

# Un confronto delle caratteristiche cliniche di bambini e adulti con asma di grado severo\*

Henry A. Jenkins, MD; Reubin Cherniack, MD; Stanley J. Szeffler, MD;  
Ronina Covar, MD; Erwin W. Gelfand, MD; Joseph D. Spahn, MD

**Obiettivi:** Questo studio ha cercato di definire con maggiore precisione le caratteristiche cliniche dell'asma severo sia nei bambini che negli adulti, e valutare l'effetto della durata dell'asma su parametri multipli di gravità della malattia.

**Disegno:** Analisi retrospettiva di dati raccolti in maniera prospettica su 275 pazienti (125 bambini) con asma severo che sono stati ammessi a un centro di riferimento per l'asma di terzo livello.

**Metodi:** Analisi demografiche, test di funzionalità polmonare (per esempio spirometria e pletismografia in cabina), studi di farmacocinetica sui glucocorticoidi (GC) e prove di stimolazione dei linfociti furono praticati a tutti i pazienti.

**Risultati:** I bambini richiesero terapia con GC inalatori ad alto dosaggio e terapia a lungo termine con GC orale, e avevano avuto una precoce intubazione, tuttavia avevano una limitazione al flusso significativamente minore (media [ $\pm$  SEM] FEV<sub>1</sub>, 74,0  $\pm$  2,1% del predetto vs 57,1  $\pm$  1,8% del predetto, rispettivamente;  $p < 0,0001$ ), minore resistenza al flusso aereo (resistenza media delle vie aeree, 140,3  $\pm$  8,5% del predetto vs 311  $\pm$  18% del predetto, rispettivamente;  $p < 0,0001$ ), e maggiori volumi polmonari (media della capacità polmonare totale, 116,4  $\pm$  1,6% del predetto vs 105,3  $\pm$  1,8% del predetto, rispettivamente;  $p < 0,0001$ ) paragonati con gli adulti. I bambini erano in prevalenza maschi e mostravano una maggiore responsività *in vitro* ai GC. La diminuzione della funzionalità polmonare era associata alla durata dell'asma nei bambini e negli adulti con inizio dell'asma nell'infanzia, mentre nei pazienti con inizio dell'asma in età adulta non era presente relazione tra gravità della malattia e durata dell'asma. Nonostante differenze significative nella durata della malattia, i pazienti con inizio dell'asma in età adulta avevano uguale compromissione della funzione polmonare rispetto a pazienti adulti affetti da asma da lungo tempo.

**Conclusioni:** I bambini con asma severo erano in prevalenza maschi e tendevano ad avere una ostruzione al flusso aereo meno severo e rispetto agli adulti mostravano una maggiore responsività *in vitro* ai GC. In questo gruppo di bambini i sintomi e gli episodi acuti di declino funzionale respiratorio possono precedere la limitazione cronica delle vie aeree. Inoltre, nei bambini può essere importante monitorare nel tempo il deterioramento della funzione respiratoria. Infine, la gravità della malattia nei bambini e negli adulti con inizio dell'asma in età infantile era correlata alla durata della malattia, ma non nei pazienti con inizio dell'asma in età adulta.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:45-51)

**Parole chiave:** asma con inizio in età adulta; asma con inizio nell'infanzia; glucocorticoidi; linee guida del National Heart, Lung and Blood Institute; asma severo

**Abbreviazioni:** GC = glucocorticoidi; IC<sub>50</sub> = concentrazione che produce il 50% di soppressione dell'attivazione linfocitaria; NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute; PBMC = cellule mononucleari di sangue periferico; Raw = resistenza delle vie aeree; RV = volume residuo; sGaw = conduttanza specifica delle vie aeree; TLC = capacità polmonare totale

\*Dalle Division of Clinical Pharmacology (Dr. Jenkins, Szeffler, Covar, Spahn) e Allergy-Clinical Immunology (Dr. Gelfand), the Ira J. and Jacqueline Neimark Laboratory of Clinical Pharmacology in Pediatrics, e Department of Medicine (Dr. Cherniack), National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, USA.

Manoscritto ricevuto il 20 maggio 2003; revisione accettata il 5 febbraio 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Joseph D. Spahn, MD, National Jewish Medical & Research Center, 1400 Jackson St (K-926), Denver, CO 80206

(CHEST 2003; 124:1318-1324)

L'asma è una patologia di rilevanza sanitaria mondiale che colpisce circa l'8% della popolazione adulta e probabilmente fino al 20% dei bambini.<sup>1,2</sup> Benchè la maggior parte dei pazienti con asma abbia un'affezione lieve-moderata,  $\leq 10\%$  presenta una forma severa che è refrattaria alle disponibili modalità di trattamento.<sup>1</sup> L'asma severo è responsabile di una parte significativa dei costi sanitari associati all'asma in genere. Inoltre, i pazienti affetti da asma severo presentano una maggiore morbilità, non solo per la loro patologia di base, ma anche per i farmaci utilizzati per curarsi.

Ci sono ampie lacune nella nostra conoscenza a riguardo delle caratteristiche cliniche e della storia naturale dell'asma severo, come delineato nel workshop del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI).<sup>1</sup> Le aree citate per un ulteriore approfondimento da quel gruppo di esperti comprendevano domande quali, se le caratteristiche cliniche dei bambini con asma severo differissero da quelle degli adulti con asma severo, e se differissero tra adulti con asma severo iniziato già nell'infanzia e quelli con comparsa dell'asma in età adulta. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di descrivere le differenze delle caratteristiche cliniche di adulti vs bambini con asma severo. Inoltre abbiamo determinato se c'erano differenze nelle caratteristiche cliniche di adulti con asma severo con inizio di malattia nell'infanzia vs adulti con inizio in età adulta.

## MATERIALI E METODI

Questo studio retrospettivo a sezione incrociata è stato effettuato su 275 pazienti che erano stati assegnati per valutazione di asma difficile da controllare nelle unità pediatriche o per adulti al National Jewish Medical and Research Center tra il 1997 e il 2001. I pazienti inclusi in questa analisi avevano asma severo, come definito dalla loro necessità per: (1) somministrazione a lungo termine di glucocorticoidi (GC) orali per almeno 6 mesi precedenti la valutazione; o (2) il bisogno di GC inalatori per  $\geq 1,000 \mu\text{g}/\text{d}$  nel tentativo di controllare la loro malattia.<sup>1</sup> Sono stati esclusi dallo studio pazienti con disfunzione delle corde vocali, quelli con BPCO associato con storia di fumo di sigaretta, e pazienti con malattie polmonari diverse dall'asma. I dati raccolti riguardavano la provenienza demografica del paziente come età, sesso, razza e storia di asma o di atopia. Le informazioni anamnestiche erano le seguenti: età al tempo di diagnosi dell'asma; storia di intubazione; età alla prima esposizione ai GC orali; durata delle somministrazioni a lungo termine di GC orali; dosaggio e tipo di GC inalato e orale. Al momento della valutazione, i pazienti erano nel loro normale stato di salute, stabile e non sofferenti di episodi acuti di asma. I dati raccolti all'ammissione in ospedale e durante l'ospedalizzazione includevano la valutazione della funzione polmonare, l'analisi farmacocinetica dei GC e saggi di proliferazione linfocitica, livelli mattutini di cortisolo, livelli sierici di IgE, conta totale di eosinofili e il numero di risultati positivi ai prick test per allergeni. Studi farmacocinetici (per esempio, con metilprednisolone o prednisolone) sono stati eseguiti per escludere sia uno scarso assorbimento che una rapida clearance come spiegazione di una scarsa risposta ai GC. Saggi di stimolazione linfocitaria sono stati eseguiti con e senza GC. Questa è un'analisi funzionale e dà infor-

mazioni *in vitro* sulla risposta ai GC. Di regola i pazienti con un asma insensibile ai GC richiedono concentrazioni più elevate di GC per sopprimere l'attivazione linfocitica *in vitro* rispetto a quanto ne richiedono i soggetti con asma rispondente ai GC.<sup>3</sup>

### Studi di funzionalità polmonare

Sono stati misurati la resistenza delle vie aeree (Raw), i volumi polmonari, la capacità vitale, la capacità polmonare totale (TLC), e il volume residuo (RV) (MasterScreen Body Box; Erich Jaeger; Friedburg, Germania). Inoltre, le relazioni della curva flusso-volume furono determinate con i seguenti parametri valutati: FEV<sub>1</sub>; FVC; e rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC. I valori predetti per la spirometria furono ottenuti in base al National Health and Nutrition Examination Study III su > 7,000 bambini e adulti.<sup>4</sup> Le misure di funzionalità polmonare sono state ottenute prima della somministrazione della terapia di  $\beta$ -agonisti, almeno 4 h dopo la somministrazione di un farmaco  $\beta$ -agonista a breve durata azione e, quando possibile, almeno 12 h dopo la somministrazione di farmaco  $\beta$ -agonista long acting.

### Analisi di stimolazione dei linfociti

Sangue eparinizzato (21 mL) è stato prelevato prima delle 9.00 di mattina e prima della somministrazione orale o inalata di GC. Le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) sono state isolate con centrifugazione a gradiente di densità e sospese in una soluzione di RPMI medio/10% di siero fetale di vitello a una densità di  $1 \times 10^6$  cellule/mL. Le PBMC sono state incubate poi con fitoemoagglutinina ad una concentrazione finale di  $5 \mu\text{g}/\text{mL}$  e con concentrazioni incrementali di idrocortisone e desametasone (range, da  $10^{-10}$  a  $10^{-6}$  mol/L) per 72 h a  $37^\circ\text{C}$  in  $\text{CO}_2$  al 5%. Sei ore prima della raccolta, le PBMC sono state trasferite in piastre con 96 pozzetti con [<sup>3</sup>H]-timidina ad una concentrazione finale di 1  $\mu\text{Ci}$  per piastra. Le cellule poi sono state raccolte, contate in un misuratore  $\beta$ -emissioni e i risultati sono stati espressi come conta per minuto di incorporazione di [<sup>3</sup>H]-timidina. Per quantificare la sensibilità dei GC, sono stati calcolati i valori della concentrazione inibitoria che produce il 50% di soppressione dell'attivazione linfocitica (IC<sub>50</sub>). IC<sub>50</sub> è la concentrazione di GC che è richiesta per sopprimere il 50% della proliferazione dei linfociti indotta dalla fitoemoagglutinina.

### Studi di farmacocinetica del prednisolone

Gli studi di farmacocinetica del prednisolone sono stati effettuati secondo metodi precedentemente pubblicati, utilizzando una tecnica di cromatografia liquida ad alta definizione.<sup>5</sup> Dopo avere ottenuto un campione di sangue predose, una dose di prednisolone ( $40 \text{ mg}/1,73 \text{ m}^2$ ) è stata somministrata con prelievo sanguigno a 2 e a 6 h dopo la somministrazione. La clearance del prednisolone è stata calcolata come descritto precedentemente usando la seguente equazione:  $\log \text{ clearance di prednisolone} = [2,66 + (\text{concentrazione a 6-h del prednisolone}) (-0,00167)]$ .

### Analisi statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando un pacchetto di software statistico (JMP; Istituto di SAS; Cary, NC, USA) e sono stati presentati come la media  $\pm$  DS, a meno che non specificati in altro modo. L'analisi comparativa della variazione fra gruppi singoli è stata effettuata utilizzando il test *t* di Student. Un test di proporzione fra gruppi è stato effettuato utilizzando il test di Pearson  $\chi^2$ . Significatività statistica è stata osservata ad una  $p \leq 0,05$ .

## Studio della popolazione

L'età media del gruppo di studio (n = 275) era di 27,7 anni (range da 2,3 a 74,0 anni) con una distribuzione relativamente uguale nei due sessi (donne, 56%). Tutti i pazienti ≤ 18 anni sono stati considerati bambini e rappresentavano il 45% della popolazione in studio. Di tutti i pazienti studiati, il 78% aveva iniziato a presentare la malattia asmatica nell'infanzia. Il 79% era di razza bianca, il 19% afro-americana, e il 2% era di altre razze. Il gruppo aveva un asma cronico severo e persistente, caratterizzato dalla necessità di terapia a lungo tempo di GC orali nel 76% dei pazienti, con dose media giornaliera equivalente di prednisolone di  $27,2 \pm 3,0$  mg per una durata media di  $4,0 \pm 0,4$  anni. Era anche richiesta terapia con GC inalatoria ad alto dosaggio, con dose media giornaliera di  $1,173 \pm 47$  µg. Il 26% della popolazione in studio aveva ricevuto almeno un'intubazione per una severa riacutizzazione dell'asma.

I bambini (n = 125) differivano dagli adulti (n = 150) per una serie di parametri (Tabella 1). Primo, sebbene le donne fossero la maggioranza dei pazienti adulti con asma (68%), soltanto il 38% dei bambini con asma severo erano di sesso femminile. Secondo, una percentuale maggiore di bambini erano di razza afro-americana in rapporto agli adulti. Terzo, i bambini avevano ricevuto una dose minore di GC orale all'ammissione in ospedale e richiedevano una terapia a lungo termine con GC orali per un periodo significativamente più breve. In aggiunta, i bambini evidenziavano una clearance più rapida del prednisolone ed erano significativamente più responsivi *in vitro* ai GC rispetto agli adulti. A riguardo alla funzione polmonare, i bambini con asma severo avevano una limitazione del flusso aereo significativamente minore rispetto agli adulti, come misura del FEV<sub>1</sub> (% del predetto) e del rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC. Valore del FEV<sub>1</sub> ≥ 80% del predetto è stato eviden-

Tabella 1—Caratteristiche di bambini vs adulti con asma severo\*

Parametri	Bambini (n = 125)	Adulti (n = 150)	Valore di p
Età, anni	12,5 ± 0,4	34,4 ± 1,0	< 0,0001
Sesso femminile, %	38	68	< 0,0001
Razza			< 0,0001
Bianca	67	89	
Afro-americana	30	8	
Altra	2	3	
Durata dell'asma, anni	9,8 ± 3,4	22,3 ± 1,3	< 0,001
Storia di intubazione, %	23	28	0,53
Uso di farmaci			
Utilizzo di GC per os a lungo termine, %	75	80	0,30
Dose orale di GC all'ammissione, mg	19,2 ± 2,1	32,9 ± 5,1	0,03
Durata utilizzo GC per os, anni	2,3 ± 0,3	5,3 ± 0,6	< 0,001
GC inalatori, µg/d	1,065 ± 68	1,178 ± 61	0,30
Utilizzo β-agonisti, long-acting %	69	80	0,03
Utilizzo di antileucotrieni, %	60	70	0,06
Parametri di laboratorio			
Atopia, † %	82	88	0,85
IgE, IU/mL	505,0 ± 85	204,7 ± 49	0,002
Livelli di cortisolo AM all'ammissione, µg/dL	4,3 ± 0,6	5,0 ± 0,6	
Conta totale eosinofili, cell/µL	259 ± 20	266 ± 31	0,71
Log IC <sub>50</sub> , nmol/L			
Idrocortisone	2,00 ± 0,08	2,43 ± 0,07	< 0,0001
Desametasone	1,03 ± 0,07	1,25 ± 0,1	0,001
Clearance prednisolone, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	220 ± 6,3	189,4 ± 6,6	0,001
Parametri funzionali respiratori			
TLC, % predetto	116 ± 1,6	105,3 ± 1,8	< 0,0001
RV, % predetto	253,0 ± 10,0	197,6 ± 7,6	< 0,0001
FVC, % predetto	87,8 ± 1,9	70,3 ± 1,5	< 0,0001
FEV <sub>1</sub> , % predetto	74,0 ± 2,1	57,1 ± 1,8	< 0,0001
FEV <sub>1</sub> /FVC rapporto, %	72,5 ± 1,5	66,9 ± 1,3	0,0002
Raw, % predetto	140,3 ± 8,5	311,7 ± 17,9	< 0,0001
sGaw, % predetto	64,4 ± 3,7	44,2 ± 4,6	< 0,0001

\*I valori sono espressi come media ± DS, eccetto dati espressi in altro modo.

†Indicando uno o più prick test positivo.

**Tabella 2—Paragone degli adulti con inizio dell'asma in età infantile vs adulti con inizio in età adulta\***

Parametri	Adulti con asma iniziata in età infantile (n = 87)	Adulti con asma iniziata in età adulta (n = 63)	Valore di p
Età, anni	36,3 ± 1,3	46,1 ± 1,5	< 0,0001
Genere femminile, %	69	64	0,58
Età alla diagnosi, anni	5,20 ± 0,6	35,4 ± 1,5	< 0,0001
Durata dell'asma, anni	31,01 ± 1,45	11,0 ± 1,2	< 0,0001
Atopia, %	92	82	0,17
Dose GC all'ammissione, mg/d	37,3 ± 8,2	25,1 ± 3,3	0,24
Dipendenza GC, anni	5,9 ± 0,8	4,5 ± 0,8	0,24
Dose inalatoria GC, µg/d	1319 ± 82	918 ± 84	0,008
Intubati, %	25	31	0,47
Log IC <sub>50</sub> idrocortisone, nmol/L	2,37 ± 0,10	2,54 ± 0,13	0,28
Clearance prednisolone, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	191,2 ± 9,5	187,3 ± 9,0	0,77
TLC, % predetto	104,8 ± 2,4	106,1 ± 2,8	0,72
RV, % predetto	193,1 ± 9,7	204,3 ± 12,3	0,47
FEV <sub>1</sub> , % predetto	56,3 ± 2,2	58,2 ± 2,8	0,59
FVC, % predetto	70,2 ± 2,1	70,3 ± 2,6	0,95
FEV <sub>1</sub> /FVC rapporto, %	67,4 ± 1,6	66,2 ± 2,1	0,63
Raw, % predetto	295,3 ± 23,0	333,5 ± 28	0,29
sGaw, % predetto	46,2 ± 4,6	41,4 ± 4,5	0,46

\*I valori sono espressi come media ± DS, eccetto dati espressi in altro modo.

ziato nel 41% dei bambini e solamente nel 3% degli adulti. Al contrario, il FEV<sub>1</sub> era ≤ 60% del predetto nella maggioranza degli adulti, rispetto soltanto al 28% dei bambini studiati. Infine, i bambini avevano evidenza di una maggior iperinsufflazione, come misurato dalla TLC, e avevano evidenza di un grado maggiore di chiusura delle vie aeree, come misurato da un RV elevato, mentre evidenziavano una minore Raw.

#### Confronto di adulti con inizio di asma in età adulta vs adulti con inizio dell'asma nell'infanzia

La Tabella 2 paragona le caratteristiche di adulti con inizio di asma nell'età adulta con quelli con inizio nell'infanzia. Il 42% degli adulti (63 di 150 adulti) aveva manifestato l'inizio della malattia in età adulta. Questi soggetti erano significativamente più anziani, avevano manifestato l'inizio della malattia ad una età decisamente più avanzata e di conseguenza hanno avuto una durata di malattia inferiore rispetto a quella degli adulti con inizio nell'infanzia. Nonostante le differenze significative per la durata della malattia, i due gruppi presentavano similitudini per alterazione nella funzione respiratoria, necessità di terapia con GC orali, durata della terapia con GC, risposte ai GC *in vitro* e profilo farmacocinetico del prednisolone.

#### Relazione tra la durata dell'asma e la misura di gravità della malattia

Nei bambini con asma severo, la durata di asma era associata a misurazioni multiple della gravità del-

la malattia. In modo specifico, la durata dell'asma è stata associata alla necessità di assumere GC orali e alla dose di GC orali ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,03$ ), e alla durata dell'uso di GC orale a lungo termine ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,02$ ). Per esempio, quanto più lunga la durata dell'asma in un bambino, tanto maggiore la dose orale di GC somministrata all'ammissione ospedaliera e tanto più lungo il periodo di trattamento a lungo termine con GC orali. Inoltre, la durata dell'asma è stata associata con la limitazione del flusso d'aria, come misurato dal FEV<sub>1</sub>, percentuale del predetto, dal rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC, e dalla percentuale del predetto della specifica conduttanza del flusso aereo (sGaw), mentre è stata direttamente associata alla percentuale del predetto della Raw (Fig. 1, *sinistra A*). Negli adulti con inizio d'asma nell'infanzia, la durata della malattia è stata anche associata con parametri molteplici di gravità della malattia. Nello specifico, la durata dell'asma è stata associata ad un aumento di TLC, RV e di RAW, mentre è stata inversamente correlata al sGaw, FEV<sub>1</sub> e al rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC (Fig. 1, *destra B*).

Il declino del FEV<sub>1</sub> in percentuale del predetto per anno di asma è stato maggiore fra i bambini con asma grave, con un declino del 1,8% del predetto per anno, mentre il declino fra gli adulti con inizio d'asma nell'infanzia, per i quali la durata dell'asma per la maggioranza dei soggetti è stata di > 20 anni, è stata solamente dello 0,4% del predetto per anno. Sono state eseguite analisi di multivarianza per determinare se l'età, il genere, o l'età di inizio dell'asma sono indici significativi dell'associazione tra durata della malattia e funzione respiratoria. Sia per

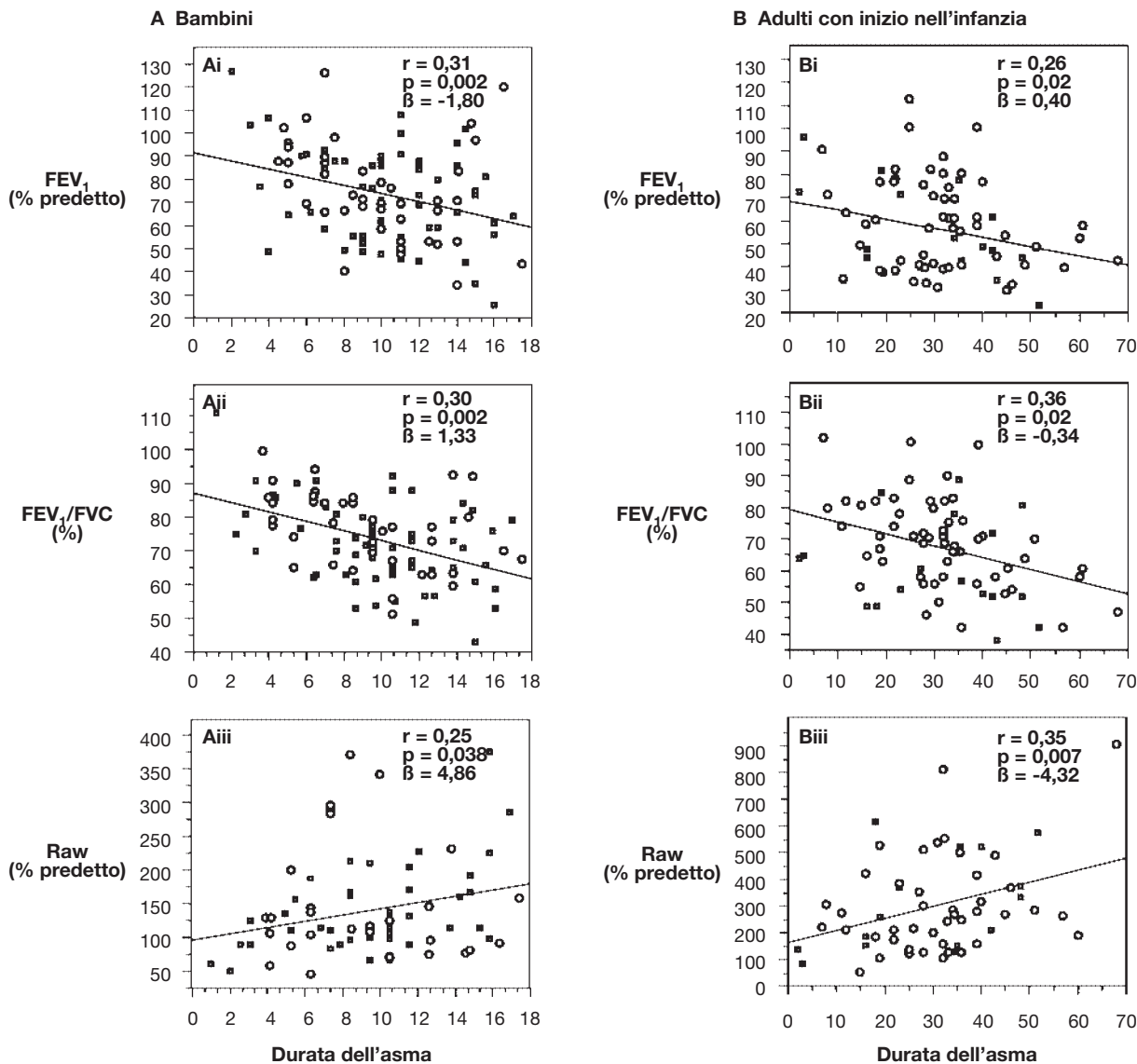


FIGURA 1. Effetti della durata dell'asma sulla misurazione della funzionalità polmonare in bambini con asma severo (*sinistra, A*) e adulti con inizio dell'asma nell'infanzia (*destra, B*). *Alto sinistra, Ai*, e *alto destra Bi*: l'asse x  $FEV_1$  (% del predetto), mentre l'asse y rappresenta la durata dell'asma in anni. *Centro sinistra Aii*, e *centro destra Bii*: l'asse x rappresenta il rapporto  $FEV_1/FVC$  (%), mentre l'asse y rappresenta la durata dell'asma in anni. *Inferiore sinistro, Aiii*, e *inferiore destro, Biii*: l'asse y rappresenta la Raw (% predetto), mentre l'asse x rappresenta la durata della malattia in anni. Quadrati = soggetti maschili, cerchi = soggetti femminili.

i bambini che per gli adulti, la durata dell'asma rimaneva significativamente correlata con i cambiamenti della funzione respiratoria.

In contrasto alle associazioni notate tra la durata dell'asma e la gravità della malattia fra i pazienti con inizio di asma nell'infanzia, nessuna associazione tra durata e gravità, come misurata dalla necessità di intubazione, dalla richiesta di GC orali, o alterazioni della funzionalità polmonare ( $FEV_1$ :  $r = 0,03$ ,  $p = 0,77$ ;  $FEV_1/FVC$ :  $r = 0,17$ ,  $p = 0,67$ ;  $RAW$ :  $r = 0,14$ ,  $p = 0,34$ ) è stata trovata fra gli adulti con inizio di asma in maturità. Gli adulti con inizio di asma in età

adulta avevano compromessa la funzione del polmone sia se soffrivano da poco o da molto tempo, suggerendo che l'alterazione significativa della funzione del polmone avveniva al momento o subito dopo che veniva formulata la diagnosi di asma.

#### DISCUSSIONE

Poco si sa a riguardo delle caratteristiche cliniche dell'asma severo, né è noto se esistono differenze tra i gruppi diversi per età, nell'arco di tempo che va dalla prima infanzia alla vecchiaia. Questo studio

retrospettivo incrociato dell'asma severo ha permesso un'analisi delle caratteristiche cliniche sia dei bambini che degli adulti con asma severo. I bambini con asma severo sono per lo più maschi, mentre gli adulti sono per lo più femmine. Queste differenze nella prevalenza dell'asma età-dipendenti tra i sessi è stata già notata da altri ricercatori in soggetti con asma lieve o moderato.<sup>6-8</sup> Basandosi sui test *in vitro*, i bambini erano significativamente più sensibili rispetto agli adulti agli effetti soppressivi dei GC. La causa di queste differenze è attualmente non nota, ma può esserci una correlazione con l'aumento dell'infiammazione delle vie aeree nel tempo fra gli adulti che avevano una durata maggiore di malattia asmatica e una funzione polmonare significativamente più bassa. In alternativa, la risposta *in vitro* ai GC può variare nel tempo. Studi attualmente in preparazione valutano l'effetto dell'età sulla sensibilità dei GC *in vitro* in soggetti di controllo non asmatici.

È importante sottolineare che i bambini avevano un declino minore della funzionalità polmonare rispetto agli adulti studiati. Come previsto, il FEV<sub>1</sub> medio del 57% del predetto per gli adulti è nelle linee guida del NHLBI sulla funzionalità polmonare per un asma grave persistente. Al contrario, i bambini avevano valori di FEV<sub>1</sub> nel range di asma persistente moderato del 74,0% del predetto. Solamente il 28% dei bambini studiati erano classificati come aventi asma grave persistente, mentre > 40% sarebbero stati classificati avere asma persistente lieve in base ai criteri NHLBI per la funzionalità polmonare. Bacharier et al<sup>9</sup> hanno effettuato la spirometria in 195 bambini ed hanno paragonato i valori di FEV<sub>1</sub> alla gravità dell'asma basata sui sintomi. I bambini con asma lieve persistente hanno avuto una media del FEV<sub>1</sub> del 95,1% del teorico. Quelli con asma persistente moderato avevano un FEV<sub>1</sub> medio di 90,2% del teorico; mentre quelli con asma persistente severo avevano un FEV<sub>1</sub> medio di 83,8% del predetto. Fuhlbrigge et al<sup>10</sup> hanno effettuato un'analisi funzionale polmonare in > 3,000 bambini con asma che erano stati in osservazione fino a 15 anni e rilevarono che il > 90% di tutti i valori di FEV<sub>1</sub> erano > 80% del teorico.

L'osservazione che i bambini del nostro gruppo avevano una funzione polmonare significativamente meno alterata di quella dei loro pari adulti non dovrebbe meravigliare. Molteplici studi a sezione incrociata e longitudinali<sup>11-13</sup> hanno evidenziato un lieve declino annuale della funzione polmonare fra pazienti con asma, con un decadimento approssimativo dell'1% del predetto per anno. Anche noi abbiamo osservato una correlazione tra la durata dell'asma e il deterioramento della funzione respiratoria, ma soltanto nei soggetti il cui inizio di malattia

era avvenuto nell'infanzia. Nonostante i valori medi di FEV<sub>1</sub> più alti tra i bambini studiati, essi hanno evidenziato un decadimento annuale del FEV<sub>1</sub> maggiore dei loro pari adulti, con una riduzione del 1,8% del teorico per anno, paragonato allo 0,4% di deterioramento previsto per anno degli adulti con inizio di asma nell'infanzia.

Nell'insieme, i dati raccolti nei bambini con asma indicano che la funzionalità polmonare è probabilmente meno compromessa a differenza degli adulti con asma. Come tale, i criteri della funzionalità respiratoria per asserire la severità dell'asma potrebbero richiedere per i bambini un adattamento verso l'alto. In aggiunta, una funzione polmonare normale o quasi normale in un bambino con asma severo non è in se stessa rassicurante. Molti bambini con episodi di asma pericolosi per la vita avevano valori di FEV<sub>1</sub> all'ammissione in ospedale > 80% del predetto. Perciò, noi suggeriamo che per gestire i bambini con asma severo, la valutazione di asma severo dovrebbe per primo tener conto della frequenza e della natura dei sintomi che alterano la qualità di vita, del bisogno di terapia antinfiammatoria aggressiva e la storia di eventi pericolosi per la vita. Idealmente, la funzione del polmone dovrebbe essere misurata periodicamente durante tutto il tempo, con la considerazione che il cambiamento della funzione polmonare potrebbe dare una informazione valida, specialmente in alcuni bambini con asma severo che possono normalizzare i loro livelli di flusso aereo.<sup>14</sup>

Il secondo obiettivo di questo studio era di identificare le caratteristiche cliniche che distinguono gli adulti che hanno iniziato a manifestare l'asma nell'infanzia o nell'età adulta. Se si considera la durata della malattia un importante fattore per la gravità dell'asma in tutti gli adulti affetti, allora quelli con asma iniziato nell'infanzia, che hanno una durata di malattia più lunga, avrebbero dovuto manifestare un maggiore deterioramento della funzione respiratoria. Non è stato così. Nessuna differenza nelle misure di funzionalità polmonare è stata evidenziata tra i due gruppi di adulti studiati, eccetto la durata della malattia. Questo suggerisce che questi due sottogruppi di asma rappresentano davvero forme distinte di asma severo, una che è lentamente progressivo nel tempo, mentre l'altro appare essere associato con una significativa perdita della funzionalità polmonare, nella fase iniziale o subito dopo che la diagnosi iniziale è stata formulata. Burrows et al<sup>15</sup> evidenziarono che i pazienti con asma iniziata in età adulta mostravano una perdita di funzionalità respiratoria appena fatta la diagnosi, seguita successivamente da una stabilizzazione della funzione respiratoria. Perciò, sembra che la durata della malattia quantunque dopo un iniziale strano declino della funzione polmonare in età adulta ha una

minore influenza sulla gravità della malattia come misura del deterioramento della funzionalità polmonare. I meccanismi coinvolti nell'apparente rapido declino della funzione polmonare tra i pazienti con asma in età adulta sono al momento sconosciuti. È possibile che alcuni di questi pazienti con asma possano aver avuto la malattia per anni non riconosciuta, con diagnosi formulata solamente dopo che si sia verificata un grado significativo di perdita della funzione respiratoria. In alternativa, l'asma con inizio in età adulta può essere associato ad un grado maggiore di infiammazione delle vie aeree e/o con più vistosi processi di riparazione, producendo un rapido rimodellamento delle vie aeree. Una significativa perdita della capacità elastica, come recentemente descritto da Gobb et al.<sup>16</sup> può anche spiegare, almeno in parte, la significativa riduzione del flusso aereo.

Molti fattori devono essere presi in considerazione prima che si diffondano a largo raggio queste scoperte nei pazienti asmatici. Primo, questo è stato uno studio retrospettivo a sezione incrociata. Come tale, è impossibile tracciare nel tempo la progressione della malattia in ciascun paziente. Secondo, si deve tenere in considerazione la potenziale predisposizione alla selezione. Le ragioni per l'attribuzione ad un centro di terzo livello sono numerose e complesse.<sup>17,18</sup> Questi pazienti, forse, rappresentano una popolazione con asma severo in generale maggiormente selezionata. Terzo, si può anche ipotizzare che alcuni dei soggetti nel gruppo studiato potrebbero non aver avuto asma. Sebbene questo studio fosse limitato dal suo obiettivo, e tutte le scoperte possono non essere facilmente generalizzate, i dati ricavati danno solo ipotesi per lo scopo e la valutazione di studi longitudinali. Studi futuri dovrebbero essere disegnati per identificare e caratterizzare i pazienti a rischio di asma grave già dall'inizio della loro malattia e come essi possano trarre beneficio da una terapia più aggressiva nel tentativo di migliorare il deterioramento della funzione polmonare.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. *J Clin Immunol* 2000; 106:1033-1042
- 2 Busse WW, Banks-Schlegel S, Larsen GL. Childhood-versus adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1635-1639
- 3 Spahn JD, Landwehr LP, Nimmagadda S, et al. Effects of glucocorticoids on lymphocyte activation in steroid-sensitive and steroid-resistant asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1073-1079
- 4 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:179-187
- 5 Hill MR, Szefer SJ, Ball BD, et al. Monitoring glucocorticoid therapy: a pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:390-398
- 6 Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:888-894
- 7 Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, et al. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309:90-93
- 8 Segala C, Priol G, Soussan D, et al. Asthma in adults: comparison of adult-onset asthma with childhood-onset asthma relapsing in adulthood. *Allergy* 2000; 55:634-640
- 9 Bacharier LB, Mauger DT, Lemanske RF, et al. Classifying asthma severity in children: is measuring lung function helpful [abstract]? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:S266
- 10 Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV<sub>1</sub> is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:61-67
- 11 Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984; 39:131-136
- 12 Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70:171-179
- 13 Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194-1200
- 14 Eid N, Yandell B, Howell L, et al. Can peak flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000; 105:354-358
- 15 Burrows B, Lebowitz MD, Barbee RA, et al. Findings before diagnosis of asthma among the elderly in a longitudinal study of a general population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:870-877
- 16 Gelb AF, Licuanan J, Shinar CM, et al. Unsuspected loss of elastic recoil in chronic persistent asthma. *Chest* 2002; 121: 715-721
- 17 Chan MTS, Leung DYM, Szefer SJ, et al. Difficult-to-control asthma: Clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:594-601
- 18 Bratton DL, Price M, Gavin L, et al. Impact of a multidisciplinary day program on disease and healthcare costs in children and adolescents with severe asthma: a two year follow-up study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:177-189