

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

DOCUMENTO INTERSOCIETARIO AAITO/AIPO/SIMRI ASMA GRAVE: DALL'INFANZIA ALL'ETÀ ADULTA

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

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale
nel bambino con asma grave

I fattori di rischio nell'asma grave

I biomarker nell'asma grave

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove
prospettive

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove
prospettive

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



INDICE

Prefazione

Venerino Poletti Giorgio Piacentini Antonino Musarra,
Stefano Gasparini Renato Cutrera, Maria Beatrice Bilò

3

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

Franca Rusconi, Emanuela di Palmo, Renato Cutrera,
Antonio Di Marco, Gennaro D'Amato, Megon Bresciani

4

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Adriano Vaghi, Fausto De Michele

15

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale nel bambino con asma grave

Valeria Caldarelli, Giorgio Piacentini

31

I fattori di rischio nell'asma grave

Roberto Battista Polillo, Megon Bresciani, Gennaro D'Amato

39

I biomarker nell'asma grave

Mark Gjemarkaj

44

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Adriano Vaghi, Andrea Rossi, Gennaro D'Amato

52

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Gennaro D'Amato, Raffaele Scala, Adriano Vaghi,
Maria D'Amato

70

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove prospettive

Francesca Santamaria, Silvia Montella

88

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive

Leonardo Antonicelli, Claudio Micheletto, Stefano
Gasparini

101

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

Renato Cutrera, Nicola Ullmann, Federica Porcaro,
Valentina Negro, Antonio Di Marco

108

Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 69 - marzo 2018

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell' Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninisp.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli
SpA
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di marzo 2018

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.

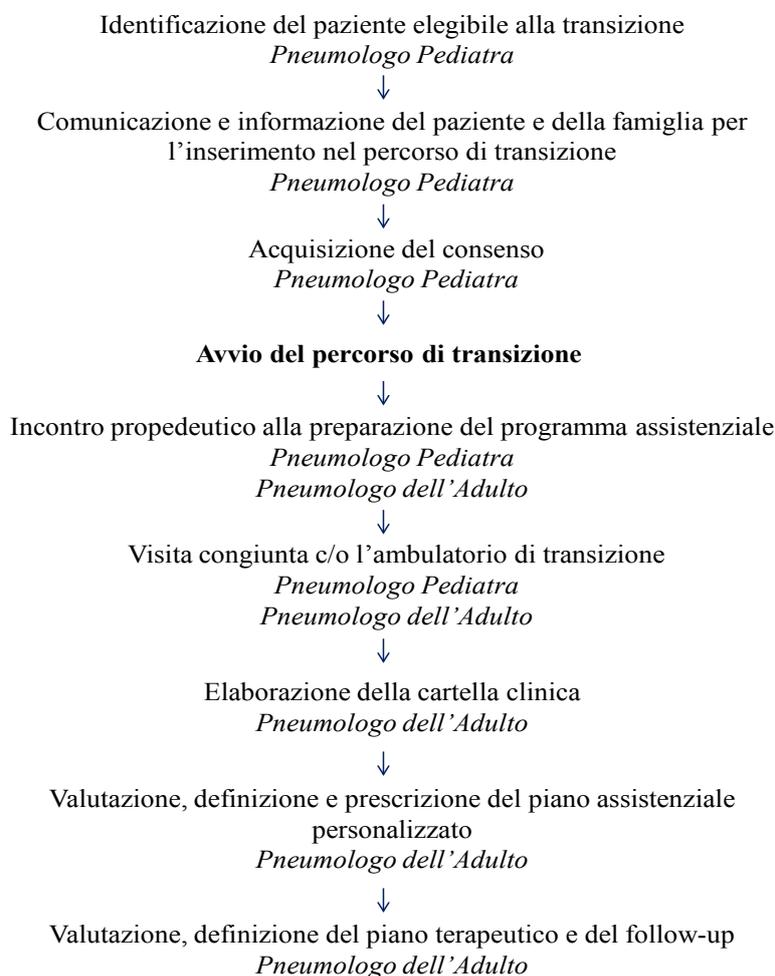
Gli operatori sanitari dovranno, pertanto, tenere conto di quanto appena esposto ai fini di una efficace transizione del bambino asmatico che diventa un giovane adulto.

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, Chaney 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.