

Ti ricordiamo che questo materiale
è di proprietà dell'Autore.
Come partecipante al
XXVIII CONGRESSO NAZIONALE
SIMRI questo materiale ti è fornito da
SIMRI per esclusivo uso personale
concesso dall'Autore



STORIA NATURALE DEL BAMBINO ASMATICO

Enrica Mancino

Department of Maternal Infantile and Urological Sciences
Sapienza University of Rome, Rome Italy

CONGRESSO NAZIONALE SIMRI Torino

12 ottobre 2024



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Asma e wheezing



- L'asma è la più comune patologia cronica in età pediatrica e una delle più comuni cause di morbidità in età pediatrica (assenza da scuola, numero di visite pediatriche, ospedalizzazioni)
- Circa il **50%** dei pazienti con asma inizia a presentare i sintomi in età pediatrica
- Secondo il *Global Asthma Network 2022*, **1 bambino su 10** presenta sintomi di asma; la metà di questi ha uno scarso controllo dei sintomi

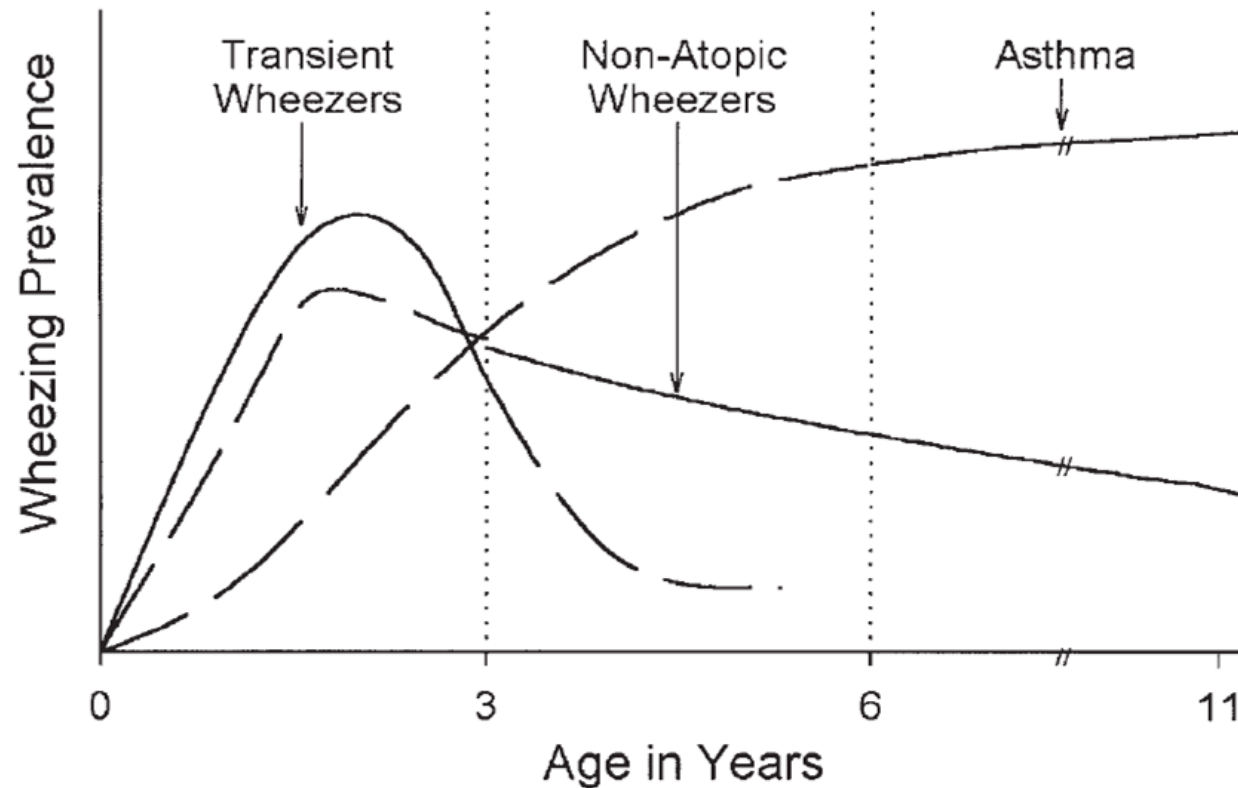


Wheezing: definizione



- Il wheezing o respiro sibilante è un suono acuto, continuo e musicale, emesso durante l'espirazione
- É il risultato del passaggio di un flusso d'aria attraverso una via aerea ristretta
- In Europa, il 25% dei bambini al di sotto dei 3 anni e il 50% dei bambini nei primi 6 anni di vita ha presentato almeno un episodio di wheezing

Tucson Children's Respiratory Study



1,246 bambini seguiti
dalla nascita fino
all'età adulta

E' molto utile identificare quei bambini che svilupperanno asma: implicazioni a breve e a lungo termine

Una sola parola, diverse declinazioni



- L'asma più che una singola patologia è una sindrome complessa con diversi fenotipi → **termine ombrello**
- **Identificare i meccanismi sottostanti** è importante per prevedere l'andamento della malattia e gestirla al meglio
- I pazienti con asma non controllato presentano una **scarsa qualità della vita** e un **declino precoce/ ridotta crescita della funzione respiratoria**

The Melbourne Asthma Study

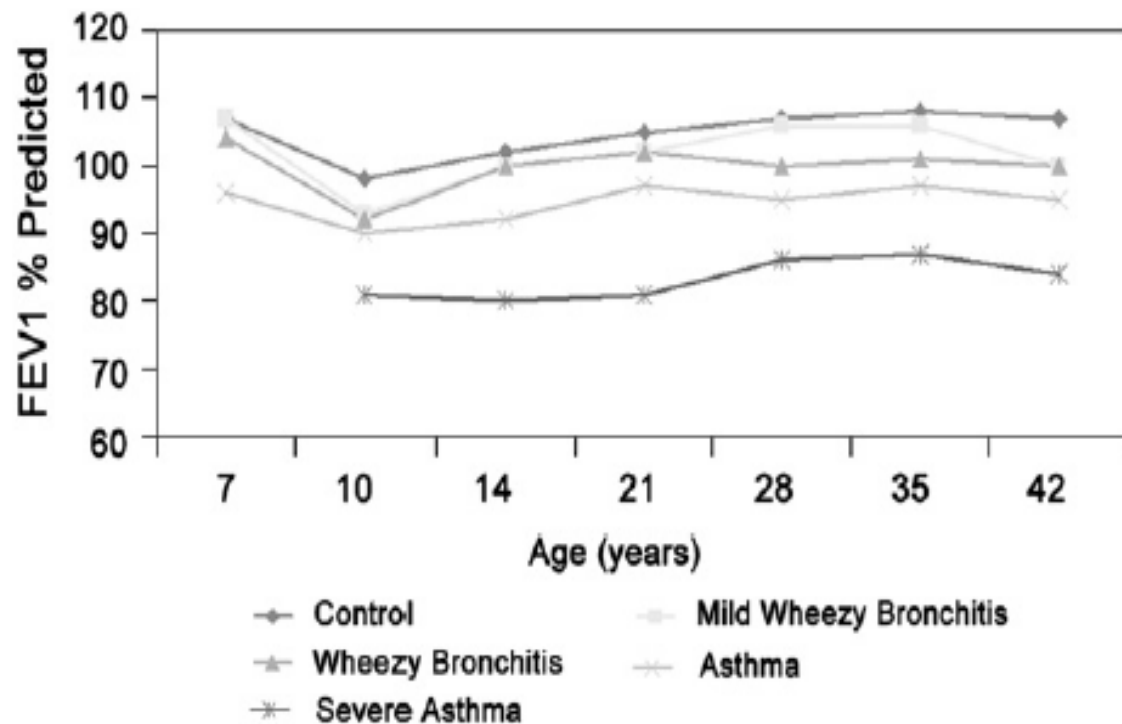
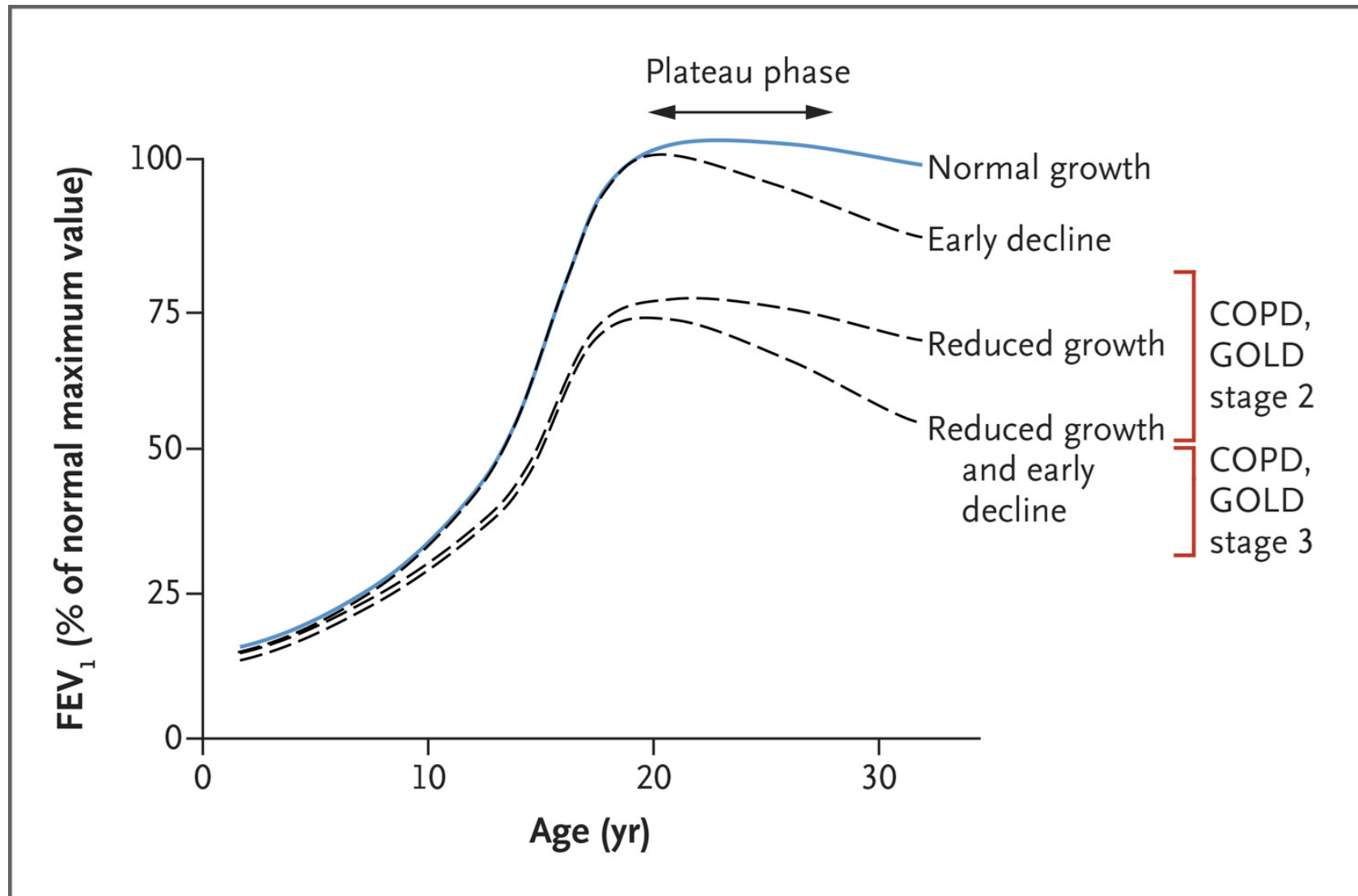


FIG 1. FEV₁ percent predicted at ages 7, 10, 14, 21, 28, 35, and 42 years in the Melbourne study subjects in their recruitment groups. Modified with permission from Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. J Allergy Clin Immunol 2002;109:189-94.²

479 bambini con storia di wheezing seguiti dall'età di 7 anni fino a 42 anni di età.

La riduzione della funzionalità respiratoria è più evidente a partire dai 14 anni di vita nei pazienti con sintomi di asma più gravi.

Longitudinal Lung-Function Trajectories



The red brackets indicate FEV₁ criteria according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stage 2 (FEV₁ \geq 50% and $<$ 80%) and stage 3 (FEV₁ \geq 30% and $<$ 50%) of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

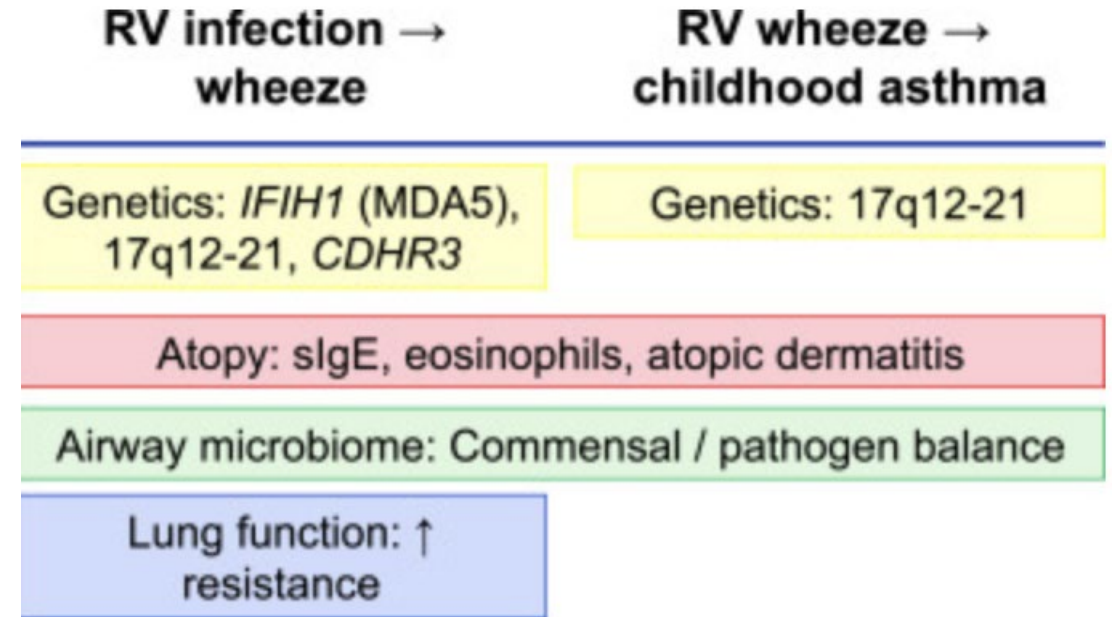
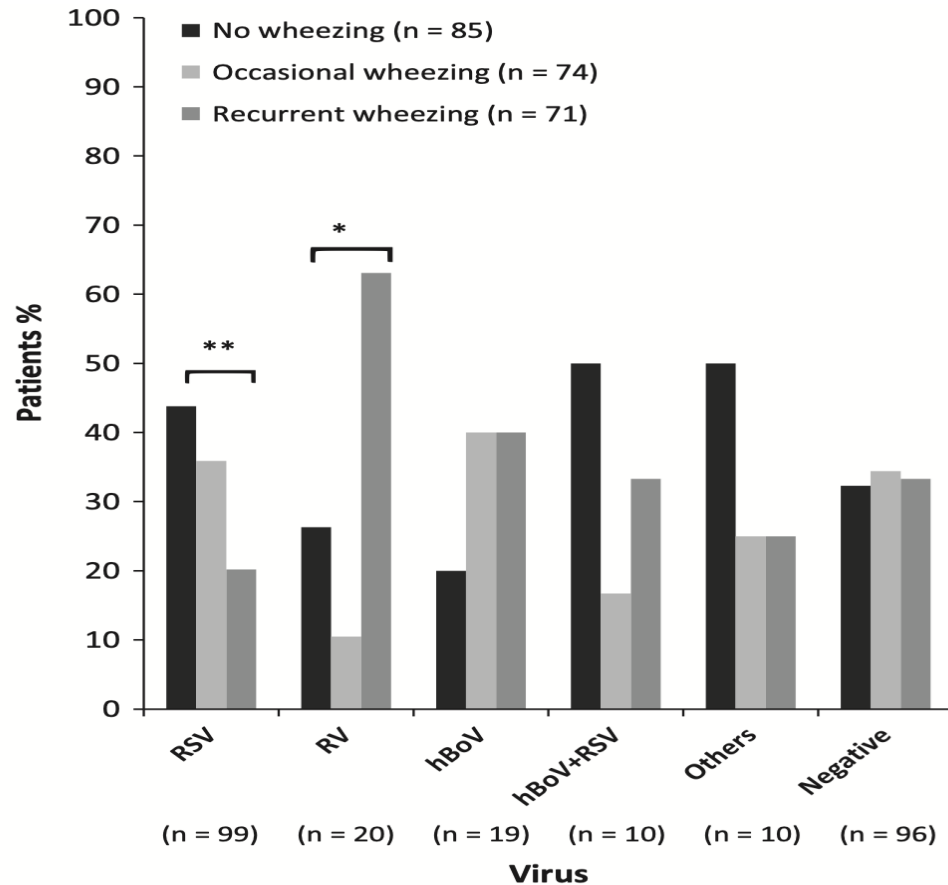
Fattori di rischio per asma persistente

L'asma persistente può derivare da complesse interazioni tra genetica, risposta immunitaria, allergeni e virus respiratori

- Caratteristiche cliniche del wheezing (frequenza, fattori scatenanti,..)
- Atopia (Rinite allergica, dermatite atopica, ipereosinofilia, allergia a inalanti e alimenti)
- Fumo di sigaretta
- Inquinamento ambientale: soprattutto nei primi anni di vita l'esposizione a inquinanti insieme alla suscettibilità genetica sono importanti fattori di sviluppo di asma persistente

Fattori di rischio per asma persistente

Le infezioni respiratorie da **Rhinovirus** si associano ad un aumentato rischio di sviluppare asma



Midulla F, et al. Recurrent wheezing 36 months after bronchiolitis is associated with rhinovirus infections and blood eosinophilia. *Acta Paediatr.* 2014. doi: 10.1111/apa.12720

Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus Infections and Their Roles in Asthma: Etiology and Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.006.

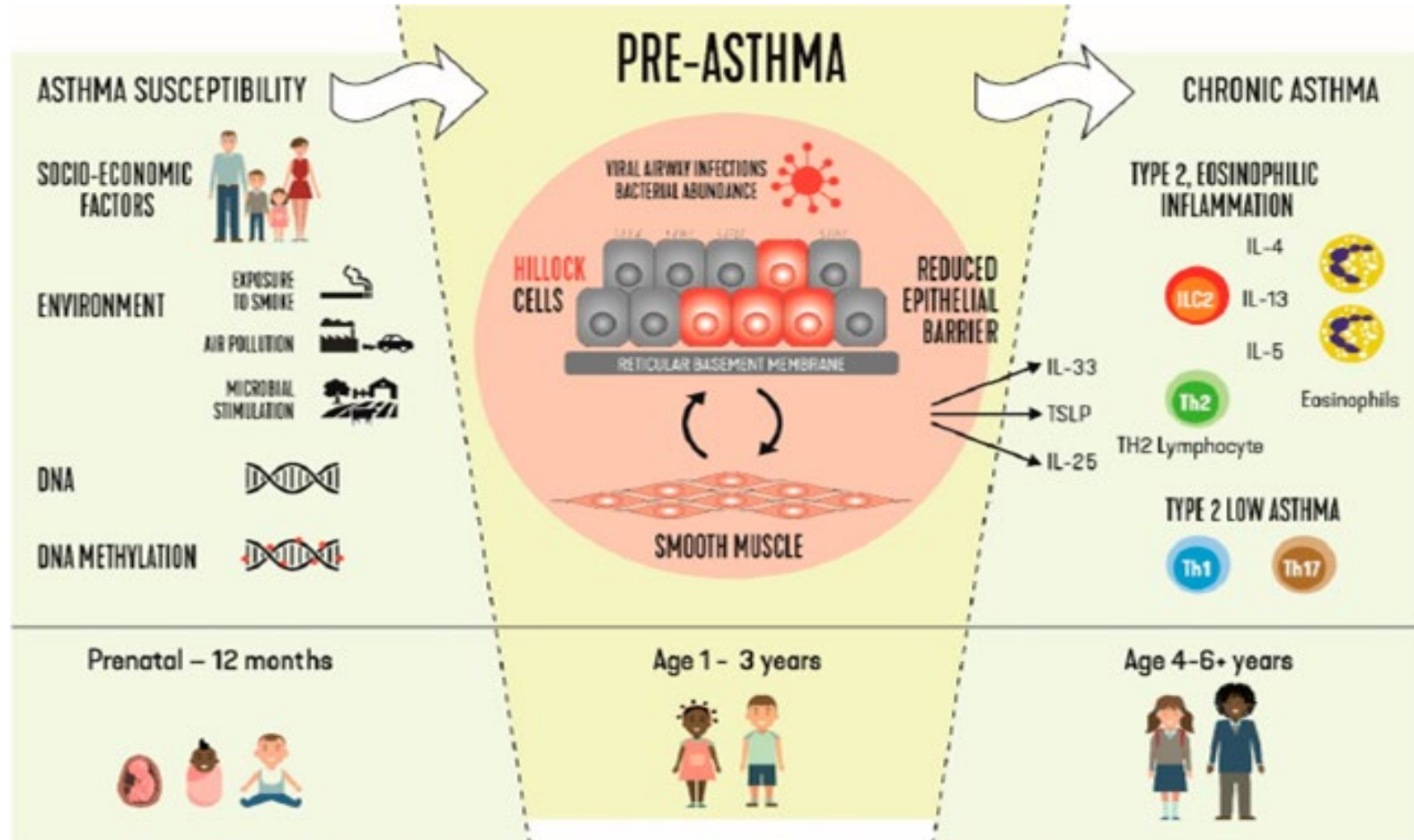
Fattori di rischio per asma persistente

- Infezioni virali delle basse vie respiratorie (RV e polimorfismi in CDHR3,...)
- Microbiota:
 - *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Staphylococcus aureus* possono aumentare il rischio di wheezing e asma

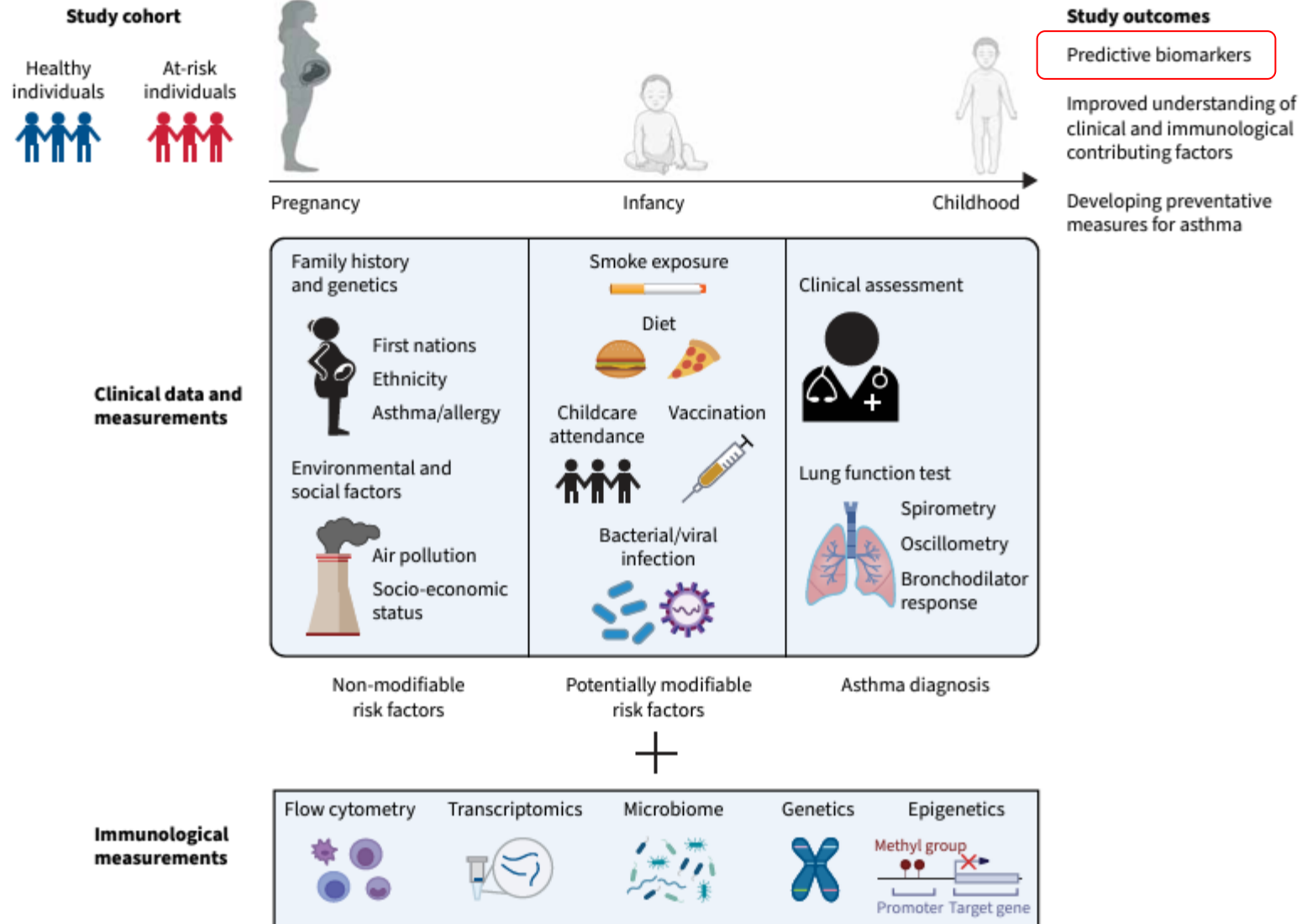
Fattori di rischio per asma persistente

- Suscettibilità genetica: poligenica e complessa (più di 200 varianti genetiche)
- Principali geni coinvolti:
 - locus 17q che regola ORMDL3 e GSDMB, CDHR3 che codifica il recettore per RV-C
 - geni che codificano per citochine epiteliali (IL33, TSLP) e i loro recettori (IL1RL1 e IL7R).
- Studi epigenetici: fattori ambientali importanti per l'asma ad esordio infantile, come il fumo materno, lo stress materno, l'inquinamento atmosferico o le esposizioni microbiche, possono modificare l'epigenoma, fornendo un ponte tra fattori ambientali e regolazione genetica dell'asma

Asthma Inception: Epidemiologic Risk Factors and Natural History Across the Life Course



Birth cohort study to understand asthma development



Modelli predittivi per lo sviluppo dell'asma

	Original API (13)	Isle of Wight (14)	PIAMA (15)	mAPI (16)	ucAPI (17)	APT (18)	ademAPI (19)
Year publication	2000	2003	2009	2013	2014	2014	2015
Country	US	UK	Netherlands	US	US	UK	Netherlands
#children survey	1,246	1,034	2,171	289	589	1,998	202
Source population	General	High-risk	High-risk	High-risk	High-risk	High-risk	General
Age (y) asthma prediction	6, 8, 11, 13	10	7-8	6, 8, 11	7	6-8	6
Methods of building	Clinical index	Cumulate risk score	Logistic regression	Clinical index	Clinical index	LASSO regression	Logistic regression
#predictors used	5	4	8	5	5	10	8
PREDICTORS							
Age						✓	
Gender			✓			✓	
Wheezing frequency*	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Parental history of asthma or allergy	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Eczema	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Rhinitis	✓	✓			✓		✓
Wheezing without colds	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Blood eosinophilia	✓			✓			
Skin prick test		✓		✓	✓		
Specific IgE							✓
Chest infections		✓	✓				
Parental medication inhalation			✓				
Parental education			✓				
Post-term delivery			✓				
Activity disturbance						✓	
Shortness of breath						✓	
Exercise-related wheeze/cough						✓	
Aeroallergen-related wheeze/cough						✓	
EBC biomarkers							✓
VOCs							✓
Gene expression							✓

Asthma Predictive Index

Stringent API: More than 3 episodes of wheezing per year during the first 3 years of life and 1 major or 2 minor criteria

Loose API: Fewer than 3 episodes of wheezing per year and 1 major or 2 minor criteria

Major Criteria

1. Asthma in a parent, documented by a physician
2. Eczema in the child, documented by a physician

Minor Criteria

1. Allergic rhinitis in the child, documented by a physician
2. Wheezing apart from colds, reported by the parents
3. Peripheral eosinophilia greater than or equal to 4%

Modelli predittivi per lo sviluppo dell'asma

Principali **limiti** dei modelli predittivi precedentemente sviluppati:

- Outcome “asma” non standardizzato
- Accuratezza predittiva spesso bassa
- Scarsa applicabilità clinica quando presenti biomarkers che ne aumentano il valore predittivo

Potenziali biomarkers predittori di asma

[Turk Thorac J.](#) 2020 Nov; 21(6): 362–366.

PMCID: PMC7752108

Published online 2020 Nov 1. doi: [10.5152/TurkThoracJ.2019.19051](https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2019.19051)

PMID: [33352089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352089/)

Is Willebrand Factor Indicative of Chronic Inflammation in Children with Asthma?

[Nataliia Makieieva](#), [Valeriia Malakhova](#), [Yuliia Vasylychenko](#), and [Maryna Biriukova](#)

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [PMC Disclaimer](#)

► [Respir Med.](#) 2022 Mar;193:106757. doi: [10.1016/j.rmed.2022.106757](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106757). Epub 2022 Jan 31.

Value of thymic stromal lymphopoietin as a biomarker in children with asthma

[Renata Vrsalović](#)¹, [Peter Korošec](#)², [Iva Mihatov Štefanović](#)³, [Urška Bidovec-Stojkovič](#)², [Biserka Čičak](#)³, [Miroslav Harjaček](#)⁴, [Sabina Škrjat](#)⁵

Affiliations + expand

PMID: 35123356 DOI: [10.1016/j.rmed.2022.106757](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106757)

Disegno dello studio

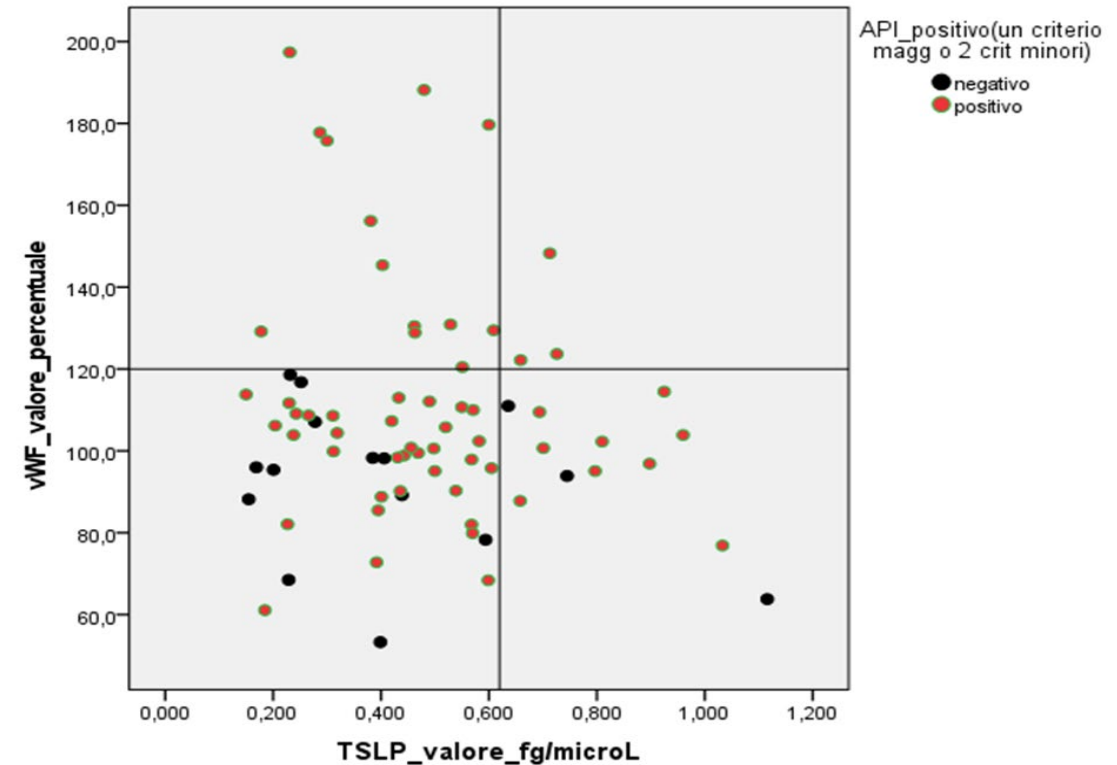
Studio prospettico osservazionale che ha l'obiettivo di identificare fattori di rischio precoci, **epidemiologici e biochimici**, per lo sviluppo di asma in bambini con bronchite asmatica in età prescolare

95 bambini con preschool wheezing ricorrente arruolati presso gli ambulatori di pneumologia pediatrica del Policlinico Umberto I



Risultati: API e biomarkers

	Gruppo 0 (n=18)	Gruppo 1 (n=74)	p-value
Sesso, maschi (n, %)	10 (55.6)	37 (50.0)	0.672
Età all'arruolamento in mesi (media, DS)	31.6 (13.9)	38.0 (16.5)	0.132
Familiarità per dermatite atopica-almeno un familiare(n, %)	0 (0.0)	36 (48.6)	<0.001
Fumo- almeno un convivente (n, %)	7 (38.9)	45 (60.8)	0.040
Fumo in gravidanza (n, %)	1 (5.6)	9 (12.2)	0.419
Allattamento esclusivo in mesi (media, DS)	3.1 (2.9)	4.07 (3.4)	0.250
Età in mesi al primo episodio di wheezing (n,%)			
- 0-12 mesi	15 (83.3)	48 (64.9)	
- > 12 mesi	3 (16.7)	26 (35.1)	0.130
Episodi di wheezing/anno (n,%)			
- 3-6 episodi/anno	15 (83.3)	45 (60.8)	
- > 6 episodi/anno	3 (16.7)	29 (39.2)	0.072
ICS come terapia di fondo (n,%)	7 (38.9)	47 (63.5)	0.057
IgE totali, UI/mL (media, DS)	61.16 (65.10)	189.23 (339.98)	0.117
Prick test positivi per almeno un inalante (n, %)	2 (11.1)	21 (30.4)	0.072
Peso paziente all'arruolamento (media, DS)	13.9 (3.02)	15.6 (4.5)	0.140
Altezza paziente all'arruolamento (media, DS)	92.86 (10.89)	96.85 (11.97)	0.202
Fattore di von Willebrand (media, DS)	91.77 (19.04)	111.6 (28.7)	0.012
Linfopoietina timica stromale (mediana, range)	0.400 (0.261)	0.494 (0.204)	0.045



In conclusione...

- Bisogna sempre tener presente che sia per il preschool wheezing che per l'asma c'è una **notevole variabilità clinica**
- La sfida principale è quindi quella di **identificare precocemente** a quale categoria appartiene il bambino con preschool wheezing, quale traiettoria seguirà.
- Esistono dei **modelli predittivi per lo sviluppo di asma** ma la maggior parte presenta dei limiti
- L'utilizzo di **nuovi biomarkers poco invasivi e facilmente valutabili**, insieme a score clinici già in uso, potrebbero aiutare a identificare in modo più preciso i **bambini più a rischio di sviluppare asma**