL4. Le cellule ILC2 non hanno solo un ruolo di difesa e amplificazione dell'infiammazione, ma anche di mantenimento dell'integrità della mucosa bronchiale; infatti, a seguito della produzione di IL33 da parte dell'epitelio danneggiato dai virus, le ILC2 producono l'anfiredulina che ha un effetto di rigenerazione e riparazione dell'epitelio.

RELAZIONE TRA RISPOSTA IMMUNITARIA TH2 ACQUISITA ED INNATA

L'attivazione della risposta infiammatoria Th2 innata nei soggetti geneticamente predisposti favorisce lo sviluppo della risposta immunitaria acquisita Th2 in quanto il TSLP che appartiene alla superfamiglia della IL7 stimola le cellule dendritiche a produrre il ligando OX40 che determina, in presenza di IL4 prodotta dai linfociti ILC2 e dai mastociti, la differenziazione del linfociti *naïve* CD4+ (Th0) in linfociti Th2 (6,8).

Recentemente Smith et al. (9) hanno confrontato la presenza di cellule ILC2 nei pazienti con asma lieve e asma grave cortico-dipendente. Gli Autori hanno riscontrato un aumento delle cellule ILC2 nel sangue e nell'espettorato dei pazienti con asma grave rispetto a quelli con asma lieve; le cellule ILC2 rappresentano la principale fonte delle citochine Th2.

I soggetti con asma grave che hanno una percentuale di eosinofili > 3% nell'espettorato presentano il maggior numero di cellule ILC2 nell'espettorato anche quando l'eosinofilia ematica è inferiore a 300/mL. Il lavoro dimostra che i linfociti ILC2 possono promuovere la persistenza dell'eosinofilia nei pazienti con asma grave malgrado la somministrazione di elevate dosi di steroidi orali.

Elevati livelli di TSLP e di IL33 sono stati riscontrati in pazienti cortico-dipendenti con asma grave, infatti la produzione di allarmine da parte dell'epitelio bronchiale è scarsamente responsiva

all'effetto soppressivo degli steroidi, così come la produzione di IL5 e IL13 da parte dei linfociti ILC2, in particolare quando sono stimolati in modo sinergico da TSLP e IL25 (7, 8).

Per risolvere i problemi connessi alla cortico-dipendenza sono in corso studi per valutare la possibilità di sopprimere elettivamente la produzione di allarmine con farmaci anti-TSLP e di IL5 e IL13 utilizzando bloccanti del fattore di trascrizione GATA3 o monoclonali anti IL5 e IL13 (2).

Un'aumentata produzione di IL5 può essere anche secondaria alla stimolazione diretta e aspecifica dei linfociti Th2 quindi non mediata dagli allergeni e dal TCR, ma da parte di superantigeni sia batterici, come le enterotossine dello stafilococco aureo, che micotici (aspergillo) che agiscono come potenti mitogeni (10). In questo caso è frequente anche il riscontro di un aumento delle IgE di tipo policlonale a seguito della stimolazione aspecifica dei B linfociti operata dai superantigeni. Colonizzazioni da parte dello stafilococco e dell'aspergillo sono frequenti nei soggetti con rinosinusite cronica, poliposi nasale e asma grave.

Un altro meccanismo che può provocare una eosinofilia non dipendente dalla produzione dei linfociti Th2 è conseguente alla stimolazione dei recettori delle proteasi PAR2 (*Protease Activated Receptor 2*) presenti sull'epitelio bronchiale (11).

Numerosi fonti di allergeni contengono significative quantità di proteasi come il dermatofagoide, l'alternaria e lo scarafaggio; le proteasi sono prodotte dai mastociti e dai neutrofili.

Il distacco di una porzione del recettore PAR2 provoca l'attivazione delle proteine G, la produzione di NFκB (*Nuclear factor-κB*) e la sintesi di IL6, IL8 ed in particolare di eotassina (CCL11, CCL24, CCL26) che è una chemochina che attiva e richiama gli eosinofili nelle vie aeree. Le proteasi possono anche attivare la produzione di allarmine (TSLP e IL33) e quindi le cellule ILC2.

MARCATORI DELL'ASMA EOSINOFILA

La novità dell'approccio metodologico trascrittomico (4,5) consiste nell'individuare il fenotipo molecolare Th2 non effettuando una misura diretta delle citochine Th2 nell'espettorato, dosaggio spesso difficile e variabile, ma dimostrando l'iperespressione di alcuni geni indotti dalla IL4/13 come la periostina (POSTN), il regolatore dei canali del cloro 1 (CLCA1) e l'inibitore della serpina (SERPINEB2). L'attivazione Th2/IL13 è associata alla flogosi eosinofila dimostrata da un aumento degli eosinofili nel sangue e nel BAL, da un aumento delle IgE e del FeNO e da un'elevata reattività bronchiale. L'approccio clinico che viene comunemente utilizzato per confermare la presenza di un asma Th2 non è quello trascrittomico, che in tal senso ne rappresenterebbe il *gold standard*, ma viene comunemente utilizzato come *gold standard* "surrogato" l'eosinofilia nell'espettorato (*imperfect gold standard*) che sicuramente è un marker più semplice da misurare, ma soggetto ad una maggior variabilità.

Nella pratica clinica anche la metodica dell'espettorato indotto è complessa e *time consuming*; pertanto si è cercato di definire dei valori dell'eosinofilia ematica di FeNO, periostina e IgE che possano predire in modo affidabile un asma eosinofilo definito dalla presenza nell'espettorato di una percentuale eosinofili maggiore del 2-3%. Non sono invece chiaramente stabiliti i valori di eosinofili nel BAL o nelle biopsie bronchiali utili a definire tale fenotipo (12).

Valori di eosinofili circolanti $> 400/\text{mm}^3$ o FeNO > 61 ppb o di periostina > 25 ng/mL hanno un elevato valore predittivo, anche da soli, nell'individuare un paziente con una eosinofilia definita come presenza $> 3\%$ di eosinofili nell'espettorato, e quindi confermare la presenza di un fenotipo eosinofilo. Il problema si pone quando ci si trova davanti a biomarker il cui valore è lievemente aumentato, ad esempio un valore di *cut-off* di FeNO ≥ 42 ppb ha un potere predittivo solo del 74% ed una accuratezza del 78% nel predire la presenza di eosinofili nell'espettorato $> 3\%$ (13). In questo caso l'accuratezza della diagnosi aumenta se vengono considerati più marcatori che sono tra loro concordanti associati ad un quadro clinico tipico (approccio bayesiano). Valori di FeNO intermedi (12-65 ppb) in presenza di valori di eosinofili circolanti analogamente intermedi (90-400/ mm^3), ma in un paziente con un quadro clinico tipico, ad

esempio asma grave ad insorgenza tardiva con rinosinusite e ASA intolleranti, definiscono con elevata probabilità un fenotipo eosinofilo anche in assenza di valori dei singoli marcatori superiori al *cut-off* convenuto (14). Inoltre i valori dei marcatori sono spesso variabili, quindi una ripetuta determinazione può essere utile per confermare l'effettivo fenotipo. Per contro ripetuti valori negativi sia di FeNO che di eosinofili (FeNO < 12 ppb, eosinofili circolanti < 90 mm³) hanno un elevato potere predittivo per escludere un fenotipo eosinofilo (14).

MECCANISMI ETIOPATOGENETICI DELLA FLOGOSI BRONCHIALE NON TH2

La fenotipizzazione trascrittomico molecolare ha dimostrato che in circa il 30-50% degli asmatici non sono presenti i marcatori genici della flogosi di tipo Th2; in questi soggetti le caratteristiche della cellularità nell'espettorato dimostrano la presenza di neutrofili o di una scarsa cellularità (espettorato paucigranulocitario) (15, 16). Nell'asma neutrofila gli eosinofili sono inferiori al 2-3% ed i neutrofili maggiori del 40-76%; nelle forme paucigranulocitarie sia i neutrofili che gli eosinofili sono contemporaneamente inferiori ai suddetti valori di *cut-off*. Anche utilizzando l'analisi dei gruppi (*cluster analysis*, vedi capitolo 2) è stata confermata la presenza di un *cluster* di soggetti con asma caratterizzata da una flogosi prevalente neutrofila o mista (17, 18); solitamente si tratta di soggetti con asma grave, sintomatici con ostruzione bronchiale scarsamente reversibile. I meccanismi etiopatogenetici dell'asma neutrofila non sono ancora stati chiaramente definiti, ma numerose evidenze dimostrano il ruolo prevalente dei linfociti Th1 (CD4+ Th1) che sono caratterizzati da fattori di trascrizione T beta e dalla produzione di IFN- γ ed il cui ruolo fisiologico è quello di proteggere l'organismo dalle infezioni batteriche e virali (15, 19).

Anche gli studi di fenotipizzazione trascrittomico mettono in evidenza nei soggetti con asma grave e flogosi neutrofila l'attivazione di geni correlati con la risposta immunitaria Th1 e Th17; in particolare Kuo et al. (20) hanno individuato un *cluster* in cui sono iperespressi i geni connessi alla produzione del sistema inflammasoma (NLRP, NOD-, LRR- and pyrin domain) e a quello delle superfamiglie di IFN- γ , TNF α e DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*).

RUOLO DELL'IFN γ NELL'ASMA NON TH2

Nel BAL dei soggetti con asma grave rispetto a quelli con asma lieve-moderato il livello di IFN γ è aumentato significativamente (19). La caratterizzazione immunologica delle cellule che producono IFN γ dimostra un prevalente profilo di tipo Th1 (IFN γ + CD4+ *T cells*) ed in questi soggetti IFN γ è aumentato anche nell'espettorato. Le cause più comuni che inducono un'aumentata produzione di IFN γ sono le infezioni virali, tra cui il rinovirus è il più comune, o batteriche in particolare dovute a *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus* che potrebbero far ipotizzare una connessione tra infezioni croniche e asma grave. Durante l'infezione i batteri producono una maggiore quantità di di-GMP ciclico (*cyclic diguanilate monophosphate* o c-di-GMP), secondo messaggero che stimola la produzione di biofilm, la motilità e la virulenza di diverse specie batteriche. Il di-GMP ciclico viene riconosciuto nel citosol cellulare da particolari sensori (STING) presenti a livello del reticolo ergastoplasmatico che a loro volta attivano, attraverso la via IKK e TBK1, i fattori di trascrizione per IFN γ di tipo I (IRF3: *Interferon Regulatory Factor 3*) che pertanto inducono la produzione di IFN γ da parte dei linfociti Th1 (21). Con lo stesso meccanismo i batteri possono anche attivare i linfociti Th17 che producono IL17A, IL17E, IL22, IL8 e IL6. Anche il DNA virale può essere riconosciuto dal sistema sensoriale STING (21).

Il rapporto tra aumento dell'IFN γ e l'asma grave è ancora oggetto di numerosi studi.

Nell'asma grave la *computer assisted analysis* ha consentito di descrivere una relazione inversa tra livelli di IFN γ e l'espressione epiteliale di SLPI (*Secretory Leukocyte Protease Inhibitor*) che ha l'effetto di modulare negativamente la flogosi nell'asma, di inibire la risposta immunitaria innata, il rimodellamento bronchiale, l'iperreattività bronchiale e la produzione del FeNO (19).

Nel modello animale infatti la sovraespressione di SLPI riduce i livelli di FeNO prodotto dai macrofagi e li rende refrattari allo stimolo indotto dall'LPS (22).

Nei soggetti con asma grave sono stati dimostrati bassi livelli di SLPI, verosimilmente conseguenti all'aumentata produzione di IFN γ , che contribuiscono a mantenere elevata la formazione, in gran parte corticoresistente, di FeNO (19). Infatti l'IFN γ potenzia l'attività dell'IL13 nello stimolare una sovraespressione dell'iNOS e l'aumentata produzione di NO favorisce la formazione di nitriti e di 3 Nitro-Tirosina (3NT) e quindi lo stress ossidativo (22).

L'SLPI è un potente inibitore della serina proteasi leucocitaria, della elastasi, della chimasi e della triptasi prodotte dai mastociti, mentre di contro l'IFN γ stimola l'attività dei mastociti e facilita la liberazione di tripsina (23). La riduzione dello SLPI nell'asma grave comporta un aumento, nel microambiente, delle proteasi che stimolano i recettori PAR2 (*Protease-Activated Receptor 2*) che promuovono la flogosi, l'iperreattività bronchiale e la produzione di allarmine (IL33 e TSLP) e l'attivazione dei linfociti ILC2 e quindi la presenza di una flogosi bronchiale mista neutrofila ed eosinofila.

Non sono al momento disponibili marcatori di uso clinico che possano individuare i soggetti con asma neutrofila, contrariamente a quanto si verifica per l'asma eosinofila.

A scopo di ricerca sono stati utilizzati nell'espettorato i livelli di IL8 (CXCL8 e CXCL1, CCL5) e dei relativi recettori CXCR 1-2, la mieloperossidasi (MPO), le metalloproteasi (MMP), il TNF α e nel siero i livelli della chitinasi (YKL-40); quest'ultima è prodotta dai macrofagi e dai linfociti Th17 ed è associata a flogosi sistemica, obesità, diabete, aterosclerosi e nell'asma grave correla con i livelli di IL8 nell'espettorato (12, 16).

Nella pratica clinica la modalità più semplice per identificare i soggetti con un basso grado di flogosi Th2, quindi con cellularità paucigranucocitaria o neutrofilia nell'espettorato, non è verificare la presenza di uno dei suddetti marcatori, ma l'assenza di marcatori che indicano una significativa flogosi Th2 (12, 16).

FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA GRAVE

L'asma grave è eterogenea sia dal punto di vista clinico etio-patogenetico che fisiopatologico; sono però state descritte alcune caratteristiche fisiopatologiche che possono differenziare i pazienti con asma grave rispetto a quelli con asma lieve-moderato.

In particolare i soggetti con asma grave presentano un maggior grado di ostruzione, di intrappolamento d'aria (iper-insufflazione) e di iperattività bronchiale ed una riduzione del ritorno elastico (24). La caratteristica fisiopatologica più importante dell'asma grave è la presenza di un'ostruzione spesso non completamente reversibile.

Il FEV₁ è la misura di ostruzione più riproducibile ed il migliore indicatore della gravità; l'ostruzione è considerata grave quando il FEV₁ è inferiore al 60%.

Dopo la somministrazione di un broncodilatatore spesso il miglioramento dell'FVC è maggiore rispetto a quella del FEV₁ che indica una risposta di volume ed una riduzione dell'intrappolamento d'aria (25). Recenti studi dimostrano che l'intrappolamento d'aria descritto dal rapporto RV/TLC è presente nel 48% dei soggetti con asma grave scarsamente controllata (26) ed è stato dimostrato anche da studi che utilizzano la TAC del torace. I pazienti con asma grave presentano inoltre un più rapido declino della funzione respiratoria rispetto ai soggetti con asma lieve o normali ed il declino correla con l'ispessimento della parete delle vie aeree sempre valutato con la TAC del torace (27). Nell'asma grave è stata anche descritta una riduzione del ritorno elastico polmonare, spesso in assenza di anomalie della TAC o della DL_{CO} che suggerisce la presenza di enfisema pseudofisiologico. Il meccanismo di perdita del ritorno elastico è perciò sconosciuto, ma recenti esami autoptici effettuati su pazienti con asma grave hanno dimostrato la presenza di microenfisema centrolobulare (28). La perdita dell'interdipendenza tra vie aeree e parenchima può determinare un'eccessiva riduzione del calibro delle vie aeree durante il broncospasmo come si verifica nei pazienti con *near fatal asthma* (29). Il meccanismo della perdita dell'interdipendenza può essere dovuta a processi di infiammazione peribronchiale, al

rimodellamento della parete esterna bronchiolare o ad una riduzione degli attacchi alveolari (30) che provocano un disaccoppiamento tra le forze che tendono a mantenere pervio il lume delle piccole vie aeree e quelle che tendono a ridurne il calibro; come conseguenza si verifica anche la riduzione o l'assenza della risposta broncodilatatrice durante l'inspirazione profonda. Questa caratteristica limita notevolmente la possibilità dei pazienti con asma grave di difendersi dagli stimoli bronco-spasmodici e contribuisce ad aggravare l'iperreattività bronchiale. Pertanto, l'iperreattività bronchiale nei soggetti con asma grave, oltre ad una disfunzione del tono broncomotore e ad un aumento della contrattilità del muscolo bronchiale, è conseguente alla presenza di multipli meccanismi come riduzione del FEV₁, aumento delle resistenze delle vie aeree, del volume di chiusura e dell'*air trapping* e riduzione del ritorno elastico (31).

È stato individuato un sottogruppo di pazienti con asma grave e livelli di iperreattività bronchiale particolarmente elevati; questo tipo di asma è definito *brittle asthma*.

Si tratta di soggetti atopici, giovani, con flogosi neutrofila nei quali si possono sviluppare in poche ore gravi situazioni broncostruttive (1).

Pertanto dal punto di vista fisiopatologico i pazienti con asma grave, a differenza di quelli con forme di asma lieve, sono caratterizzati sia da modificazioni della periferia bronchiale che delle piccole vie aeree. In conclusione sia i meccanismi etiopatogenetici che fisiopatologici dimostrano che l'asma grave è una condizione eterogenea in cui sono descrivibili numerosi sottotipi, alcuni dei quali presentano delle similitudini sia dal punto di vista fisiopatologico (presenza di flusso limitazione non reversibile e dell'iperinsufflazione polmonare) che patogenetico (flogosi nell'espettorato, prevalentemente neutrofilia con bassa espressione Th2) e che possono avere delle somiglianze con quelli dei pazienti affetti da BPCO o meglio da quelli affetti da ACOS. Di seguito verranno presentate le caratteristiche dell'ACOS per poter poi confrontare opportunamente asma e ACOS.

DEFINIZIONE DI ACOS

Come abbiamo precedentemente sottolineato non esiste una definizione universalmente condivisa di ACOS, per quanto negli ultimi anni siano stati pubblicati numerosissimi lavori sull'argomento (28, 32-34) e quasi tutte le linee guida ed i documenti strategici dedicano una sezione alla descrizione dell'ACOS (3, 34, 39). Nel caso del documento GINA e GOLD, come per gli altri documenti o linee guida, la definizione ed i criteri diagnostici proposti rappresentano il parere di esperti che hanno come obiettivo quello di aprire una discussione sull'argomento più che di indicare un vero e proprio *statement* basato sulle evidenze (tabella 1) (3, 32, 34-40).

Tab. 1. Criteri diagnostici.	
Autori	Definizione
Gibson et al. 2009 (34)	Compresenza di: - asma (sintomi di aumentata variabilità del flusso) - BPCO (ostruzione bronchiale non completamente reversibile)
Hardin et al. 2011 (35)	Diagnosi di BPCO e una precedente diagnosi di asma effettuata prima dei 40 anni
Soler-Cataluña et al. 2012 (36) è necessario soddisfare 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 2 criteri minori	In pazienti con FEV ₁ /FVC < LLN o < 0,7 Criteri maggiori Risposta ai broncodilatatori: > 400 mL > 15% Eosinofilia nello sputo Precedente diagnosi di asma Criteri minori Aumento delle IgE totali nel siero Precedente storia di atopia Positività al test di broncodilatazione (> 200 mL e > 12%) in almeno due occasioni

Louie et al. 2013 (37)	Asma con ostruzione parzialmente reversibile con o senza enfisema o riduzione del $DL_{CO} < 80\%$ del predetto BPCO con enfisema, ostruzione al flusso parzialmente reversibile con o senza allergie ambientali e ridotto DL_{CO}
Menezes et al. 2013 (38)	$FEV_1/FVC < 0,7$ e diagnosi medica di asma o presenza di sibili + positività al test di broncodilatazione (> 200 mL e $> 12\%$)
D'Amato et al. 2015 (3)	Condizione patologica ostruttiva bronchiale in cui si sovrappongono caratteristiche flogistiche, fisiopatologiche e cliniche dell'asma e della BPCO
GINA e GOLD Joint Project 2016 (39)	ACOS è definita come compresenza di caratteristiche clinico-fisiopatologiche dell'asma e della BPCO
Sin et al. 2016 (32) è necessario soddisfare 3 criteri maggiori ed 1 criterio minore	Criteri maggiori Pazienti di età > 40 anni con $FEV_1/FVC < LLN$ (preferibile) o $< 0,7$ Fumo di almeno 10 <i>pack/years</i> o equivalente esposizione a inquinamento ambientale (es biomasse) Documentata storia di asma prima dei 40 anni o risposta al broncodilatatore: > 400 mL $> 15\%$ Criteri minori Documentata storia di rinite allergica Positività al test di broncodilatazione (> 200 mL e $> 12\%$) in almeno due occasioni Conta degli eosinofili periferici ≥ 300 cell/uL
Cataldo et al. (40) ACOS in COPD patients è necessario soddisfare 2 criteri maggiori ed 1 criterio minore	Criteri maggiori Elevata variabilità della funzione respiratoria nel tempo, $FEV_1: > 400$ mL Positività al test di broncodilatazione (> 200 mL e $> 12\%$) in almeno due occasioni Criteri minori Storia personale o familiare di allergia o Ipersensibilità IgE mediata a 1 o più allergeni Elevati livelli di eosinofili nel espettorato o nel siero o elevati livelli di FeNO Diagnosi di asma prima dei 40 anni Variabilità dei sintomi Età compatibile con una diagnosi di asma
Cataldo et al. (40) ACOS in asthma patients è necessario soddisfare 2 criteri maggiori ed 1 criterio minore	Criteri maggiori Persistente ostruzione: $FEV_1/FVC < 0,7$ o $< LLN$ Esposizione a inquinamento ambientale o in caso di fumo o di ex fumo < 10 <i>pack/years</i> Criteri minori Mancata risposta ad un test di broncodilatazione acuta Riduzione della diffusione alveolo capillare CO (DL_{CO}) Scarsa variabilità dell'ostruzione Età che favorisce una diagnosi di BPCO (> 40 anni) Presenza di enfisema ad una TC torace

I documenti GOLD e GINA (39) propongono una serie di *checklist* di caratteristiche clinico-fisiopatologiche senza individuare precisi *cut-off* che possono essere utilizzati per offrire un indirizzo diagnostico utilizzabile nella pratica clinica quotidiana. Anche il documento AIPO propone un'ampia revisione dei dati presenti in letteratura, in particolare per quanto attiene all'epidemiologia, fisiopatologia e fenotipizzazione dell'ACOS che viene definita come "condizione patologica ostruttiva bronchiale in cui si sovrappongono caratteristiche flogistiche, fisiopatologiche e cliniche dell'asma e della BPCO". Altri documenti o *position paper* adottano un approccio più pragmatico come quello spagnolo (36) e quello del comitato ATS (32) che

propongono, al fine della diagnosi, criteri maggiori e minori. Gli Autori della gruppo ATS hanno proposto tre criteri maggiori:

- persistente limitazione del flusso, quindi $FEV_1/FVC < 0,7$ o meglio $< LLN$ in soggetti con più di 40 anni;
- una storia di fumo con un consumo di più di 10 *pack/years* o esposizione alle biomasse;
- una storia documentata di asma o una risposta broncodilatatrice > 400 mL o maggiore in soggetti senza una preventiva storia di asma e due criteri minori: (a) una storia documentata di atopia o di rinite allergica; (b) una risposta broncodilatatrice ≥ 200 mL almeno in due differenti occasioni; (c) una conta di eosinofili periferici $> 300/mm^3$.

La proposta ATS (32) è più restrittiva di quella della GesEPOC e SEPAR (36) perché propone che ai fini della diagnosi siano presenti tre criteri maggiori ed almeno un criterio minore; mentre il documento SEPAR (36) è più inclusivo e considera diagnostici almeno 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 2 criteri minori. Le Linee Guida spagnole dell'asma (41) propongono di porre una diagnosi di ACOS secondo dei precisi criteri. Il sospetto di ACOS è posto in soggetti con ostruzione non completamente reversibile ($FEV_1/FVC < 0,7$ post broncodilatatore) con una storia di esposizione al fumo di sigarette o di biomasse, con un'anamnesi familiare o personale suggestiva per asma e una storia clinica che inizia prima dei 40 anni.

Il primo step consiste nella somministrazione di un ciclo di prednisone per via orale per 15 giorni al termine del quale i soggetti con normalizzazione del rapporto FEV_1/FVC vengono diagnosticati come asmatici. I pazienti in cui permane una flusso limitazione ($FEV_1/FVC < 0,7$) vengono ulteriormente indagati e viene posta una diagnosi di ACOS se è presente: (a) aumento del $FEV_1 > 12\%$ dopo broncodilatatore; (b) iperreattività bronchiale ($PC20 < 0,4$ mg/mL); (c) marcatore di flogosi Th2: $FeNO > 50$ ppb, eosinofili circolanti $> 300/mm^3$ o nell'espettorato $> 3\%$ (è sufficiente un solo criterio). Il recente documento di consenso belga (40) propone criteri maggiori e minori da applicare differenzialmente ai pazienti con diagnosi principale di BPCO, in cui si ipotizza sia presente un quadro clinico di ACOS, e analogamente per l'asma.

Questa distinzione prende lo spunto da un precedente lavoro di Postma et al. (33) in cui vengono descritti due quadri "classici" o "facili" di asma e BPCO e proposte le caratteristiche dei pazienti ACOS che si associano ad una diagnosi di partenza, di BPCO o di asma (*ACOS stemming from Asthma o ACOS stemming from BPCO*). Le caratteristiche che consentono di diagnosticare l'ACOS nei pazienti con BPCO sono essenzialmente connesse alla variabilità dell'ostruzione bronchiale il cui valore di *cut-off* per il FEV_1 è maggiore di 400 mL e del 15% che non deve verificarsi necessariamente dopo la somministrazione di un broncodilatatore, ma è intesa come variabilità della funzione respiratoria nel tempo. Gli altri criteri del documento belga (40) sono connessi alla presenza di una precedente storia clinica di asma o di atopia o dei relativi marcatori flogistici.

Per quanto riguarda la presenza di ACOS nei soggetti con una diagnosi di partenza di asma ovviamente il criterio cardine è quello di un quadro ostruttivo non reversibile, una storia di fumo modesta ma presente o di un'esposizione a fumi o inquinanti ambientali associata alla presenza di lesioni anatomopatologiche tipiche della BPCO, come la presenza di segni anche minimi di enfisema alla TAC (criteri minori) o di una alterazione del DL_{co} (tabella 2) (3).

Tab. 2. Criteri diagnostici della sindrome da sovrapposizione asma-BPCO (da Barrecheuren et al. 2013, mod.).

Gibson P, Simpson J, 2009	Asma e BPCO (sintomi di un'aumentata variabilità di flusso e di incompleta reversibilità al flusso)
COPD gene, 2011	Pazienti con BPCO e una diagnosi di asma prima di 40 anni
GesEPOC, 2012 (un paziente deve soddisfare 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 2 minori)	<i>Criteri maggiori</i> Risposta molto positiva al broncodilatatore (>400 ml e FEV ₁ > 15%) Eosinofilia dello sputo Precedente diagnosi di asma <i>Criteri minori</i> Aumento delle IgE totali nel siero Precedente storia di atopìa Positività al test di broncodilatazione (>200 ml e FEV ₁ > 12%) in almeno due occasioni
Linee guida Repubblica Ceca, 2013 (un paziente deve soddisfare 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 2 minori)	<i>Criteri maggiori</i> Test del broncodilatatore fortemente positivo (FEV ₁ > 15% e > 400 ml) Iperreattività bronchiale FeNO > 45-50 ppb e/o eosinofilia da sputo ≥ 3% Storia di asma <i>Criteri minori</i> Test di positività al broncodilatatore medio (FEV ₁ > 12% e > 200 ml) Aumento delle IgE totali Storia di atopìa
Louie S et al., 2013	- Asma con un'ostruzione parzialmente reversibile con o senza enfisema o riduzione della DL _{CO} < 80% del predetto - BPCO con enfisema accompagnato da ostruzione al flusso reversibile o parzialmente reversibile, con o senza allergie ambientali o ridotta DL _{CO}
PLATINO, 2013	FEV ₁ /FVC < 0,7 e diagnosi medica di asma o sibili + positività al test del broncodilatatore (>200 ml e FEV ₁ > 12%)

La *flowchart* proposta dal *position paper* belga (40) è operativamente semplice e di facile applicabilità nella pratica clinica e sottolinea implicitamente l'eterogeneità dell'ACOS, però non offre dei criteri diagnostici unitari. Possiamo riassumere le diverse definizioni dell'ACOS presenti in letteratura, che di fatto sono influenzate dalle cosiddette ipotesi inglese ed olandese riguardo l'etio-patogenesi dell'asma e della BPCO, nei seguenti tre punti:

- asma e BPCO sono due diverse malattie e l'ACOS è costituita dai pazienti che presentano caratteristiche comuni alle due (area di sovrapposizione); questa interpretazione è quella seguita dalla maggior parte dei documenti (3, 32, 39);
- asma e BPCO sono due diverse malattie ed ogni malattia presenta dei *cluster* di pazienti che hanno una presentazione non classica, quindi viene definita l'ACOS nei pazienti con prevalente quadro clinico di asma o di BPCO;
- (c) asma e BPCO sono diverse espressioni della stessa malattia (ipotesi olandese) e nell'ambito di questa sono possibili diversi fenotipi di pazienti definibili come ACOS. Nell'articolo adotteremo la definizione al primo punto, in conformità a quelle che sono le proposte espresse dai documenti più autorevoli.

Non sono attualmente disponibili dati certi che riguardano la prevalenza dell'ACOS.

A seconda degli studi e dei criteri diagnostici utilizzati la prevalenza è compresa tra il 10 e il 50%, ma verosimilmente si attesta attorno al 20% dei pazienti con un danno ostruttivo cronico (3, 42).

Si tratta in gran parte di dati indiretti desumibili da lavori effettuati nell'ambito della popolazione generale e dei soggetti con ostruzione cronica, ma in particolare in quelli affetti da asma e BPCO che riportiamo di seguito.

Prevalenza dell'ACOS nei pazienti con diagnosi di BPCO

Nella revisione relativa all'ACOS di Gibson et al. (42) gli Autori hanno dimostrato l'esistenza di un *pattern* funzionale compatibile con ACOS in 7 lavori su 11 relativi alla BPCO analizzati con una prevalenza del 21%; frequentemente tale diagnosi è associata alla presenza di flogosi eosinofila. Alshabanat et al. (43) hanno effettuato una metanalisi di 17 studi ed hanno osservato che la prevalenza dell'ACOS, definita come coesistenza di BPCO e asma, raggiunge il 27% tra i soggetti originariamente diagnosticati come BPCO. Sebbene la casistica individuata sia abbastanza eterogenea i pazienti con ACOS sono solitamente più giovani (range 40-60 anni) e frequentemente di sesso femminile rispetto a quelli con BPCO. La principale limitazione di questi studi è che la diagnosi di asma è spesso autoriferita dal paziente come dato anamnestico senza dimostrazioni obiettive in tal senso. Al fine di rendere più oggettiva la diagnosi di ACOS Tkacowa et al. (44) hanno valutato la presenza dell'iperreattività bronchiale come *marker* dell'ACOS utilizzando i dati dello studio LHS (*Lung Health Study*) e quelli della coorte GLUCOLD. Gli Autori hanno potuto definire che il 24% dei soggetti con BPCO presenta iperreattività bronchiale definita da una $PC_{20} < 4$ mg/mL. I pazienti con ACOS così definita hanno un più rapido declino del FEV_1 ed un maggior rischio di mortalità per cause polmonari.

Per quanto l'iperreattività bronchiale sia un importante marcatore dell'asma è verosimile che nella BPCO abbia un'etiologia differente rispetto all'asma e sia dovuta a fattori di tipo meccanico come la riduzione del calibro bronchiale e la perdita della interdipendenza tra vie aeree e parenchima, mentre nell'asma è sostenuta dalla flogosi, dalla disregolazione autonoma e dal rimodellamento bronchiale e del muscolo liscio.

È verosimile però che la valutazione dell'iperreattività bronchiale possa essere utile nei soggetti con BPCO che in condizioni basali hanno una lieve ostruzione al fine di definire un sottogruppo di soggetti più corticosensibili e con un elevato declino funzionale come è stato dimostrato nello studio GLUCOLD (45); per una più approfondita analisi del ruolo dell'iperreattività bronchiale nell'ACOS si rinvia al documento AIPO.

Prevalenza dell'ACOS nei pazienti con diagnosi di asma

Nella revisione di Gibson et al. (42) gli Autori hanno dimostrato l'esistenza di un *pattern* funzionale compatibile con ACOS in circa il 20% degli studi epidemiologici che interessano l'asma. La diagnosi di ACOS non è associata ad un *pattern* flogistico specifico ed a seconda degli studi la flogosi prevalente è neutrofila, spesso nelle casistiche con soggetti più gravi, o eosinofila.

Un problema epidemiologico aperto che ha significative implicazioni con lo sviluppo di quadri clinico-funzionali compatibili con l'ACOS è relativo al fatto che circa il 25-30% dei soggetti con BPCO, in base alla presenza di una limitazione del flusso fissa e persistente definita da un valore post broncodilatatore del rapporto FEV_1/FVC inferiore all'LLN, non sono mai stati dei fumatori (46, 47). Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di un quadro funzionale ostruttivo non reversibile compatibile con una diagnosi di BPCO tra i non fumatori è rappresentato dall'asma.

Un'anamnesi positiva per asma, autoriferita dal paziente, aumenta di 4-5 volte il rischio di presentare BPCO nel corso della vita (47). A conferma di questa osservazione lo studio di coorte CAMP (*Childhood Asthma Management Program*) ha dimostrato che a 30 anni il 75% dei bambini asmatici presenta un quadro di ostruzione non reversibile, conseguente nel 70% dei casi ad un iposviluppo polmonare (48). Il fumo è un importante fattore che determina un

accelerato declino della funzione respiratoria nella popolazione generale e nell'asma.

Il declino funzionale medio degli asmatici eccede di poco quello della popolazione normale (20-30 mL/years) ed è di circa 40 mL/years negli uomini e 28 mL/years nelle donne, ma negli asmatici fumatori aumenta a 54 mL/years negli uomini e 36 mL/years nelle donne (49).

Il declino funzionale di per sé però non rappresenta correttamente il rischio di sviluppare un quadro ostruttivo dato che anche un declino funzionale paragonabile a quello della popolazione normale in soggetti con ipo-sviluppo polmonare, come si verifica frequentemente nei bambini con asma grave, può determinare la presenza di un quadro ostruttivo non reversibile in età adulta.

James et al. (49) hanno osservato che all'età di 60 anni un asmatico ha in media un FEV₁ inferiore di 380 mL rispetto ad un controllo non asmatico sano (soggetto di riferimento).

Un soggetto sano fumatore ha in genere un FEV₁ di 190 mL inferiore a quello sano di riferimento, ma se si tratta di un asmatico fumatore il FEV₁ è di 560 mL inferiore a quello del controllo sano di riferimento. Tutti questi dati suggeriscono che gli asmatici hanno un aumentato rischio di sviluppare nel corso della vita un quadro funzionale compatibile con una diagnosi di BPCO (definita come rapporto FEV₁/FVC inferiore a LLN) attraverso due meccanismi:

- riduzione della crescita polmonare nell'infanzia;
- accelerato declino del FEV₁ durante l'età adulta.

La perdita aggiuntiva dovuta all'asma è di circa 10 mL/years che raggiunge in caso di fumo i 20-30 mL/years. Pertanto all'età di 60 anni circa 1 su 3 o 1 su 2 asmatici (30-50%) fumatori sviluppa un quadro ostruttivo non reversibile contro il 10-20% degli asmatici che non hanno mai fumato (49). Questi soggetti asmatici fumatori sono verosimilmente quelli che negli studi epidemiologici costituiscono in buona percentuale i pazienti definibili come affetti da ACOS.

PRESENTAZIONE CLINICA E PROGNOSI

La compresenza di una diagnosi di BPCO e asma (ACOS) si associa ad un aumento del rischio di riacutizzazioni, di essere frequenti riacutizzatori (il rischio aumenta dalle 2 alle 3,8 volte), di essere ospedalizzati e di morire per malattie respiratorie (35) rispetto ai pazienti con BPCO o asma isolata. Esiste comunque una certa eterogeneità tra gli studi per quanto i più ampi lavori epidemiologici confermano tale dato che è replicabile sia nei paesi di cultura occidentale che nei paesi orientali (43, 50).

Patogenesi dell'ACOS

L'asma è tradizionalmente considerato associato ad una flogosi eosinofila e la BPCO ad una flogosi neutrofila. Le attuali evidenze dimostrano che un quadro eosinofilo, neutrofilico o misto possono essere presenti sia nell'asma che nella BPCO (3).

Il *pattern* infiammatorio dell'ACOS è stato valutato in un ampio studio trasversale (51) che ha arruolato più di 4.000 pazienti con patologia bronchiale ostruttiva; la prevalenza dell'ACOS nella popolazione studiata era di circa il 9%, la flogosi è risultata di tipo eosinofilo nel 35% dei casi, neutrofilico nel 19% e misto nel 10% (gli altri non sono determinabili) (51).

Anche gli studi che hanno utilizzato un approccio non supervisionato (*cluster analysis*) hanno individuato dei gruppi di pazienti con ostruzione cronica e caratteristiche fisiopatologiche compatibili con ACOS. Nello studio di Lefaudeux et al. (52) il *cluster* definito dagli autori come formato da pazienti con ACOS è costituito da soggetti con una storia di asma ad esordio tardivo, fumatori, con ostruzione non reversibile (FEV₁ circa 50% e FEV₁/FVC 55%), eosinofilia nell'espettorato e circolante.

Nella coorte SARP invece i pazienti asmatici con ostruzione non reversibile presentavano una flogosi prevalente neutrofila o mista (17). Applicando la stessa metodologia, analisi non supervisionata e discriminante, Ghebre et al. (53) hanno confrontato le caratteristiche cliniche e infiammatorie dell'espettorato dei soggetti con BPCO (78 pazienti) e asma grave (86 pazienti).

Gli autori hanno potuto definire tre *cluster* infiammatori:

- con flogosi eosinofila e citochine di tipo Th2, in gran parte il gruppo è costituito da asmatici, ma il 5% da pazienti precedentemente diagnosticati come BPCO;
- con flogosi neutrofilia; il gruppo è costituito da pazienti definiti come ACOS, il 60% dei soggetti è stato precedentemente diagnosticato come asmatico ed il 40% come BPCO; i pazienti presentano una elevata concentrazione di citochine nell'espettorato (IL1B, IL8, IL10 e TNFa) e un'abbondante colonizzazione batterica, che era comune nei soggetti con precedente diagnosi di BPCO, ma non in quelli asmatici;
- con flogosi mista eosinofila e neutrofila; si tratta per la totalità di pazienti con una diagnosi di BPCO.

Lo studio conferma dal punto di vista biologico e non solo funzionale che esiste una significativa sovrapposizione tra asma e BPCO.

Questi lavori confermano l'eterogeneità etio-patogenetica dell'ACOS e anche della flogosi presente nell'asma e nella BPCO. Altri lavori (54) dimostrano che è presente una significativa eosinofilia nel 30-40% dei pazienti con diagnosi di BPCO che può essere associata ad un *pattern* cito-chinico di tipo Th2. Recentemente infatti Christenson et al. (55), utilizzando un approccio trascrittomico, su materiale ricavato da biopsie bronchiali di medio e piccolo calibro prelevato da pazienti con BPCO, hanno dimostrato che in circa il 30% di questi soggetti, quando comparati con i soggetti normali o fumatori senza BPCO, è aumentata l'espressione dei geni correlati con la flogosi Th2 (IL4, IL13): la periostina, il regolatore dei canali del cloro e l'inibitore della serpina che possono pertanto essere definiti come marker Th2. Gli stessi autori hanno riscontrato un analogo *pattern* trascrittomico nell'asma di tipo Th2 (4). I pazienti BPCO con elevati marcatori Th2 dimostrano una maggior reversibilità bronchiale, eosinofilia periferica ed una migliore risposta agli steroidi rispetto ai BPCO che non esprimono marcatori Th2. Nel caso della BPCO la flogosi di tipo Th2 è verosimilmente connessa all'attivazione delle cellule ILC2 (55) così come ai meccanismi che consentono la produzione di citochine Th2 (in particolare IL13 e IL5) non mediata dall'immunità acquisita, precedentemente analizzati come la presenza di superantigeni e la stimolazione recettori PAR2 (10, 11). È verosimile che i pazienti BPCO con flogosi eosinofila e *marker* Th2 costituiscano un gruppo ben definito di pazienti che possono essere ascrivibili al gruppo dei cosiddetti pazienti con ACOS. Pertanto le basi molecolari dell'ACOS potrebbero riscontrarsi in una co-espressione infiammatoria di tipo Th2 nel contesto del *network* etiopatogenetico della BPCO (28).

Non sono noti al momento i marker che possono differenziare i soggetti con ACOS da quelli con asma o BPCO. Nell'ACOS rispetto all'asma e BPCO sono stati osservati aumentati livelli nell'espettorato di chitinasi (YKL-40) che può essere regolata da IL13, IL6, IL17, NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*), mielo-perossidasi e gelatinasi.

La sola NGAL è in grado di differenziare ACOS dall'asma e BPCO (56, 57). Il FeNO è stato riconosciuto come marker di flogosi eosinofila ed è stato proposto come test utile a differenziare la BPCO dall'ACOS. Valori di *cut-off* > 22,5 ppb sono in grado di predire ACOS con una sensibilità del 70% ed una specificità del 75% nell'ambito dei soggetti con BPCO (58).

CONFRONTO TRA ACOS E ASMA GRAVE: DIFFERENZE E SIMILITUDINI

Nei paragrafi precedenti abbiamo descritto la clinica ed i meccanismi infiammatori e fisiopatologici dell'asma grave e dell'ACOS da cui emerge una estrema eterogeneità per cui un confronto tra ACOS ed asma grave, stante le notevoli possibili sovrapposizioni, è necessariamente semplificato. La diagnosi differenziale tra ACOS e asma lieve-moderato è semplice e basata su differenti caratteristiche cliniche e funzionali. Dal punto di vista clinico i pazienti con ACOS hanno solitamente un'età superiore ai 40 anni, presentano frequenti riacutizzazioni, necessitano spesso di un ricovero ospedaliero ed hanno un significativo rischio di mortalità; inoltre dal punto di vista funzionale sono caratterizzati da un danno ostruttivo non reversibile (35, 43, 50).

I pazienti con asma lieve-moderato sono caratterizzati da sintomi ben controllati dalla terapia e la funzione respiratoria, nei periodi di asintomaticità, è normale o comunque quando è presente un quadro ostruttivo questo è solitamente completamente reversibile dopo broncodilatatore o dopo opportuna terapia in caso di riacutizzazioni. Più complessa è la diagnosi differenziale dell'ACOS con l'asma grave. Le differenze cliniche sono però evidenti quando ci si trova di fronte a particolari presentazioni cliniche dell'asma grave come la *brittle asthma* che è caratterizzata da età giovanile ed esordio della sintomatologia nell'infanzia, amplissime variazioni della funzione respiratoria e della sintomatologia e da un grado estremamente elevato di iperreattività bronchiale (1).

Il paziente asmatico grave corticodipendente spesso può mantenere una funzione respiratoria ai limiti della normalità in terapia steroidea massimale che peggiora rapidamente dopo sospensione della stessa; inoltre nell'asma grave, contrariamente all'ACOS, la storia di fumo può essere spesso completamente assente. Di fatto l'ACOS non è differenziabile dall'asma grave in base ad un sola prova spirometrica che evidenzia un danno ostruttivo non reversibile ($FEV_1/FVC < LLN$).

Una diagnosi differenziale corretta pertanto necessita di una contestualizzazione della spirometria nell'ambito della storia clinico-funzionale e della risposta alla terapia e del paziente.

In particolare orienta verso una diagnosi di sovrapposizione tra asma e BPCO (ACOS) la presenza, non tanto di una patologia a carico delle piccole vie aeree, ma quella di enfisema dimostrabile con la TAC e che comporti nel contempo una significativa, anche se modesta, riduzione della diffusione alveolo capillare ($D_{L_{CO}}$).

Ovviamente rientrano nella descrizione di ACOS i soggetti con una storia di asma, fumatori o esposti a fumi delle biomasse (59) in cui è presente un enfisema centro-lobulare dimostrabile alla TAC del torace e una evidente compromissione della diffusione alveolo-capillare.

Non sono al momento descritti marcatori infiammatori per uso clinico che possano differenziare l'ACOS dalla asma grave (57). Sia nell'ACOS che nell'asma grave è stata descritta nell'espettorato una prevalenza eosinofila, neutrofila o mista (52-54), così come un aumento del FeNO e della chitina (YKL-40) (56-58) e la sola NGAL è in grado di differenziare ACOS da asma e BPCO.

Sia nell'asma che nell'ACOS può essere presente un'infiammazione di tipo Th2 che nell'ACOS è verosimilmente, in particolare nei soggetti con una storia clinica di BPCO, associata ad un'attivazione dei linfociti ILC2 (55), mentre nell'asma grave è più frequente una cooperazione tra linfociti ILC2 e Th2, ma sia nell'ACOS che nell'asma grave la flogosi neutrofila può sovrapporsi a quella eosinofila in relazione allo sbilanciamento tra $IFN\gamma$ e SLPI ed a seguito dell'effetto del fumo (2). Il fumo infatti può modulare profondamente la risposta immunitaria sopprimendo la risposta ILC2 indotta dal danno epiteliale. In questo caso le allarmine, ed in particolare la IL33, possono favorire l'attivazione dei linfociti Th1, che sono anch'essi sensibili alla IL33 rilasciata dall'epitelio. Il fumo pertanto favorisce la produzione di $IFN\gamma$, IL12 e citochine Th1 (60). L'eterogeneità dei meccanismi etio-patogenetici infiammatori presenti nell'ACOS, così come nell'asma grave, sottolineano la molteplicità dei possibili sotto-fenotipi che possono essere ricompresi in queste due cosiddette definizioni ombrello. Reddel (61) ha infatti descritto diverse storie naturali di pazienti che possono presentare in età adulta un quadro clinico funzionale compatibile con ACOS. Recentemente Agusti et al. (62) hanno sottolineato l'importanza di concentrare l'attenzione dei clinici non tanto sulla tassonomia delle malattie o nella ricerca di fenotipi specifici, che rappresentano comunque delle macrocategorizzazioni, ma sull'efficacia e la risposta alla terapia. Quindi i singoli pazienti dovranno essere valutati in relazione alle loro "caratteristiche trattabili"; in questo senso i corticosteroidi inalatori sono la terapia di prima scelta sia per l'asma eosinofila che per la bronchite eosinofila, con flogosi di tipo Th2, indipendentemente dalla classificazione originaria in asma, BPCO o ACOS. Ovviamente un approccio di questo tipo implica un approfondito studio di ogni paziente dal punto di vista anamnestico, dei marcatori, della fisiopatologia e dell'*imaging*.

In conclusione dalla revisione della letteratura più recente e del documento AIPO sono desumibili i seguenti punti:

l'ACOS include tutti i pazienti che presentano manifestazioni cliniche dell'asma e della BPCO anche se si tratta di un gruppo eterogeneo di pazienti necessariamente individuabili principalmente per alcune caratteristiche fisiopatologiche non congruenti con l'asma e la BPCO secondo la definizione "classica" delle due patologie;

l'ACOS probabilmente comprende diversi fenotipi e potenziali endotipi che hanno differenti meccanismi etiopatogenetici e genetici che potranno meglio essere definiti a seguito di una nuova revisione tassonomica delle patologie ostruttive (63);

l'obiettivo primario di questo approccio è quello di fornire al momento attuale una definizione operativa utile per individuare un gruppo di pazienti che potrebbe avvantaggiarsi di un approccio clinico differente rispetto alla BPCO "classica" e all'asma "classica".

Come sottolineato però dal documento AIPO, per poter trarre conclusioni definitive sono necessari ulteriori lavori prospettici che arruolino i pazienti broncostruiti che vengono comunemente esclusi dagli studi relativi all'asma e BPCO perché presentano delle caratteristiche "non tipiche" e che sono nella vita reale più del 70% dei soggetti broncostruiti (64); pertanto sia questa revisione che il suddetto documento devono considerarsi necessariamente dei "work in progress".

BIBLIOGRAFIA

- (1) 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.
- (2) Ray A, Raundhal M, Oriss T, et al. *Current concepts of severe asthma*. J Clin Invest 2016; 126: 2394-2403.
- (3) D'Amato G, Vaghi A, Di Marco F, et al. *Sindrome da sovrapposizione Asma-BPCO. Work in progress*. Rass Patol App Respir 2015; 6: S2-S24.
- (4) Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. *T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 388-395.
- (5) Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, et al. *Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma*. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 388-394.
- (6) Lambrecht B, Hammad H. *The immunology of asthma*. Nat Immun 2015; 16: 45-56.
- (7) Vercelli D, Gozdz J, von Mutius E. *Innate lymphoid cells in asthma: when innate immunity comes in a Th2 flavor*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014, 14: 29-34.
- (8) Lloyd CM, Saglani S. *Epithelial cytokines and pulmonary allergic inflammation*. Curr Opin Immunol 2015;34: 52-58.
- (9) Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. *Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia*. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 75-86.
- (10) Barnes PJ. *Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens?* Clin Exp Allergy 2009;39:1145-51.
- (11) Barrios VE, Jarosinski MA, Wright CD. *Proteinase-activated receptor-2 mediates hyperresponsiveness in isolated guinea pig bronchi*. Biochem Pharmacol 2003; 66: 519-525.
- (12) Aleman F, Lim HF, Nair P. *Eosinophilic endotype of asthma*. Immunol Allergy Clin North Am 2016; 36: 559-568.
- (13) Wagener AH, de Nijs B, Lutter R, et al. *External validation of blood eosinophils, FeNO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma*. Thorax 2015; 70: 115-120.
- (14) Coumou H, Bel EH. *Improving the diagnosis of eosinophilic asthma*. Expert Rev Respir Med 2016;10: 1093-1103.

- (15) Samitas K, Zervas E, Gaga M. *T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy*. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23: 48-55.
- (16) Panettieri R. *Neutrophilic and pauciimmune phenotypes in severe asthma*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 569-579.
- (17) Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. *Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis*. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1557-1563.
- (18) Hinks TS, Brown T, Lau LC, et al. *Multidimensional endotyping in patients with severe asthma reveals inflammatory heterogeneity in matrix metalloproteinases and chitinase 3-like protein 1*. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 61-75.
- (19) Raundhal M, Morse C, Khare A, et al. *High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans*. *J Clin Invest* 2015; 125: 3037-3050.
- (20) Kuo CHS, Pavlidis S, Loza M, et al. *T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED*. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602135.
- (21) Burdette DL, Monroe KL, Sothelo-Troha K, et al. *STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP*. *Nature* 2011; 478: 515-518.
- (22) Zabieglo K, Majewski P, Majchrzak-Goreka M, et al. *The inhibitory effect of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) on formation of neutrophil extracellular traps*. *J Leukoc Biol* 2015; 98: 99-106.
- (23) Yu M, Eckart M, Galli S. *Identification of an IFN- γ /mast cell axis in a mouse model of chronic asthma*. *J Clin Invest* 2011; 121: 3133-143.
- (24) O'Toole J, Mikulic L, Kaminsky DA. *Epidemiology and pulmonary physiology of severe asthma*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 425-438.
- (25) Sorkness R, Bleecker E, Busse W. *Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation*. *J Appl Physiol* 2008; 104: 394-403.
- (26) Lutchen K, Jensen A, Atileh H. *Airway constriction pattern is a central component of asthma severity. The role of deep inspirations*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 207-215.
- (27) Witt C, Sheshadri A, Carstrom L, et al. *Longitudinal changes in airway remodeling and air trapping in severe asthma*. *Acad Radiol* 2014; 21: 986-993.
- (28) Gelb F, Christensonb SA, Nadel JA. *Understanding the pathophysiology of the asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome*. *Curr Opin Pulm Med* 2016, 22: 100-105.
- (29) Gelb A, Schein A, Nussbaum E. *Risk factors for near-fatal asthma*. *Chest* 2004; 126: 1138-1146.
- (30) Mauad T, Silva L, Santos M. *Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:857-862.
- (31) Porsbjerg C, Rasmussen L, Nolte H. *Association of airway hyperresponsiveness with reduced quality of life in patients with moderate to severe asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 44-50.
- (32) Sin DD, Miravitlles M, Mannino DM, et al. *What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion*. *Eur Respir J* 2016; 48: 664-673.
- (33) Postma DS, Rabe K. *The asthma-COPD overlap syndrome*. *N Engl J Med* 2015; 373: 1241-1249.
- (34) Gibson PG, Simpson JL. *The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?* *Thorax* 2009; 64: 728-735.
- (35) Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. *The clinical features of the overlap between COPD and asthma*. *Respir Res* 2011; 12: 127.
- (36) Soler-CataluñaJJ, Cosío B, Izquierdo JL. *Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD*. *Arch Bronconeumol* 2012; 48 :331-337.
- (37) Louie S, Zeki A, Schivo M, et al. *The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations*. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6: 197-219.
- (38) Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, et al. *Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma*. *Chest* 2014; 145: 297-304.

- (39) GINA and GOLD Joint Project. *2015 Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)*. Available from <http://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos>.
- (40) Cataldo D, Corhay IL, Derom E, et al. *A Belgian survey on the diagnosis of asthma–COPD overlap syndrome*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 601-613.
- (41) GEMA 4.0. *Guía Española para el manejo del asma. 2015*. Available at <http://www.gemasma.com>.
- (42) Gibson PG, McDonald VM. *Asthma-COPD overlap 2015: now we are six*. *Thorax* 2015; 70: 683-691.
- (43) Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, et al. *Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis*. *PLoS One* 2015;10: doi: 10.1371/journal.pone.0136065. eCollection 2015.
- (44) Tkacova R, Dai DL, Vonk JM, et al. *Airway hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease: a marker of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome?* *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1571-1579.
- (45) Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, et al. *Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2009; 151: 517-527.
- (46) Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. *Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the Can-COLD study*. *Thorax* 2015; 70: 822-829.
- (47) Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. *Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study*. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 543-550.
- (48) 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.
- (49) James AL, Palmer LJ, Kicic E, et al. *Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 109-114.
- (50) Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. *Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome: a systematic review*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1443-1454.
- (51) D'silva L, Hassan N, Wang HY, et al. *Heterogeneity of bronchitis in airway diseases in tertiary care clinical practice*. *Can Respir J* 2011; 18: 144-148.
- (52) Lefaudeux D, De Meulder B, Loza, M, et al.; U-BIOPRED Study Group. *U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics*. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1797-1807.
- (53) Ghebre M, Bafadhel M, Desai D, et al. *Biological clustering supports both “Dutch” and “British” hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 63-72.
- (54) Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. *Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics*. *Eur Respir J* 2014; 44: 1697-1700.
- (55) Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, et al. *Asthma-COPD overlap: clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 758-766.
- (56) Gao J, Iwamoto H, Koskela J, et al. *Characterization of sputum biomarkers for asthma-COPD overlap syndrome*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2457-2465.
- (57) Iwamoto H, Gao J, Koskela J, et al. *Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap*. *Eur Respir J* 2014; 43: 421-429.
- (58) Chen FJ, Huang XY, Liu YL, et al. *Importance of fractional exhaled nitric oxide in the differentiation of asthma-COPD overlap syndrome, asthma, and COPD*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11: 2385-2390.
- (59) Camp PG, Ramirez-Venegas A, Sansores RH, et al. *COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed Mexican women*. *Eur Respir J* 2014; 43: 725-734.

- (60) Kearley J, Silver JS, Sanden C, et al. *Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection.* Immunity 2015;42: 566-579.
- (61) Reddel HK. *Treatment of overlapping asthma–chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence-free zone?* J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 546-552.
- (62) Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. *Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases.* Eur Respir J 2016; 47: 410-419.
- (63) Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS, et al. *Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms?* Thorax 2014; 69: 72-79.
- (64) Price D, Brusselle G, Roche N, et al. *Real-world research and its importance in respiratory medicine.* Breathe 2015; 11:26-38.

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Near Fatal asthma: Prevention and treatment.

Gennaro D'Amato¹, Raffaele Scala², Adriano Vaghi³, Maria D'Amato⁴

¹ *Responsabile tavolo tecnico AIPO-AAIITO su "Asma grave e near fatal asthma"; Già direttore Divisione di Malattie Respiratorie e Allergiche, Dipartimento di Malattie Respiratorie, Azienda Ospedaliera ad Alta Specialità di Rilievo Nazionale "A.Cardarelli", Napoli*

² *UOC Pneumologia e Unità di Terapia Intensiva Pneumologica, Ospedale S. Donato, Arezzo*

³ *UOC di Pneumologia, Ospedale G.Salvini, Garbagnate Milanese (MI)*

⁴ *Divisione di Pneumologia, Azienda Ospedaliera dei Colli ed Ospedale Universitario "V. Monaldi", Napoli*

Corrispondenza: Raffaele Scala

Riassunto: Per Near Fatal Asthma (NFA) si intende un attacco di asma acuto grave a rischio di arresto respiratorio e/o con pressione parziale di CO₂ superiore a 50 mmHg con o senza alterato stato di coscienza che richieda ventilazione meccanica. La NFA rappresenta solo un sub-set molto ben definito di "attacco asmatico acuto" in cui è richiesto l'immediato supporto ventilatorio mandatorio. Anche se i fattori di rischio per NFA completamente non sono stati delucidati, la mancanza di aderenza al trattamento steroide inalatorio svolge un ruolo cruciale. Nell'80-85% di tutti gli eventi fatali, è stato identificato un fenotipo, caratterizzato da infiammazione eosinofila, connesso con graduale deterioramento che si verificano in pazienti con asma severa e scarsamente controllato. Per quanto riguarda la gestione, la NFA rimane un problema clinico significativo, che ha bisogno di essere identificato precocemente per facilitare gli interventi terapeutici immediati ed appropriati. La valutazione della NFA si basa sui segni clinici, ma ulteriori informazioni potrebbero essere ottenuti dall'analisi della radiografia del torace e dall'emogasanalisi arteriosa. Il trattamento si basa sulla terapia farmacologica per via inalatoria e sistemica (broncodilatatori, steroidi, magnesio solfato), ossigenoterapia e ventilazione meccanica invasiva. Nonostante il forte razionale fisiopatologico della ventilazione non invasiva nelle sindromi ostruttive, le prove della sua efficacia nella NFA sono ancora scarse. Il ruolo delle terapie "alternative" non-ventilatoria (es. miscele di elio-ossigeno, anestetici inalati, rimozione extracorporea di CO₂) deve essere chiarito. Infine, nuovi trattamenti biologico con anti Il5 (ad es. mepolizumab, reslizumab) sono promettenti come supporto sia nella prevenzione che nel trattamento della NFA.

Parole chiave: Asma grave; Asma quasi mortale; Prevenzione dell'asma quasi mortale; Trattamento dell'asma grave; Ventilazione meccanica

Summary: Near-fatal asthma (NFA) is described as acute asthma associated with a respiratory arrest or arterial carbon dioxide tension greater than 50 mmHg, with or without altered consciousness, requiring mechanical ventilation. It represents only a well-defined sub-set of "acute asthma attack" in whom an immediate ventilator support is mandatory. Even if risk factors for NFA have not been fully elucidated, the lack of adherence to inhaled steroid treatment plays a crucial role. In 80-85% of all fatal events, a phenotype, characterized by eosinophilic inflammation, associated with gradual deterioration occurring in patients with severe and poorly controlled asthma, has been identified. Regarding the management, NFA remains a significant clinical problem, which needs to be early identified to facilitate immediate and appropriate therapeutic interventions. The assessment of NFA relies on clinical signs, but additional information might be obtained from chest radiography or blood gas analysis. Treatment is based on inhaled and systemic pharmacologic therapy (bronchodilators, steroids, sulphate magnesium), oxygen-therapy and invasive mechanical ventilation. Despite the strong patho-physiologic rationale of noninvasive ventilation in obstructive syndromes, the evidence of its efficacy in NFA is still scanty. The role of "alternative" non-ventilatory therapies (i.e. helium-oxygen mixtures, inhaled anaesthetics, extracorporeal CO₂ removal) should be better clarified. Finally, new biological treatment such anti Il5 (eg. mepolizumab, reslizumab) are likely to be promising help both in the prevention and treatment of NFA.

Key words: Severe asthma; Near fatal asthma (NFA); Prevention of NFA; Treatment of severe asthma; Mechanical ventilation

INTRODUZIONE

L'asma costituisce un importante problema di salute pubblica in incremento di prevalenza con costi sociali altissimi. Un attacco d'asma grave è un evento che mette a rischio la vita del paziente e potrebbe addirittura condurlo al decesso (1-6). Pertanto, è fondamentale l'identificazione dei pazienti a rischio di avere attacchi gravi o anche mortali (7-10).

Secondo dati USA, il numero dei decessi per asma nel 2009 era approssimativamente più basso del 27% rispetto al numero dei decessi del 1999. Il numero e la frequenza di dimissioni ospedaliere sono entrambi ridotte al 24% tra il 2003 ed il 2010 (11,12). Simile il trend di mortalità riportato in scala mondiale; in Europa la mortalità per asma è significativamente ridotta da 6.287 decessi nel 1985 ai 1.164 nel 2012 (-80%) (13-15). In Italia i decessi per asma si sono ridotti nelle decadi recenti, passando da 1.500 nel 1995 a 429 nel 2014 (16). Nonostante che i dati epidemiologici dicano che i decessi per asma sono in decremento, c'è una percentuale compresa tra il 5 ed il 10% di pazienti affetti da asma grave in cui persistono sintomi respiratori quotidiani e riacutizzazioni ostruttive, nonostante la terapia inalatoria massimale e l'integrazione con cicli di terapia corticosteroidea per via orale o parenterale (1-10). Secondo stime della *World Health Organization* (WHO) circa 250.000 persone muoiono prematuramente ogni anno per asma (1, 2). Le principali cause individuate nella maggior parte delle morti per asma sono: a) l'inadeguata educazione dei pazienti nella identificazione dei rischi e nelle azioni appropriate necessarie quando il controllo dell'asma è scarso; b) le deficienze nell'accuratezza e nei tempi di diagnosi di asma; c) l'inadeguata classificazione di severità e trattamento (3-10). Queste osservazioni sembrano paradossali se si considerano le accresciute conoscenze sulla eziopatogenesi dell'asma e sulla disponibilità di trattamenti ottimali in grado di consentire un buon controllo nella gran parte di pazienti con questa patologia ostruttiva (1, 2).

LA NEAR FATAL ASTHMA (NFA)

Può essere definita come attacco di asma acuto grave a rischio di arresto respiratorio e/o con pressione parziale di CO₂ superiore a 50 mmHg con o senza alterato stato di coscienza che richieda ventilazione meccanica. È importante sottolineare come la NFA rappresenti solo un *sub-set* molto ben definito di "attacco asmatico acuto" in cui è richiesto l'immediato supporto ventilatorio (4, 7, 10, 17-19). I fattori di rischio della NFA non sono ancora chiari, ma nell'80-85% di tutti gli eventi fatali è stato caratterizzato il fenotipo eosinofilo, caratterizzato da infiammazione prevalentemente eosinofila associata ad un graduale deterioramento della funzione respiratoria, che occorre frequentemente nei pazienti con asma grave scarsamente controllato (4, 10, 17, 18).

Occorre però anche dire che dai dati dello studio ENFUMOSA (20) si osserva che a correre rischi di NFA sono soprattutto soggetti giovani con asma di entità lieve media non coperti in modo ottimale dalla terapia corticosteroidea. Ciò significa che occorre focalizzare l'attenzione in particolare su questi soggetti di età giovanile che non praticano in modo corretto e continuativo la terapia antiasmatica perchè sono proprio loro a rischio maggiore di NFA o di decesso e questi asmatici, in caso di crisi ostruttiva, necessitano di interventi terapeutici precoci, anzi immediati ed appropriati (7, 18). È opportuno tener conto che nei pazienti con asma grave che hanno avuto un ricovero ospedaliero di NFA nei due terzi dei casi un altro accesso grave o il decesso si verificano più frequentemente entro un anno dal precedente ricovero (10, 17, 19).

Una metanalisi comprendente 27 studi (21) ha dimostrato che i fattori in grado di predire in modo indipendente sia la NFA che l'asma fatale (*Fatal Asthma*, FA) sono l'elevato consumo di farmaci "relievers" (i.e. b₂-agonisti inalatori), l'uso di steroidi e teofillina orali e una storia di ospedalizzazione (non semplice accesso al pronto soccorso), ricovero in ICU (*Intensive Care Unit*) e ricorso alla Ventilazione Meccanica Invasiva (VMI).

Tra i fattori di rischio di mortalità per asma c'è proprio una storia di NFA con intubazione e VMI, ospedalizzazione o visite in emergenza per asma, la sospensione immotivata della tera-

pia corticosteroidea inalatoria, una storia di malattie psichiatriche o di problemi psicosociali o presenza di allergie alimentari di grave entità in concomitanza con l'asma (7, 8, 16, 21).

Sono stati identificati distinti fenotipi di NFA (1, 2, 4, 10). Il più comune, responsabile, come già detto, dell'80-85% di tutti gli eventi fatali, è caratterizzato da infiammazione eosinofila associata con graduale deterioramento progressivo delle vie aeree e con asma scarsamente controllata dalla terapia. Questo *pattern* fenotipico è considerato generalmente prevenibile con l'utilizzo di farmaci CS per via inalatoria e con integrazione a cicli per via orale.

In essi esiste attualmente la possibilità di utilizzare farmaci biologici anti-IL-5 (e in futuro farmaci anti IL5R e anti IL-13) in grado di ridurre l'eosinofilia (10).

Un altro fenotipo è caratterizzato da infiammazione neutrofila e presenta un inizio rapido ed una risposta variabile alla terapia, che comunque deve prevedere l'utilizzo di corticosteroidi (CS) per via inalatoria con eventuali integrazioni per via orale.

CARATTERISTICHE DELLA NFA

Il rimodellamento dell'apparato respiratorio nell'asma è caratterizzato da variazioni strutturali nelle grandi e piccole vie aeree che consistono in fibrosi subepiteliale, incrementata vascolarizzazione, incrementata massa muscolare liscia ed iperplasia delle *globet cells* nelle vie aeree prossimali e distali. Il rimodellamento si riteneva in precedenza essere la causa dell'asma refrattaria, cioè dell'asma che non risponde in modo ottimale al trattamento ed è caratterizzato da limitazione persistente al flusso nelle vie aeree (1, 5, 6).

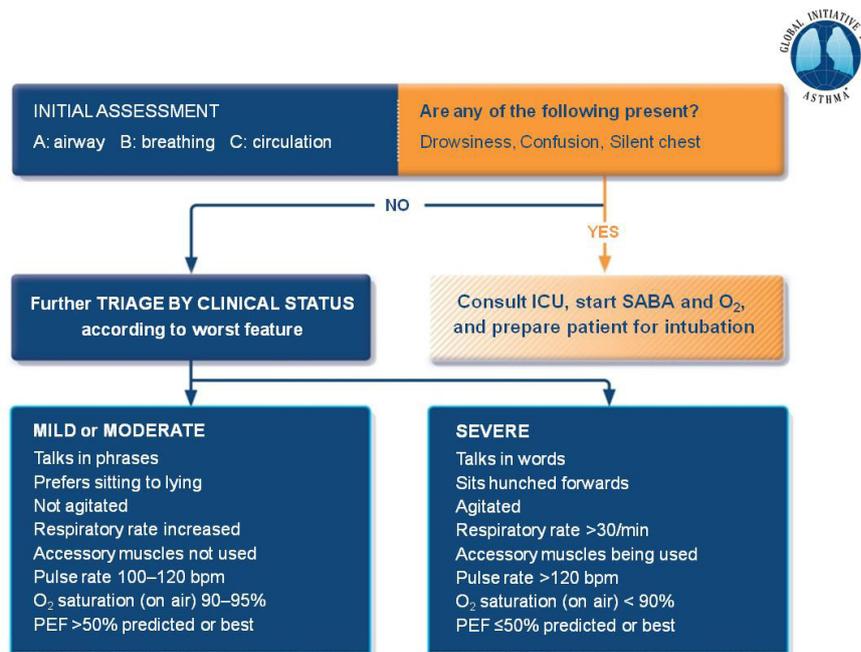
La perdita di ritorno elastico polmonare è associata ad un rischio maggiore di sviluppare NFA ed appare strettamente correlato con l'incremento dell'età, con la durata dell'asma e con la gravità della severità della limitazione del flusso aereo espiratorio usando come valutazione il FEV₁ postbroncodilatazione in percento del predetto (22).

Le osservazioni post mortem di soggetti asmatici che avevano avuto in precedenza episodi di NFA mostrano la presenza di un substrato infiammatorio diffuso con cellule infiammatorie, secrezioni dense di muco con ingorghi di secreto, caduta dell'epitelio delle vie aeree, edema delle stesse vie aeree ed ipertrofia della muscolatura liscia bronchiale (23).

L'esame clinico potrebbe essere fuorviante perchè gli asmatici con scarsa percezione della severità della propria asma appaiono meno compromessi di quanto davvero siano, nonostante intensi decrementi nella funzione polmonare (1, 2, 5-7). Per quanto riguarda la corretta percezione della dispnea, è stato osservato che sono soprattutto i pazienti con NFA ad avere una ridotta percezione della propria condizione dispnoica (1, 2). In uno studio condotto su 113 consecutivi pazienti con asma stabile visti in ambulatori, è emerso che una ridotta percezione della dispnea (misurata con la scala di *Borg*) si correlava con un numero maggiore di visite in emergenza, ospedalizzazioni, attacchi di NFA e decessi durante il periodo di *follow-up*. Una ridotta percezione di dispnea sembra pertanto predisporre ad attacchi asmatici a rischio di vita per ridotto consumo di farmaci antiasmatici (24). La valutazione di NFA si basa sui segni clinici, ma un'informazione aggiuntiva potrebbe essere ottenuta dalla radiografia del torace e dall'analisi dei gas nel sangue.

In ogni caso prioritaria è la terapia che, come abbiamo già accennato, deve essere effettuata con estrema rapidità, su base clinica e ancora prima di eseguire le indagini strumentali (1-10). La valutazione immediata del paziente asmatico con crisi acuta nel dipartimento di emergenza deve comprendere il grado di distress respiratorio (capacità di parlare, frequenza respiratoria, uso dei muscoli accessori, ingresso dell'aria nelle vie aeree), il grado di ipossia (cianosi, pulsossimetria, livello di coscienza) e stabilità cardiovascolare (aritmia, pressione sanguigna), l'eventuale uso dei muscoli accessori, il *wheeze* e la tachipnea. Tutti questi sintomi tendono a rientrare quando il paziente migliora. Le ultime linee guida GINA 2017 (1) (figura 1) indicano *step-by-step* come eseguire il *triage* dell'attacco asmatico acuto stratificandolo in grado "lieve-moderato" che è gestibile senza supporto ventilatorio e grado "grave", quest'ultimo ad alto rischio di intubazione e inquadabile nel contesto della NFA.

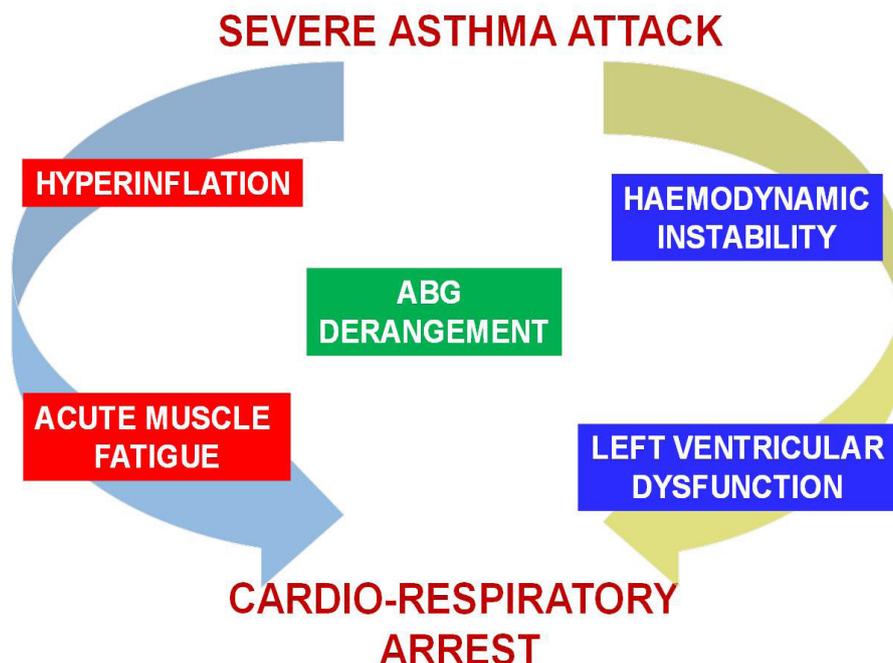
Fig. 1. Triage dell'attacco di asma al dipartimento di emergenza (GINA 2017).



FISIOPATOLOGIA DELL'ATTACCO ASMATICO ACUTO

Durante una crisi asmatica grave si altera il rapporto ventilazione/perfusione e lo scambio dei gas. La limitazione del flusso espiratorio si traduce in un'espiazione incompleta e conseguente iperinflazione polmonare. La compromissione del ritorno elastico non consente un'espiazione alveolare completa per limitazioni data dalla "costante di tempo" ed i muscoli espiratori vengono attivamente impegnati nella espiazione (figura 2) (5, 6, 19).

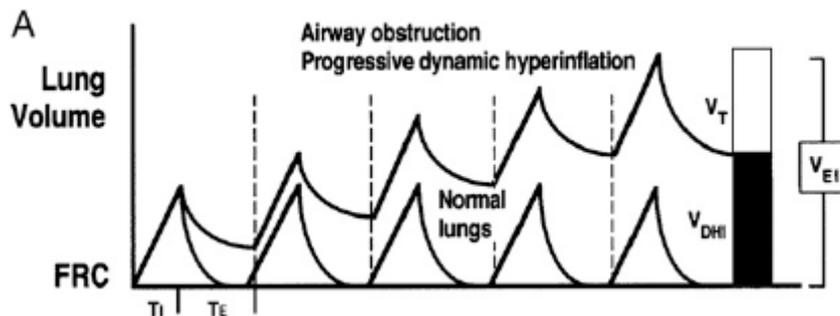
Fig. 2. Fisiopatologia cardio-polmonare della NFA.



Pur condividendo i meccanismi fisiopatologici della riacutizzazione severa di BPCO, tuttavia l'attacco asmatico acuto presenta alcune peculiarità in termini di tipo di flogosi e livello di

iperreattività bronchiale, rapidità nel *timing* di insorgenza e nell'impatto progressivo sulla meccanica respiratoria tale da lasciare una "breve finestra temporale" alla terapia medica per poter agire, accorciando di conseguenza il tempo di latenza per il ricorso alla ventilazione meccanica nelle forme refrattarie. Infine, l'ipercapnia e l'acidosi respiratoria sono il preludio all'arresto respiratorio nella NFA, mentre nella BPCO configurano un quadro di progressiva fatica respiratoria con una "finestra temporale più ampia" per l'uso della ventilazione non invasiva (*Non Invasive Ventilation*, NIV) (25-28). L'iperinflazione dinamica si associa con una più alta pressione intratoracica alla fine dell'espiazione, chiamata PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*) intrinseca che può superare anche i 10-15 cmH₂O negli attacchi severi di asma (29). Tutto ciò determina ripercussioni fisiopatologiche importanti sia sull'apparato respiratorio che su quello cardiocircolatorio (figura 3) (30).

Fig. 3. Iperinflazione polmonare dinamica nell'asma.



Infatti, sotto il profilo della meccanica respiratoria, l'iperinflazione dinamica determina da un lato l'incremento del lavoro respiratorio dovuto al "carico-soglia" da superare per generare flusso inspiratorio, in aggiunta all'aumentato carico elastico e resistivo e dall'altro la ridotta *performance* del diaframma che risulta appiattito e ridotto di lunghezza a causa dello *stretch* muscolare indotto dall'*air-trapping* tele-espiratorio.

Questo squilibrio tra il carico di lavoro e la capacità di generare pressione dalla pompa ventilatoria può precipitare la NFA e l'arresto respiratorio.

L'incompleto svuotamento alveolare può scatenare lo sviluppo di complicanze baro-traumatiche, quali il pneumotorace (pnx) e/o il pneumomediastino in respiro spontaneo, ma soprattutto in corso di ventilazione meccanica, specie in soggetti con preesistenti bolle sub-pleuriche (25, 30).

La gas analisi arteriosa durante l'attacco asmatico acuto può rilevare *pattern* diversi: ipossemia con ipocapnia e alcalosi respiratoria, ipossiemia con normocapnia e pH equilibrato, ipossiemia con normocapnia e acidosi lattica, ipossiemia con ipercarbia e acidosi respiratoria o acidosi mista.

Nelle prime fasi dell'attacco acuto di asma, quando si verifica una lieve ipossemia isolata, l'iperventilazione compensatoria sostiene l'ipocapnia con l'alcalosi respiratoria.

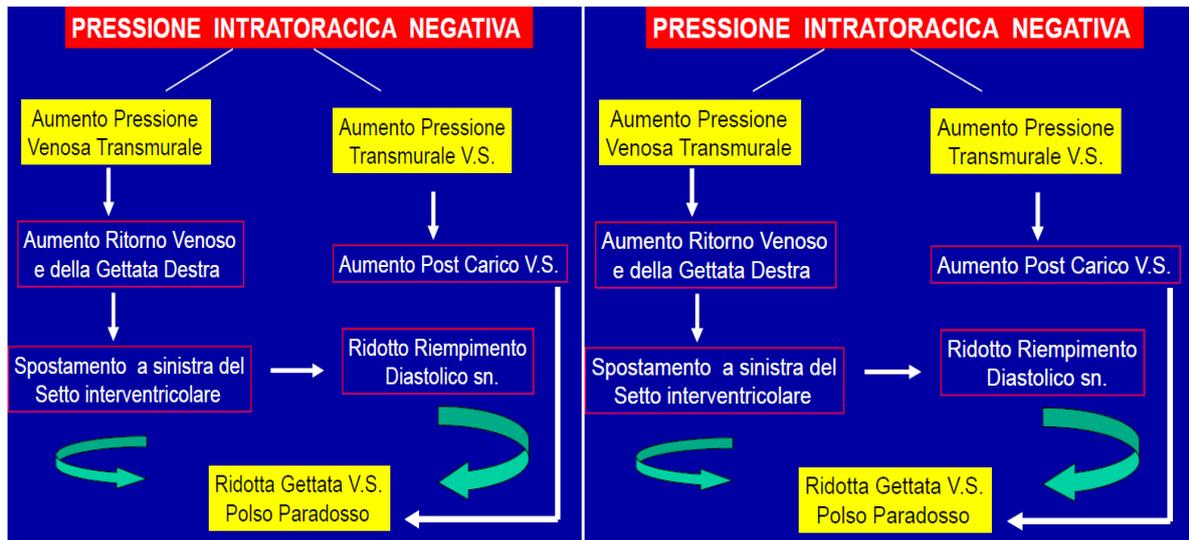
Il passaggio dall'ipocapnia alla normocapnia va considerato un segno di incipiente fatica dei muscoli respiratori per lo sbilancio tra forza muscoli respiratori e il carico meccanico, fino a giungere alla ipercapnia secondaria alla *pump failure* (25, 27).

L'ipercapnia, che configura il *pattern* clinico di NFA, si verifica nel 10-26% dei casi presentati al dipartimento di emergenza, è associata ad una maggiore ostruzione delle vie aeree, ad una più alta frequenza respiratoria e al *pulsus paradoxus* rispetto allo stato non ipercapnico.

La mancanza di *wheezing* all'auscultazione, l'incapacità di parlare e la cianosi suggeriscono la presenza di ipercapnia. Durante la terapia medica, il tempo per correggere l'ipercapnia varia da 30 minuti a 16 ore (media 6h), a seconda del livello di PaCO₂ basale e della durata di esacerbazione (31, 32). I pazienti che non rispondono alla terapia (*Peak Expiratory Flow Rate* o PEF_R, se possibile farlo, migliorato meno di 10-20%) e nei quali persiste l'ipercapnia e la

tachipnea (frequenza respiratoria ≥ 30), stato mentale alterato, aritmia o significative comorbidità, richiedono l'ammissione in ICU (25, 26). L'impatto dell'iperinflazione polmonare sul sistema cardiovascolare si traduce nel fenomeno del polso paradossso dovuto alla riduzione inspiratoria della pressione arteriosa sistemica per ridotto precarico e aumentato postcarico del ventricolo sinistro associato ad elevate pressioni intratoraciche durante tutto il ciclo respiratorio, con rischio di sincope e collasso cardiovascolare, fenomeni molto più evidenti e difficili da contrastare in corso di ventilazione meccanica (Figura 4) (33).

Fig. 4. Effetti emodinamici nella NFA durante l'inspirazione e l'espirazione.



ASPETTI PARTICOLARI DI NFA: I FATTORI TRIGGER ALLERGENICI

È noto che taluni allergeni, se inalati in gran quantità in ambienti saturi della loro presenza, possono determinare l'insorgenza di crisi asmatiche gravi, di NFA ed anche di decessi per asma. È il caso ad esempio degli allergeni liberati dalla soia, che a Barcellona determinò molti di questi casi con diversi decessi fin quando lo scarico dalle navi dei grani di soia non venne effettuato in modo corretto per aspirazione (34).

A Napoli si riuscì a limitare i danni sulla base dell'esperienza di Barcellona perché apparve evidente che la nube di soia nel porto era indotta dallo scarico con benne e non con aspirazione per cui furono solo 110 i casi di asma grave collegati con la "nube nera" di polvere di soia scaricati dalla nave *Soja Queen* (35). Tra gli altri allergeni che possono indurre NFA ed arresto respiratorio c'è l'*Alternaria*, un micete che può associarsi ad elevata iperreattività bronchiale, causando ostruzione delle vie aeree improvvisa e violenta (36-38). Su tale aspetto eziopatogenetico uno studio recentissimo (39) ha dimostrato che ORMDL3, un gene di suscettibilità asmatica, contribuisce ad indurre variazioni in termini di incremento della iperreattività delle vie aeree nei soggetti con sensibilizzazione IgE mediata verso gli allergeni di questo micete.

Altri aeroallergeni che possono causare crisi asmatiche a volte anche gravi nonché NFA e decessi per asma, sono quelli liberati dai pollini di talune specie vegetali (graminacee, parietaria, olivo) durante la pioggia o temporali improvvisi nelle stagioni polliniche, soprattutto in primavera.

Si pensa comunemente che la pioggia abbatta i granuli pollinici e conseguentemente allevi i sintomi dei pazienti ad essi allergici, tuttavia vi è evidenza che in condizioni meteorologiche particolari, per esempio di elevata umidità, come nei primi 20-30 minuti di un temporale, i granuli pollinici, assorbendo acqua e quindi idratandosi, possano andare incontro a rottura da *shock osmotico*, con conseguente liberazione di parte del loro contenuto, tra cui microgranuli di amido veicolanti allergeni (40-43). Il particolato paucimicronico di derivazione citoplasmatica, può penetrare in profondità nelle vie aeree inferiori inducendo l'insorgenza di manifestazioni asmatiche, talvolta anche di grave entità e di tipo epidemico.

Nella nostra esperienza una giovane donna incinta al quinto mese venne colta all'improvviso nel maggio 2012 da una crisi di NFA e venne trattata con intubazione in coma farmacologico e la crisi cedette solo con somministrazioni di forti dosi di CS, teofillina e solfato di magnesio (44-45). In un recente episodio, occorso a Melbourne nel novembre 2016, nel corso della primavera australiana con un forte temporale improvviso, sono deceduti nove giovani per attacchi violenti di asma e ben 8.500 persone in una sola giornata hanno avuto necessità di cure in emergenza (46). Ne deriva l'importanza di predire l'insorgenza di temporali nelle stagioni polliniche e di informare i soggetti con allergopatie respiratorie da pollini di evitare di uscire da casa nelle prime fasi di un temporale in primavera o, se colti per strada da un temporale, di entrare in un luogo coperto e di coprirsi con un fazzoletto o con una mascherina le vie aeree. È importante altresì che gli asmatici praticino con regolarità la terapia antiasmatica e portino sempre con sé spray di broncodilatatori e di CS (46).

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Ossigenoterapia

L'intento della terapia di un attacco di NFA è il mantenimento dell'ossigenazione, la disostruzione delle vie aeree con la riduzione dell'edema e delle secrezioni mucose, con supporto ventilatorio se clinicamente indicato (2,7,19,25,47).

L'ossigenoterapia convenzionale è indubbiamente utile ed è spesso usata nei pazienti in trattamento con asma acuto. L'ipossiemia nell'asma risulta da alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione ed è quindi necessario correggerlo con aumenti nella frazione dell'ossigeno inspirato (e.g. 1-3 L/min via cannula nasale o maschera di Venturi al 24-31%) (48).

L'ossigeno è utile per correggere gli effetti dell'ipossiemia e per compensare la caduta nella tensione arteriosa dell'ossigeno associate con la terapia con b_2 -agonisti.

Un ruolo promettente per il trattamento dell'ipossiemia, inclusa quella determinata dalla NFA, può rivestire una nuova modalità di ossigenoterapia ad alti flussi, umidificato e riscaldato (49), detta *High Flow Nasal Cannula* (HFNC), che ha il vantaggio di garantire flussi inspiratori elevati di miscela O_2 -aria (fino a 60 L/min) tali da supportare le elevate esigenze ventilatorie del paziente asmatico, di assicurare un buon *wash-out* della CO_2 (prevenendo l'ipercapnia da elevate FiO_2), di facilitare la rimozione delle secrezioni dense (problema cruciale nell'attacco asmatico grave), producendo un basso livello di PPEP che può in parte controbilanciare la PEEP intrinseca, il tutto con un buon comfort per il paziente. Esperienze incoraggianti specie in campo pediatrico (50) suggeriscono come l'HFNC possa ridurre la necessità della ventilazione meccanica (non invasiva e invasiva) nell'esacerbazione acuta di asma in terapia intensiva pediatrica.

Terapia farmacologica

I b_2 -agonisti *short acting* sono farmaci di approccio primario nel trattamento dell'asma acuto. Il loro inizio d'azione è rapido ed i loro effetti collaterali sono ben tollerati (2, 7, 19, 25, 47, 51). L'adrenalina viene usata per via endovena (ev) e come soluzione aerosolizzata e sono descritti vantaggi nel preferire l'uso di adrenalina ai b_2 -agonisti ev nell'asma grave per una riduzione della componente edemigena. Sebbene la broncocostrizione sia la maggiore alterazione anatomopatologica dell'asma, l'edema delle vie aeree non va trascurata nella patogenesi dell'ostruzione delle vie aeree. Gli agenti anticolinergici bloccano i recettori muscarinici nella muscolatura liscia delle vie aeree, inibiscono il tono vagale colinergico e danno come risultato una broncodilatazione. In tale ottica anticolinergici come il l'ipratropio bromuro ed il tiotropio, utilizzati già da tempo nella terapia dell'asma, hanno un effetto broncodilatante aggiuntivo ai b_2 -agonisti che può essere utile nell'asma grave (51-53). Poiché gli agenti anticolinergici ed i b_2 -agonisti esercitano effetti broncodilatanti con differenti meccanismi, influenzano vie aeree di differenti dimensioni ed hanno differenti proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, il loro uso combinato risulta in una migliorata broncodilatazione (52).

I CS migliorano i sintomi asmatici riducendo l'infiammazione, le secrezioni e la reattività delle vie aeree. In aggiunta al loro effetto antinfiammatorio essi incrementano il numero e la sensibilità dei b_2 -recettori della muscolatura liscia bronchiale.

Nei pazienti con sintomi gravi la terapia corticosteroidica endovenosa a forti dosi può avere un effetto broncodisostruente e di reversione della *downregulation* verso i b_2 -agonisti nell'uso protratto di questi farmaci (54, 55). Obiettivi miglioramenti nell'ostruzione bronchiale non sono stati generalmente dimostrati durante le prime 6-12 ore del trattamento con CS in asma acuto, ma nelle ore successive i miglioramenti si evidenziano. I CS sono raccomandati per tutti i pazienti nei dipartimenti di emergenza, soprattutto in quelli che non rispondono in modo soddisfacente alla terapia b_2 -stimolante iniziale, che va comunque sempre associata alla terapia glucocorticoidea.

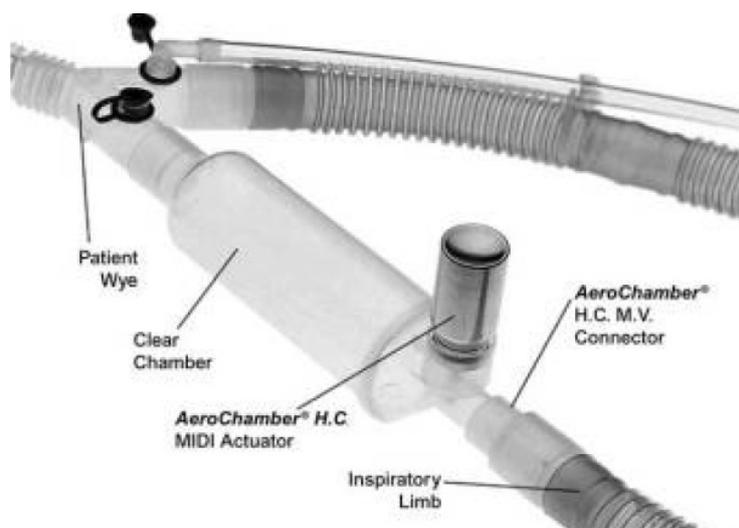
I CS riducono le frequenze di ricoveri e possono anche ridurre il numero dei casi di asma fatale (56-59). Dal momento che i benefici con il trattamento con CS non appaiono rapidamente, ma talvolta, come abbiamo accennato, anche ore dopo l'inizio, è importante che questo trattamento venga iniziato il più presto possibile. In breve la terapia con CS va iniziata con estrema urgenza.

Basse dosi di CS (80 mg/die di metilprednisone o 400 mg/die di idrocortisone) potrebbero costituire il trattamento iniziale dell'asma di pazienti adulti, ma queste dosi vanno aumentate rapidamente ed in modo anche cospicuo se non inducono miglioramenti evidenti.

Dosi orali e inalatorie di CS, oltre che per via endovenosa, aiutano nella risoluzione dell'ostruzione delle vie aeree (57). La via endovenosa è ovviamente necessaria nei pazienti non in grado di assumere farmaci per via orale (intubati) o se l'assorbimento è compromesso (ad es. vomito).

Nei pazienti in ventilazione meccanica sia non invasiva che invasiva, alla via parenterale è preferibile la via inalatoria per erogare con MDI (*Metered Dose Inhaler*) b_2 -agonisti, anticolinergici e CS inalatori, mediante l'uso di specifici *device* che vanno posizionati lungo la branca inspiratoria della "Y" del circuito del ventilatore, prossimalmente all'interfaccia (maschera o tubo endotracheale) (60). Studi fisiopatologici hanno dimostrato l'efficacia del salbutamolo somministrato nel circuito del ventilatore in pazienti intubati e ventilati meccanicamente nel ridurre le resistenze delle vie aeree (61, 62) (figura 5).

Fig. 5. Distanziatore per erogazione di terapia inalatoria in pazienti ventilati meccanicamente.



L'uso dell'aminofillina va monitorizzato perchè potrebbe indurre effetti avversi e comunque può essere considerata una terapia aggiuntiva al trattamento con b_2 -agonisti, con CS sistemici e con solfato di magnesio ev. Quest'ultimo prodotto può essere efficace nell'asma acuto attraverso una varietà di meccanismi e potrebbe essere un cofattore importante in molti meccanismi intracellulari enzimatici che portano alla broncodisostruzione (63). Il magnesio

solfato ($MgSO_4$) ha dimostrato di indurre rilassamento della muscolatura liscia inibendo la contrazione delle vie aeree bloccando l'influsso dei calcio ioni nella muscolatura liscia bronchiale con un effetto terapeutico utile nell'asma grave acuto. Già una singola dose ev di $MgSO_4$ somministrata ai pazienti con asma acuto grave può essere efficace. Un *trial* multicentrico ha dimostrato che 2 g ev di $MgSO_4$ somministrato in aggiunta alla terapia standard migliorava la funzione polmonare in pazienti che si presentavano al pronto soccorso con asma grave (64, 65). Il montelukast ev (non disponibile attualmente nel nostro Paese) in aggiunta alla terapia standard può indurre un beneficio, talvolta anche rapido, ed è ben tollerato in adulti con asma acuto (66).

Terapie biologiche dell'asma eosinofilico

Per questa tematica si rimanda al capitolo "terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive".

Terapie alternative non ventilatorie

Trattamenti alternativi non ventilatori sono stati proposti nella NFA non responsiva alla terapia medica sia in pazienti in respiro spontaneo che in ventilazione meccanica.

Nonostante il razionale fisiopatologico (riduzione della turbolenza del flusso e delle resistenze delle vie aeree per le miscele con elio e O_2 , effetto broncodilatante per gli anestetici inalatori alogenati e per la ketamina, rimozione di tappi di *mucous plug* per la broncoscopia, rimozione dell'eccesso della CO_2 con la ECCO₂R) al momento non esiste l'evidenza scientifica sufficiente per raccomandarne l'uso esteso nella pratica clinica anche per le possibili gravi complicanze, specie di tipo cardiovascolare. Il loro uso può essere quindi considerato caso per caso e solo in ambienti intensivi, gestiti da personale con alta esperienza nell'uso di tali farmaci e procedure di supporto non ventilatorie (30, 67-71).

Ventilazione meccanica

Nonostante il continuo miglioramento della strategia terapeutica per la gestione dell'asma, si stima che circa il 5-10% dei pazienti asmatici presenti un grave episodio di esacerbazione (i.e. NFA) in un determinato anno e che ci sono circa 2 milioni di visite di reparti di emergenza e 500.000 ricoveri ospedalieri ogni anno, che portano ad un consumo rilevante delle risorse sanitarie (26,72,73). Inoltre, anche con l'attuazione del trattamento medico *standard* ottimizzato (ossia la terapia medica più ossigeno), circa il 10% degli individui ammessi all'ospedale per NFA richiede il ricovero in ICU. D'altra parte, è stimato che circa il 2-20% delle ammissioni mediche in ICU sono indotte da NFA (5, 27). Quindi, il ricorso alla VMI è necessario in un terzo dei pazienti con NFA ammesso in ICU (circa 2-20 pazienti all'anno). La mortalità nei pazienti asmatici intubati e ventilati meccanicamente raggiunge tassi elevati fino al 27% (5,30) a causa delle temibili complicanze correlate alla VMI (es. barotrauma, collasso cardiovascolare, aritmia cardiaca, sindromi coronariche acute, atelettasia, polmonite associata al ventilatore) (19). Grazie alla sua capacità di raggiungere gli obiettivi fisiologici della ventilazione meccanica (scarico dei muscoli respiratori, miglioramento degli scambi gassosi, aumento della ventilazione alveolare) senza complicazioni connesse al VMI, la NIV ha drammaticamente modificato la pratica clinica in intensivologia respiratoria (74).

Ventilazione non invasiva

Dalla fine del XIX secolo è stata accumulata una grande quantità di dati sperimentali a favore dell'applicazione non invasiva della pressione positiva nell'attacco di asma acuto grave, sia nella modalità di respirazione con pressione continua positiva nelle vie aeree (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) sia nella modalità di ventilazione a due livelli di pressione, inspiratoria maggiore di quella espiratoria (NIV) (27). Esiste un forte razionale per l'uso della NIV nella NFA come viene dimostrato dai suoi vantaggiosi effetti fisiologici su alcune anomalie funzionali che si verificano durante l'attacco d'asma: sovraccarico dei muscoli respiratori, iperreattività bronchiale indotta dall'esercizio fisico e metacolina, resistenza alle vie respira-

torie e conseguenze emodinamiche. È stato inoltre dimostrato che sia la CPAP che la NIV aumentano la risposta ai broncodilatatori, probabilmente grazie ad una migliore distribuzione polmonare di farmaci nebulizzati (tabella 1) (27).

Tab. 1. Effetti fisiologici favorevoli della ventilazione non invasiva nella cura dell'asma acuto grave (Scala Respir Care 2010) Favorable Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation in Severe Acute Asthma (Scala Respir Care 2010).

Abnormality	Corrective Effect	Type of NIV
• work of breathing	• intrinsic PEEP	CPAP, NIV
	• resistive load	NIV
• bronchial hyper-reactivity	• exercise-induced bronchoconstriction	PEEP
	• methacholine-induced bronchoconstriction	CPAP
• airway resistance	• β_2 -agonist-induced bronchodilation	PEP, CPAP, PEEP, NIV
Atelectasis from mucus plugging	Collateral re-inflation	PEEP, CPAP
Gas-exchange impairment	• ventilation-perfusion mismatch	PEEP
	• PaO_2 • PaCO_2 • pH	NIV
Pulsus paradoxus	• negative inspiratory intrathoracic pressure	CPAP

Legenda:

NIV = noninvasive ventilation

CPAP = continuous positive airway pressure

PEP = positive expiratory pressure therapy

PEEP = positive end-expiratory pressure

Infine, la robusta evidenza di efficacia clinica (ridotto ricorso alla intubazione, ridotte mortalità e degenza ospedaliera) e fisiologica (“scarico” del distress dei muscoli respiratori) della NIV per trattare episodi di grave riacutizzazione acidotica ipercapnica di BPCO ha fatto ipotizzare risultati simili nella NFA viste le grandi somiglianze fisiopatologiche tra le due patologie ostruttive (75).

Il *timing* di applicazione della NIV nell’Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) condiziona fortemente gli obiettivi e l’efficacia che tale tecnica ventilatoria si prefigge nei diversi scenari clinici (64). Relativamente alla NFA, la NIV può essere applicata teoricamente secondo diverse finalità durante le fasi temporali dell’attacco asmatico (27,77):

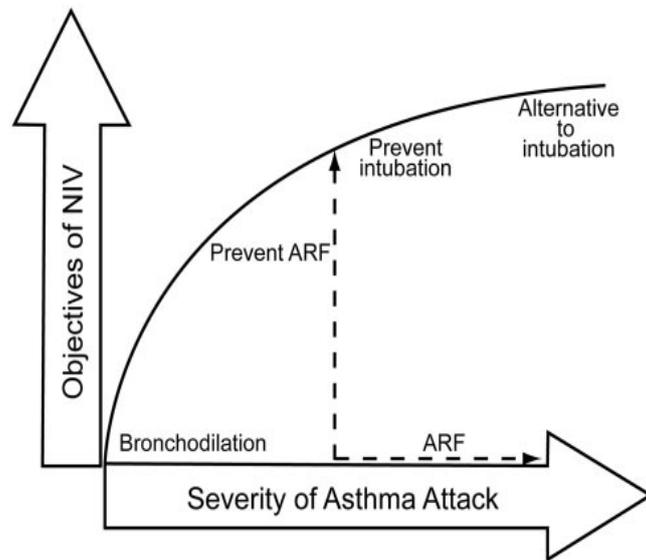
come alternativa all’ETI (*Endotracheal Intubation*) nei pazienti con severa ipossiemia e acidosi ipercapnica dopo fallimento della terapia medica massimale e ossigenoterapia (ventilazione “mandatoria *quoad vitam*”);

come prevenzione dell’ETI nei pazienti con IRA meno severa che non richiedono un supporto ventilatorio immediato (ventilazione “preventiva”);

prevenzione dell’IRA in pazienti senza compromissione dello scambio di gas (ventilazione “profilattica”);

potenziamento della broncodilatazione nei pazienti che necessitano o non di ventilazione meccanica (ventilazione “inalatoria”) (figura 6).

Fig. 6. Potenziali timing e finalità di applicazione della NIV nell'attacco asmatico acuto (Scala Respir Care 2010).



In linea di principio, più precocemente viene applicata la NIV e maggiori sono le possibilità di successo. Per valutare la necessità di ventilazione meccanica invasiva e non invasiva, è più importante considerare le variazioni dei parametri fisiologici e clinici in risposta al trattamento medico standard rispetto ai valori assoluti di ostruzione bronchiale e di compromissione degli scambi gassosi.

Il ricorso alla ventilazione meccanica (intubazione o NIV) nei pazienti con attacco asmatico acuto varia ampiamente secondo le casistiche e la gravità dei pazienti (8-50%) (31, 78-81). Ricordiamo che l'assenza di ipercapnia non esclude la necessità di un supporto ventilatorio nei pazienti ipossiemici clinicamente deteriorati. Al contrario, l'ipercapnia isolata non è un'indicazione assoluta per l'intubazione se il paziente sta migliorando con il trattamento medico standard. Quando l'attacco di asma progredisce fino a determinare una grave compromissione dello scambio di gas con acidosi respiratoria con o senza alterazione del sensorio, quindi in presenza di NFA, è necessario l'immediato supporto ventilatorio del paziente (27). *Quale è il grado di evidenza scientifica per la NIV nell'asma acuto?*

Una recente revisione sistematica di Cochrane (75) comprendente cinque piccoli studi randomizzati controllati randomizzati (*Randomized Controlled Trial*, RCT) (81-86) condotti in adulti con attacco asmatico acuto ha dimostrato che, rispetto alla terapia medica standard, la NIV riduce il numero di ricoveri aumentando il numero di pazienti dimessi dal dipartimento di emergenza, migliora più rapidamente la frequenza respiratoria e la funzione polmonare; al contrario, nessun vantaggio è emerso in termini di tasso di intubazione mortalità. La meta-analisi (75) concludeva che nonostante ci siano promettenti risultati in favore dell'uso di NIV nell'asma grave acuto, la sua efficacia rimane tuttora controversa e, pertanto, il suo uso non può essere raccomandato nella routine clinica.

Perché non abbiamo ancora una dimostrazione chiara dell'utilità della NIV nella NFA?

In primo luogo, purtroppo, nessuno dei pochi RCT è stato disegnato per valutare l'efficacia della NIV nella NFA nei confronti della terapia medica o della VMI in quanto i pazienti reclutati sono ipossiemici e non ipercapnici. In secondo luogo, molti pazienti possono sottovalutare la gravità dei loro attacchi perchè sono "scarsi o comunque cattivi percettori" della dispnea (24); quindi, possono giungere in ospedale in fase troppo avanzata dell'attacco quando è necessaria l'immediata intubazione per l'incipiente arresto respiratorio. In terzo luogo, rispetto all'esa-

esacerbazione della BPCO, l'asma acuto grave ha una "finestra temporale" più breve disponibile per la NIV.

Quarto, durante un attacco di asma ci possono essere serie difficoltà di adattamento alla NIV per diversi motivi: questi pazienti sono di solito tachipnoici, "lottano" con il ventilatore per coordinare il loro respiro con la macchina (asincronie neuromeccaniche) e sono poco tolleranti alla NIV; l'uso di un livello non profondo di analgo-sedazione (specie se con farmaci diversi dalla benzodiazepine) può facilitare l'adattamento alla NIV, ma tale strategia non è scevra di rischi e va applicata solo laddove è rapidamente disponibile l'intubazione (87).

Inoltre, la produzione di tappi densi di muco è una caratteristica dell'asma acuto grave e può rappresentare una causa di fallimento della NIV nei pazienti incapaci di eliminare spontaneamente tali secrezioni dense e vischiose. L'aggiunta di un sistema di umidificazione riscaldata può essere di ausilio così come la fisioterapia aggressiva, ma non esistono dati a riguardo nella NFA trattata con NIV (88). L'iperreattività bronchiale può essere aumentata dall'alto flusso respiratorio e dalla secchezza delle vie aeree associate all'applicazione della NIV e peggiorare la broncostruzione nella NFA. Quinto, non è chiaro se la NIV è preferibile alla CPAP, e non esistono raccomandazioni specifiche sul settaggio del ventilatore (27).

Ma cosa succede nella vita reale? Molto sorprendentemente, sebbene l'applicazione della NIV nell'attacco asmatico acuto rimanga controversa, recenti dati nordamericani ottenuti da un ampio *database* ospedaliero nazionale comprendente milioni di pazienti hanno riportato un aumento di 5 volte dell'uso della NIV negli adulti ricoverati in ospedale per esacerbazione grave di asma nell'ultimo decennio (89-91). Diversi sono i motivi ipotizzabili di questo uso "off-label" della metodica (77): 1) le somiglianze fisiopatologiche esistenti tra attacchi di asma ed esacerbazioni della BPCO; 2) il fenomeno dello "spill-over", tipico di quando viene introdotto in clinica una nuova tecnologia; 3) l'espansione della NIV al di fuori delle ICU "sovraffollate". Recentemente Stefan et al. (91) hanno riportato nuovi e interessanti dati sull'impiego, sull'efficacia e sui predittori del fallimento di NIV nella "real life" in un ampio studio osservazionale multicentrico statunitense di quasi 14.000 pazienti con attacco asmatico acuto. Gli autori hanno riportato che la NIV è stata utilizzata nel 4% di tutti i pazienti asmatici ospedalizzati e in più del 40% di tutti i pazienti che hanno necessitato di ventilazione meccanica con una crescente utilizzazione dal 2,3% nel 2009 al 4,7% nel 2012. Il tasso di mortalità e la durata di degenza in ospedale sono risultati più bassi nei soggetti non ventilati o ventilati non-invasivamente con successo rispetto a quelli ventilati invasivamente e a coloro in cui la NIV aveva fallito. Anche se si è verificato in meno del 5% dei casi, il fallimento della NIV è stato associato con una mortalità molto più elevata e a maggiori ospedalizzazioni rispetto al successo di NIV, ma approssimativamente paragonabile al trattamento con VMI. Gli autori hanno evidenziato l'identikit dei pazienti asmatici acuti che hanno maggiori probabilità di beneficiare di un'applicazione efficace e sicura della NIV per prevenire l'intubazione: età più anziana, minore gravità, mancanza di comorbidità, scatenamento dell'attacco non dovuto alla polmonite, precedenti esacerbazioni che non richiedono VMI.

Tuttavia si tratta di uno studio retrospettivo non controllato con diagnosi basata sulla codifica DRG e non è possibile verificare la quota di pazienti con NFA. Cinque studi non controllati hanno riportato l'uso di NIV per i pazienti con asma acuto con *pattern* compatibile con NFA (ipercapnia persistente o un eccessivo lavoro respiratorio nonostante il trattamento con broncodilatatori e CS). Dei 112 pazienti trattati con NIV, solo 19 (17%) hanno avuto infine bisogno di intubazione (79, 80, 92-94). In uno degli studi, la NIV è stata efficace come la ventilazione meccanica invasiva nel ridurre la PaCO₂ di pazienti con ipercapnia grave (94). In conclusione, allo stato attuale, pur non essendoci evidenza scientifica forte, i dati disponibili suggeriscono che in assenza di controindicazioni (alterazione della coscienza, instabilità emodinamica, eccessiva secrezione o non cooperazione), un *trial* di NIV a scopo "preventivo" è appropriato per i pazienti nelle fasi più precoci dell'attacco asmatico acuto e verosimilmente della NFA che altrimenti richiederebbe l'intubazione, a patto che tale tentativo venga fatto in ambiente monitorizzato intensivo con possibilità di rapida intubazione in caso di mancata risposta clinica

e emogasanalitica.

Ventilazione invasiva

Deterioramento della coscienza ed arresto cardiopolmonare sono indicazioni assolute per l'intubazione e la VMI. L'approccio ottimale all'intubazione è per laringoscopia diretta a cui fa seguito l'induzione rapida con propofol o tiopentone; aggiustando attentamente il dosaggio per le potenziali compromissioni emodinamiche (inibizione del tono simpatico e effetto di vasodilatazione) associate all'iperinflazione dinamica. Infatti, il paziente asmatico è spesso ipovolemico (30) per cui una inappropriata strategia di ventilazione potrebbe risultare in un catastrofico collasso circolatorio. In tale contesto la ketamina con le sue proprietà simpaticomimetiche e broncodilatanti è stata suggerita da molti come l'agente di induzione di scelta.

Indipendentemente dalla modalità di ventilazione selezionata, gli obiettivi della VMI sono:

mantenere un'adeguata ossigenazione;

minimizzare l'iperinflazione dinamica;

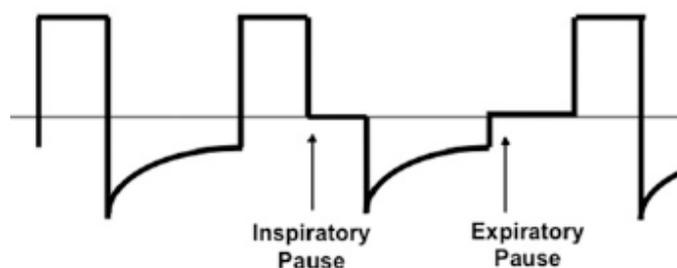
evitare barotraumi;

accettare un certo grado di ipercapnia in attesa che la terapia ottimizzata con broncodilatatori e steroidi migliorino l'ostruzione al flusso espiratorio;

assicurare una buona umidificazione e broncodilatazione durante la ventilazione meccanica (4, 19, 25, 26, 30).

L'iperinflazione dinamica (figura 7) deve essere monitorata sia osservando la morfologia delle curve di flusso sia in modo più preciso misurando la PEEP intrinseca e la pressione di plateau

Fig. 7. Traccia delle curve di flusso che documentano il mancato ritorno a zero nella parte espiratoria, indice di svuotamento alveolare incompleto e iperinflazione dinamica con autopeep.



(Pplat) in ventilazione volumetrica. Pur non essendoci "cut-off" affidabili in grado di predire le complicanze barotraumatiche della VMI, è raccomandabile mantenere la Pplat sotto i 30 cmH₂O e la PEEP intrinseca sotto i 10 cmH₂O (30,95,96). L'uso per brevi periodi di bloccanti neuromuscolari può essere utile a ridurre il grado di iperinflazione che non risponde rapidamente alla corretta manipolazione del settaggio del ventilatore e ai farmaci.

Il settaggio del ventilatore deve basarsi sul livello di pressione di picco delle vie aeree (PpK) (< 50 cmH₂O) oltre che sulla morfologia di curva e pressione. Strategie ventilatorie protettive con bassi volumi correnti e bassa frequenza respiratoria, onda quadra e flussi inspiratori elevati con precoce ciclaggio espiratorio sono da raccomandare per ridurre l'iperinflazione polmonare. In particolare, per prolungare il tempo espiratorio e facilitare lo svuotamento alveolare è consigliabile ridurre la frequenza respiratoria e tempo di inspirazione, settando il rapporto di ispirazione e di espirazione (I:E) a valori molto superiori a 1:2. L'espirazione dovrebbe essere idealmente associata ad un completo svuotamento alveolare, valutato sia clinicamente che sulla base dell'osservazione delle curve di flusso del ventilatore (30). La ventilazione pressometrica potrebbe non essere un modo ideale di ventilazione per i pazienti con NFA, in quanto frequenti fluttuazioni nella resistenza delle vie aeree portano a volumi variabili e ad un rischio di ipoventilazione significativa.

L'uso di PEEP estrinseca rimane controverso. Essa potrebbe impedire il collassamento delle

vie aeree mantenendole aperte; comunque, come regola generale, la PEEP estrinseca non dovrebbe superare la PEEP intrinseca. Si raccomanda di applicare un livello di minimo PEEP (5 cmH₂O) (3, 18-21); se si procede con un *trial* in incremento di PEEP, gli *step* di aumento della PEEP vanno sospesi se la P_{plat} aumenta (30,97). Dal momento che l'ipercapnia è una conseguenza dell'aumento dello spazio morto causato da iperdistensione alveolare, i tentativi di diminuire la pressione di PaCO₂ aumentando la ventilazione minuto settata è controproducente in quanto peggiora il grado di iperinflazione e lo spazio morto fisiologico con conseguente maggiore rischio di barotrauma (98).

L'ipercapnia generalmente non è dannosa se non nei pazienti con grave depressione del miocardio e preesistenti danni al SNC. Gradi moderati di ipercapnia associati ad acidosi (pH 7,15-7,2) sono generalmente ben tollerati (96). Assicurare una adeguata umidificazione dei gas inspirati è particolarmente importante negli asmatici ventilati al fine di prevenire un ispessimento delle secrezioni e secchezza delle mucose delle vie aeree che potrebbe stimolare un ulteriore broncospasmo (99). Infine va enfatizzata l'utilità di somministrare dosi adeguate di broncodilatatori per via inalatoria attraverso il circuito della ventilazione meccanica (47).

I pazienti intubati e ventilati meccanicamente con asma grave possono avere complicazioni correlate alla VMI, compresa VAP (*Ventilator-Associated Pneumonia*), sepsi o VTE (*Venous Thromboembolism*), oltre a barotrauma, ipotensione, lesioni del sistema nervoso centrale e miopatia. L'incidenza del pnx è variabile tra il 3 e il 6% dei casi ventilati invasivamente.

La mortalità è ampiamente variabile tra lo 0 e il 38 a secondo della gravità dei casi e dell'esperienza dei centri. Le cause sono dovute a MOF (*Multiple Organ Failure*), embolia polmonare, infarto miocardico, pnx iperteso e estubazione accidentale (30, 96).

CONCLUSIONI

Le NFA e le morti per asma costituiscono un fenomeno complesso e rappresentano la punta dell'*iceberg* nel contesto del peso globale (sociale ed economico) dell'asma (1-8).

Una sorveglianza continua è essenziale per il monitoraggio ed il progresso delle terapia dell'asma e per la prevenzione di NFA e dei decessi per questa patologia.

Nella maggioranza dei casi di NFA e delle morti per asma sono stati identificate possibilità di prevenzione. Tra queste ci sono una inadeguata educazione del paziente nel riconoscere il rischio, un trattamento non adeguato della crisi grave perché non viene valutata la gravità dell'ostruzione bronchiale, deficienze dell'accuratezza e nella corretta diagnosi di asma.

Relativamente al trattamento acuto è fondamentale ottimizzare al massimo la terapia inalatoria, l'ossigenoterapia e la terapia medica sistemica con accurato monitoraggio del paziente. La NIV può avere un ruolo nelle fasi iniziali della NFA per prevenire l'intubazione; è opportuno applicare strategie ventilatorie che minimizzano il rischio di barotrauma nel paziente intubato e ventilato meccanicamente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*. 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- (2) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. *Eur Respir J* 2014;43:343-73. Erratum in: *Eur Respir J* 2014; 43:1 216.
- (3) Wenzel SE, Fahy JV, Irvin CG, et al. *Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma: current understanding, recommendations and unanswered questions*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2341-2351.
- (4) Restrepo RD, Peters J. *Near-fatal asthma: recognition and management*. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 13-23.

- (5) McFadden ER Jr. *Acute severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 740-759.
- (6) Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. *Acute asthma in adults - a review*. Chest 2004;125:1081-1102.
- (7) D'Amato G, Vitale C, Lanza M, et al. *Near fatal asthma: treatment and prevention*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2016 ;48: 116-122.
- (8) D'Amato G, Vitale C, Molino C, et al. *Asthma-related deaths*. Multidiscip Respir Med 2016; 11: 37.
- (9) Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. *A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma*. Can Respir J 2005; 12: 265-270.
- (10) Serrano-Pariente J, Rodrigo G, Fiz JA, et al. *High Risk Asthma Research Group. Identification and characterization of near-fatal asthma phenotypes by cluster analysis*. Allergy 2015 ;70: 1139-1147.
- (11) American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Health Education Division. *Trends in Asthma Morbidity and Mortality*. 2012. Available from <http://www.lung.org/assets/documents/research/asthma-trend-report.pdf>
- (12) Kaur BP, Lahewala S, Arora S, et al. *Asthma: hospitalization trends and predictors of in-hospital mortality and hospitalization costs in the USA (2001–2010)*. Int Arch Allergy Immunol 2015;168: 71-78.
- (13) Ito Y, Tamakoshi A, Wakai K, et al. *Trends in asthma mortality in Japan*. J Asthma. 2002; 39: 633-639.
- (14) Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, et al. *International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance*. Chest 2009; 135: 1045-1049.
- (15) Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. *Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma*. Chest 2013; 143: 1649-1655.
- (16) Bellia V, Pedone C, Catalano F, et al. *Asthma in the elderly: mortality rate and associated risk factors for mortality*. Chest 2007; 132: 1175-1182.
- (17) Kim MS, Cho YJ, Moon HB, Cho SH. *Factors for poor prognosis of near-fatal asthma after recovery from a life-threatening asthma attack*. Korean J Intern Med 2008; 23: 170-175.
- (18) Gonzalez-Barcala FJ, Calvo-Alvarez U, Garcia-Sanz MT, et al. *Characteristics and prognosis of near-fatal asthma exacerbations*. Am J Med Sci 2015;350: 98-102.
- (19) Holley AD, Boots RJ. *Review article: management of acute severe and near-fatal asthma*. Emerg Med Australas 2009; 21: 259-268.
- (20) Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, et al. *Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort*. Clin Exp Allergy 2007; 37: 552-557.
- (21) Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. *A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma*. Can Respir J 2005; 12: 265-270.
- (22) Gelb AF, Licuanan J, Shinar CM, et al. *Unsuspected loss of lung elastic recoil in chronic persistent asthma*. Chest 2002; 121: 715-721.
- (23) Kuyper LM, Pare PD, Hogg JC, et al. *Characterization of airway plugging in fatal asthma*. Am J Med 2003; 115: 6-11.
- (24) Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. *Risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea*. Chest 2002; 121: 329-333.
- (25) Phipps P, Garrard CS. *The pulmonary physician in critical care • 12: Acute severe asthma in the intensive care unit*. Thorax 2003; 58: 81-88.
- (26) Medoff BD. *Invasive and non-invasive ventilation in patients with asthma*. Respir Care 2008; 53: 740-748.
- (27) Scala R. *Noninvasive ventilation in severe acute asthma? Still far from the truth*. Respir Care 2010;55: 630-637.
- (28) Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. *Respiratory arrest in near-fatal asthma*. N Engl J Med 1991; 324: 285-288.
- (29) Marini JJ. *Dynamic hyperinflation and auto-positive end-expiratory pressure: lessons learned over 30 years*. Am J Respir Crit Care Med 2011;184: 756-762.

- (30) Leatherman J. *Mechanical ventilation for severe asthma*. Chest 2015;147: 1671-1680.
- (31) Mountain RD, Sahn SA. *Clinical features and outcome in patients with acute asthma presenting with hypercapnia*. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 535-539.
- (32) Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, et al. *Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial*. Chest 2003; 124: 1312-1317.
- (33) McFadden ER Jr. *Acute severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:740-59.
- (34) Antó JM, Sunyer J, Reed CE, et al. *Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures*. N Engl J Med 1993;329: 1760-1763. D'Amato G, Liccardi G. *Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma*. Eur Respir Mon 2002; 21: 30-51.
- (35) O'Hollaren M T, Yunginger JW Offord KP, et al. *Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma*. N Engl J Med 1991; 324: 359-363.
- (36) Denning DW, Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. *The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence*. Eur Respir J 2006; 27: 615-626.
- (37) D'Amato G, Spiekma FThM. *Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. EAACI. Position paper*. Allergy 1995; 50: 870-877.
- (38) Löser S, Gregory LG, Zhang Y, et al. *Pulmonary ORMDL3 is critical for induction of Alternaria-induced allergic airways disease*. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1496-1507.
- (39) Packe GE, Ayres JG. *Asthma outbreak during a thunderstorm*. Lancet 1985; 2: 199-204.
- (40) Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, et al. *Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer*. Thorax 2001; 56: 468-471.
- (41) D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, et al. *Meteorological conditions, climate change, new emerging factors and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization*. World Allergy Organ J 2015; 8: 25.
- (42) D'Amato G, Vitale C, D'Amato M, et al. *Thunderstorm-related asthma: what happens and why*. Clin Exp Allergy 2016;46:390-6.
- (43) D'Amato G, Cecchi L, Annesi-Maesano I. *A trans-disciplinary overview of case reports of thunderstorm-related asthma outbreaks and relapse*. Eur Respir Rev 2012;21:82-7.
- (44) D'Amato G, Corrado A, Cecchi L, et al. *A relapse of near-fatal thunderstorm asthma*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2013;45:116-7.
- (45) D'Amato G, Annesi Maesano I, Molino A, et al. *Thunderstorm related asthma attacks*. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1786-7.
- (46) British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British guidelines on the management of asthma*. Thorax 2008;63:iv1-121.
- (47) Chien JW, Ciuffo R, Novak R, et al. *Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma*. Chest 2000;117:728-33.
- (48) Lee CC, Mankodi D, Shaharyar S, et al. *High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review*. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.004. Epub 2016; 121: 100-108.
- (49) Pilar J, Modesto I Alapont V, Lopez-Fernandez YM, et al. *High-flow nasal cannula therapy versus non-invasive ventilation in children with severe acute asthma exacerbation: an observational cohort study*. Med Intensiva 2017. doi: 10.1016/j.medin.2017.01.001. Epub ahead of print.
- (50) Rodrigo GJ. *Inhaled therapy for acute adult asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3: 169-175.
- (51) Silverman R. *Treatment of acute asthma. A new look at the old and at the new*. Clin Chest Med 2000; 21: 361-379.
- (52) Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. *The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol*. Chest 2006; 129: 15-26. Erratum in: Chest 2006;129:1393.

- (53) Barnes PJ. *Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 21-27.
- (54) Svedmyr N. *Action of corticosteroids on beta-adrenergic receptors. Clinical aspects*. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 31-38.
- (55) Stein LM, Cole RP. *Early administration of corticosteroids in emergency room treatment of acute asthma*. Ann Intern Med 1990; 112: 822-827.
- (56) Manser R, Reid D, Abramson M. *Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients*. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD001740.
- (57) Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, et al. *Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure*. Lancet 1986;1: 181-184.
- (58) Ellul-Micallef R, Fenech FF. *Effect of intravenous prednisolone in asthmatics with diminished adrenergic responsiveness*. Lancet 1975; 2: 1269-1271.
- (59) Dhand R, Tobin MJ. *Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 3-10.
- (60) Sellers WF. *Inhaled and intravenous treatment in acute severe and life-threatening asthma*. Br J Anaesth 2013; 110: 183-190.
- (61) Dhand R. *Inhalation therapy with metered-dose inhalers and dry powder inhalers in mechanically ventilated patients*. Respir Care 2005; 50: 1331-1334.
- (62) Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. *Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD002742.
- (63) Dominguez LJ, Barbagallo M, Di Lorenzo G, et al. *Bronchial reactivity and intracellular magnesium: a possible mechanism for the bronchodilating effects of magnesium in asthma*. Clin Sci (Lond) 1998; 95: 137-142.
- (64) Silverman RA, Osborn H, Runge J, et al. *IV Magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial*. Chest 2002; 122: 489-497.
- (65) Antoniu SA. *Intravenous montelukast in asthma exacerbations: could it help?* Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2003; 3: 521-523.
- (66) Schwartz SH. *Treatment of status asthmaticus with halothane*. JAMA 1984;251: 2688-2689.
- (67) Echeverria M, Gelb AW, Wexler HR, et al. *Enflurane and halothane in status asthmaticus*. Chest 1986; 89: 152-154.
- (68) Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, et al. *Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults*. Chest 1990; 97: 698-701.
- (69) Hemming A, MacKenzie I, Finfer S. *Response to ketamine in status asthmaticus resistant to maximal medical treatment*. Thorax 1994; 49: 90-91.
- (70) Gerson JI. *Intravenous fentanyl for the treatment of status asthmaticus*. Crit Care Med 1989; 17: 382-383.
- (71) Brenner B, Corbridge T, Kazzi A. *Intubation and mechanical ventilation of the asthmatic patient in respiratory failure*. J Allergy Clin Immunol 2009;124: 19-28.
- (72) United States Environmental Protection Agency (EPA). *Indoor environment division office of air and radiation (6609J). Asthma facts*. Available on http://www.p16plus.org/wp-content/uploads/2013/05/Asthma_Fact_Sheet_5_2_131.pdf. Nava S, Hill N. *Non-invasive ventilation in acute respiratory failure*. Lancet 2009; 374: 250-259.
- (73) Ram FS, Wellington S, Rowe B, et al. *Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2005; 12: CD004360.

- (74) Nava S, Navalesi P, Conti G. *Time of non-invasive ventilation*. Intensive Care Med 2006; 32: 361-370.
- (75) Scala R. *Noninvasive ventilation for acute asthma. "Spill-over" or "Lighted Windows"?* Ann Am Thorac Soc 2016; 13: 1005-1007.
- (76) Braman SS, Kaemmerlen JT. *Intensive care of status asthmaticus: a 10-year experience*. JAMA 1990;264: 366-368.
- (77) Meduri GU, Cook TR, Turner RE, et al. *Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus*. Chest 1996;110: 767-774.
- (78) Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, Fernandez R. *Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus*. Intensive Care Med 2001; 27: 486-492.
- (79) Soroksky A, Stav D, Shpirer I. *A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack*. Chest 2003; 123: 1018-1025.
- (80) Gupta D, Nath A, Agarwal R, et al. *A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma*. Respir Care 2010; 55: 536-543.
- (81) Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S. *A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation*. Intern Med 2008; 47: 493-501.
- (82) Brandão DC, Lima VM, Filho VG, et al. *Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma*. J Asthma 2009; 46: 356-361.
- (83) Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, et al. *Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results?* Acad Emerg Med 2001; 8: 1128-1135.
- (84) Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, et al. *Noninvasive positive pressure ventilation in children with lower airway obstruction*. Pediatr Crit Care Med 2004;5:337-42. Erratum: Pediatr Crit Care Med 2004; 5: 590.
- (85) Hilbert G, Clouzeau B, Nam Bui H, Vargas F. *Sedation during non-invasive ventilation*. Minerva Anestesiol 2012; 78: 842-846.
- (86) Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. *Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies*. BMC Pulm Med 2014; 14: 19.
- (87) Nanchal R, Kumar G, Majumdar T, et al. *Utilization of mechanical ventilation for asthma exacerbations: analysis of a national database*. Respir Care 2014; 59: 644-653.
- (88) Walkey AJ, Wiener RS. *Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000-2009. A Population-based study*. Ann Am Thorac Soc 2013; 10: 10-17.
- (89) Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T, et al. *Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation*. Ann Am Thorac Soc 2016; 13: 1096-1104.
- (90) Gehlbach B, Kress JP, Kahn J, et al. *Correlates of prolonged hospitalization in inner-city ICU patients receiving noninvasive and invasive positive pressure ventilation for status asthmaticus*. Chest 2002; 122: 1709-1714.
- (91) Afessa B, Morales I, Cury JD. *Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus*. Chest 2001;120: 1616-1621.
- (92) Murase K, Tomii K, Chin K, et al. *The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: Changes in the need for intubation*. Respirology 2010; 15: 714-720.
- (93) Leatherman JW, McArthur C, Shapiro RS. *Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma*. Crit Care Med 2004;32: 1542-1545.
- (94) Stather DR, Stewart TE. *Clinical review: mechanical ventilation in severe asthma*. Crit Care 2005;9: 581-587.
- (95) Tuxen DV. *Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction*. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 5-9.
- (96) Darioli R, Perret C. *Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus*. Am Rev Respir Dis 1984;129: 385-387.
- (97) Al Ashry HS, Modrykamien AM. *Humidification during mechanical ventilation in the adult patient*. Biomed Res Int 2014;2014: 715434.

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove prospettive

Francesca Santamaria, Silvia Montella

Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Corrispondenza: Francesca Santamaria email: santamar@unina.it

Riassunto: La maggior parte dei bambini con asma raggiunge un buon controllo dei sintomi con dosi medio-basse di corticosteroidi per via inalatoria (CSI), ma ciò nonostante circa il 5% dei casi presenta asma grave. Le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano che i bambini con asma grave siano trattati con alte dosi di CSI o corticosteroidi orali in associazione con altri farmaci per il trattamento di fondo, quali gli antagonisti dei leucotrieni, le metilxantine o l'omalizumab (anticorpo IgG₁ umanizzato monoclonale ricombinante anti-IgE). Nuovi farmaci per l'asma grave sono stati studiati negli adulti ed alcuni di questi sono in sperimentazione in età pediatrica. Tra questi, particolarmente promettenti nei bambini con asma grave sembrano essere il tiotropio (agente anti-colinergico inalatorio a lunga durata d'azione) ed gli anticorpi monoclonali anti-interleuchina 5 (mepolizumab e reslizumab). L'obiettivo finale della ricerca è quello di migliorare i trattamenti esistenti ed emergenti e di far progredire verso la medicina personalizzata per l'asma grave.

Parole chiave: asma grave, asma non controllato, terapia, bambini

Summary: The vast majority of asthmatic children exhibit a mild or moderate form of the disease controlled by low-medium doses of inhaled corticosteroids (ICS). However, approximately 5% of cases have severe asthma. National and international asthma guidelines recommend that children with severe asthma should be treated with high-dose ICS or oral steroids *plus* at least another controller such as leukotriene antagonist, methylxanthine, or omalizumab (humanized, monoclonal, recombinant, anti-IgE IgG₁ antibody). New therapies for severe asthma have been studied in adults and some of them have been used in experimental studies on children. Among them, tiotropium bromide (a long-acting anticholinergic bronchodilator) and humanized anti-interleukin 5 monoclonal antibodies (i.e., mepolizumab and reslizumab) have shown particularly promising results in children with severe asthma. The ultimate aim of research on severe asthma is to improve current and emerging treatment, and to lead physicians towards a personalized medicine.

Key words: severe asthma, uncontrolled asthma, treatment, children

INTRODUZIONE

L'asma è la malattia polmonare cronica più comune in età pediatrica e si stima che negli Stati Uniti più di 6,6 milioni di bambini siano asmatici (1).

La maggior parte dei bambini con asma raggiunge un buon controllo dei sintomi con dosi medio-basse di Corticosteroidi per via Inalatoria (CSI), ma ciò nonostante circa il 5% dei casi presenta asma grave (2). Questa limitata percentuale può essere suddivisa in due categorie: bambini affetti da asma difficile da trattare e pazienti con asma grave resistente alla terapia (3).

L'asma difficile da trattare è definito come scarso controllo della malattia dovuto a diagnosi errata, comorbilità, scarsa aderenza al trattamento e/o fattori ambientali.

Di converso, l'asma resistente alla terapia è definito come scarso controllo della malattia nonostante una corretta gestione dei suddetti fattori (4). Inoltre, i bambini con asma grave presentano un certo numero di fenotipi ed endotipi biologici che non sono stati ancora completamente identificati (5). Ne consegue che l'asma grave rappresenta una malattia eterogenea con molteplici caratteristiche cliniche, molecolari e infiammatorie. Come gli adulti, anche i bambini con asma grave presentano caratteristiche peculiari rispetto agli altri asmatici, ma non possono essere considerati dei "piccoli adulti". Pertanto, tutta la letteratura scientifica sottolinea come il trattamento in età pediatrica debba essere diverso da quello previsto per l'età

adulta. Infine, ad oggi non esistono dati di prevalenza dell'asma grave in età prescolare, dal momento che nella gran parte degli studi la popolazione è costituita di soggetti in età scolare e/o adolescenziale e che la definizione di asma grave in questa fascia d'età non è stata ancora ben identificata (6).

DEFINIZIONE DI ASMA GRAVE NON CONTROLLATO

La presenza di almeno uno dei seguenti quattro criteri identifica un paziente con asma grave non controllato (7):

scarso controllo dei sintomi, definito come *Asthma Control Questionnaire* costantemente > 1,5, *Asthma Control Test* < 20 o livello non ben controllato secondo le linee guida NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*) o GINA (*Global Initiative for Asthma*) (tabella 1) nel corso di 3 mesi di valutazione;

frequenti riacutizzazioni gravi, definite come necessità di due o più cicli di trattamento con corticosteroidi sistemici, di durata > 3 giorni ciascuno, nel corso dell'anno precedente;

esacerbazioni gravi, definite come almeno un ricovero in ospedale o in rianimazione nel corso dell'anno precedente;

limitazione al flusso aereo, definita come $FEV_1 < 80\%$ del predetto e rapporto FEV_1/FVC al di sotto del limite inferiore di normalità dopo sospensione del trattamento con broncodilatatori sia a breve, sia a lunga durata d'azione.

Tab. 1. Valutazione del controllo dell'asma in età pediatrica in accordo con le linee guida GINA (9).

Controllo dei sintomi dell'asma	Livello di controllo		
	Ben controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
Nelle ultime 4 settimane il paziente ha presentato:			
• sintomi più di 2 volte/settimana?	Nessuno di questi	1-2 di questi	3-4 di questi
• risvegli notturni a causa dell'asma?			
• necessità di farmaci al bisogno più di 2 volte/settimana?			
• limitazione delle attività dovuta ad asma?			

Modificata da www.ginasthma.org.

GESTIONE NON FARMACOLOGICA DELL'ASMA GRAVE

Accanto alla gestione farmacologica dell'asma grave, le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano fortemente anche una corretta gestione non farmacologica, che includa un programma educativo strutturato, adeguate misure di controllo ambientale e la verifica dell'aderenza al trattamento (tabella 2) (7-9).

L'interruzione dell'abitudine al tabagismo va fortemente sostenuta e ribadita sia con i pazienti, sia con i loro genitori. Come per la maggior parte delle malattie croniche pediatriche, per contribuire a raggiungere un adeguato controllo dell'asma è importante che vengano adottati stili di vita sani che evitino una cattiva alimentazione e la sedentarietà. Inoltre, è fondamentale rilevare la presenza di fattori psico-sociali quali ansia, depressione ed altri fattori di stress, che determinano effetti negativi sull'aderenza al trattamento; nei casi di asma grave in età pediatrica, vi può essere un ruolo anche per la terapia familiare. Infine, programmi comportamentali incentrati su esercizi di respirazione e tecniche di correzione delle disfunzioni respiratorie, allo

scopo di ridurre la frequenza respiratoria e di promuovere una respirazione nasale e diaframmatica, si sono dimostrati efficaci nel migliorare la qualità della vita e ridurre i sintomi (8, 9).

Tab. 2. Gestione non farmacologica dell'asma grave in età pediatrica.

Allontanamento dell'allergene
Abolizione dell'esposizione a fumo di tabacco
Riduzione dell'eccesso ponderale in pazienti sovrappeso e obesi
Esecuzione di tutte le vaccinazioni previste nel calendario vaccinale
Adozione di stili di vita sani
Esecuzione di esercizi respiratori
Rimozione di fattori di stress e psicosociali negativi
Valutazione ed ottimizzazione dell'aderenza ai programmi terapeutici

TERAPIE FARMACOLOGICHE CONVENZIONALI

Lo scopo del trattamento dell'asma è mantenere il controllo della malattia a lungo termine e minimizzare il rischio futuro di esacerbazioni, limitazioni funzionali ed effetti collaterali (GINA). Allo stato attuale, nei bambini con asma grave non è raccomandato di routine un trattamento guidato dal risultato di indagini di laboratorio quali la conta degli eosinofili nell'espettorato o la misurazione dell'ossido nitrico nell'aria esalata (7).

Le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano che i bambini con asma grave siano trattati con alte dosi di CSI o corticosteroidi orali in associazione con broncodilatatori a lunga durata d'azione e/o altri farmaci per il trattamento di fondo (7-9).

Alcuni studi non hanno rilevato alcun effetto di prevenzione dei sintomi e del declino della funzione polmonare (10,11), mentre altri suggeriscono che il trattamento quotidiano precoce con CSI può modificare la gravità della malattia se iniziato durante l'infanzia, con conseguenti ridotto numero di esacerbazioni asmatiche severe e rallentamento del declino della funzione polmonare rispetto ai bambini trattati con placebo (12). Tuttavia, alte dosi di CSI somministrate in età pediatrica sono associate ad aumentato rischio di soppressione surrenalica e rallentamento della crescita (7, 9). Pertanto, in questi pazienti si raccomanda un attento monitoraggio della crescita e l'esecuzione annuale dei test di funzionalità surrenalica (7). I meccanismi molecolari di resistenza agli steroidi nei bambini con asma grave resistente alla terapia non sono noti e potrebbero essere diversi da quelli degli adulti. Pertanto, un *trial* con corticosteroidi per via parenterale o orale può essere raccomandato in questi casi per confermare o escludere una vera resistenza agli steroidi (13).

In questo caso può essere necessario intraprendere terapie alternative in grado di modulare l'infiammazione e migliorare la sensibilità agli steroidi (7).

Nonostante la loro diffusione ed approvazione all'uso, l'efficacia di alcuni farmaci tradizionali, tra cui broncodilatatori a lunga durata d'azione, antileucotrienici e teofillina, non è ancora stata ben documentata nell'asma grave in età pediatrica. Infatti, la natura stessa della definizione di asma grave, che comporta come requisito il trattamento con una combinazione di farmaci per ottenere o mantenere il controllo dei sintomi, implica che questi trattamenti possono avere una minore efficacia in questa popolazione (7).

Corticosteroidi per via inalatoria

Non è ancora chiaro se l'infiammazione delle vie aeree distali giochi un ruolo chiave nell'asma grave resistente alla terapia o piuttosto rifletta una scarsa deposizione periferica di CSI.

In quest'ottica, la distribuzione sistemica tipica degli steroidi orali o l'uso di CSI a particelle

molto piccole potrebbero garantire una migliore deposizione, rappresentando di conseguenza un mezzo di *targeting* delle vie aeree distali più efficace (14). Tuttavia, mentre alcuni studi sembrerebbero supportare questa ipotesi (15-17), altri non hanno rilevato alcuna differenza significativa tra CSI a particelle molto piccole ed altri CSI in termini di controllo dei sintomi e di effetti sull'infiammazione delle vie aeree (18-20). La definizione di alta dose giornaliera per i singoli CSI in accordo con differenti linee guida è riportata nella tabella 3 (7-9).

Tab. 3. Definizione di alta dose giornaliera per i diversi corticosteroidi inalatori in accordo con differenti linee guida.

Steroide inalatorio	Dose giornaliera considerata alta (μg)	
	Età inferiore a 12 anni	Età superiore a 12 anni
Linee guida <i>ERS/ATS</i> (7)		
Beclometasone dipropionato (polvere)	≥ 800	≥ 2000
Beclometasone dipropionato (spray)	≥ 320	≥ 1000
Budesonide (polvere e spray)	≥ 800	≥ 1600
Fluticasone propionato (polvere e spray)	≥ 500	≥ 1000
Ciclesonide (spray)*	≥ 160	≥ 320
Mometasone furoato (polvere)*	≥ 500	≥ 800
Linee guida <i>GINA</i> (9)		
Beclometasone dipropionato extrafine (spray)*	> 200	> 400
Budesonide (polvere)	> 400	> 800
Fluticasone propionato (polvere)	> 400	> 500
Fluticasone propionato (spray)	> 500	> 500
Fluticasone furoato (polvere)*	-	200
Ciclesonide (spray)*	≥ 160	≥ 320
Mometasone furoato (polvere)*	≥ 440	> 440
Linee guida della <i>BTS</i> (8)		
Beclometasone dipropionato fine (spray)	≥ 800	
Beclometasone dipropionato extrafine (spray)*	≥ 400	
Beclometasone dipropionato (polvere)	≥ 400	
Budesonide (polvere)	≥ 800	
Fluticasone propionato (spray e polvere)	≥ 500	
Ciclesonide (spray)*	≥ 320	
Mometasone furoato (polvere)*	-	

*In Italia non approvato per l'uso in bambini di età inferiore a 12 anni

Corticosteroidi per via orale o iniettiva

Una percentuale di bambini con asma grave può richiedere l'uso continuativo di steroidi orali per mantenere il controllo della sintomatologia. Non è ancora chiaro quale sia il momento ottimale per l'inizio di tale terapia e se basse dosi continuative siano più efficaci di cicli multipli intermittenti nel controllare le riacutizzazioni (7,8). Il trattamento intramuscolare con triamcinolone si è dimostrato efficace nell'asma grave, con miglioramento dell'ostruzione delle vie aeree e prevenzione delle riacutizzazioni (21, 22). Le ragioni di tale effetto possono includere la maggior aderenza alla terapia o la maggior potenza del triamcinolone rispetto ad altri corticosteroidi (7).

L'uso a lungo termine di alte dosi di steroidi sistemici aumenta il rischio di effetti collaterali quali ritardo di crescita, soppressione surrenalica e alterazioni cutanee e del metabolismo osseo (7, 9). Pertanto, se è necessario somministrarli, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto alla più bassa dose in grado di mantenere il controllo dei sintomi (7, 8).

Broncodilatatori a lunga durata d'azione

Tutte le linee guida raccomandano l'uso di questi farmaci esclusivamente in associazione con CSI (7-9). Essi permettono di migliorare il controllo della malattia se confrontati con l'uso di CSI in monoterapia, anche se non sempre consentono di raggiungere un controllo ottimale dei sintomi.

La terapia SMART (*Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*) prevede l'utilizzo di un unico inalatore (contenente budesonide e formoterolo) sia per la terapia di mantenimento, sia per trattare le esacerbazioni. Mancano tuttavia dati che ne dimostrino l'efficacia rispetto ai regimi convenzionali e non è noto quale sia la dose giornaliera ottimale per i bambini con asma grave (23).

Antagonisti dei leucotrieni

Gli antagonisti dei leucotrieni sembrano essere meno efficaci dei broncodilatatori a lunga durata d'azione nel controllare i sintomi o nel prevenire esacerbazioni che richiedono steroidi sistemici (7). Sebbene negli adulti vi siano evidenze di una loro efficacia su sintomi, funzione polmonare e consumo di broncodilatatori a breve durata d'azione, soprattutto nei pazienti affetti da asma indotto da FANS (24,25), in età pediatrica non è chiaro quali siano le caratteristiche fenotipiche in grado di predire quali pazienti risponderanno al trattamento (7).

Metilxantine

Questi farmaci possono essere utilizzati in associazione con i CSI, sebbene sia stato riportato che l'aggiunta di teofillina ai CSI produca un limitato miglioramento della funzione polmonare, non differente da quello osservato quando si raddoppia la dose di CSI (26). In considerazione del profilo di sicurezza della teofillina a basse dosi, ne è stato proposto l'uso negli adolescenti con asma grave prima di altri trattamenti, ma è necessario monitorare la concentrazione sierica del farmaco (7,9). Inoltre, è stato ipotizzato che alcune forme di resistenza acquisita agli steroidi possano rispondere alla terapia con basse dosi di teofillina (6).

Immunoterapia specifica

L'immunoterapia specifica si è dimostrata efficace nella gestione dell'asma di grado lieve-moderato in età pediatrica, soprattutto per quel che concerne il controllo dei sintomi, l'uso di farmaci di salvataggio e l'iperreattività delle vie aeree (27,28). Tuttavia, nessuno studio ha valutato l'efficacia dell'immunoterapia in bambini con asma grave e pertanto non è ancora chiaro se queste conclusioni possano essere valide anche in questo gruppo di pazienti (29). Inoltre, la maggior parte degli studi che dimostrano l'efficacia dell'immunoterapia sottocutanea ha valutato esclusivamente un singolo allergene, mentre la maggior parte dei bambini con asma grave presenta poli-sensibilizzazione (30, 31). Infine, l'immunoterapia specifica è controindicata nei pazienti con asma non controllato dalla farmacoterapia (27), condizione comune tra i bambini con asma grave.

Immunosoppressori

I farmaci immunosoppressori quali metotrexate, ciclosporina A e azatioprina possono essere presi in considerazione per un *trial* di tre mesi se gli altri trattamenti farmacologici si sono dimostrati infruttuosi (8). I loro rischi e benefici devono essere discussi con il paziente e la sua famiglia, gli effetti terapeutici vanno attentamente monitorati e la terapia deve essere effettuata in un centro che abbia esperienza nell'utilizzo di questi farmaci. Tuttavia, le linee guida ATS/ERS sull'asma grave raccomandano di non utilizzare questi agenti nei bambini con asma grave a causa della bassa qualità delle evidenze scientifiche a disposizione e dell'alto rischio di effetti collaterali (7).

Agenti antimicrobici

È noto che le infezioni croniche possono contribuire all'instaurarsi di asma grave. Negli adulti, l'infezione da *Chlamydia* o *Mycoplasma pneumoniae* può determinare deterioramento della funzione polmonare e aumento della reattività delle vie aeree, che migliorano a seguito di terapia con macrolide (32). Nei bambini, i macrolidi sono stati suggeriti per il trattamento dell'asma persistente associata a infiammazione neutrofilica (33). Inoltre, in aggiunta agli effetti antibatterici, i macrolidi presentano anche attività immunomodulatorie ed anti-infiammatorie (34). Tuttavia, in considerazione dei benefici clinici incerti, le linee guida ATS/ERS non raccomandano l'uso routinario della terapia con macrolidi nei bambini con asma grave, allo scopo di prevenire lo sviluppo di resistenze verso questa classe di antibiotici (7). Alcuni *case report* hanno riportato che i bambini possono sviluppare asma grave in presenza di infezioni fungine (35) e pertanto è stato proposto l'uso degli antimicotici per il trattamento dell'asma grave in età pediatrica. Tuttavia, le linee guida ATS/ERS raccomandano che gli agenti antifungini siano utilizzati nei bambini soltanto se una valutazione specialistica dettagliata è suggestiva della presenza di aspergillosi broncopolmonare allergica (7).

Anticorpo monoclonale anti-IgE

L'omalizumab è un anticorpo IgG₁ umanizzato monoclonale ricombinante anti-IgE che viene somministrato sottocute ogni 2-4 settimane. È stato approvato dagli USA (*Food and Drug Administration*) nel 2003 e dall'Unione Europea (*European Medicines Agency*) nel 2005 come trattamento *add-on* per pazienti di età superiore a 12 anni affetti da asma allergico grave persistente con test allergometrici cutanei o *in vitro* positivi per almeno un aeroallergene perenne, FEV₁ < 80% del predetto, frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e numerose documentate esacerbazioni asmatiche gravi nonostante trattamento quotidiano con CSI e broncodilatatore a lunga durata d'azione (36,37). Nel 2009, ha ricevuto l'approvazione in Europa anche per il trattamento di pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni. La figura 1 illustra i criteri per la prescrizione di omalizumab in bambini e adolescenti affetti da asma grave.

Nei bambini con asma grave l'omalizumab determina incremento del numero di giorni liberi da sintomi e riduzione delle dosi di CSI, del tasso di esacerbazioni, della necessità di farmaci di salvataggio e del numero di visite urgenti (38-42). Tuttavia, se un paziente non risponde entro quattro mesi dall'inizio della terapia, va valutata l'opportunità di sospendere il trattamento in quanto è improbabile che ulteriori somministrazioni possano risultare efficaci (7). Se da un lato il razionale per un trattamento a lungo termine è supportato da modelli farmacocinetici e farmacodinamici (43), la durata della terapia con omalizumab è ancora oggetto di dibattito. I risultati di alcuni studi suggeriscono che il trattamento debba essere continuato per almeno un anno (44,45). Tuttavia, l'impatto della terapia con omalizumab sulla storia naturale dell'asma grave in età pediatrica necessita di ulteriori studi a lungo termine al fine di definire sia i criteri, sia la tempistica per la sospensione del trattamento.

Fig. 1. Criteri per la prescrizione di omalizumab in bambini e adolescenti affetti da asma grave.



TERAPIE EMERGENTI E NUOVE PROSPETTIVE

Nuovi farmaci per l'asma sono stati studiati negli adulti ed alcuni di questi sono in sperimentazione in età pediatrica.

Broncodilatatori a lunga durata d'azione

Il tiotropio è un agente anticolinergico inalatorio a lunga durata d'azione approvato per il trattamento della malattia polmonare cronica ostruttiva negli adulti. Anche se non è attualmente approvato per l'uso in età pediatrica, alcuni studi recenti hanno suggerito che il tiotropio può essere efficace nel migliorare la funzione polmonare ed il controllo dei sintomi in bambini ed adolescenti affetti da asma grave, con un profilo di sicurezza e tollerabilità simile al placebo (46-49). Sebbene siano necessari ulteriori studi, i primi dati disponibili indicano che i pazienti più giovani che presentano elevato tono colinergico (indicato da un'inferiore frequenza cardiaca a riposo) e grado di broncoreversibilità possono trarre il massimo beneficio dall'uso del tiotropio in associazione ai CSI (50). Infine, le proprietà antivirali del tiotropio, in associazione con la sua capacità di diminuire l'espressione delle molecole ICAM-1 (recettori dei rinovirus), sembrerebbero suggerire un effetto preventivo delle esacerbazioni virus-indotte, specialmente nei bambini (51).

Per quanto riguarda i broncodilatatori β_2 -agonisti, l'indacaterolo sembrerebbe offrire un effetto broncodilatatore maggiore e più rapido rispetto al salmeterolo (52). Non sono stati tuttavia pubblicati studi in età pediatrica.

Immunomodulatori

Oltre all'omalizumab, diversi altri anticorpi monoclonali sono attualmente in fase di sperimentazione clinica negli adulti, ma gli studi pediatrici sono al momento scarsi o assenti (tabella 4). Dal momento che sono tutti piuttosto costosi, sarà cruciale per ognuno di essi definire le caratteristiche dei pazienti che identifichino coloro i quali più probabilmente risponderanno al trattamento. Diversi studi sono stati condotti con anticorpi monoclonali anti-interleuchina 5, la principale citochina coinvolta nell'attivazione degli eosinofili, ed in particolare con mepolizumab e reslizumab (53-58). Nel 2016 il mepolizumab è stato approvato per l'uso in Italia come terapia aggiuntiva per l'asma grave eosinofilo non controllato o refrattario in pazienti adulti che abbiano presentato un livello sierico di eosinofili $> 300/\text{mm}^3$ nei 12 mesi precedenti, presentino al momento della prescrizione un valore di eosinofili sierici $> 150/\text{mm}^3$ in assenza di trattamento steroideo sistemico e abbiano presentato almeno 2 esacerbazioni asmatiche

(trattate con steroidi sistemici o che abbiano richiesto ricovero ospedaliero) nonostante terapia inalatoria massimale (definita come quella corrispondente allo step 4-5 delle linee guida GINA 2016) nei 12 mesi precedenti oppure abbiano effettuato terapia continuativa con steroidi per via orale (in aggiunta alla terapia inalatoria massimale) per almeno 6 mesi nell'anno precedente (www.gazzettaufficiale.it).

Tab. 4. Nuovi anticorpi monoclonali proposti per il trattamento dell'asma grave, ma non ancora approvati per l'uso in età pediatrica.

	Bersaglio	Studi pediatrici pubblicati	Risultati
RG7449	IgE di membrana	No	-
Ligelizumab	Recettore IgE alta affinità	No	-
Lumiliximab	IgE	No	-
Mepolizumab	IL-5	Si (età ≥12 anni)	Miglioramento funzione polmonare e qualità di vita. Riduzione numero esacerbazioni asmatiche ed eosinofili circolanti.
Reslizumab	IL-5	Si (età ≥12 anni)	Miglioramento funzione polmonare e qualità di vita. Riduzione numero esacerbazioni asmatiche ed eosinofili circolanti.
SCH55700	IL-5	No	-
Benralizumab	Subunità α recettore IL-5	No	-
MEDI-563	Subunità α recettore IL-5	No	-
Dupilumab	Subunità α recettore IL-4	No	-
AMG-317	Subunità α recettore IL-4	No	-
Pitrakinra	Subunità α recettore IL-4	No	-
Pascolizumab	IL-4	No	-
Anrukinzumab	IL-13	No	-
Lebrikizumab	IL-13	No	-
Tralokinumab	IL-13	Si (età ≥12 anni)	Buon profilo di sicurezza
GSK679586	Recettore IL-13	No	-
Daclizumab	Recettore IL-2	No	-
Canakinumab	IL-1β	No	-
MEDI-528	IL-9	No	-
Secukinumab	IL-17	No	-
Mogamulizumab	CCR4	No	-
Etanercept	TNF-α	No	-
Infliximab	TNF-α	No	-
Golimumab	TNF-α	No	-
Eculizumab	Frazione C5 complemento	No	-

Legenda: IL, Interleuchina; CCR, *Chemokine Receptor*; TNF, *Tumor Necrosis Factor*.

Sono attualmente disponibili soltanto dati molto limitati in pazienti di età ≥ 12 anni con esacerbazioni asmatiche gravi ricorrenti ed infiammazione eosinofila (55-57) e di conseguenza il mepolizumab non è ancora raccomandato per l'uso in età pediatrica. I risultati di questi studi indicano che il trattamento con mepolizumab può essere associato ad un miglioramento della funzionalità polmonare e della qualità di vita e ad un ridotto rischio di infiammazione eosinofila delle vie aeree e di esacerbazioni asmatiche e ad una riduzione della conta degli eosinofili.

Tuttavia, i dati attualmente disponibili nei bambini sono troppo limitati per caratterizzare il profilo di sicurezza di mepolizumab in questa popolazione, ma sembra che tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica siano simili a quelli osservati negli adulti. Per quanto concerne il reslizumab, sono stati riportati risultati simili al mepolizumab su funzione polmonare, qualità di vita e controllo dei sintomi (58). Il tralokinumab (precedentemente noto come CAT-354) è un anticorpo IgG₄ monoclonale che neutralizza specificamente l'interleuchina 13, impedendone l'interazione con i recettori IL-13Ra1 e IL-13Ra2. Dati di letteratura riportano che esso è ben tollerato negli adolescenti, con un profilo farmacocinetico simile a quello degli adulti, e pertanto è stato ipotizzato che in questa fascia d'età non sia necessario modificare la dose (59).

Altri approcci biologici sono stati tentati in adulti con asma grave, ma non vi sono studi in età pediatrica. Il masitinib, un inibitore della tirosin-chinasi che blocca il recettore del fattore di crescita delle cellule staminali e del fattore di crescita derivato dalle piastrine, si è dimostrato efficace nel migliorare il controllo dell'asma (60). L'SCH527123, un antagonista del recettore delle chemochine 2, determina riduzione del numero di esacerbazioni e di neutrofilii nell'espettorato (61). Infine, è stato riportato che l'interferone β 1a somministrato per via inalatoria è in grado di migliorare la funzione polmonare ed il consumo di farmaci per il controllo dei sintomi (62).

Termoplastica bronchiale

La termoplastica bronchiale comporta l'applicazione di calore, generato da radiofrequenze, alle vie aeree attraverso un catetere inserito in un broncoscopio flessibile allo scopo di ridurre la massa muscolare liscia delle vie aeree. Questa procedura non è attualmente approvata in età pediatrica, ma è stata utilizzata in popolazioni selezionate di adulti con asma persistente moderato-severo nonostante il trattamento con CSI e broncodilatatori a lunga durata d'azione. Nonostante sia stato riportato che la termoplastica bronchiale determini miglioramento del controllo dell'asma (63, 64) e della qualità di vita (65), una meta-analisi ha dimostrato che la procedura offre benefici clinici modesti (66). Le linee guida ATS/ERS per l'asma grave raccomandano che la termoplastica bronchiale sia eseguita in pazienti adulti con asma grave esclusivamente nel contesto di studi approvati da un comitato etico (7).

CONCLUSIONI

La complessità ed eterogeneità dell'asma cronico grave suggerisce che l'identificazione di fenotipi specifici e di conseguenza l'individuazione di una terapia personalizzata potrebbero fornire risultati clinici migliori con ridotto rischio di effetti collaterali. Infatti, un approccio terapeutico guidato dal fenotipo di asma grave potrebbe offrire in futuro il vantaggio di un trattamento individualizzato e preciso. Se da un lato le terapie emergenti hanno mostrato risultati promettenti negli adulti, il ruolo di questi agenti nei bambini rimane ancora poco chiaro, in quanto sicurezza, tollerabilità ed efficacia non sono state studiate. L'obiettivo finale della ricerca è quello di migliorare i trattamenti esistenti ed emergenti e di far progredire verso la medicina personalizzata per l'asma grave.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001-2009*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60: 547-552.
- (2) Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. *Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study*. Allergy 2008; 63: 1054-1060.
- (3) 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.
- (4) Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, et al. *Severe childhood asthma: a common international approach?* Lancet 2008;372: 1019-1021.
- (5) Fitzpatrick AM, Stephenson ST, Brown MR, et al. *Systemic corticosteroid responses in children with severe asthma: phenotypic and endotypic features*. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 410-419.
- (6) Hedlin G. *Management of severe asthma in childhood--state of the art and novel perspectives*. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25:111-121.
- (7) 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.
- (8) *BTS/SIGN British guideline on the management of asthma*. 2016. Available at: www.brit-thoracic.org.uk.
- (9) *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Global Initiative for Asthma (GINA). 2017. Available at: www.ginasthma.org.
- (10) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma*. N Engl J Med 2006; 354: 1985-1997.
- (11) Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. *Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INFants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study*. Lancet 2006; 368: 754-762.
- (12) O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. *Severe exacerbations and decline in lung function in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 19-24.
- (13) Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. *Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma*. Eur Respir J 2009; 34: 1052-1059.
- (14) Cohen J, Postma DS, Douma WR, et al. *Particle size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma*. Eur Respir J 2011; 37: 532-540.
- (15) Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, et al. *Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma*. Eur Respir J 2008; 31: 1213-1220.
- (16) Price D, Small I, Haughney J, et al. *Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone-salmeterol to extra-fine particle beclometasone-formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients*. Prim Care Respir J 2013; 22: 439-448.
- (17) Price D, Thomas M, Haughney J, et al. *Real-life comparison of beclometasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma*. Respir Med 2013;107:987-1000.
- (18) Lasserson TJ, Cates CK, Jones AB, et al. *Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;2: CD005309.
- (19) Robroeks CM, van de Kant KD, van Vliet D, et al. *Comparison of the anti-inflammatory effects of extra-fine hydrofluoroalkane-beclomethasone vs fluticasone dry powder inhaler on exhaled inflammatory markers in childhood asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:601-7.
- (20) Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. *Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: CD010352.

- (21) Ogirala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, et al. *High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma*. N Engl J Med 1991; 324: 585-589.
- (22) ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. *"Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 601-605.
- (23) Cates CJ, Karner C. *Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4: CD007313.
- (24) Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, et al. *Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 578-585.
- (25) Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. *Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial*. Lancet 2001;357: 2007-2011.
- (26) Lim S, Jatakanon A, Gordon D, et al. *Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice*. Thorax 2000; 55: 837-841.
- (27) Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. *Allergen immunotherapy: a practice parameter third update*. J Allergy Clin Immunol 2011;127: S1-55.
- (28) Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. *Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review*. Pediatrics 2013; 131: 1155-1167.
- (29) Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. *Sublingual immunotherapy for asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2015; 8: CD011293.
- (30) Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG. *Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide*. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1218-1225.
- (31) Montella S, Baraldi E, Cazzato S, et al. *Severe asthma features in children: a case-control online survey*. Ital J Pediatr 2016; 42 :9.
- (32) Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, et al. *Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyper-responsiveness in patients with asthma*. Eur Respir J 2004; 23: 714-717.
- (33) Bush A. *Phenotype specific treatment of asthma in childhood*. Paediatr Respir Rev 2004; 5: S93-101.
- (34) Jaffe A, Bush A. *Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease*. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 464-473.
- (35) Vicencio AG, Muzumdar H, Tsirilakis K, et al. *Severe asthma with fungal sensitization in a child: response to itraconazole therapy*. Pediatrics 2010; 125: 1255-1258.
- (36) *Federal Drug Administration Advisory for Omalizumab*. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/ucm093373.htm>.
- (37) *European Medicines Agency: assessment report for Xolair*. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=W-Cob01ac058001d124.
- (38) Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. *Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children*. N Engl J Med 2011; 364: 1005-1015.
- (39) Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. *Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey*. Eur Respir J 2013; 42: 1224-1233.
- (40) Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. *Omalizumab for asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: CD003559.
- (41) Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. *Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma*. Eur Respir J 2015; 46: 856-869.
- (42) Rodrigo GJ, Neffen H. *Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents*. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26: 551-556.

- (43) Lowe PJ, Renard D. *Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE*. Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 306-310.
- (44) Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. *Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control*. Respir Med 2014; 108: 571-576.
- (45) Busse WW, Trzaskoma B, Omachi TA, et al. *Evaluating Xolair persistency of response after long-term therapy (XPORT)*. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: A6576.
- (46) Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, et al. *Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 441-450.
- (47) Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, et al. *A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma*. Eur Respir J 2017; 49: : 1601100.
- (48) Hamelmann E, Vogelberg C, Szefer SJ. *Tiotropium for the treatment of asthma in adolescents*. Expert Opin Pharmacother 2017; 18: 305-312.
- (49) Szefer SJ, Murphy K, Harper T 3rd, et al. *A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma*. J Allergy Clin Immunol 2017;; S0091-6749.
- (50) Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, et al. *Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults*. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1068-1074.
- (51) Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, et al. *Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells*. Eur Respir J 2012; 40: 122-132.
- (52) Sugihara N, Kanada S, Haida M, et al. *24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: a comparison with placebo and salmeterol*. Respir Med 2010; 104: 1629-1637.
- (53) Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. *Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia*. N Engl J Med 2009; 360: 985-993.
- (54) Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. *Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1125-1132.
- (55) Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. *Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2012; 380: 651-659.
- (56) Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2014;371: 1198-1207.
- (57) Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. *Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2014; 371: 1189-1197.
- (58) Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. *Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials*. Lancet Respir Med 2015; 3: 355-366.
- (59) Baverel PG, Jain M, Stelmach I, et al. *Pharmacokinetics of tralokinumab in adolescents with asthma: implications for future dosing*. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 1337-1349.
- (60) Humbert M, de Blay F, Garcia G, et al. *Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics*. Allergy 2009;64: 1194-1201.
- (61) Nair P, Gaga M, Zervas E, et al. *Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo controlled clinical trial*. Clin Exp Allergy 2012;42:1097-103.
- (62) Djukanović R, Harrison T, Johnston SL, et al. *The effect of inhaled IFN-β on worsening of asthma symptoms caused by viral infections. A randomized trial*. Am J Respir Crit Care Med 2014;190: 145-154.
- (63) Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. *Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1185-1191.

- (64) Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. *Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 65-70.
- (65) Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. *Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial*. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116-124.
- (66) Torrego A, Sola I, Munoz AM, et al. *Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD009910.

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive

Severe asthma therapy in adults: new perspectives

Leonardo Antonicelli¹, Claudio Micheletto², Stefano Gasparini³

¹ UOC Allergologia, Ospedali Riuniti Ancona – Ancona

² UOC di Pneumologia, Ospedale Mater Salutis – Legnago (VR)

³ UOC Pneumologia, Ospedali Riuniti Ancona – Ancona

Riassunto: I nuovi farmaci per l'asma grave rappresentano un importante progresso terapeutico.

Il loro impiego è esaminata alla luce dell'interazione tra fenotipo, endotipo e biomarcatori, che costituisce l'intera metodologia che ne consente un impiego appropriato e sostenibile per SSN.

Parole chiave: asma grave, biomarcatori, terapia di precisione

Summary: The new drugs for severe asthma represent a major therapeutic advance.

Their clinical use is examined in the light of the interplay between phenotype, endotype and biomarkers, which constitutes the methodological framework that allows for their use appropriate and sustainable for NHS.

Key words: severe asthma, biomarker, precision therapy

INTRODUZIONE

La prevalenza dell'asma grave è stimata tra il 5 ed il 10% dei soggetti asmatici. Esistono varie definizioni dell'asma grave, quella più accreditata identifica con asma grave quel sottogruppo di pazienti asmatici che, per raggiungere il controllo della sintomatologia asmatica, necessita di terapia inalatoria massimale (steroidi topici a dosaggio elevato associato ad un secondo agente farmacologico *controller*, generalmente i broncodilatatori a lunga durata d'azione) con o senza aggiunta di steroidi per via generale (1). Nonostante l'alto dosaggio della terapia, una quota di questi pazienti può comunque presentare sintomi asmatici con frequenti riacutizzazioni, condizione nota con l'acronimo SUA (*Severe Uncontrolled Asthma*), che compromette significativamente la qualità di vita del paziente e presenta un impatto molto rilevante anche in termini di costi sanitari. Su questa condizione incidono fattori legati al paziente (presenza di comorbidità, scarsa aderenza alla terapia, fattori psico-sociali) e fattori legati alla terapia, sia in termini di efficacia, che di effetti indesiderati, in particolare della terapia steroidea sistemica assunta per periodi prolungati (Figura 1). Negli ultimi anni, nuove opzioni terapeutiche si sono aggiunte, o stanno per aggiungersi, per la gestione dell'asma grave (step 4 e 5 delle linee guida GINA 2015) (2) con l'obiettivo di ridurre le riacutizzazioni, migliorare la funzionalità respiratoria e sostituire lo steroide sistemico con farmaci parimenti efficaci, ma meglio tollerati.

LE PREMESSE METODOLOGICHE DELLA TERAPIA PERSONALIZZATA DELL'ASMA GRAVE

Finora il modello di intervento terapeutico proposto dalle linee guida prevede: l'identificazione del livello clinico-funzionale di gravità dell'asma, la somministrazione di terapia, dimostrata efficace per quel livello di gravità negli studi clinici controllati, la successiva rivalutazione del paziente per verificare l'efficacia della terapia prescritta.

In caso di inefficacia, si ritenta con un altro dosaggio o si aggiunge un altro farmaco, nella presunzione che, prima o poi, si ottenga il risultato voluto.

Poca attenzione è abitualmente prestata alle problematiche biologiche sottostanti il livello del FEV₁, ad esempio la presenza di flogosi eosinofila o neutrofila, o la coesistenza di comorbidità. Le conseguenze sono evidenti, ad esempio negli USA si calcola che è necessario trattare almeno 19 pazienti asmatici con l'associazione fluticasone/salmeterolo per un anno per ottenere il miglioramento dell'asma in un singolo paziente (3).

Gli alti costi della terapia biologica impongono un cambiamento dell'approccio "tenta e verifica", per passare al cosiddetto "approccio personalizzato", che prevede di ritagliare la terapia sulle esigenze del paziente attraverso l'identificazione del fenotipo e dell'endotipo.

Il primo è l'espressione clinica dell'interazione tra ambiente ed assetto genetico, priva di specifico rilievo terapeutico, che è invece caratteristica dell'endotipo, ovvero del meccanismo patogenetico suscettibile di terapia. Un fenotipo clinico, ad esempio asma eosinofilo, può essere espressione di uno o più endotipi, è quindi necessaria la disponibilità di una serie di indicatori (*biomarker*), che suggeriscano la specifica suscettibilità terapeutica dell'endotipo e consentano il monitoraggio dell'effetto terapeutico. In conclusione, fenotipo, endotipo, *biomarker* sono il nuovo armamentario concettuale di cui il clinico deve dotarsi per la corretta gestione della terapia biologica dell'asma grave (4).

LE PREMESSE FISIOPATOLOGICHE DELLA TERAPIA DELL'ASMA GRAVE

L'asma può essere concepita come una malattia che presenta un'anomalia della muscolatura liscia bronchiale, che può essere modulata/amplificata dalla coesistenza di infiammazione, l'intensità dell'interazione tra queste due componenti determina la gravità dell'asma e la tendenza a sviluppare riacutizzazioni asmatiche (5). Attualmente la terapia dell'asma prevede l'uso di steroidi topici (CSI) singolarmente o, più comunemente, in associazione con broncodilatatori β_2 -adrenergici (*Long-Acting β -adrenoceptor Agonists*, LABA). Questa combinazione interviene su entrambi i bersagli terapeutici dell'asma con notevole efficacia. Tuttavia una quota minoritaria, ma significativa, di pazienti non raggiunge il controllo della sintomatologia asmatica e presenta ricorrenti riacutizzazioni, che necessitano l'impiego ricorrente o persistente di steroidi sistemici.

Questo dato, emerso già nello studio GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*) (6), è ormai ampiamente acquisito e dipende sostanzialmente da due elementi. Il primo è determinato dall'intervento esclusivo sulla flogosi Th2 (eosinofila). Sebbene questa infiammazione sia la tipologia più frequentemente associata all'asma bronchiale, è necessario tener presente che non è l'unica forma di infiammazione coinvolta nell'asma. Il secondo elemento è che la flogosi Th2 è eterogenea e presenta differenti livelli di gravità e responsività allo steroide. Obiettivo di questa revisione non è quello di riesaminare l'efficacia dell'associazione steroide topico + broncodilatatore a lunga durata d'azione nell'asma grave, analizzando le peculiarità delle differenti associazioni disponibili, o le differenti modalità di approccio, come ad esempio la *Smart Therapy*, ma di concentrarsi sulle innovazioni terapeutiche, che migliorano l'efficacia di questo consolidato pilastro della terapia dell'asma.

INTERVENTO FARMACOLOGICO SUL MUSCOLO LISCIO

Alcuni studi hanno posto in evidenza come l'aggiunta di farmaci muscarinici a lunga durata d'azione sia in grado di migliorare la funzione respiratoria e di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni in pazienti asmatici non ben controllati dalla terapia di associazione steroidi topici + broncodilatatori a lunga durata d'azione (7). I dati più solidi sono per il tiotropio, che ha dimostrato in diversi studi clinici di migliorare la funzionalità respiratoria e ridurre le riacutizzazioni in asmatici gravi non controllati, in trattamento con LABA e CSI ad elevato dosaggio. Risultati preliminari sono stati raccolti anche per gli altri anticolinergici a lunga durata d'azione, dimostrando che l'impiego di questa classe di farmaci consente un margine di miglioramento nel trattamento dell'asma grave. La carenza più rilevante di questi dati è relativa all'assenza di una chiara indicazione sul fenotipo di paziente asmatico, che trae il maggior giovamento dagli antimuscarinici (fumatori? asmatici anziani? asmatici obesi? pazienti con asma notturno?).

Gli interventi terapeutici mirati sulla flogosi Th2 prevedono differenti bersagli terapeutici.

Le IgE circolanti

Il primo bersaglio terapeutico della terapia biologica sono state le IgE circolanti che hanno un ruolo fondamentale nell'asma allergico. L'anticorpo monoclonale Omalizumab si lega alle IgE circolanti, determinando un effetto pleiotropico sulle numerose cellule della flogosi Th2 acquisita allergica. Infatti la riduzione della IgE circolanti induce la progressiva scomparsa dalla superficie delle membrane cellulari di mastociti, linfociti e cellule dendritiche, dei recettori ad alta affinità per le IgE (recettore FcεRI), che a sua volta determina la progressiva *downregulation* dell'intero sistema Th2 con effetti sulla produzione di numerose citochine.

Ciò è alla base del miglioramento del controllo dei sintomi e soprattutto dell'importante riduzione delle riacutizzazioni (8). Oltre all'effetto antinfiammatorio, l'effetto dell'omalizumab sulle riacutizzazioni è ascrivibile alla sua azione specifica sulle cellule dendritiche plasmocitoidi, la più importante fonte naturale di interferon γ , che protegge l'organismo dalle infezioni virali. Nei soggetti asmatici, è stato dimostrato che, il "bridging" dei recettori FcεRI, indotto dal contatto con gli allergeni, inibisce la produzione di interferon γ , favorendo le infezioni virali, in particolare da Rhinovirus, ben noto *trigger* delle riacutizzazioni asmatiche. La sottrazione delle IgE circolanti da parte dell'omalizumab riduce notevolmente il "bridging" dei recettori FcεRI, rendendo i pazienti meno suscettibili alle infezioni virali e quindi alle riacutizzazioni (9). Meno conosciuto è l'effetto che la sottrazione di IgE comporta sugli recettori a bassa affinità per le IgE (FcεRII) presenti soprattutto sui linfociti B. L'effetto clinico dell'omalizumab può essere previsto attraverso alcuni *biomarker*: gli eosinofili circolanti, l'ossido nitrico esalato (FeNO) e la periostina, tutti indicatori del livello di attività della flogosi Th2. E' stato dimostrato che i pazienti asmatici allergici che presentano i livelli più alti di questi indicatori all'inizio della terapia sono quelli che presentano le migliori probabilità di risposta terapeutica all'omalizumab (10). Tuttavia, a conferma della possibilità di coesistenza di più endotipi nell'ambito di uno stesso fenotipo e del loro impatto sull'esito della terapia, è stato dimostrato che l'efficacia di omalizumab è inferiore nei pazienti che presentano asma allergico con comorbidità, come la poliposi nasale, in cui una parte dell'infiammazione eosinofila è sostenuta da cellule della flogosi Th2 innata (ILC2), che sono meno suscettibili all'effetto delle anti IgE (11). Oltre a ridurre l'eosinofilia, omalizumab si è dimostrato in grado di migliorare il rimodellamento delle vie aeree, una delle caratteristiche fondamentali dell'asma bronchiale, tramite la riduzione dell'ispessimento della membrana basale (12).

Le citochine della flogosi Th2

Oltre che in modo indiretto, attraverso la sottrazione di IgE, è possibile intervenire direttamente sulla flogosi Th2 agendo su specifici bersagli molecolari, rappresentati dalle citochine o dai recettori di queste citochine. Le citochine specifiche della flogosi Th2 sono l'IL4 e l'IL13, secrete dai linfociti Th2, che regolano numerose interazioni tra sistema immunitario, cellule epiteliali e cellule muscolari bronchiali. Le funzioni principali della IL4 ed IL13 consistono nel regolare la proliferazione dei linfociti Th2, l'espressione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali e il livello di contrattilità della muscolatura liscia bronchiale.

Sono disponibili due anticorpi monoclonali: il lebrikizumab, che lega la citochina IL13 circolante, rimuovendola dal circolo, ed il dupilumab, che invece si lega alla parte comune del recettore per IL13 e del recettore per IL 4, inibendo il loro effetto su entrambi i recettori.

Il lebrikizumab è stato il primo a dimostrare efficacia nell'asma grave di soggetti asmatici che presentavano una serie di caratteristiche: responsività allo steroide topico ad alto dosaggio, elevata iperreattività bronchiale aspecifica, elevato livello di IgE totali e di eosinofili circolanti indipendentemente dalla presenza di allergia (i cosiddetti asmatici con flogosi Th2 ad elevata attività). Si è potuto documentare un effetto significativo, sul FEV₁ e sulle riacutizzazioni solo

nel sottogruppo di soggetti asmatici con flogosi Th2 ad elevata attività, che presentavano un elevato livello di periostina.

Questa molecola, che origina dall'epitelio bronchiale a seguito della stimolazione dell'IL13, sembra implicata nell'interazione tra cellule epiteliali e cellule residenti membrana basale.

Questo risultato suggerisce che, la massima attività terapeutica del lebrikizumab è limitata ad un sottogruppo di asmatici con flogosi Th2 ad alta attività (13).

Il dupilumab ha dimostrato efficacia sia sulla dermatite atopica che sull'asma bronchiale confermano uno degli assiomi della medicina personalizzata, ovvero che l'azione mirata sull'endotipo ottiene una significativa risposta clinica indipendentemente dall'espressione fenotipica. Nei pazienti asmatici con asma non controllata nonostante terapia con steroide topico + broncodilatatore a lunga durata d'azione è stato dimostrato, non solo l'atteso effetto sull'incidenza delle riacutizzazioni, ma anche un rapido e significativo effetto sulla funzione respiratoria, documentato ad esempio dal rapido miglioramento del FEV₁, che differenzia dupilumab dagli altri biologici impiegati sulla flogosi Th2 (omalizumab e lebrikizumab).

La risposta clinica si associa alla netta riduzione del FeNO, che conferma un intenso effetto sulla flogosi Th2 locale delle vie aeree come già documentato con lo steroide topico (14).

LE CITOCHINE REGOLATORIE DEGLI EOSINOFILI

Il coinvolgimento degli eosinofili nella flogosi allergica e nell'asma bronchiale è ampiamente documentato, in particolare è nota la loro presenza a livello delle mucose respiratorie nei soggetti asmatici e la relazione tra livello di eosinofili, sia nell'escreato indotto bronchiale sia nel circolo sistemico, ed il rischio di riacutizzazioni asmatiche (15). L'IL5 è essenziale per la differenziazione, maturazione, migrazione in circolo e la sopravvivenza nei tessuti degli eosinofili (Figura 3) (16, 17). Gli eosinofili sono cellule effettrici tipiche della risposta Th2, una volta attivati presentano una produzione autocrina di IL5 che contrasta l'apoptosi.

Sono attualmente disponibili due anticorpi monoclonali umanizzati (mepolizumab e reslizumab) che legano la IL5 circolante ed un anticorpo monoclonale (benralizumab), che si lega al recettore per IL5 sugli eosinofili. Il blocco dell'attività dell'IL5, con conseguente riduzione nella produzione e nella attivazione degli eosinofili, è una modalità innovativa per trattare tutte le forme di asma in cui l'eosinofilia è preminente. Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 kappa, non glicosilato, che inibisce l'attività di IL5, prevenendone il legame alla catena α del recettore per IL5. I primi studi hanno dimostrato che mepolizumab era efficace nel ridurre la conta eosinofila riducendo i progenitori degli eosinofili nella mucosa bronchiale e sopprimendo il tasso di maturazione nel midollo spinale degli asmatici (18). Gli studi clinici con mepolizumab documentano un miglioramento del controllo dei sintomi, un miglioramento della funzionalità respiratoria ed una significativa riduzione delle riacutizzazioni nei pazienti asmatici con eosinofilia ematica > 300 eosinofili/ μ l (19, 20). Il successivo studio SIRIUS ha valutato l'effetto di mepolizumab 100 mg come risparmiatore di steroide in pazienti asmatici che ricevevano corticosteroidi orali per almeno sei mesi all'anno (dose media di 12,5 mg di prednisone/die) (21). Oltre all'effetto sulla riduzione del tasso di riacutizzazioni e sui sintomi, i pazienti trattati con mepolizumab hanno sostanzialmente dimezzato il dosaggio steroideo sistemico. Il numero delle riacutizzazioni è risultato nettamente ridotto anche nello studio MENSA, che ha incluso pazienti con almeno 150/ μ l allo screening o 300/ μ l nell'anno precedente (22). Sia nello studio MENSA che nello studio SIRIUS i pazienti trattati con mepolizumab hanno avuto gli stessi eventi avversi di coloro che sono stati trattati con placebo. Il reslizumab si lega alla regione *ERRR* dell'IL-5, che è critica per la sua interazione con il recettore, con conseguente inibizione della sua bioattività (23).

Negli studi clinici, al dosaggio di 3,0 mg/kg e.v. ogni 4 settimane, ha dimostrato di ridurre le riacutizzazioni e l'eosinofilia nell'escreato, di migliorare la qualità di vita e la sintomatologia in asmatici già trattati con alte dosi di ICS ed eosinofilia ematica prima del trattamento > 400/ μ l (24, 25). Il benralizumab è un anticorpo monoclonale umano afucosilato di tipo IgA1 che si

lega alla subunità alfa del recettore dell'IL5. Benralizumab ha dimostrato di ridurre gli eosinofili ematici ed i loro precursori midollari mediante citotossicità cellulo-mediata da anticorpi, quindi con un meccanismo molecolare profondamente diverso dagli analoghi anticorpi che legano IL5 circolante (26). Benralizumab ha dimostrato efficacia nei confronti delle riacutizzazioni nell'asma grave eosinofila non controllata, con valori di eosinofili periferici > 300/ μ l. Negli ultimi due studi è stato proposto con uno schema posologico originale rispetto agli altri agenti biologici, che prevede una somministrazione sottocute a dose fissa (30 mg) ogni otto settimane (27, 28). Tale schema posologico ha confermato la capacità di benralizumab di migliorare il FEV₁ rispetto al placebo, ridurre la sintomatologia ed il numero di riacutizzazioni negli asmatici non controllati con eosinofili > 300/ μ l. Di particolare interesse è l'effetto di questi anticorpi monoclonali nei pazienti asmatici steroide-dipendenti, in particolare nel fenotipo di asma grave, che presenta associazione con poliposi nasale e intolleranza FANS. In questi soggetti è stata dimostrata la presenza di una eosinofilia riconducibile alla intensa attivazione della flogosi Th2 innata, legata alla presenza delle cellule ILC2.

Intervento non farmacologico sul muscolo liscio

La Termoplastica Bronchiale (TB) rappresenta un innovativo trattamento non farmacologico per la terapia dell'asma grave che intende migliorare il controllo della patologia mediante la riduzione della massa del muscolo liscio delle vie aeree, la principale causa della riduzione dei flussi delle vie aeree (29). Questa metodica agisce mediante il rilascio di energia termica controllata nelle vie aeree durante broncoscopia, usando un generatore elettrico di radiofrequenza, la cui energia elettrica è convertita in calore quando impatta sulla resistenza tissutale. La TB viene completata dopo tre procedure effettuate a circa 20 giorni una dall'altra.

In pazienti selezionati, la TB ha dimostrato di migliorare la qualità di vita, di ridurre i sintomi asmatici ed il numero delle riacutizzazioni in un periodo di osservazione prolungato di 5 anni (30,31). Rimangono aspetti da chiarire sul meccanismo d'azione, sugli effetti fisiopatologici a lungo termine, e sul posizionamento di questa procedura non farmacologica nel contesto dei trattamenti biologici dell'asma grave. L'indicazione più suggestiva sembra essere l'asma grave non eosinofila, caratterizzata da una flogosi neutrofila o paucicellulare.

CONCLUSIONI

Il trattamento con farmaci biologici o con termoplastica, che propone contemporaneamente opportunità per il paziente e la sfida della sostenibilità per il SSN, da inevitabilmente al clinico un ruolo centrale. Oltre al rigoroso inquadramento diagnostico e fisiopatologico del paziente (Figura 4), il clinico è chiamato ad un significativo cambiamento culturale, col passaggio dal modello terapeutico "tenta e verifica" al modello "terapia personalizzata", che posiziona la terapia nella griglia: fenotipo, endotipo, *biomarker*. In conclusione, si sta aprendo una stagione di nuove prospettive terapeutiche nell'asma grave, che implica per il clinico una revisione profonda nel modo di gestire questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) 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.
- (2) Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. *A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control*. Eur Respir J 2015; 46: 622-639.
- (3) Schork NJ. *Personalized medicine: Time for one-person trials*. Nature 2015; 520: 609-611.
- (4) Berry A, Busse WW. *Biomarkers in asthmatic patients: Has their time come to direct treatment?* J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1317-1324.

- (5) Fahy JV. *Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many*. Nat Rev Immunol 2015; 15: 57-65.
- (6) Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. GOAL Investigators Group. *Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836-844.
- (7) Busse WW, Dahl R, Jenkins C, Cruz AA. *Long-acting muscarinic antagonists: a potential add-on therapy in the treatment of asthma?* Eur Respir Rev 2016; 25 :54-64.
- (8) Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. *Omalizumab in asthma: an update on recent developments*. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2: 525-536.
- (9) Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. *Preseasonal treatment with either Omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations*. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 1476-1485.
- (10) Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. *Exploring the effects of Omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study*. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:804-11.
- (11) Novelli F, Latorre M, Vergura L, et al. *Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy*. Pulm Pharmacol Ther 2015; 31: 123-129.
- (12) Riccio AM, Dal negro RW, Micheletto C, et al. *Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients*. Int J Immunophatol and Pharmacol 2012; 2: 475-484.
- (13) Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. *Lebrikizumab treatment in adults with asthma*. N Engl J Med 2011; 365: 1088-1098.
- (14) Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. *Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial*. Lancet 2016; 388: 31-44.
- (15) Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, et al. *Eosinophilic inflammation in asthma*. N Engl J Med 1990; 323: 1033-1039.
- (16) Sanderson CJ. *Interleukin-5, eosinophils, and disease*. Blood 1992; 79: 3101-3109.
- (17) Catley MC, Coote J, Bari M, et al. *Monoclonal antibodies for the treatment of asthma*. Pharmacol Ther 2011; 123:333-51.
- (18) Menzies-Gow A, Flood-Page P, Schimi R, et al. *Anti IL-5 Mepolizumab therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 714-719.
- (19) Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. *Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2009; 360: 973-984.
- (20) Pavord ID, Korn S, Howart P, et al. *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2014;371: 1198-1207.
- (21) Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. *Oral glucocorticoid-sparing effect of Mepolizumab in eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2014;371: 1189-1197.
- (22) Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2014;371:1198-207.
- (23) Maselli DJ, Velez MI, Rogers L. *Reslizumab in the management of poorly controlled asthma: the data so far*. J Asthma Allergy 2016;9: 155-162.
- (24) Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. *Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomized placebo-controlled phase 3 trials*. Lancet Respir Med 2015; 3: 355-366.
- (25) Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. *MEDI-563, a humanized anti-IL5 receptor alpha mAb with enhanced antibody dependent cell-mediated cytotoxicity function*. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1344-1353.

- (26) Corren J, Weistein S, Janka L, et al. *Phase 3 study of Reslizumab in patient with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil count.* Chest 2016; 150: 799-810.
- (27) Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. SIROCCO study investigators. *Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial.* Lancet 2016; 388: 2115-2127.
- (28) FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. CALIMA study investigators. *Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.* Lancet 2016; 388: 2128-2141.
- (29) Pretolani M, Dombret MC, Thabut G, et al. *Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 1452-1454.
- (30) Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. *Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 107: 65-70.
- (31) Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. *Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1295-1302.

Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema della Transizione

The child with severe asthma becoming adult: the problem of the transition period

Renato Cutrera, Nicola Ullmann, Federica Porcaro, Valentina Negro, Antonio Di Marco
UOC di Broncopolmonologia, Area Semintensiva Pediatrica, UOS Medicina del sonno e ventilazione a lungo termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Riassunto: Il periodo di Transizione dall'età pediatrica all'età adulta è uno degli aspetti epidemiologici dell'asma più spesso trascurato, soprattutto per quanto riguarda l'asma grave.

La conoscenza dei diversi fenotipi clinici e dei fattori associati alla persistenza dell'asma in età adulta è di fondamentale importanza soprattutto per la gestione terapeutica di quei pazienti per i quali la gestione della malattia potrebbe risultare inadeguata durante il periodo di transizione.

Allo stato attuale, la letteratura scientifica risulta carente nel suggerimento di un programma codificato e specifico per la transizione dall'età pediatrica all'età adulta del paziente asmatico ed ancor più per il paziente affetto da "asma grave".

Affinché si possa ottenere un programma di transizione di successo è anzitutto necessaria la comunicazione tra le seguenti figure: i sanitari che si occupano della salute del bambino e dell'adulto, il giovane paziente che si affaccia a diventare adulto e la sua famiglia. Il consolidamento del programma di transizione dovrà richiedere, inoltre, la costante e stretta collaborazione tra i diversi centri specialistici (pediatrici e dell'adulto), il cui operato dovrà essere orientato alla continuità di cura che preveda lo sviluppo e l'adozione di linee guida condivise nella gestione diagnostica e terapeutica dei pazienti affetti da malattie croniche.

Parole chiave: asma pediatrica; asma grave; transizione

Summary: The transition period from pediatric to adulthood is one of the most neglected epidemiological aspects of asthma. The knowledge of the different clinical phenotypes of asthma and the factors associated with its persistence in adulthood is very important for the treatment of patients with severe asthma, for whom the clinical management may be inadequate during the transition period.

At present, specific programs for the transition of asthmatic patients and, especially, for patients suffering from severe asthma are not available.

In order to achieve a successful transition program, the communication between the following figures is necessary: the health care providers of the child and the adult, the young patient becoming adult and his family. The consolidation of the transition program will also require the close collaboration between the involved specialized centers (pediatric and general institutions) that should elaborate specific guidelines ameliorating the diagnostic management and therapy of patients affected by chronic illnesses.

Key words: paediatric asthma; severe asthma; transition

Il periodo di Transizione dall'età pediatrica all'età adulta è uno degli aspetti epidemiologici dell'asma più spesso trascurato. L'insicurezza del Pediatra derivante dalla trasmissione al medico dell'adulto della gestione del bambino asmatico che diventa "grande", la diffidenza nei confronti di nuove figure sanitarie che si fanno carico di un problema clinico insorto in età pediatrica e la riluttanza del paziente ad abbandonare l'organizzazione sanitaria a loro familiare contribuiscono al fallimento della transizione.

A ciò si aggiunge, inoltre, la difficoltà rilevata dal medico dell'adulto ad accedere in maniera completa alle notizie cliniche del paziente necessarie per l'avvio di uno specifico programma terapeutico e di follow-up (1). Sebbene l'asma insorga in età pediatrica e vada incontro a remissione in età adolescenziale dal 10% al 70% dei casi (2-4), essa può ripresentarsi in un terzo

dei pazienti (5) e – meno frequentemente – esordire in età adulta (6). In Italia la prevalenza stimata dell'asma si aggira intorno al 9% e 10% in bambini rispettivamente di età compresa tra i 6-7 anni e i 13-14 anni (7).

La conoscenza dei diversi fenotipi clinici dell'asma e dei fattori associati alla persistenza dell'asma in età adulta (8) risulta di fondamentale importanza per la gestione terapeutica di questa categoria di pazienti.

Malgrado l'insufficiente assistenza medica e la scarsa aderenza al trattamento da parte del paziente rappresentino le più frequenti cause di scarso controllo dei sintomi, occorre identificare le reali forme di asma resistenti al trattamento per le quali non sia stato ottenuto un adeguato controllo nonostante la terapia prescritta al più alto livello di raccomandazione (9).

Tali forme, meglio riconosciute con la definizione di "asma grave", colpiscono circa il 5-10% della popolazione asmatica (10) ed in Italia la frequenza stimata di bambini e adolescenti che ne risultano affetti si aggira intorno all'1,6% e al 2,3% (7). L'asma grave si caratterizza per la necessità di elevate dosi di farmaci per il raggiungimento di un controllo appena sufficiente della malattia o la presenza di sintomi persistenti e frequenti riacutizzazioni associate ad ostruzione bronchiale irreversibile nonostante una terapia farmacologica ad alto dosaggio (10).

Allo stato attuale, l'asma grave viene definita, secondo le linee guida internazionali condivise ERS/ATS, quando: il soggetto richiede una terapia come da step 4 o 5 delle indicazioni GINA (steroidi topici ad alte dosi + LABA o antileucotrieni/teofillina) nell'anno precedente; oppure la necessità di corticosteroidi sistemici per $\geq 50\%$ dei giorni dell'anno precedente (11).

Tuttavia, è doveroso specificare come non esista una singola tipologia di asma grave e come essa possa estrinsecarsi sotto forma di diversi fenotipi clinici la cui classificazione non risulta sempre così agevole. In particolare, Bel (12) identifica cinque fenotipi clinici di cui si farà brevemente cenno di seguito.

L'asma fatale è rappresentato da quell'entità clinica la cui severità è tale da condurre al decesso del paziente. La morte per asma acuto non è un evento frequente e si stima abbia una prevalenza dello 0,1% nella popolazione asmatica generale (13). L'asma fatale si presenta essenzialmente con due modalità temporali di decorso. Nella maggior parte dei casi, i pazienti vanno incontro ad un graduale peggioramento della malattia asmatica (14,15), manifestando la cosiddetta *Slow Onset Asthma* (SOA) il cui esito infausto è spesso attribuibile alla scarsa *compliance* terapeutica dei pazienti e/o l'inadeguatezza delle misure terapeutiche suggerite dal personale sanitario. In una minoranza di soggetti l'asma fatale si manifesta nell'ordine temporale di circa 2-3 ore come *Rapid Onset Asthma* (ROA), presentandosi come un evento improvviso ed inaspettato che determina la rapida comparsa di acidosi respiratoria e metabolica ed arresto cardio-respiratorio (16).

Il *Near Fatal Asthma* (NFA) rappresenta il fenotipo clinico più grave dell'asma dopo l'asma fatale (17). Ad oggi, non esiste un criterio diagnostico univoco con cui poter definire il NFA: esso è solitamente caratterizzato dalla presenza di acidosi respiratoria tale da richiedere assistenza ventilatoria e ricovero in unità di terapia intensiva. Alla stregua dell'asma fatale, il NFA può presentare un decorso a lenta ovvero a rapida evoluzione. Il *brittle asma* è invece caratterizzato dalla persistenza di ampie oscillazioni del PEF (variazioni giornaliere $>$ del 40% per più del 50% durante un periodo di osservazione di almeno 5 mesi) nonostante una terapia comprendente steroidi inalatori ad elevato dosaggio giornaliero (18) e che può complicarsi per la comparsa di un attacco asmatico acuto severo a rapida evoluzione.

L'asma catameniale è un'entità clinica contraddistinta da un aumento dei sintomi soggettivi asmatici cui si associa una caduta del PEF di 2-5 volte rispetto al valore basale e che si manifesta all'inizio del ciclo mestruale (19). Sebbene l'incremento della posologia della terapia medica sia efficace per ottenere il controllo del sintomo, in talune circostanze l'asma catameniale sfocia nel NFA.

In ultimo, *l'asma indotto da aspirina* è un fenotipo clinico frequente la cui prevalenza si aggira intorno al 14% tra i soggetti asmatici (20) e il cui riconoscimento risulta di fondamentale importanza poiché rappresenta un fattore predittivo per la comparsa di ostruzione bronchiale irreversibile (21).

La conoscenza dei sopraindicati fenotipi clinici di asma grave e della morbilità e mortalità ad essi associate appare, dunque, necessaria per la realizzazione di un appropriato piano di cura, specialmente per i pazienti che si affacciano all'età adulta e per i quali la gestione della malattia potrebbe risultare inadeguata soprattutto durante il periodo di transizione.

Allo stato attuale, la letteratura scientifica risulta carente nel suggerimento di un programma codificato e specifico per la transizione dall'età pediatrica all'età adulta del paziente affetto da asma cronico ed ancor più per il paziente affetto da "asma grave". In prima battuta, il raggiungimento del successo del programma di transizione del paziente affetto da malattia cronica richiede la comunicazione tra le seguenti figure: i sanitari che si occupano della salute del bambino e dell'adulto, il giovane paziente che si affaccia a diventare adulto e la sua famiglia. Il consolidamento del programma di transizione richiede, inoltre, la costante e stretta collaborazione tra i diversi centri specialistici (pediatrici e dell'adulto), il cui operato dovrà essere orientato alla continuità di cura che preveda lo sviluppo e l'adozione di linee guida condivise nella gestione diagnostica e terapeutica dei pazienti affetti da malattie croniche.

Risulta ragionevole che il trasferimento delle competenze al medico dell'adulto abbia inizio in epoca adolescenziale. Nonostante non vi sia ancora un modello unico, privilegiato e scientificamente validato in merito alla messa a punto del programma di transizione, l'approccio suggerito dall'*American Academy of Pediatrics*, l'*American Academy of Family Physicians* e l'*American College of Physicians – American Society of Internal Medicine* rappresenta ancora un valido riferimento per la realizzazione del piano di transizione (22). Esso individua, infatti, i quattro momenti essenziali perché il processo di transizione risulti efficace: 1) identificare uno specifico professionista che si assuma la responsabilità del passaggio, del coordinamento e della pianificazione dell'assistenza, in collaborazione con gli altri professionisti coinvolti, con il paziente e la sua famiglia; 2) identificare le competenze e le conoscenze necessarie; 3) predisporre e aggiornare la documentazione clinica accessibile e trasferibile; 4) predisporre insieme al paziente e alla sua famiglia un programma di transizione che preveda le prestazioni erogabili e identifichi gli erogatori con aggiornamento annuale del piano proposto.

Sebbene non esista un *timing ottimale* per l'avvio della transizione, essa dovrebbe essere programmata intorno ai 13-14 anni e la sua durata potrebbe variare in funzione dei bisogni e delle condizioni organizzative del contesto in cui si opera.

Al fine di agevolare il processo è, altresì, indispensabile porre attenzione agli elementi di seguito indicati:

- il *principio della centralità* del paziente affinché egli stesso, condividendo pienamente il piano di cura, possa diventare parte attiva della fase di transizione;
- la *promozione dell'indipendenza* del paziente affinché si abitui alla progressiva riduzione del grado di coinvolgimento della famiglia che avverrà nell'assistenza erogata nel servizio per adulti;
- l'identificazione di un *coordinatore unico* del percorso che si occupi di mantenere i contatti con ciascun paziente al fine di identificare e superare gli ostacoli per l'accesso ai servizi appropriati;
- la realizzazione di *joint clinics* attraverso le quali il team pediatrico e il team dell'adulto possano interagire e collaborare nel definire in modo condiviso le prospettive di cura nella fase della transizione;
- il *trasferimento* sistematico e strutturato delle informazioni sanitarie.

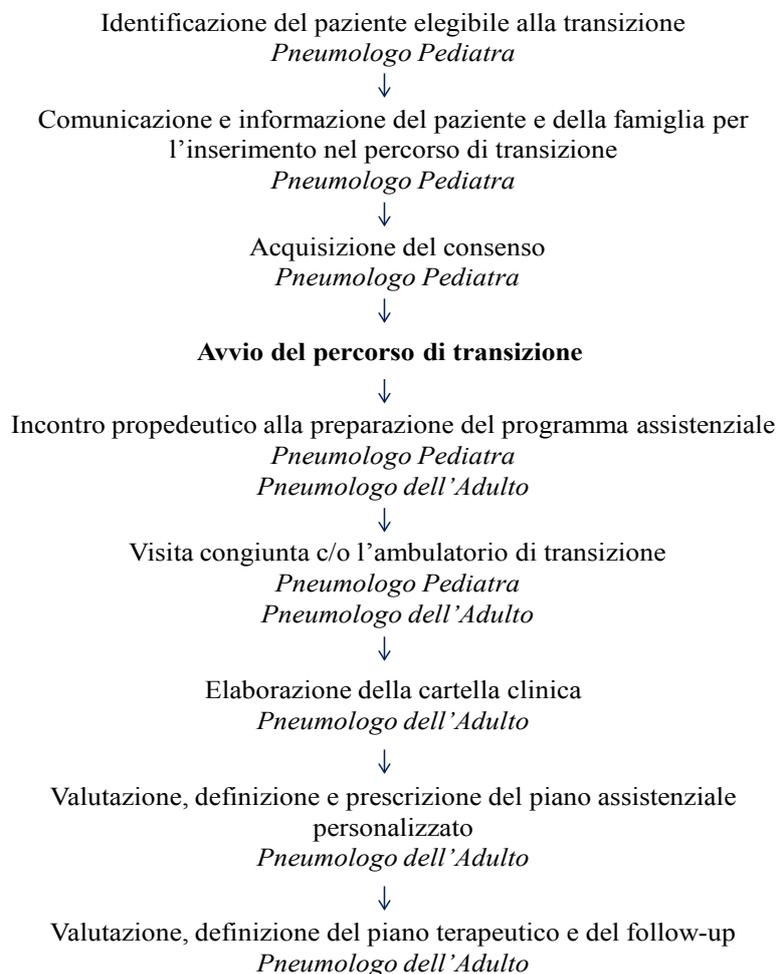
Gli operatori sanitari dovranno, pertanto, tenere conto di quanto appena esposto ai fini di una efficace transizione del bambino asmatico che diventa un giovane adulto.

Lo Pneumologo Pediatra dovrà, quindi, individuare il paziente affetto da "asma grave" eleggibile alla transizione. In occasione di una visita ambulatoriale, dovrà presentare al paziente ed alla sua famiglia i presupposti della transizione, le finalità e le modalità attraverso le quali si svolgerà il processo.

Allorché il paziente accetti di proseguire il percorso suggerito, lo Pneumologo Pediatra dovrà avere cura di acquisire il consenso informato alla transizione oltre che il consenso informato al trattamento dei dati personali e della privacy. Il coordinatore del percorso dovrà, quindi, organizzare l'incontro iniziale in occasione del quale lo Pneumologo Pediatra presenterà il caso in transizione e condividerà con lo Pneumologo dell'Adulto l'impostazione del programma assistenziale ed il coinvolgimento di eventuali specialisti richiesti per la gestione del caso complesso. Durante la visita medica che avverrà presso "l'ambulatorio della transizione", il programma assistenziale condiviso dagli specialisti verrà illustrato al paziente (ed eventualmente alla sua famiglia) per la definitiva adesione ed accettazione. In tale circostanza, lo specialista Pediatra consegnerà la cartella clinica relativa al percorso pediatrico allo specialista dell'Adulto il quale, a sua volta, presenterà al paziente (ed eventualmente alla famiglia) il progetto di assistenza specifica offerto. Lo Pneumologo dell'Adulto dovrà, in seguito, analizzare la documentazione pediatrica del paziente, riportando le informazioni anamnestiche ed i dati laboratoristici e strumentali su una nuova cartella ambulatoriale.

Al termine di tale processo, lo specialista dell'Adulto definirà un piano diagnostico personalizzato la cui realizzazione consentirà la definizione di un nuovo programma terapeutico e di follow-up. Sebbene il processo di transizione dall'età pediatrica all'età adulta risulti tuttora di difficile attuazione pratica, il modello proposto e riassunto nella figura 1 potrebbe rappresentare un valido strumento per la gestione dell'asma cronico e grave in età adulta, riducendo la centralizzazione delle cure in ambito pediatrico per la patologia che esordisce in epoca infantile e permettendo una adeguata continuità assistenziale al "bambino che diventa adulto".

Fig. 1. Modello proposto di transizione dall'età pediatrica all'età adulta per i pazienti affetti da "asma grave".



BIBLIOGRAFIA

- (1) Russel G. *Asthma in the transition from childhood to adulthood*. Thorax 2002;57:96-7.
- (2) Ryssing E, Flensburg EW. *Prognosis after puberty for 442 asthmatic children examined and treated on specific allergologic principles*. Acta Paediatrica 1963;52:97-105.
- (3) Bronnimann S, Burrows B. *A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates*. Chest 1986;90:480-4.
- (4) Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, et al. *Factors in childhood as predictors of asthma in adult life*. BMJ 1994;309:90-3.
- (5) Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. *Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort*. BMJ 1996;312:1195-9.
- (6) Sood A, Qualls C, Schuyler M, et al. *Adult-onset asthma becomes the dominant phenotype among women by age 40 years. The longitudinal CARDIA study*. Ann Am Thorac Soc 2013;10:188-97.
- (7) Sestini P, De Sario M, Bugiani M, et al. *Frequency of asthma and allergies in Italian children and adolescents: results from SIDRIA-2*. Epidemiol Prev 2005;29(2 Suppl):24-31.
- (8) Spahn JD, Covar R. *Clinical assessment of asthma progression in children and adults*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:548-57.
- (9) Wang E, Hoyte FC. *Traditional therapies for severe asthma*. Immunol Allergy Clin North Am 2016;36:581-608.
- (10) Barnes PJ, Woolcock AJ. *Difficult asthma*. Eur Respir J 1998;12:1209-18.
- (11) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleeker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanaz P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J. 2014 Feb;43(2):343-73.
- (12) Bel EH. *Clinical phenotypes of asthma*. Curr Opin Pulm Med 2004;10:44-50.
- (13) McFadden ER Jr. *Acute severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:740-59.
- (14) British Thoracic Association. *Death from asthma in two regions of England*. Br Med J 1982;285:1251-5.
- (15) McFadden ER Jr, Warren EL. *Observations on asthma mortality*. Ann Intern Med 1997;127:142-7.
- (16) Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. *Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma*. Eur Respir J 2002;19:846-52.
- (17) Dupher S, Maggiore D, Chung V, Shim C. *Profile of near-fatal asthma in an inner-city hospital*. Chest 2003;124:1880-4.
- (18) Ayres JG, Jyothish D, Ninan T. *Brittle asthma*. Pediatric Respir Rev 2004;5:40-4.
- (19) Strek ME. *Difficult asthma*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:116-23.
- (20) Jenkins C, Costello J, Hodge L. *Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice*. BMJ 2004;328:434-6.
- (21) Mascia K, Haselkorn Tmirah, Deniz YM, et al; for the TENOR Study. *Aspirin sensitivity and severity of asthma: Evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:970-5.
- (22) American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. *A Consensus Statement on Health Care Transition for Young Adults with Special Health Care Needs*. Pediatrics 2002;110:1304-6.

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

LA GESTIONE DELLE VIE AEREE IN EMERGENZA NEL PAZIENTE PEDIATRICO