

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PREMI SIMRI

**Profilo metabolico di bambini
con infezioni respiratorie ricorrenti**

**Analisi eziologica delle polmoniti in un paese
a basse risorse: necessario il potenziamento del piano
di prevenzione vaccinale locale**

**Fattori predittivi di esacerbazioni asmatiche in
bambini e adolescenti con asma persistente**

**Indicatore Composto (IC) per la valutazione
multidimensionale baseline dell'impatto dell'asma in
pazienti ambulatoriali non trattati: studio pilota**

**Valutazione dei livelli di leptina nel siero
e nel condensato dell'aria esalata
di bambini asmatici e obesi: uno studio pilota**



Indicatore Composto (IC) per la valutazione multidimensionale baseline dell'impatto dell'asma in pazienti ambulatoriali non trattati: studio pilota

Composite Indicator (CI) for multidimensional evaluation at baseline of the impact of asthma in outpatients untreated children: a pilot study

L. Montalbano^{1,2}, G. Cilluffo^{1,3}, S. Fasola^{1,3}, G. Ferrante⁴, V. Malizia¹, S. La Grutta¹

¹*Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo.*

²*Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche e della Formazione, Università degli studi di Palermo.*

³*Dipartimento di Scienze Economiche, Aziendali e Statistiche, Università degli studi di Palermo.*

⁴*Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Università degli studi di Palermo.*

Corrispondenza: Laura Montalbano **email:** laura.montalbano@ibim.cnr.it

Riassunto Introduzione e obiettivo. Nella gestione dell'asma gli strumenti standardizzati consentono valutazioni di differenti *outcome*. Gli obiettivi di questo studio pilota sono: 1) creare un Indicatore Composto (IC) per discriminare il livello di severità dell'asma; II) valutare la *performance* dell'IC.

Metodi. Centoquarantaquattro pazienti ambulatoriali asmatici dai 5 agli 11 anni sono stati consecutivamente arruolati da Settembre 2011 ad Ottobre 2014 presso l'ambulatorio di pneumologia e allergologia pediatrica dell'Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Palermo. La spirometria e la compilazione del *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT) e del *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ), hanno permesso la determinazione del livello di severità e degli *outcome* di controllo e qualità della vita. L'IC è stato costruito come somma pesata di C-ACT, PAQLQ e FEF_{25-75} . Le curve ROC sono state impiegate per valutare i livelli di sensibilità e specificità a diversi *cut-off* di C-ACT, PAQLQ, FEF_{25-75} ed IC. Le analisi sono state condotte con R 3.1.0. Un valore di $p < 0.05$ è stato ritenuto statisticamente significativo.

Risultati: Le capacità predittive ottenute dall'analisi ROC sono: 0.59 (95% CI=0.49-0.68), 0.79 (95% CI=0.72-0.87), 0.59 (95% CI=0.50-0.68) e 0.83 (95% CI=0.76-0.89), rispettivamente per C-ACT, FEF_{25-75} , PAQLQ ed IC. **Conclusioni:** La migliore *performance* dell'IC suggerisce che integrare strumenti oggettivi e soggettivi è informativo per la valutazione dell'impatto della malattia.

Parole chiave: asma, severità, bambini, qualità di vita.

Key words: asthma, severity, children, quality of life.

INTRODUZIONE

L'asma è la malattia cronica più comune in età pediatrica, con valori medi di prevalenza del 5% in Italia (1). Le linee Guida Internazionali GINA 2014 raccomandano la gestione dell'asma basata sul livello di controllo della malattia, tenendo conto del livello di severità intermittente o persistente (2, 3). È ampiamente riconosciuta la necessità di disporre in *real life* di strumenti standardizzati per la valutazione dei differenti *outcome* della malattia. Il *Childhood-Asthma Control Test* (C-ACT) è uno strumento standardizzato utilizzato nella pratica clinica per ottenere informazioni dal bambino e dal *caregiver* sul controllo dell'asma. Il *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) è uno strumento standardizzato per la valutazione soggettiva della qualità di vita del paziente (4).

L'uso di uno strumento restituisce l'informazione dettagliata su un singolo *outcome* specificamente indagato e ciò potrebbe essere un limite rispetto alla valutazione complessiva di una malattia multidimensionale come l'asma. Pertanto, alcuni autori hanno sviluppato strumenti integrati per la valutazione dell'im-

patto dell'asma, focalizzando in particolare l'attenzione sull'asma dell'adulto o sull'asma severo del bambino e dell'adolescente (5, 6). Sono attualmente disponibili i risultati di alcuni studi che hanno stimato il controllo dell'asma mediante l'uso di singoli strumenti standardizzati come il C-ACT (7).

Nel nostro studio pilota abbiamo ipotizzato che l'uso combinato di parametri spirometrici, C-ACT e PAQLQ fosse in grado di stimare alla prima visita (*baseline*) il livello di severità intermittente o persistente dell'asma in pazienti non trattati.

Gli obiettivi dello studio sono : 1) creare un Indicatore Composto (IC), integrando dati oggettivi spirometrici e dati soggettivi ottenuti da C-ACT e PAQLQ, per discriminare il livello di severità dell'asma intermittente o persistente; 2) stimare la sensibilità e specificità dell'IC rispetto ai singoli strumenti.

MATERIALI E METODI

Il gruppo studiato è costituito di 144 pazienti ambulatoriali asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni consecutivamente arruolati da Settembre 2011 ad Ottobre 2014 presso l'ambulatorio di ricerca di allergologia e pneumologia pediatrica dell'istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Palermo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'esame spirometrico per la valutazione obbiettiva della funzione polmonare. Il C-ACT è stato autocompilato da bambini e genitori/*caregiver* per la valutazione soggettiva del controllo dell'asma nelle 4 settimane precedenti la visita; il PAQLQ è stato autocompilato da tutti i pazienti per la valutazione dell'impatto della malattia sulla qualità di vita nelle 4 settimane precedenti la visita.

Spirometria

Il test di funzione polmonare è stato eseguito utilizzando uno spirometro portatile (Pony FX, Cosmed, Roma, Italia). I pazienti, con il naso chiuso da una clip, hanno eseguito in posizione eretta una profonda manovra di inspirazione seguita da una espirazione massimale; in accordo con le raccomandazioni ATS/ERS, i test sono stati accettati dopo aver acquisito tre manovre riproducibili; FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅ e FEV₁/FVC sono stati registrati selezionando i valori migliori (8). I valori spirometrici sono stati normalizzati come percentuale del predetto in accordo con le equazioni di riferimento descritte dal *Global Lungs Initiative* (9).

Childhood-Asthma Control Test (C-ACT)

Il C-ACT è un test per la valutazione del controllo dell'asma nel bambino di età compresa tra i 4 e gli 11 anni, costituito di sette *item* relativi alle 4 settimane antecedenti la visita. Il questionario è suddiviso in due sezioni; la prima, compilata dal bambino, si compone di quattro domande, che servono a valutare la percezione dello stato dell'asma, la limitazione delle attività quotidiane, la tosse ed i risvegli durante la notte, con quattro opzioni di risposta da 0 a 3; la seconda sezione, compilata dal genitore/*caregiver*, si compone di tre domande, che valutano i sintomi diurni, il respiro sibilante e i risvegli notturni, con sei opzioni di risposta da 0 a 5. Il punteggio totale ottenuto dalla somma di tutte le risposte varia da 0 (controllo dell'asma assente) a 27 (ottimo controllo dell'asma) (10).

Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)

Il PAQLQ è un questionario standardizzato per la valutazione della qualità di vita nel bambino asmatico nelle 4 settimane antecedenti la visita. È costituito di 23 *item* che indagano 3 domini (funzioni emotive, limitazione delle attività e percezione dei sintomi), con una scala *likert* di risposta da 1 a 7. Lo *score* totale è ottenuto dalla media delle medie dei 3 domini e varia da 1 (pessima qualità di vita) a 7 (ottima qualità di vita) (4).

Analisi Statistica

L'IC è la somma pesata di 3 componenti, di cui 2 soggettive (C-ACT e PAQLQ) ed 1 oggettiva (parametro spirometrico). I pesi sono stati scelti secondo 2 condizioni: 1) somma dei singoli pesi (valori decimali) uguale a 1; 2) migliore combinazione di pesi per massimizzare la capacità predittiva testata con analisi ROC. Per ottenere la migliore combinazione dei componenti è stato costruito un algoritmo per calcolare tutte le possibili combinazioni di pesi e ottenere la migliore capacità predittiva. Pertanto, l'IC è il risultato della combinazione del punteggio totale di C-ACT (variabile da 0 a 27), PAQLQ (da 1 a 7) e di FEF₂₅₋₇₅ (valore continuo espresso come percentuale del predetto); quest'ultimo è stato scelto come parametro oggettivo rispetto agli altri parametri spirometrici in funzione della migliore *performance*

dell'IC. Le curve ROC sono state impiegate per valutare i livelli di sensibilità e specificità a diversi *cut-off* di C-ACT, PAQLQ, FEF₂₅₋₇₅ ed IC. Il migliore *cut-off* è stato scelto in accordo con il metodo Youden (11). Le analisi sono state condotte con R 3.1.0. Un valore di $p < 0.05$ è stato ritenuto statisticamente significativo.

RISULTATI

In tabella 1 sono riportati, per le singole componenti e per IC, i valori di sensibilità, specificità e area sotto la curva (AUC) in relazione al *cut-off* ideale identificato mediante analisi ROC.

Tab. 1. Analisi ROC per le singole componenti e per IC.				
	<i>cut-off</i>	Sensibilità	Specificità	AUC (95% CI)
FEF ₂₅₋₇₅	77.2% pred	83%	64%	0.79 (0.72-0.87)
C-ACT	22.5	50%	78%	0.59 (0.49-0.68)
PAQLQ	5.5	56%	59%	0.59 (0.50-0.68)
IC	-0.103	82%	73%	0.83 (0.76-0.89)

CONCLUSIONI

La migliore *performance* dell'IC, come dimostrato dai relativi valori di AUC, suggerisce che l'effetto integrato di strumenti oggettivi e soggettivi di valutazione della severità dell'asma può essere informativo per la stima complessiva dell'impatto della malattia. I risultati di questo studio pilota suggeriscono l'opportunità di integrare strumenti standardizzati per una più accurata valutazione di malattie complesse. L'ampliamento del campione in studio potrà consentire la standardizzazione e la validazione dell'IC.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys*. Lancet 2006; 368: 733-743.
- (2) Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. *A new perspective on concepts of asthma severity and control*. Eur Respir J 2008; 32: 545-554.
- (3) Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. www.ginasthma.org.
- (4) Ricci G, Dondi A, Baldi E, et al. *Use of the Italian version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in the daily practice: results of a prospective stud*. BMC Pediatrics 2009; 9: 30.
- (5) Cloutier MM, Schatz M, Castro M, et al. *Asthma outcomes: Composite scores of asthma control*. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: S24-33.
- (6) Wildfire JJ, Gergen, PJ, Sorkness CA, et al. *Development and validation of the Composite Asthma Severity Index—an outcome measure for use in children and adolescents*. Allergy Clin Immunol 2012; 129: 694-701.
- (7) Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Anneke M, et al. *Monitoring childhood asthma: Web-based diaries and the asthma control test*. Allergy Clin Immunol 2014; 133: 1599-1605.
- (8) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *ATS/ ERS Task Force. Standardisation of spirometry*. Eur Respir J 2005; 26: 319-338.

- (9) Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, et al. *Global Lungs Initiative. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations*. Eur Respir J 2012; 40: 190-197. www.lungfunction.org.
- (10) Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. *Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test*. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 817-825.
- (11) Youden WJ. *Index for rating diagnostic tests*. Cancer 1950; 3: 32-35.