



Società Italiana di
Allergologia, Asma ed
Immunologia Clinica

CLINICAL CHARACTERIZATION AND PREDICTORS OF IOS-DEFINED SMALL-AIRWAY DYSFUNCTION IN ASTHMA

Cottini M, Licini A, Lombardi C, Berti A. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Mar;8(3):997-1004.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.040..

&

SMALL AIRWAY DYSFUNCTION LINKS ASTHMA SEVERITY WITH PHYSICAL ACTIVITY AND SYMPTOM CONTROL.

Abdo M, Trinkmann F, Kirsten AM, Pedersen F, Herzmann C, von Mutius E, Kopp MV, Hansen G, Waschki B, Rabe KF, Watz H, Bahmer T; Study Group. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Apr 27:S2213-2198(21)00497-9. doi:10.1016/j.jaip.2021.04.035.

Recensioni a cura di Marcello Cottini, Specialista in Allergologia, Immunologia Clinica e Malattie Apparato Respiratorio, Libero Professionista Bergamo.

Questi recenti studi, pubblicati entrambi su J Allergy Clin Immunol Pract, confermano il ruolo assai importante delle piccole vie aeree nell'asma, ed in particolare evidenziano lo stretto legame tra disfunzione delle vie aeree periferiche e maggior gravità/scarso controllo della malattia.

Nel primo lavoro, italiano, gli Autori esaminano una coorte di 400 pazienti con confermata diagnosi di asma bronchiale persistente, in terapia di fondo (step 2-5 GINA), valutati in periodo di stabilità dei sintomi. Tutti i pazienti venivano sottoposti, alla prima visita, a oscillometria ad impulsi (IOS) e spirometria; la presenza di disfunzione delle piccole vie aeree (Small Airway Disease, SAD) veniva definita in base a parametri oscillometrici [frequency dependence of resistance, FDR (R5Hz-20Hz) > 0.07 k Pa x s x L⁻¹]. Nonostante le terapie di fondo (come indicata da step GINA corrispondente), è stata riscontrata SAD nel 62% dei pazienti; rispetto ai



Società Italiana di
Allergologia, Asma ed
Immunologia Clinica

pazienti senza SAD, la presenza di disfunzione delle piccole vie aeree si associa a peggior controllo dell'asma (secondo GINA), maggior numero di riacutizzazioni, di accessi a PS e di ospedalizzazioni nell'anno precedente e infine a dosaggio significativamente più elevato della terapia inalatoria steroidea (ICS). Quest'ultimo dato suggerisce una scarsa efficacia delle terapie sulla disfunzione delle vie aeree periferiche o una ridotta penetrazione in periferia delle terapie inalatorie convenzionali (infatti nello studio solo il 16.3% dei pazienti con SAD erano in terapia con formulazioni extrafini, rispetto al 60.4% dei pazienti senza SAD). Fattori predittivi indipendenti di SAD includono: sesso femminile (per asma late-onset), sovrappeso/obesità, fumo attivo, markers di infiammazione Type-2 (FeNO, eosinofili ematici), età > 50 anni (e maggior durata malattia), risvegli notturni per asma e sintomi legati ad esercizio fisico. Tali fattori di rischio per SAD si confermano anche mediante una "classification tree analysis" che, in particolare, mostra come pazienti asmatici sovrappeso con concomitanti sintomi da esercizio fisico presentino SAD addirittura nel 94% dei casi, mentre pazienti senza sintomi da sforzo ma con risvegli notturni mostrano SAD nei 2/3 dei casi. Nel loro insieme, questi dati appaiono utili per individuare tra i pazienti asmatici quelli con SAD, soprattutto laddove non sia possibile disporre dell'oscillometria ad impulsi, come nella grande maggioranza dei casi in real life. Un risultato particolarmente interessante di questo studio è la correlazione assai scarsa tra FEF₂₅₋₇₅ e parametri oscillometrici di SAD, soprattutto nei soggetti con FEV1 e FEV1/FVC nella norma, il che segnala come la spirometria forzata possa "intercettare" la SAD solo nei casi più gravi di ostruzione.

Nel secondo studio, condotto in Germania (coorte ALLIANCE), gli Autori hanno esaminato 268 pazienti asmatici (step 2-5 GINA) e 69 controlli sani. Tutti i soggetti venivano sottoposti durante la prima visita a oscillometria ad impulsi (IOS), spirometria, pletismografia corporea e lung clearance index (LCI), misurato mediante Multiple Breath Washout (MBW). La prevalenza di SAD anche in questo lavoro veniva definita in base a parametri oscillometrici [frequency dependence of resistance, $FDR (R5Hz-20Hz) > 0.07 \text{ k Pa} \times \text{s} \times \text{L}^{-1}$]. La prevalenza complessiva di SAD è risultata del 63%. In particolare, la prevalenza di SAD variava dal 53% nei pazienti con asma mild-to-moderate al 75% nei pazienti con asma grave. Anche in questo studio la presenza di SAD rappresentava il principale fattore di rischio per scarso controllo della patologia. Attraverso un modello clinico basato su modelli di equazione strutturali (SEM), una recente tecnica di analisi statistica dei dati che consente di valutare l'effetto diretto o indiretto di fattori causali sull'evoluzione di uno scenario incidentale e di valutarne le relazioni, gli Autori hanno evidenziato come età, obesità, type-2 inflammation e fumo rappresentino fattori predittori indipendenti di SAD. La SAD inoltre rappresenta il maggior fattore di rischio per una ridotta attività fisica nei pazienti asmatici (attraverso gli effetti negativi sul controllo della malattia).

In conclusione, questi studi confermano che le piccole vie aeree -la cosiddetta "silent zone of the lung"- sono tutt'altro che silenziose, poiché una loro persistente



Società Italiana di
Allergologia, Asma ed
Immunologia Clinica

infiammazione/disfunzione sembra rappresentare uno dei principali fattori di rischio per uno scarso controllo dell'asma (situazione assai frequente in “real life”), per riacutizzazioni più frequenti/gravi e per necessità di dosaggi più elevati di terapia steroidea. Indubbiamente sempre più dati confermano l'ipotesi che la SAD rappresenti un “treatable trait”, da considerare con attenzione nell'ottica di una sempre più auspicabile medicina di precisione, che superi il concetto “one size fits all”.

Nel prossimo futuro sarà pertanto importante affiancare all'insostituibile spirometria metodiche che consentano una più precisa valutazione delle vie aeree periferiche; nel frattempo appare assai utile considerare a maggior rischio di SAD alcuni fenotipi clinici di pazienti di seguito elencati:

- ✓ asmatici con scarso controllo dei sintomi (ACT, ACQ, GINA) e/o con frequenti riacutizzazioni, nonostante terapia apparentemente correttamente assunta;
- ✓ asmatici con sintomi indotti da esercizio fisico;
- ✓ soggetti con risvegli notturni per asma;
- ✓ asmatici obesi;
- ✓ asmatici con età > 50 anni (e con lunga durata malattia);
- ✓ asmatici fumatori o ex-fumatori (>10 p/y)
- ✓ asmatici con type-2 inflammation;
- ✓ sesso femminile in late-onset asthma.