

Asma grave in età pediatrica: a che punto siamo?

Valeria Caldarelli¹
Franca Rusconi²

L'asma grave in età pediatrica

Nel bambino l'asma è una malattia frequente e controllata dalle comuni terapie inalatorie; l'asma grave invece è una patologia rara con una prevalenza bassa stimata di circa 3 x 1.000 bambini e adolescenti.¹

In letteratura non c'è una definizione di asma grave uniforme e diversi sono i criteri utilizzati per definirlo. Le linee guida dell'European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) definiscono l'asma grave con i seguenti criteri:

- diagnosi sicura di asma sulla base di criteri clinici associati alla conferma spirometrica;
- terapia assunta dal paziente che comprende steroidi topici ad alte dosi, LABA o antileucotrieni oppure steroidi sistemici per $\geq 50\%$ dei giorni nell'anno precedente² che possono o meno tenere sotto controllo l'asma;
- il paziente dovrebbe essere stato seguito da un centro di riferimento per escludere altre patologie che possono mimare l'asma o patologie concomitanti che ne possono aggravare il qua-

dro clinico.

Dal punto di vista clinico, la difficoltà nel controllo dei sintomi della malattia potrebbe essere dovuta alla presenza di vari fattori come le comorbidità, l'aderenza alla terapia e i *trigger* ambientali. Generalmente si raggiunge un buon controllo dei sintomi grazie ai farmaci a nostra disposizione, si stima però che il 5-10% dei pazienti rimanga sintomatico nonostante le terapie croniche in uso con conseguente scarsa qualità di vita, riacutizzazioni e alterazioni della funzionalità respiratoria con elevati costi medici e sociali³.

Meccanismi di predisposizione dell'asma grave

I pazienti vengono normalmente suddivisi in sottocategorie in base all'insorgenza dei sintomi clinici (asma stagionale, da sforzo, intrinseco, ecc.) oppure alla gravità degli stessi (asma lieve, moderato, severo, difficile da trattare)⁴.

È noto che negli adulti una piccola parte dei casi di asma grave è causata da allergia⁵, mentre nella maggior parte dei casi pediatrici la sensibilizzazione atopica è predominante⁶. Il rischio di asma grave aumenta con il numero e gravità delle sen-

¹ U.O.C. di Pediatria, A.U.S.L. di Reggio Emilia-IRCCS, Reggio Emilia, valeria.caldarelli@ausl.re.it

² Unità di Epidemiologia, A.O.U. Meyer, Firenze

sibilizzazioni allergiche e il livello di IgE totali⁷. Inoltre, le risposte IgE alle singole molecole allergizzanti piuttosto che agli estratti di allergeni interi possono rivelarsi utili nell'identificare le sostanze a cui un paziente è allergico e sono correlate alla gravità clinica^{8,9}.

Lo stato atopico del paziente con asma grave deve quindi sempre essere studiato sia per una migliore definizione/conferma diagnostica sia per meglio prevedere l'insorgenza dei sintomi. Esiste, infatti, una correlazione tra l'asma grave e il rischio di morte quando sono presenti alcune sensibilizzazioni allergiche: allergeni alimentari (es. noccioline), epitelio di animali, muffe e alta concentrazione di pollini associata all'esercizio fisico¹⁰.

Purtroppo, i meccanismi fisiopatologici e il *pattern* infiammatorio nei bambini sono complessi e gli studi volti a comprenderli unitamente alla cellularità bronchiale responsabile dell'asma sono difficilmente attuabili in pediatria per motivi etici. Di certo sappiamo che l'infiammazione

responsabile dei sintomi dell'asma non è sempre di origine eosinofila; spesso sono in gioco cellule diverse: eosinofili e neutrofili, cellule miste o paucigranulocitiche¹¹. I meccanismi che determinano queste diverse cellularità sono complessi e definiscono il tipo di risposta alle terapie convenzionali¹¹.

Infine, alcuni studi segnalano che un alterato equilibrio del microbiota intestinale può predisporre allo sviluppo di asma allergico. Esso è influenzato già dai primi anni di vita da modalità del parto, alimentazione, uso di antibiotici ed esposizione agli inquinanti ambientali¹³.

Le recenti terapie

L'asma grave in pediatria ha quindi alla base un meccanismo immuno-mediato alquanto complesso per cui le terapie dovrebbero avere meccanismi d'azione sempre più mirati. L'obiettivo futuro nel trattamento dell'asma grave è quindi la *target therapy*, ovvero farmaci "personalizzati" che possano essere il più adeguati possi-



Pneumologia pediatrica

ASMA GRAVE

bile a ogni singolo paziente garantendo il miglior controllo dei sintomi con il minor rischio di effetti collaterali¹⁴.

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale anti-IgE umanizzato che si somministra per via sottocutanea. Lo si utilizza negli adulti e bambini (età ≥ 6 anni) con asma moderato-severo con sensibilizzazione allergica ad almeno un aeroallergene perenne e sintomi non controllati nonostante l'utilizzo di alte dosi di ICS e LABA inalatori^{15,16}. Una recente *review* analizza la letteratura presente su tale farmaco e le esperienze cliniche dei trascorsi 7 anni di utilizzo. Si evince quindi che l'omalizumab blocca l'infiammazione causata dal legame dell'IgE con il suo recettore riducendo i sintomi asmatici allergene-indotti¹⁵⁻¹⁷. Il farmaco ha dimostrato di ridurre le riacutizzazioni asmatiche e di migliorare il controllo dell'asma nonostante la sospensione o riduzione degli ICS¹⁵⁻¹⁷. L'omalizumab è generalmente ben tollerato. Sono state segnalate lievi reazioni avverse¹⁸, mentre le reazioni gravi di tipo anafilattico sono state descritte nel 0,2% dei pazienti, percentuale simile a quella che la popolazione generale presenta a seguito di assunzione di nuovi farmaci¹⁹.

Il mepolizumab è un altro farmaco molto promettente per il controllo dei sintomi dell'asma grave pediatrico (età ≥ 6 anni). Il mepolizumab agisce bloccando l'IL-5 con conseguente riduzione della differenziazione, migrazione e degranulazione degli eosinofili. Tale farmaco è usato come terapia aggiuntiva agli steroidi inalatori e LABA nei pazienti con asma severo eosinofilico²⁰ e si è mostrato utile nel ridurre le esacerbazioni asmatiche²¹. Gli effetti collaterali più comuni includono mal di testa, reazioni al sito di iniezione, mal di schiena e debolezza, rare reazioni di ipersensibilità.

Conclusioni

A che punto siamo, quindi, con l'asma grave pediatrico in Italia? Vi è oramai una consapevolezza del fatto che esistano pazienti anche pediatrici affetti da asma grave. Tuttavia, forse anche per la definizione non chiarissima in letteratura, non tutti i pazienti definiti tali lo sono, piuttosto che il contrario (pazienti che davvero hanno asma grave non riconosciuto). Ciò è dovuto anche al fatto che i pazienti con asma definito grave spesso non vengono seguiti in centri di riferimento in cui possano essere accertate diverse patologie concomitanti o che mimano l'asma e in cui vi sia una abitudine allo *step down* e *step up* di terapie anche in casi che clinicamente sono o possono sembrare gravi.

L'asma grave allergico (qual è in particolare quello pediatrico), si è giovato della terapia con omalizumab; non si dispone tuttavia di altre terapie in uso per l'adulto. In parte ciò è dovuto anche alla minore caratterizzazione fenotipica dell'asma grave pediatrico.

Infine, riguardo all'uso di omalizumab e altri farmaci biologici, non è chiaro per i pazienti che oramai li assumono da tempo, se – in particolare in età pediatrica – debbano essere assunti indefinitamente e/o quando possa valere la pena provare una sospensione del farmaco nei casi che hanno risposto in modo ottimale.

Bibliografia

- 1) NORDLUND B, MELÉN E, SCHULTZ ES, ET AL. *Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO*. Respir Med 2014;108:1234-7.
- 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.
- 3) 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.
- 4) BUSH A, FLEMING L, SAGLANI S. *Severe asthma in children*. Respirology 2017;22:886-97.

- 5) PAPI A, BRIGHTLING C, PEDERSEN SE, REDDEL HK. *Asthma*. Lancet 2018;391:783-800.
- 6) 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; 181:315-23.
- 7) DEL GIACCO SR, BAKIRTAS A, BEL E, ET AL. *Allergy in severe asthma*. Allergy 2017;72:207-20.
- 8) SIMPSON A, LAZIC N, BELGRAVE DC, ET AL. *Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years*. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1224-31.
- 9) CUSTOVIC A, SONNTAG HJ, BUCHAN IE, ET AL. *Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood*. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1645-52.
- 10) SZEFLER SJ, CHMIEL JF, FITZPATRICK AM, ET AL. *Asthma across the ages: knowledge gaps in childhood asthma*. J Allergy Clin Immunol 2014;133:3-13.
- 11) MARTIN ALONSO A, FAINARDI V, SAGLANI S. *Severe therapy resistant asthma in children: translational approaches to uncover sub-phenotypes*. Expert Rev Respir Med 2017;11:867-74.
- 12) GLADY G. *Clinical efficacy of implementing Bio Immune(G) ene MEDicine in the treatment of chronic asthma with the objective of reducing or removing effectively corticosteroid therapy: A novel approach and promising results*. Exp Ther Med 2018;15:5133-40.
- 13) PANZER AR, LYNCH SV. *Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma*. Curr Opin Rheumatol 2015;27:373-80.
- 14) JIANG Z, ZHU L. *Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma*. J Asthma Allergy 2016;9:101-7.
- 15) BERGER W, GUPTA N, MCALARY M, FOWLER-TAYLOR A. *Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:182-8.
- 16) DESCHILDRE A, MARGUET C, LANGLOIS C, ET AL. *Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma*. Eur Respir J 2015;46:856-9.
- 17) KULUS M, HEBERT J, GARCIA E, ET AL. *Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma*. Curr Med Res Opin 2010;26:1285-93.
- 18) NORMANSELL R; Cochrane Airways Group editorial board. *How should we describe worsening asthma in Cochrane reviews, and does it matter?* Cochrane Database Syst Rev 2014. DOI: 10.1002/14651858.ED000092.
- 19) CORREN J, KAVATI A, ORTIZ B, ET AL. *Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review*. Allergy Asthma Proc 2017;38:250-63.
- 20) FLOOD-PAGE PT, MENZIES-GOW AN, KAY AB, ROBINSON DS. *Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:199-204.
- 21) 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;388:2115-27.



**20
ANNI
SITAB**

**XV Congresso Nazionale
Società Italiana
di Tabaccologia**

TABAGISMO

Priorità attuali e strategie future

Napoli, 24-25 ottobre 2019

Sala Comunale V. Gemito - Galleria Principe di Napoli - Via Ettore Bellini, 1

info su: www.tabaccologia.it - e-mail: eceventieconsulenze@gmail.com