

Articolo di revisione / Review article

La centralità dello Pneumologo nella gestione dell'asma grave

The role of the pulmonologist in the management of severe asthma

Adriano Vaghi

Già Direttore U.O. Pneumologia, ASST Rhodense P.O. di Garbagnate, Garbagnate Milanese (MI)

Riassunto

L'asma grave (AG) è una sindrome complessa ed eterogenea a causa sia della presenza di numerosi fenotipi-endotipi, che hanno differenti caratteristiche infiammatorie e fisiopatologiche, che per la coesistenza di numerose comorbidità e di problematiche non ancora risolte come la near fatal asthma (NFA). Lo pneumologo è al centro del complesso percorso che consente di porre o escludere una diagnosi di "asma grave" che comprende: (a) la conferma della diagnosi di asma, (b) l'individuazione dei fattori che possono aggravare/scatenare l'asma, (c) la verifica dell'aderenza e appropriatezza della terapia (d), la ricerca e il trattamento delle comorbidità, (e) infine l'identificazione di uno specifico fenotipo che consente di personalizzare la terapia. I risultati delle scienze "omiche" hanno permesso di integrare la ricerca delle caratteristiche trattabili (*treatable traits*) con l'analisi dei "meccanismi trattabili". Un esempio chiave è rappresentato dall'asma eosinofilo grave con esordio nell'età adulta (SEA). Numerose evidenze hanno dimostrato che l'eosinofilia periferica si associa ad una maggiore gravità dell'asma, un maggior numero di riacutizzazioni, un grado di ostruzione delle vie aeree più elevato ed elevate dosi di steroidi necessarie per il controllo dei sintomi di asma e delle comorbidità, in particolare a carico delle prime vie aeree, e può essere considerato un effettivo *treatable mechanism*. Malgrado i recenti progressi in campo scientifico e terapeutico l'asma grave ha ancora un importante impatto negativo sia sul sistema socio sanitario che sulla qualità della vita del paziente a causa delle frequenti riacutizzazioni che nei casi più gravi possono metterne in pericolo la vita (episodi di NFA). Queste aree di bisogno rappresentano l'attuale sfida per lo pneumologo che resta la figura centrale, anche operando in un contesto di cure multidisciplinari, per la gestione del paziente e sottolineano la necessità di riorganizzare in modo più efficace la gestione dei pazienti affetti da asma grave.

Parole chiave: asma, asma grave, asma non controllato, fenotipo, endotipo, *near fatal asthma*

Summary

Severe asthma (SA) is a complex and heterogeneous syndrome due to the presence of many phenotypes-endotypes with different inflammatory and pathophysiological characteristics, and to the coexistence of many comorbidities. Important issues yet to be solved are also present such as near fatal asthma (NFA). The Pulmonologist plays a central role in the complex process to diagnose "severe asthma" including: (a) the confirmation of asthma diagnosis, (b) the identification of risk factors that can exacerbate asthma, (c) the verification of an appropriate therapy and adequate adherence, (d) the diagnosis and treatment of comorbidities, (e) and finally the identification of a definite phenotype permitting a personalization of therapy. The results of the "omics" science have allowed to integrate the search for treatable traits with the analysis of "treatable mechanisms". A key example is represented by adult-onset eosinophilic severe asthma. Much evidence has shown that peripheral eosinophilia is associated with greater asthma severity, more exacerbations, worse airways obstruction and higher doses of steroids to control symptoms and comorbidities, particularly those affecting the upper airways; this can be considered a real "treatable mechanism". Despite recent scientific and therapeutic advances, severe asthma still has an important negative impact on both the health care system and the patient's quality of life due to frequent exacerbations, which in the most serious cases can be life-threatening (episodes of NFA). These areas of need represent the current challenge for the Pulmonologist who remains the central figure, even when operating in a context of multidisciplinary care, and underline the need to re-organize more effectively the management of patients with severe asthma.

Key words: asthma, severe asthma, uncontrolled asthma, phenotype, endotype, *near fatal asthma*

Ricevuto il 16-12-2020
Accettato il 30-12-2020

Corrispondenza

Adriano Vaghi

Già Direttore U.O. Pneumologia, ASST Rhodense
P.O. di Garbagnate, Garbagnate Milanese (MI)
adriano.vaghi@aiporicerche.it

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Vaghi A. La centralità dello Pneumologo nella gestione dell'asma grave. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:228-235. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A043>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

L'asma grave (AG) è una sindrome complessa ed eterogenea a causa sia della presenza di numerosi fenotipi-endotipi, che hanno differenti caratteristiche infiammatorie e fisiopatologiche, che della coesistenza di numerose comorbilità ^{1,2}.

L'inquadramento diagnostico e terapeutico dei pazienti con AG è pertanto molto articolato e spesso necessita di un approccio di tipo multidisciplinare. Ma è proprio la complessità di questo percorso che rende indispensabile il ruolo dello pneumologo per coordinare i diversi interventi specialistici e per definire in modo appropriato gli esami e la terapia necessari a ogni paziente ³.

È importante inoltre sottolineare che l'AG, oltre a rappresentare una sfida diagnostica per lo pneumologo e una malattia che compromette la qualità della vita del paziente, può costituire di fatto una situazione di potenziale pericolo per la sua stessa sopravvivenza come si verifica durante le gravi riacutizzazioni caratterizzate da quadri clinici di asma quasi fatale (*Near Fatal Asthma*, NFA), che possono segnare in maniera critica la storia clinica di molti pazienti affetti da asma bronchiale non controllato ⁴.

Nella seguente rassegna della letteratura ci focalizzeremo sui punti critici della gestione dei pazienti affetti da AG che sono: la verifica della correttezza della diagnosi e dell'attribuzione del livello di gravità, l'individuazione e il trattamento delle comorbilità, i rischi rappresentati dalla NFA, eventualità purtroppo ancora sottovalutata, e il ruolo fondamentale che lo pneumologo riveste nel riconoscimento e nella gestione della patologia.

Ruolo dello pneumologo nel riconoscere i pazienti con asma grave

Lo specialista pneumologo può ritrovarsi a intercettare il paziente con un sospetto clinico di AG nell'ambito dell'attività ambulatoriale di primo o secondo livello (presso un centro per la cura dell'AG) o più raramente durante un ricovero ospedaliero. In ognuno di questi diversi ambiti assistenziali emergeranno e dovranno essere affrontati problemi, paziente-specifici, differenti.

Il primo approccio al paziente con sospetta AG è finalizzato a differenziare i pazienti con asma non controllato a causa di un sotto-trattamento, che può essere dovuto alla trascuratezza del paziente o a un'errata impostazione terapeutica, da quelli con asma non controllato refrattario, ossia pazienti in cui la terapia è stata adeguata al livello massimo di gravità (livelli IV e V GINA), ma in cui l'asma permane non controllato per fattori concomitanti (ad esempio errato uso degli inalatori o presenza di comorbilità), dai pazienti con effettiva AG, cioè un asma che rimane non controllato malgrado la massimizzazione della terapia e la correzione di tutti i fattori che ne possono influenzare negativamente il decorso (Fig. 1) ⁵. Lo pneumologo dovrà quindi farsi carico del complesso percorso che porterà a porre o escludere una diagnosi di AG, e che comprende: a) la conferma della diagnosi di asma bronchiale; b) l'individuazione dei fattori che possono aggravare o scatenare l'asma; c) la verifica dell'aderenza e dell'appropriatezza della terapia; d) la ricerca e il trattamento delle comorbilità

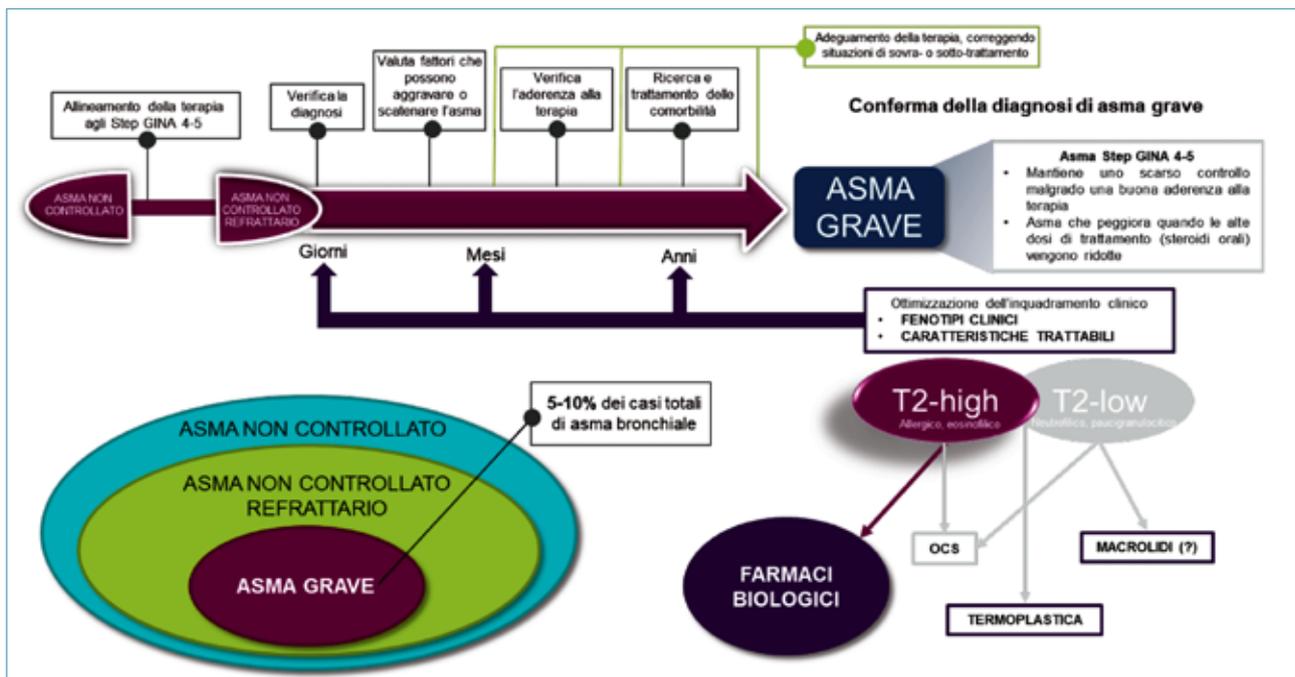


Figura 1. Percorso diagnostico da asma non controllato ad asma grave e classificazione fenotipica dell'asma grave.

(Fig. 1) ^{1,3}. Vediamo di seguito il dettaglio del percorso di diagnosi di asma grave.

A) Conferma della diagnosi di asma bronchiale

Come sottolineato dal documento GINA e dalle linee guida NICE, una significativa quota (dal 12% fino al 50%) dei fallimenti terapeutici nei pazienti con asma di difficile controllo è dovuta a una precedente errata diagnosi di asma bronchiale, che nella maggior parte dei casi è la conseguenza di un approccio diagnostico basato unicamente su una non corretta interpretazione dei sintomi, in assenza di verifiche fisiopatologiche obiettive. Alcune condizioni patologiche come: la disfunzione delle corde vocali (*Vocal Cord Dysfunction*), lo scompenso cardiaco eventualmente associato a broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO), le sub-stenosi o compressioni tracheali, lo scolo retronasale, il reflusso gastro-esofageo possono simulare o aggravare i sintomi tipici di asma bronchiale rendendo spesso difficile la diagnosi differenziale ^{1,6,7}.

B) Individuazione dei fattori che possono aggravare/scatenare l'asma

L'esposizione al fumo di sigaretta o ad allergeni professionali e domestici ai quali il paziente è sensibilizzato, l'utilizzo di farmaci beta-bloccanti o l'assunzione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) in pazienti con AERD (*Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease*) possono scatenare delle crisi bronco ostruttive o aggravare l'asma. Anche le comorbilità possono agire come fattori *trigger* dei sintomi. È pertanto necessario individuarli e programmare interventi correttivi specifici e offrire al paziente tutte le informazioni necessarie a evitarli e trattarli ⁸.

C) Verifica dell'aderenza e appropriatezza della terapia

Una scarsa aderenza alla terapia o l'incapacità di utilizzare in modo efficace gli inalatori prescritti, sono eventi comuni nell'asma ⁹ e si verificano dal 50% fino al 90% dei pazienti ¹⁰. In questo caso l'istruzione e la motivazione del paziente a ogni visita di controllo sono fondamentali per favorire l'aderenza al trattamento. Inoltre, i fenomeni paziente-correlati di "steroidofobia" possono portare a un precoce abbandono della terapia inalatoria, così come la scarsa percezione soggettiva e sociale che l'asma può essere una malattia grave e pericolosa può favorire il possibile verificarsi di episodi di NFA ¹¹.

D) Ricerca e trattamento delle comorbilità

Il registro IRSA (*Italian Registry on Severe Asthma*) ha confermato che le comorbilità associate all'asma sono

particolarmente frequenti nell'AG e l'87% dei pazienti affetti ne presenta più di una ^{12,13}. Le comorbilità possono essere differenziate in quelle correlate all'asma, in quanto ne possono condividere lo stesso meccanismo patogenetico, come nel caso della rinosinusite cronica con poliposi nasale, e quelle non direttamente correlate all'asma come il reflusso gastro-esofageo, l'obesità e la sindrome delle apnee notturne. Alcune comorbilità possono associarsi più frequentemente ad alcuni fenotipi di asma, ad esempio il fenotipo "asma grave eosinofilo" accompagnato quasi sempre da una rinosinusite cronica con poliposi nasale ¹⁴. La presenza di ipereosinofilia (eosinofili > 1.500 cellule/mm³) deve sempre far scattare il sospetto dell'associazione dell'asma con altre patologie sistemiche come la granulomatosi eosinofila con poliangioite ¹⁵. In questi pazienti è necessario effettuare un'attenta valutazione del quadro immunologico che dovrà essere accompagnata anche dall'esecuzione di una tomografia computerizzata (TC) del torace per evidenziare l'eventuale presenza di infiltrati polmonari. La TC del torace inoltre può consentire di evidenziare la presenza di eventuali bronchiectasie mono o bilaterali o di bronchiectasie centrali che sono, quest'ultime, uno degli aspetti patognomonici dell'aspergillosi broncopulmonare allergica (ABPA).

Le comorbilità possono essere considerate tra i cosiddetti "treatable traits" dell'asma, in quanto la loro correzione terapeutica può consentire di migliorare il controllo dell'asma, anche utilizzando regimi terapeutici di livello inferiore, e inoltre è in grado di ridurre l'impatto dei sintomi, aiutando il paziente ad avere una più corretta percezione della gravità della propria patologia. La presenza di sintomi, come una tosse persistente dovuta ad esempio a un concomitante scolo retronasale o al reflusso gastro-esofageo, insistentemente proposti dal paziente al medico, può orientarlo verso un sovra-trattamento dell'asma, anche con corticosteroidi orali, nel tentativo di migliorare la sintomatologia ¹⁶. In questo contesto, l'obiettivo principale della gestione pneumologica dell'asma grave è quello di ottimizzare il controllo dell'asma, riducendo quanto più possibile le riacutizzazioni, l'utilizzo dei corticosteroidi sistemici, l'accesso alle strutture sanitarie e il rischio di NFA ³.

Pertanto lo pneumologo ha un ruolo centrale nel coordinare in modo efficace l'intervento multidisciplinare necessario alla valutazione e al trattamento delle diverse comorbilità.

Definizione dei fenotipi-endotipi nei pazienti con asma grave

L'asma bronchiale si presenta come una patologia infiammatoria cronica eterogenea proprio in virtù della presenza di multipli meccanismi patogenetici (endotipi)

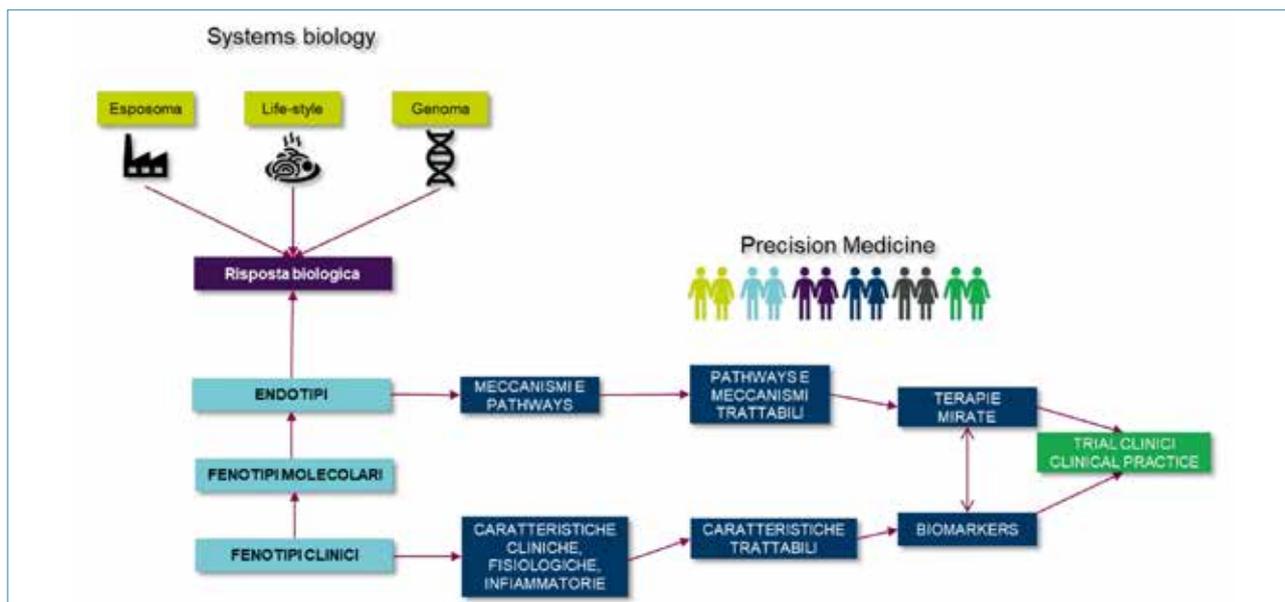


Figura 2. Dalla systems biology alla medicina di precisione (da Chung 2019¹⁸, mod.).

che sono alla base delle diverse manifestazioni cliniche del paziente (fenotipi) (Fig. 2)^{17,18}.

Il percorso diagnostico-terapeutico descritto deve, per quanto possibile, essere integrato con ulteriori informazioni al fine di inserire il paziente nel contesto di uno specifico fenotipo clinico, indirizzandone la terapia (Tab. I).

Fenotipi clinici, analisi a cluster e caratteristiche trattabili

Il principale vantaggio dell'attribuzione dei pazienti asmatici gravi a specifici fenotipi clinici è quello di porre l'attenzione su particolari caratteristiche fisiopatologiche-infiammatorie e cliniche del soggetto in esame, al fine di personalizzare la strategia terapeutica (*targeted*

Tabella I. Fenotipi clinici di asma bronchiale.

Definizione del fenotipo	Caratteristiche descrittive
Fenotipi clinici o fisiopatologici	
In relazione alla gravità clinica	Asma grave vs asma lieve
A elevato rischio di riacutizzazione	Frequenti riacutizzatori
Con ostruzione non reversibile	Restrizione cronica, ostruzione fissa delle vie aeree
Associato a patologia delle piccole vie aeree	Fenotipo delle piccole vie aeree
Resistente alla terapia sistemica	Cortico-resistente
Definita in base all'età di insorgenza	<i>Early/late-onset asthma</i>
Definita in base all'eccessiva perdita annuale del FEV ₁	Rapidi declinatori della funzione polmonare
Fenotipi correlati ai fattori di scatenamento	
Intolleranti ai farmaci anti-infiammatori non steroidei	Aspirino-sensibili, sensibili a tutti i FANS
Sensibile agli allergeni ambientali	Asma estrinseco
Sensibilizzazione ai miceti	Aspergilloso bronco-polmonare allergica
Asma occupazionale	
Asma mestruale	
Asma da esercizio	
Fenotipi infiammatori	
Asma eosinofilo	
Asma neutrofilo	
Asma pauci-granulocitico	

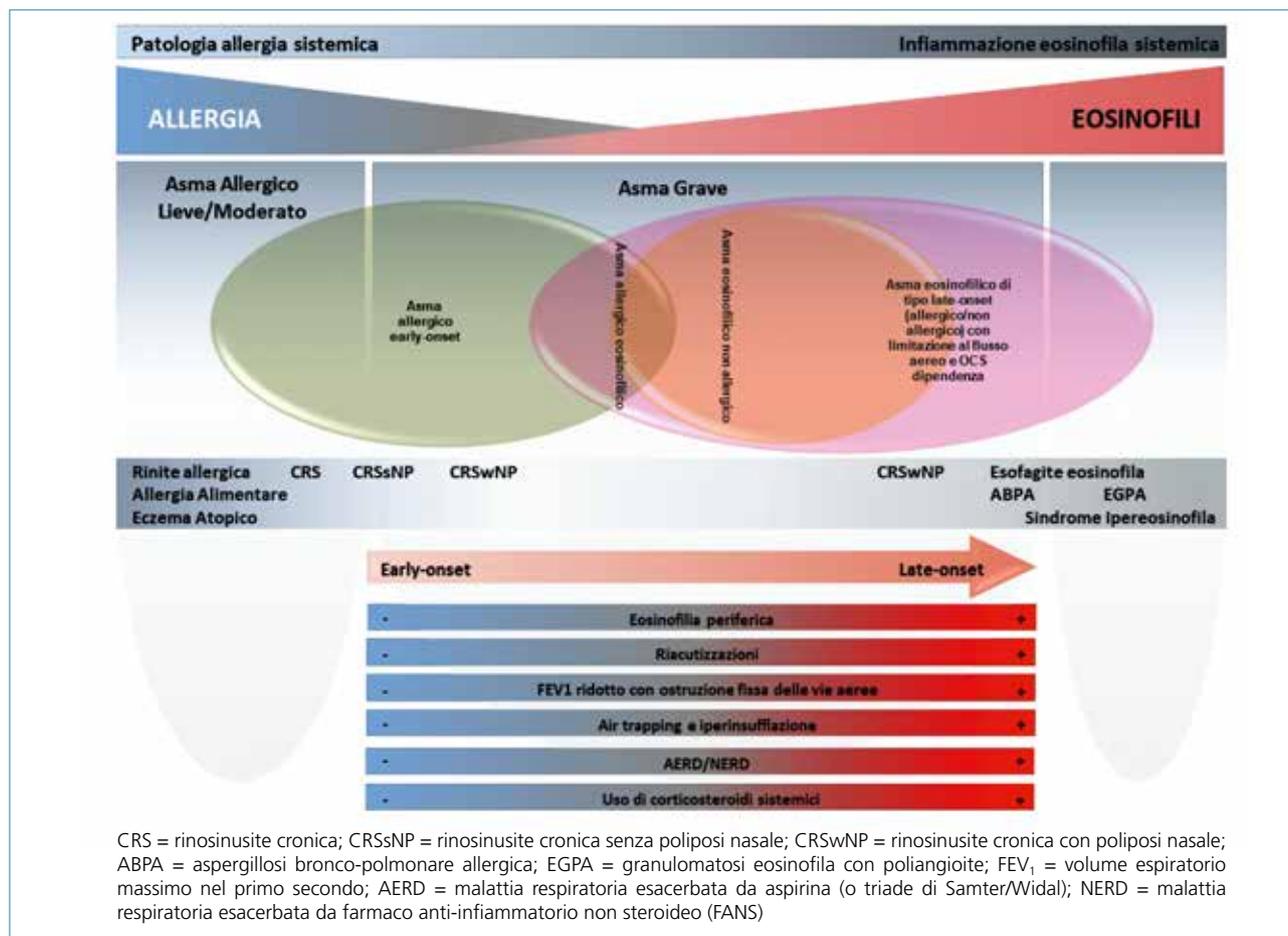


Figura 3. Rapporti tra fenotipo dell'asma grave eosinofila (SEA) e fenotipo dell'asma allergico messi in relazione ai fattori che caratterizzano la gravità dell'asma.

therapy). Nella Tabella I sono riassunti i principali fenotipi clinici dell'asma descritti negli ultimi anni.

I pazienti con fenotipo ASA-sensibile (AERD) e ABPA sono spesso misconosciuti e sottodiagnosticati, mentre una loro corretta identificazione sarebbe di estrema importanza. Infatti, i pazienti ASA-sensibili sono a rischio, in caso di assunzione di FANS, di sviluppare gravi episodi di NFA ed entrambi possono avvalersi di specifiche terapie come la desensibilizzazione con ASA nei soggetti con AERD e l'uso degli antimicotici nell'ABPA. Inoltre, sia l'asma da aspirina che l'APBA si associano a quadri clinici di asma grave eosinofila (Fig. 3)¹⁶. Recentemente Agusti et al.¹⁹ hanno proposto di decostruire i fenotipi clinici isolando quelle che sono le caratteristiche cliniche peculiari e specifiche di ogni fenotipo, definite come "caratteristiche trattabili" (Fig. 2). In ogni paziente, quindi, possono essere individuate più caratteristiche trattabili, come ad esempio la flogosi eosinofila, la presenza di ostruzione o le frequenti riacutizzazioni. Ogni caratteristica così individuata sarà oggetto di una specifica strategia terapeutica¹⁶. Questo approccio risolve alcune problematiche insite nella classificazione basata sui fenotipi clinici, come ad esempio la contemporanea

possibilità di classificare un paziente con fenotipo ASA-sensibile anche come appartenente al gruppo dei pazienti con fenotipo eosinofilo o a quello con insorgenza in età adulta o a quello con frequenti riacutizzazioni o con ostruzione fissa.

Le scienze "omiche" hanno modificato la recente interpretazione sia patogenetica che tassonomica delle malattie (Fig. 2) e dell'asma bronchiale²⁰.

Woodruff et al.²¹ sono riusciti a distinguere, in soggetti con patologia lieve-moderata, due principali fenotipi molecolari dell'asma: un asma di tipo 2 (T2-high) e un asma non di tipo 2 (T2-low). Gli asmatici con elevata espressione di geni di tipo 2 sono fenotipicamente caratterizzati dalla presenza di eosinofilia e/o atopia (IgE totali elevate e presenza di IgE specifiche), elevata reattività bronchiale e ottima risposta alla terapia steroidea. Il fenotipo molecolare non T2 presenta invece una flogosi neutrofila o addirittura paucigranulocitica, senza atopia, e presenza di rimodellamento delle vie aeree piuttosto che reattività bronchiale con scarsa risposta agli steroidi. Questi risultati sono stati confermati da numerosi lavori che hanno ampliato l'analisi anche ai pazienti con asma grave^{22,23}.

L'analisi non supervisionata (*cluster analysis* o analisi dei gruppi) è stata proposta anche come una nuova metodologia utile a definire i fenotipi dell'asma in un contesto clinico^{24,25}. Recentemente, in base all'analisi degli studi pubblicati, sono stati individuati i seguenti *cluster* di soggetti con asma da lieve a grave²⁶:

- asma allergico a esordio precoce lieve;
- asma allergico a esordio precoce moderato-grave;
- asma eosinofilo allergico o non allergico grave a esordio nell'età adulta (SEA);
- asma grave non allergico non eosinofilo (prevalentemente neutrofilo) a esordio in età adulta.

È possibile effettuare una correlazione tra questi *cluster* clinici con le caratteristiche infiammatorie prevalenti anche se possono esserci possibili aree di sovrapposizione o aree grigie.

La presente classificazione è utile al clinico in quanto consente, con poche e precise domande e informazioni, di inquadrare il paziente dal punto di vista della gravità, della prognosi e della possibile risposta alle diverse strategie terapeutiche soprattutto per quanto riguarda l'introduzione in terapia di farmaci biologici.

Caratteristiche trattabili o meccanismi patogenetici trattabili?

I risultati delle scienze "omiche" hanno permesso di integrare la ricerca delle caratteristiche trattabili con l'analisi dei "meccanismi trattabili". Un esempio chiave è rappresentato dall'asma eosinofilo grave con esordio nell'età adulta (SEA) (Fig. 3). Numerosi lavori¹⁴ hanno dimostrato come l'eosinofilia periferica si associ a una maggiore gravità dell'asma, un maggior numero di riacutizzazioni, un grado di ostruzione delle vie aeree più elevato ed elevate dosi di steroidi necessarie per il controllo dei sintomi di asma e delle comorbidità, in particolare a carico delle prime vie aeree (ad esempio rinosinusite cronica con poliposi nasale – CRSwNP), con o senza AERD. In questi pazienti, l'eosinofilo, a prescindere dal *trigger* dal quale è stato attivato, ha un ruolo centrale nell'alimentare un complesso network citochinico con le cellule B, le cellule Th2 e quelle dell'immunità innata (basofili, mastociti, linfociti NK) stimolando e auto-mantenendo i processi infiammatori a livello delle vie aeree²⁷.

Studi relativi ai "meccanismi molecolari" dell'asma grave evidenziano che l'eosinofilia, in questa particolare condizione clinica, può essere in gran parte sostenuta dall'attivazione delle cosiddette *innate lymphoid cells* di tipo 2 (ILC-2), cellule dell'immunità innata che sono caratterizzate da una relativa steroido-resistenza²⁸. Inoltre, l'attivazione delle cellule ILC-2 sostiene in gran parte la flogosi eosinofila anche nei polipi nasali²⁹. In questa condizione clinica l'eosinofilo rappresenta l'effettivo "meccanismo patogenetico trattabile" in quanto orchestra e autoalimenta la risposta

flogistica che vede protagoniste le cellule della risposta infiammatoria innata.

Nel fenotipo allergico, che si può associare a diversi livelli di gravità dell'asma, il meccanismo patogenetico (trattabile) è individuabile nella risposta immunitaria adattativa controllata dai linfociti T helper di tipo 2 (Th2) che determina la produzione di IgE specifiche nei confronti dei diversi allergeni. Le cellule dell'immunità adattativa (linfociti Th2) sono molto più sensibili alla terapia steroidea rispetto a quelle della immunità innata. Esistono aree di sovrapposizione per cui è possibile dimostrare un'iperattivazione delle cellule ILC-2 anche nei casi più gravi di asma di tipo allergico, così come nei pazienti con SEA è possibile riscontrare la presenza di allergie e un aumento delle IgE, spesso policlonali, che di solito è però non clinicamente rilevante nonostante la presenza di IgE sieriche elevate³⁰.

Pertanto riconoscere "i meccanismi patogenetici trattabili" costituisce un elemento essenziale per orientare e personalizzare la terapia dell'asma grave.

Conclusione del percorso pneumologico di *work-up* per la diagnosi e la gestione personalizzata del paziente con asma grave

Possiamo concludere che, malgrado i significativi progressi che si sono realizzati negli ultimi 10 anni, l'asma grave ha ancora un importante impatto negativo sia sul sistema socio sanitario che sulla qualità della vita del paziente a causa delle frequenti riacutizzazioni che nei casi più gravi possono metterne in pericolo la vita (episodi di NFA). Nel Registro IRSA circa il 3% dei pazienti ha avuto episodi di NFA ed è stato ricoverato in Rianimazione e ventilato invasivamente¹².

Questi problemi irrisolti rappresentano una sfida per lo pneumologo, che resta la figura centrale per la gestione del paziente e delle sue comorbidità, grazie anche al coordinamento di una valutazione che deve avvalersi di una assistenza multidisciplinare, e denunciano la mancanza di una completa conoscenza dei meccanismi eziopatogenetici dell'asma grave e la carenza, dal punto di vista sanitario-organizzativo, delle risorse dedicate all'asma.

Near fatal asthma (NFA): un problema purtroppo irrisolto e ancora attuale

La definizione di NFA include la presenza di dispnea tale da impedire l'eloquio, la riduzione del livello di coscienza, l'ipercapnia ($pCO_2 > 45-50$ mmHg), il ricovero in reparti di rianimazione, l'arresto respiratorio o cardio-

polmonare con conseguente necessità di intubazione orotracheale e ventilazione meccanica. Vengono inclusi solitamente anche i pazienti con più di due ricoveri all'anno per riacutizzazioni con insufficienza respiratoria nonostante la terapia con steroidi orali ³¹.

Gli episodi di NFA e le morti per asma sono più comuni in pazienti con asma grave, ma una significativa quota (circa il 5%) degli episodi di NFA si verifica in pazienti precedentemente classificati come affetti da asma lieve ³². Nonostante l'aumento delle opzioni terapeutiche oggi disponibili per il trattamento dell'asma, i dati provenienti da casistiche ospedaliere non hanno segnalato una riduzione significativa degli episodi di NFA negli ultimi 10 anni ³³. Inoltre, la *World Health Organization* (WHO) riporta la morte di 225.000 persone affette da AG nel 2005, e una stima di mortalità di 428.000 persone/anno per il 2030 ³⁴.

Analogamente all'asma grave, anche tra i pazienti con NFA possono essere distinti diversi fenotipi che si differenziano per età, fattori di scatenamento, patogenesi, comorbidità e presentazione clinica ⁴.

Fattori di rischio, evoluzione temporale e fenotipi di NFA

La Tabella II riassume i principali fattori di rischio di NFA. Clinicamente, l'evoluzione temporale degli episodi di NFA può verificarsi secondo due modelli che identificano due fenotipi clinici:

- a) Nel 10-30% dei casi la NFA si presenta con attacchi improvvisi, spesso scatenati da *trigger* allergici (alternaria) che si sviluppano in 1-3 ore; i soggetti sono di solito giovani con diagnosi pregressa di asma lieve

con una precedente buona funzione respiratoria. La flogosi riscontrabile nelle vie aeree è prevalentemente di tipo neutrofilo.

- b) Nel 70-90% dei casi, gli episodi di NFA sono invece caratterizzati da una lenta evoluzione e possono svilupparsi in giorni o settimane e sono solitamente post-infettivi. Si verificano in soggetti affetti da asma grave e si associano a una flogosi delle vie aeree prevalentemente eosinofila.

Tecniche di analisi non supervisionata hanno permesso di identificare tre *cluster* clinici di NFA che confermano precedenti osservazioni cliniche. Nel *cluster* 1 sono presenti soggetti anziani affetti da asma grave in terapia con steroidi orali, nel *cluster* 2 sono prevalenti comorbidità di tipo psicologico, mentre il *cluster* 3 raccoglie pazienti giovani con sensibilizzazione all'alternaria ³⁵. Un recentissimo lavoro ha infatti dimostrato come un picco di eosinofili durante gli episodi di NFA sia predittore per un evento grave (diminuzione del pH e aumento della PCO₂) e di successivi nuovi episodi di NFA ³⁶.

Prevenzione della NFA

Dal punto di vista clinico è possibile porsi due tipi di problemi: se la prevenzione della NFA è possibile e se i soggetti giovani che abbiano presentato episodi di NFA siano da considerare come affetti da asma lieve solo in base alla terapia in atto. Rodriguez et al. ³⁷ hanno dimostrato che i pazienti con NFA correttamente presi in carico da centri specializzati mantenevano un buon controllo dell'asma nel tempo (49 settimane) mentre quelli non inseriti in uno stretto programma di *follow-up* hanno avuto frequenti ricoveri e il 15% sono successivamente deceduti per asma fatale. Più complesso è il problema dei soggetti giovani apparentemente affetti da forme di asma lieve. È verosimile che la presenza di una elevata iperreattività bronchiale, associata a una risposta ostruttiva che interessa anche le piccole vie aeree, e una elevata variabilità della funzione respiratoria unitamente a una scarsa percezione dell'ostruzione e un sotto trattamento con ICS possano costituire degli importanti fattori predittivi, in questi pazienti, del rischio di sviluppare NFA ³².

Conclusioni

In questa rassegna della letteratura, abbiamo sintetizzato l'impegno dello pneumologo nel complesso percorso di presa in carico del paziente con "asma non controllato", fino all'individuazione dei pazienti con asma grave. La gestione del paziente, vista la sua complessità, richiede un approccio di tipo multidisciplinare, che vede lo pneumologo come regista della gestione del paziente e delle sue comorbidità. In particolare, anche in presenza di comorbidità, l'obiettivo principale deve sempre essere il controllo dell'asma grave per l'impatto che il

Tabella II. Principali fattori di rischio di NFA.

Fattori di rischio di NFA
Scarsa percezione dell'ostruzione bronchiale
Scarsa aderenza alla terapia
Notevole impiego del beta-agonista a breve durata d'azione (SABA)
Errato inquadramento clinico con sottovalutazione della gravità dell'asma bronchiale
Scarsa percezione dell'ostruzione bronchiale
Scarsa aderenza alla terapia
Errato inquadramento clinico con sottovalutazione della gravità dell'asma bronchiale
Gravità e frequenti ricoveri ospedalieri per riacutizzazione
Ampie oscillazioni giornaliere della funzione respiratoria (<i>brittle asthma</i>)
Elevato grado di iperreattività bronchiale e improvvisi episodi di broncocostrizione
Intolleranza ai FANS
Presenza di disturbi psicologici-psichiatrici

mancato controllo può generare anche in termini di insorgenza di NFA.

Lo pneumologo, inoltre, deve confrontarsi con problemi ancora irrisolti e che rappresentano aree di bisogno dei pazienti affetti da asma grave, come per esempio la presenza di episodi di NFA. La ristrutturazione di questo percorso, non solo dal punto di vista scientifico, ma anche organizzativo, permetterà il raggiungimento di una soddisfacente ed efficace gestione del paziente affetto da asma grave.

Bibliografia

- Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management. 2019. Available at: ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf. Accessed 07 Gennaio 2021.
- McDowell PJ, Heaney LG. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy* 2020;75:302-10. <https://doi.org/10.1111/all.13966>
- Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma. *Chest* 2020;157:516-28. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.009>
- Serrano-Pariente J, Plaza V. Near-fatal asthma: a heterogeneous clinical entity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:28-35. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000333>
- Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
- Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1012-20. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0682CI>
- National Institute for Health Care Excellence. NICE guideline NG80. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>
- Buchheit KM, Laidlaw TM. Update on the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:298. <https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.4.298>
- Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1185-91.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.011>
- L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2015. Disponibile su: www.fnopi.it/archivio_news/attualita/1830/Rapporto_OsMed_2015.pdf.
- Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:225-31.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.034>
- Vaghi A, Antonicelli L, Bilò B, et al. Prevalenza delle comobilità e delle patologie associate all'uso cronico degli steroidi orali (OCS) nell'asma grave: dati del Registro Nazionale AIPO-AIITO. XX Congresso Nazionale della Pneumologia Italiana - XLV Congresso Nazionale AIPO, Firenze, 13-16 novembre 2019.
- Micheletto C, Bilò MB, Antonicelli L, et al. Severe asthma in adolescents and adults: a national, multicenter registry in real life. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:196-201. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.69>
- de Groot JC, ten Brinke A, Bel EHD. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res* 2015;1:00024-2015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00024-2015>
- Nanzer AM, Dhariwal J, Kavanagh J, et al. Steroid-sparing effects of benralizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Res* 2020;6:00451-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00451-2020>
- McDonald VM, Hiles SA, Godbout K, et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology* 2019;24:37-47. <https://doi.org/10.1111/resp.13389>
- 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. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
- Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy* 2019;74:1649-59. <https://doi.org/10.1111/all.13771>
- Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410-9. <https://doi.org/10.1183/13993003.01359-2015>
- Vaghi A. Asma con infiammazione T2. *Rass Patol App Respir* 2019;34:147-59.
- Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC>
- Kuo C-HS, Pavlidis S, Loza M, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J* 2017;49:1602135. <https://doi.org/10.1183/13993003.02135-2016>
- Peters MC, Kerr S, Dunican EM, et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:104-13.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.1009>
- 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>
- Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017;47:161-75. <https://doi.org/10.1111/cea.12880>
- Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>
- Ramirez GA, Yacoub M-R, Ripa M, et al. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. *Biomed Res Int* 2018;2018:1-28. <https://doi.org/10.1155/2018/9095275>
- Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:75-86.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.037>
- Tojima I, Shimizu T. Group 2 innate lymphoid cells and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:18-25. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000496>
- Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, et al. Ability of serum IgE concentration to predict exacerbation risk and benralizumab efficacy for patients with severe eosinophilic asthma. *Adv Ther* 2020;37:718-29. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01191-2>
- Greenberger PA. Potentially (near) fatal asthma. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:403-5. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4257>
- Rodrigo GJ, Plaza V, Neffen H, et al. Relationship between the characteristics of hospitalised acute asthma patients and the severity of their asthma. A case-control study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:225-9. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2009.03.008>
- Gonzalez-Barcala F-J, Calvo-Alvarez U, Garcia-Sanz M-T, et al. Characteristics and prognosis of near-fatal asthma exacerbations. *Am J Med Sci* 2015;350:98-102. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000518>
- Vianello A, Caminati M, Crivellaro M, et al. Fatal asthma; is it still an epidemic? *World Allergy Organ J* 2016;9:42. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0129-9>
- Serrano-Pariente J, Rodrigo G, Fiz JA, et al. Identification and characterization of near-fatal asthma phenotypes by cluster analysis. *Allergy* 2015;70:1139-47. <https://doi.org/10.1111/all.12654>
- Yii ACA, Tay T, Pua SH, et al. Blood eosinophil count correlates with severity of respiratory failure in life-threatening asthma and predicts risk of subsequent exacerbations. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1578-86. <https://doi.org/10.1111/cea.13465>
- Rodríguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchis J. Management according to the Global Initiative for Asthma guidelines of patients with near-fatal asthma reduces morbidity and mortality. *Arch Bronconeumol* 2008;44:192-6.