

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

XXII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

L'asma persistente non atopico in pediatria

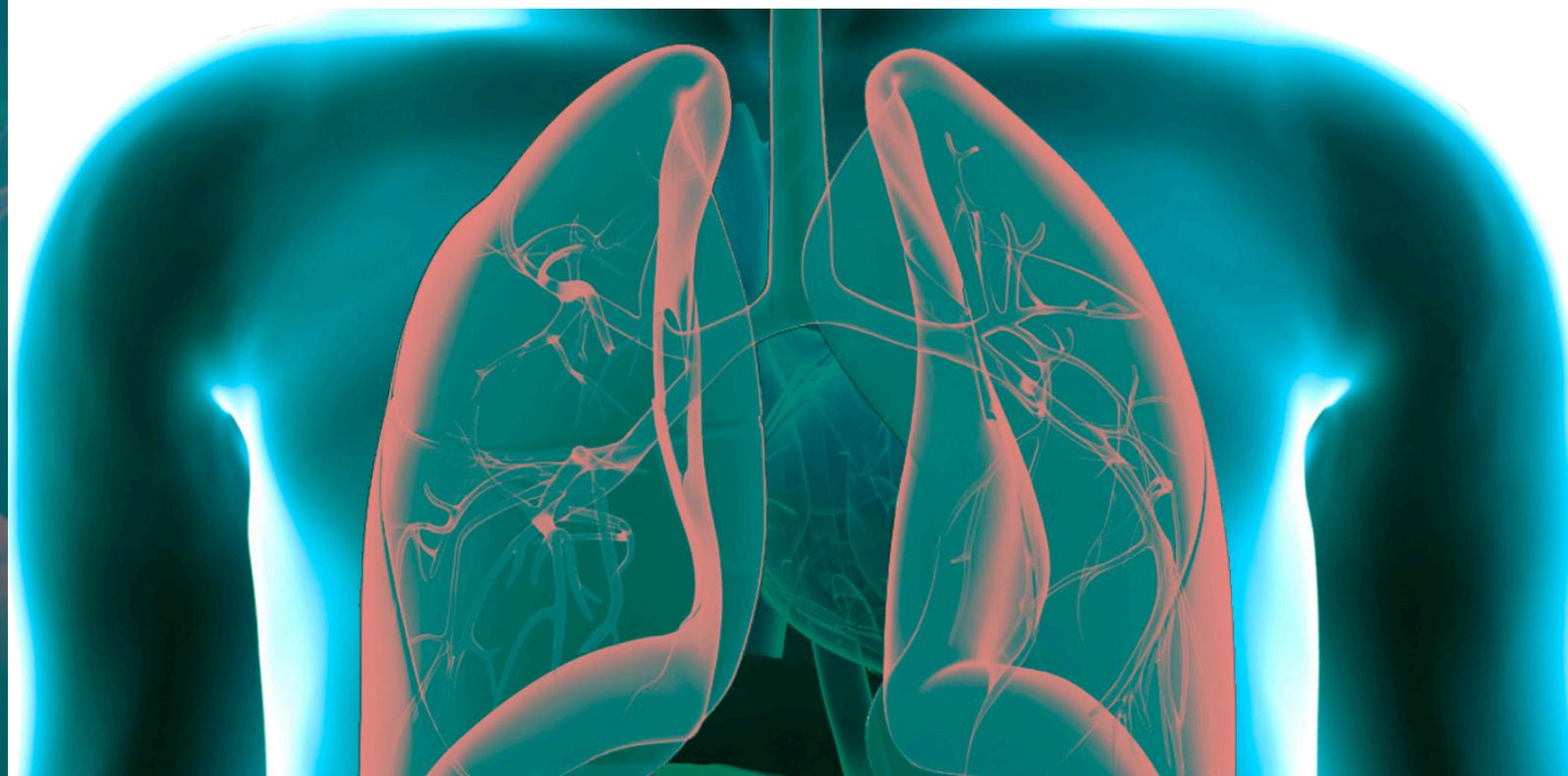
Inquinamento ambientale,
fumo e asma grave

Quando sospettare la Discinesia
Ciliare Primaria

Indicazioni alla Ventilazione Non

Invasiva in Pediatria

Premi SIMRI 2019



INDICE

Editoriale

Nicola Ullmann

L'asma persistente non atopico in pediatria

Laura Badina

Inquinamento ambientale, fumo e asma grave

Stefania La Grutta, Giuliana Ferrantez, Giovanna Cilluffo, Salvatore Fasola, Laura Montalbano, Velia Malizia

Quando sospettare la Discinesia Ciliare Primaria

Maria Elisa Di Cicco, Martina Piras, Michele Rizzo, Diego Peroni, Massimo Pifferi

Indicazioni alla Ventilazione Non Invasiva in Pediatria

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano, Alessandro Onofri, Serena Soldini, Renato Cutrera

Premi SIMRI 2018

3

4

10

17

25

33

Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 72 - dicembre 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@gianninispaspa.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 gennaio 2019

L'asma persistente non atopico in pediatria

Pediatric non-atopic persistent asthma (NAPA)

Laura Badina

SS Allergologia e Trattamento dell'Asma – UCO Clinica Pediatrica, IRCCS materno-infantile Burlo Garofolo, Trieste

Corrispondenza: laura.badina@burlo.trieste.it

Riassunto: L'asma persistente non atopico (*non-atopic persistent asthma* o *NAPA*) rappresenta un fenotipo di asma poco noto e poco descritto in età pediatrica. Esso è caratterizzato da infiammazione eosinofila del bronco in assenza di sensibilizzazione allergica e di altri fattori di rischio per atopìa (familiarità e/o dermatite atopica) e da buona risposta ai cortisonici inalatori. L'asma persistente non atopico rappresenta, probabilmente, fino al 10% dei casi di asma persistente pediatrico (inteso come sindrome asmatica che richiede un trattamento di fondo almeno di *step 2* secondo le principali linee guida). Studi orientati a descriverne meglio prevalenza e storia naturale sarebbero importanti al fine di un corretto trattamento individualizzato e di una migliore definizione prognostica dei bambini affetti da questa condizione.

Parole Chiave: asma eosinofilo, asma persistente non atopico, fenotipi di asma, endotipi di asma, bambini.

Summary: Non-atopic persistent asthma (NAPA) is a not well known pediatric asthma phenotype, poorly described in literature. It is characterized by eosinophilic inflammation of airways without aeroallergen sensitization and in the absence of atopic family history and of early onset atopic dermatitis. Nevertheless, it seems to respond well to standard therapy with inhaled corticosteroids. NAPA represents probably up to 10% of pediatric persistent asthma (or multitrigger wheezing), defined as asthma that requires a step 2 therapy according to accepted guidelines. Further research about prevalence and natural history of NAPA is needed to better define personalized therapies and predict major clinical outcomes.

Key words eosinophilic asthma, non-atopic persistent asthma, asthma phenotypes, asthma endotypes, children.

INTRODUZIONE

Le conoscenze molecolari e la suddivisione in genotipi e fenotipi hanno portato negli anni recenti a numerose acquisizioni riguardo alla storia naturale, la prevenzione e la possibilità di ricorrere a terapie più mirate ed efficaci per molte altre patologie; tuttavia, ciò non è avvenuto con la stessa velocità e dirompenza per l'asma. Poco più di un anno fa, la *Lancet Commissions* ha redatto un lungo documento in cui si sottolineava come questi limiti della “medicina di precisione” nell'asma siano stati fortemente condizionati dalla perseveranza, anche ad opera delle principali *consensus* e linee guida, nel considerare l'asma bronchiale come una patologia singola e non come una sindrome che sottende a una miriade di condizioni diverse (1).

Eppure negli ultimi vent'anni si sono moltiplicati i lavori volti a riconoscere e definire i diversi fenotipi dell'asma, sia nell'adulto sia nel bambino (2-5). Era il 2005 quando il prof. Franco Panizon scriveva su “Novità in Pediatria Pratica”, supplemento di *Medico e Bambino*: “*L'asma è, lo sapevamo prima e lo sappiamo meglio ora, un continente...oggi cominciamo a capire, o forse soltanto a intuire, la numerosità e variabilità dei genotipi che sottendono ai diversi fenotipi dell'asma*”. Già si invocava allora la necessità di non basarsi più su rigidi concetti uguali per tutti, ma di saper comprendere le basi di questa variabilità non solo per mirare l'intervento medico, ma anche per indirizzare la prognosi. Eppure, tuttora, non solo la terapia dell'asma è basata su schemi rigidi che poco o nulla tengono conto dei fenotipi (6, 7), ma gli stessi lavori di ricerca sono limitati da una grossolana selezione dei pazienti, basata troppo spesso solo sulla definizione omnicomprensiva di “asma bronchiale”, che racchiude qualunque patologia delle vie aeree caratterizzata da vari gradi di ostruzione più o meno reversibile delle vie aeree, da iperreattività bronchiale e da differenti tipi d'infiammazione delle vie aeree (1).

I FENOTIPI DELL'ASMA PEDIATRICO

Il riconoscimento dei diversi fenotipi clinici che possono esprimersi con quel corteo di sintomi e segni che identifichiamo come asma bronchiale dovrebbe costituire la base per riconoscere i meccanismi eziopatologici che li determinano (endotipi) (8).

Capire quali siano i tratti distintivi di queste patologie è fondamentale non solo per identificare i pazienti che risponderanno alle terapie convenzionali ed evitare quindi trattamenti inutili, ma anche per orientare correttamente la ricerca di nuove molecole e nuovi bersagli terapeutici per quelle forme di asma che rimangono gravi e intrattabili rispetto all'armamentario terapeutico attualmente in nostro possesso (1). Inoltre, nel bambino in età prescolare, dove gli strumenti per rilevare l'ostruzione reversibile delle vie aeree sono più scarsi e meno standardizzati e nella pratica clinica ci si basa principalmente sulla presenza del *wheezing*, la definizione di asma bronchiale diviene ancora più vacillante. Potersi affidare a *biomarker* utili a predire non solo la risposta alle terapie, ma anche la prognosi e la conseguente persistenza in età adulta, sarebbe auspicabile.

Il *wheezing* ricorrente è un fenomeno frequente in età pediatrica e destinato ad esaurirsi entro l'età scolare in più del 50% dei bambini; tuttavia, nei rimanenti casi rappresenta un fenomeno persistente nelle età successive, condizione che risponde alla definizione di asma bronchiale (3, 5). Distinguere i fenotipi del *wheezing* ricorrente da quelli dell'asma pediatrico ha rappresentato da sempre una sfida per il clinico. In questo campo, una delle definizioni più efficaci rimane, a mio avviso, quella del *multitrigger wheezing*, che identificava come meritevoli di una terapia di fondo (*step 2* o successivo) i bambini in cui era intuibile un'iperreattività bronchiale favorita da un'inflammatione persistente data la presenza di *wheezing* non solo in corso di infezione virale, ma anche a seguito di altri e differenziati stimoli (9).

Il *multitrigger wheezing* è quindi assimilabile alla definizione di asma persistente delle età successive. Poiché nella maggior parte dei casi l'asma a esordio pediatrico si associa a familiarità per asma e atopia, ad altre manifestazioni atopiche o considerate tali (ad esempio, ocularite e dermatite) ed a sensibilizzazioni allergiche IgE-mediate, l'asma allergico è considerato il fenotipo preponderante (se non l'unico) di asma persistente nel bambino (1).

Pertanto, i *marker* che sono generalmente presi in considerazione per definire il rischio di asma persistente nel bambino sono principalmente connessi al rischio atopico e, solo di riflesso, associati all'inflammatione eosinofila Th2-mediata (10).

L'INFIAMMAZIONE EOSINOFILA DELLE VIE AEREE

L'inflammatione bronchiale nei soggetti "etichettati" come asmatici può essere eterogenea: a prevalenza eosinofila (*Th2 high*), neutrofila o pauci-granulocitica (*Th2 low*) (11). L'inflammatione eosinofila è quella che meglio risponde ai cortisonici ed è presente in entrambe le forme in cui è stato classicamente suddiviso l'asma bronchiale: asma estrinseco (asma ad esordio precoce, di tipo allergico, spesso associato ad altre manifestazioni atopiche) ed asma intrinseco (*late-onset* ossia a comparsa in età adulta, di tipo non allergico, spesso associato a sinusite e poliposi nasale e talora a intolleranza all'aspirina) (12). La distinzione si basa su dati di natura prevalentemente epidemiologica, dove l'asma allergico rappresentava la forma più frequente di asma persistente, ad esordio nella prima decade di vita; l'età di 20 anni è stata presa come spartiacque per distinguere l'asma allergico dal fenotipo non allergico dell'adulto, meno ben definito, ma caratterizzato da un'inflammatione eosinofila maggiore (13). L'asma eosinofilo non allergico dell'adulto si caratterizza anche per una maggior gravità d'esordio e per una meno brillante risposta agli steroidi. In un sottogruppo che raggiunge il 50% dei casi l'ipereosinofilia nell'espettorato bronchiale e nel sangue periferico persiste nonostante il trattamento con corticosteroidi (14).

Tra le forme di asma eosinofilo, allergico e non, oltre all'ipereosinofilia bronchiale e periferica, si ritrovano molte altre similitudini:

- ispessimento della membrana basale subepiteliale;
- iperespressione di fattore di crescita trasformante beta (*Transforming growth factor-beta* o TGF- β);
- aumento della frazione esalata di ossido nitrico (FeNO);
- aumento delle citochine Th2-correlate (IL-4, IL-13 ed IL-5) (8, 10).

Studi immunologici sui topi hanno dimostrato come nell'attivazione della flogosi eosinofila e nell'iperreattività bronchiale un ruolo fondamentale sia giocato dalle cellule epiteliali delle vie aeree, con coinvolgimento dei linfociti dell'immunità innata del gruppo 2 (ILC2).

Questi ultimi non possiedono i recettori antigene-specifici dei linfociti Th2 dell'immunità adattativa, ma come questi si attivano in risposta alle citochine di derivazione epiteliale IL-25, IL-33 e linfopoietina stromale timica (TSLP) e producono IL-5 e IL-13, che inducono rispettivamente infiltrazione eosinofila ed iperreattività bronchiale (15).

Questa via di attivazione non richiede la presenza di allergeni, ma si attiva in risposta a stimoli infettivi (virus, lipopolisaccaridi batterici o altri *pathogen associated molecular patterns* che si legano ai *pattern recognition receptors* di superficie) oppure ad opera di proteasi o altri fattori di danno epiteliale che inducono il rilascio di *damage-associated molecular pattern*.

Questa via di attivazione flogistica non è alternativa alla via Th2 classica, che vede il linfocita T stimolato dalle cellule presentanti l'antigene, ma partecipa e amplifica la risposta allergica, avendo probabilmente un ruolo chiave sia nella sensibilizzazione allergica sia nel mantenere e amplificare l'infiammazione Th2-mediata. Non solo le ILC2 possono comportarsi come cellule presentanti l'antigene, ma attraverso la produzione di IL-13 attivano le cellule epiteliali e richiamano cellule dendritiche, che a loro volta presentano l'antigene ai linfociti T (figura 1).

L'immunità innata gioca pertanto un ruolo chiave nel determinare e perpetuare le manifestazioni cliniche dell'asma eosinofilo, sia esso allergico o non allergico.

Ad esempio, i topi depleti per i *toll-like receptors* non sono in grado di sviluppare asma allergico da sensibilizzazione all'acaro e la soppressione delle cellule Th2 in topi asmatici risolve l'infiammazione bronchiale, ma non l'iperattività bronchiale, che persiste a meno di non eliminare anche le cellule ILC2 (16, 17).

UN FENOTIPO MISCONOSCIUTO IN PEDIATRIA

In linea con quanto finora esposto, gli studi di associazione *genome-wide* hanno documentato come i genotipi più correlati all'asma pediatrico non siano quelli associati all'atopia e alla produzione di IgE, quanto piuttosto quelli correlati all'immunità innata e all'attività delle cellule epiteliali bronchiali, come i geni che codificano per IL-33 e il suo recettore (18).

Lo studio INFANT condotto su circa 300 bambini in età prescolare (12-59 mesi) con una frequenza di *wheezing* tale da portare a considerare la necessità di una terapia di fondo (*step 2*) ha documentato come la migliore risposta al cortisonico inalatorio si ottenga nei bambini con sensibilizzazione allergica ed iper-eosinofilia periferica ($> 300/\mu\text{l}$) e come il beneficio aumenti all'aumentare del livello di eosinofili nel sangue periferico (19).

Nel suddividere i bambini in base ai *biomarkers* di atopia, gli autori hanno identificato, anche se non descritto, un gruppo non piccolo di bambini (circa 9% del totale) in cui la risposta al cortisone inalatorio giornaliero era comunque migliore rispetto alle altre terapie tentate (cortisonico inalatorio al bisogno o anti-leucotrienico giornaliero) e che presentavano un'iper-eosinofilia periferica in assenza di sensibilizzazione allergica.

Quasi 10 anni prima Turato et al, in una casistica ben più piccola e variegata (55 bambini tra i 2 e i 15 anni) ma con il vantaggio di disporre delle biopsie bronchiali, avevano potuto documentare come le caratteristiche istopatologiche bronchiali dei bambini con *multitrigger wheezing* erano le medesime indipendentemente dal fatto che fossero o meno atopici: infiltrazione eosinofila, danno epiteliale, ispessimento della membrana basale subepiteliale e aumento della vascolarizzazione (20). Grazie anche a questa interessante osservazione, il nostro gruppo ha potuto riconoscere tra i bambini con *multitrigger wheezing* o asma persistente un sottogruppo di

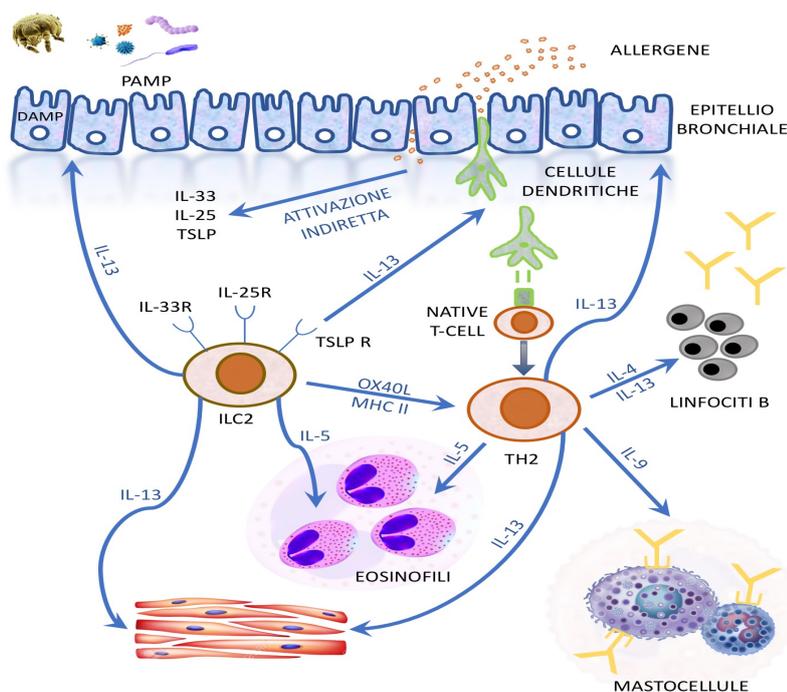


Fig.1: Vie di attivazione dell'infiammazione eosinofila bronchiale nell'asma attraverso l'immunità naturale (sinistra) e quella adattativa (destra). A destra è rappresentata l'attivazione dei linfociti Th2 ad opera delle cellule dendritiche presentanti l'allergene e che rilasciano IL-5, IL-13 e IL-4; quest'ultima citochina induce la sintesi di IgE. A sinistra il richiamo degli eosinofili e l'iperreattività della muscolatura liscia bronchiale sono indotte sempre da IL-5 e IL-13, ma rilasciate da ILC2 attivati da IL-33, IL-25 e TSLP rilasciate dalle cellule epiteliali bronchiali a seguito di stimolazione da parte di germi oppure per danno epiteliale causato ad esempio da proteasi di allergeni. Le due vie possono attivarsi simultaneamente e potenziarsi reciprocamente. Adattato da referenza 15.

ricaduta ai tentativi di sospensione, anche dopo molti mesi di perfetto controllo dei sintomi e senza alcuna correlazione con le condizioni ambientali (stagionali o di esposizione allergenica), come può avvenire nelle forme allergiche. In una percentuale di casi che raggiunge il 40% nel lungo periodo (in media 5 anni) è stato però possibile sospendere qualunque terapia senza alcuna ripresa di malattia (22).

Purtroppo, nessuna linea guida o *consensus* sull'asma ha mai preso in considerazione questo fenotipo nel bambino e solo nel documento PRACTALL del 2008 si fa riferimento alla possibilità di un asma persistente pediatrico che non presenta alcuna sensibilizzazione allergica, definendolo *unresolved asthma* (23).

Negli studi che approcciano l'asma per endotipi e non (solo) per fenotipi clinici, la rilevanza dell'infiammazione di tipo Th2 *high* dimostra crescente rilievo rispetto alla presenza o meno di atopia, ma la caratterizzazione di entrambi gli aspetti è fondamentale per definire trattamento e prognosi a lungo termine delle sindromi asmatiche pediatriche.

CONCLUSIONI

L'asma persistente non atopico è un fenotipo misconosciuto in pediatria, sebbene la possibilità di un asma caratterizzato da un'infiammazione di tipo Th2 *high* in assenza di allergia è ben nota nell'adulto, per quanto fenotipicamente differente da quello pediatrico.

Le nuove conoscenze immunologiche sull'asma rendono ragione di come l'infiammazione eo-

soggetti che non erano atopici, né presentavano familiarità allergica o asmatica, ma che presentavano un'aumentata eosinofilia periferica o delle vie aeree. Questo fenotipo è stato identificato con l'acronimo NAPA (*non-atopic persistent asthma*) per contrapporlo al fenotipo noto e predominante di asma persistente in pediatria, ossia l'asma allergico (21).

Negli anni, abbiamo trovato una prevalenza di NAPA simile a quella di Fitzpatrick et al. (18), ossia attorno all'8%, che comporta il riscontro in questi bambini di uno o più *marker* di infiammazione Th2 (FeNO > 25 ppb, eosinofilia periferica > 400/ μ l o eosinofilia nel muco nasale > 10%) senza sensibilizzazioni allergiche rilevanti. Abbiamo inoltre notato che spesso manca una storia di *wheezing* ricorrente che precede la comparsa di asma persistente e che quest'ultima esordisce il più delle volte improvvisamente con attacchi asmatici acuti medio-gravi che richiedono l'ospedalizzazione. Nonostante questo, la risposta al cortisonico inalatorio a dosaggio standard è quasi sempre ottima, con pronta

sinofila sia indotta principalmente attraverso l'immunità innata e solo secondariamente mediante l'attivazione dei linfociti Th2 (immunità adattativa) con produzione di IgE specifiche. Eppure le due vie sono certamente in contatto e capaci di potenziarsi reciprocamente ed è teoricamente possibile che dalla loro interazione, influenzata da fattori genetici e ambientali, possano scaturire diversi fenotipi di asma, la cui caratterizzazione rappresenta una sfida importante per orientare interventi terapeutici non solo sintomatici, ma anche capaci di modificare, laddove auspicabile, la storia naturale.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. *After asthma: redefining airways diseases*. Lancet 2018; 391: 350-400.
- (2) Silverman M, Wilson N. *Asthma – time for a change of name?* Arch Dis Child 1997; 77: 62-65.
- (3) Martinez FD, Whright AL, Taussing LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
- (4) *A plea to abandon asthma as a disease concept*. Lancet 2006; 368: 705.
- (5) Longo G. *Il “fischio” dalla nascita in poi. Inquadramento diagnostico e prognostico delle sindromi asmatiche*. Medico e Bambino 2003; 22: 363-368.
- (6) Global Initiative for Asthma. *2018 GINA report, global strategy for asthma management and prevention*. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (ultimo accesso 29 novembre 2018).
- (7) British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British guideline on the management of asthma* 2016. www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/ (ultimo accesso 29 novembre 2018).
- (8) Anderson GP. *Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanism in a complex, heterogeneous disease*. Lancet 2016; 388: 31-44.
- (9) Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.
- (10) Castro-Rodriguez JA. *The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 157-161.
- (11) Wenzel SE. *Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches*. Nat Med 2012; 18: 716-725.
- (12) Woolley KL, Gibson PG, Carty K, et al. *Eosinophil apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 237-243.
- (13) 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.
- (14) Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. *Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1001-1008.
- (15) Lambrecht BN, Hammad H. *The immunology of asthma*. Nat Immunol 2015; 16: 45-56.
- (16) Jacquet A. *Innate immune responses in house dust mite allergy*. ISRN Allergy 2013; 2013: 1-18.
- (17) Christianson CA, Goplen NP, Zafar I, et al. *Persistence of asthma requires multiple feedback circuits involving type 2 innate lymphoid cells and IL-33*. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 59-68.
- (18) Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. *A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma*. N Engl J Med 2010; 363: 1211-1221.
- (19) Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Maufer DT, et al. *Individualized therapy for persistent asthma in young children*. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 1608-1618.
- (20) Turato G, Barbato A, Baraldo S, et al. *Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 476-482.
- (21) Longo G, Panontin E, Ventura G. *Non-atopic persistent asthma in children*. Thorax 2009; 64: 459.
- (22) Longo G, Conversano E, Panontin E, et al. *Nonatopic persistent asthma in children, a missed phenotype of asthma?* J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 1212-1213.
- (23) Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRAC-TALL consensus report*. Allergy 2008; 63: 5-34.