I bambini con asma saranno adulti malati?

Valeria Caldarelli[1]
Giorgio Piacentini[2]

L'asma è una delle patologie croniche più comuni, che presenta nell'età adulta una prevalenza del 3-4%[1] ma che in età infantile è molto più variabile a seconda della fascia d'età e del sesso[1].

Si tratta di una patologia molto eterogenea dovuta a processi patologici diversi tra loro con conseguente eterogeneicità nelle manifestazioni cliniche. La storia naturale dell'asma è anch'essa variabile nei vari individui, ma nella maggior parte dei casi è caratterizzata da un inizio in epoca prenatale, esordio clinico a qualsiasi età, raramente si risolve e la gravità è spesso non prevedibile.

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 rimanga sintomatico nonostante le terapie croniche in uso. Sarebbe quindi interessante, al fine di impostare una terapia più o meno aggressiva e di fornire al paziente informazioni prognostiche attendibili, conoscere la storia naturale dell'asma. Purtroppo, ad oggi, sia gli studi trasversali che valutano la storia clinica di gruppi di diverse età in un determinato momento sia quelli longitudinali che seguono nel tempo una determinata popolazione sono inficiati dall'eterogeneicità stessa della patologia.

Per prevederne la storia naturale e l'evoluzione dall'età infantile a quella adulta, dovremmo essere in grado di inquadrarne gli "endotipi" che associano le caratteristiche cliniche al meccanismo patogenetico dell'asma.

Infatti, sempre più evidenze dimostrano quanto l'andamento dell'asma sia correlabile a caratteristiche genetiche: l'asma a esordio precoce è caratterizzato da *pattern* atopico familiare e/o sensibilizzazione allergica. Al contrario pazienti con esordio tardivo di asma grave presentano assenza di fattori genetici di predisposizione allergici/atopici, ma presenza d'infiammazione eosinofilica persistente, polipi nasali, sinusite e riacutizzazioni respiratorie da assunzione di aspirina[2]. Anche fattori di rischio occupazionali, fumo di tabacco ed esposizione all'inquinamento, sono maggiormente tipici dei casi di asma grave a esordio tardivo ed evoluzione in broncopneumopatia cro-

[1] U.O.C. di Pediatria, AUSL di Reggio Emilia-IRCCS, Reggio Emilia, *valeria.caldarelli@ausl.re.it*
[2] Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università di Verona, Verona

nica ostruttiva (BPCO)[2]. L'obesità invece sembra esser correlata con l'asma grave in generale senza nessuna correlazione con l'eta d'esordio[2]. E stata quindi postulata una correlazione tra alcune varianti sia genetiche sia epigenetiche con conseguente predisposizione allo sviluppo di fenotipi severi di asma e persistenza in età adulta.

La BPCO è una malattia molto comune negli adulti che causa grave morbilità e mortalità. Questa, a differenza del broncospasmo, è irreversibile. Si caratterizza infatti da un rimodellamento bronchiale, da un'infiltrazione di cellule infiammatorie e da danno dei setti, fino all'enfisema polmonare. Tale patologia è attribuita principalmente al fumo attivo in età adulta, ma in alcuni pazienti la BPCO viene diagnosticata in assenza di una storia di fumo, inoltre solo il 20-25% dei fumatori sviluppa BPCO[3]. Ne consegue che la sola esposizione al fumo non sia l'unico fattore che genera BPCO.

Nel 15-45% dei pazienti con BPCO sono presenti infatti caratteristiche fisiopatologiche più simili all'asma, compreso un certo grado di broncoreversibilità. È quindi stata definita la cosiddetta sindrome da sovrapposizione di asma-BPCO (ACOS) nella quale convergono sotto un'unica definizione clinico-fisiopatologica diversi fenotipi ed endotipi di asma e BPCO. Per poter trarre conclusioni definitive sulle differenze e similitudini tra ACOS, asma e BPCO ulteriori studi di coorte longitudinali sarebbero necessari. Ci si chiede quindi se la BPCO oppure l'ACOS siano la conseguenza fisiopatologica dell'asma in età pediatrica.

Tra i fattori di rischio per BPCO indicati dalle linee guida internazionali GOLD (OMS), è evidente che alcuni intervengono in età adulta altri già in epoca pediatrica

o addirittura perinatale: il fumo passivo, il fumo materno, l'inquinamento *indoor* e *outdoor*, la crescita del polmone, la nutrizione e le infezioni respiratorie in epoca infantile, il basso peso alla nascita e la funzionalità respiratoria nei primi mesi di vita.

Tuttavia, per la scarsa conoscenza rispetto alla storia naturale dell'asma unita all'enorme variabilità clinica nei pazienti pediatrici a seconda della genetica ed epigenetica non è ancora ben definito se un bambino con l'asma durante l'infanzia, diventerà un adulto con asma, ACOS o BPCO. Diversi studi sostengono l'ipotesi di un *tracking* polmonare condizionato da diversi fattori genetici e ambientali che inizia fin dall'infanzia e che guida le varie fasi dello sviluppo polmonare nel corso della vita.

Ogni individuo sano raggiunge il massimo del proprio volume polmonare nella tarda adolescenza e questo valore resta stabile per alcuni anni (*plateau* della funzione polmonare) per poi ridursi gradualmente negli anni successivi. Se si monitora la funzionalità polmonare di bambini con asma, si vede che il fisiologico declino della funzione polmonare che inizia in età adulta peggiora e determina un quadro di BPCO o ACOS in maniera più frequente se vi sono associati alcuni fattori di rischio: essere appartenenti al sesso maschile, essere stati fumatori, esser stati esposti a inquinanti. Questi bambini con asma persistente sono quindi considerati a rischio maggiore di sviluppare BPCO e ACOS precocemente in età adulta.[4]

Lo studio CAMP (*The Childhood Asthma Management Program*) è uno studio di coorte che ha seguito longitudinalmente un campione di pazienti dall'epoca pediatrica (5-12 anni) alla terza decade di vita. La coorte di pazienti era costituita da persone affette da asma persistente di grado lieve-moderato. A partire dall'infanzia i pazienti venivano sottoposti a misurazioni spirometriche annuali (pre e post-broncodilatatore) con l'obiettivo di esaminare la traiettoria temporale di crescita e declino dei volumi e flussi polmonari nonché di determinare i fattori clinici demografici e clinici associati alle anomalie del *pattern* di crescita e declino della funzione polmonare riscontrati.

Gli autori hanno concluso che i bambini con asma persistente e ridotta crescita della funzione polmonare presentano un rischio maggiore di sviluppare BPCO nei primi anni di vita adulta. Questi pazienti quindi dovrebbero essere resi edotti sui rischi legati all'esposizione a fattori ambientali critici, quali il fumo di sigaretta, che potrebbero intensificare la sintomatologia e innalzare il rischio di insorgenza di BPCO o ACOS.

L'insieme di queste evidenze sostiene la necessità di continuare ad approfondire gli studi sulla popolazione infantile per meglio capire gli effetti di patologie croniche, come l'asma bronchiale, nello sviluppo di malattie che il pediatra non vedrà nei propri pazienti durante l'epoca di competenza professionale ma che saranno evidenti agli specialisti che incontreranno quei bambini una volta divenuti adulti o anziani.

Bibliografia

1) Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. *Asthma*. Lancet 2018;391:783-800.

2) Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. *Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life. Follow-up through adolescence*. Am J Crit Care Med 2005; 172: 1253-8.

3) von Mutius E. *Childhood origins of COPD*. Lancet Respir Med 2018; 6: 482-3.

4) 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: 1842-52.