

## **A systematic review and meta-analysis on absolute eosinophil counts and the risk of asthma in preschool children with wheezing: An EAACI Task Force Report**

Adamiec A, Cieřlik M, Mączka K, et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024 Feb;35(2):e14078.

doi: 10.1111/pai.14078

Revisione a cura di Martina Bullita, Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica - Università degli Studi di Cagliari

I bambini con disturbi respiratori e wheezing in età prescolare rappresentano un'importante sfida sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico.

Circa il 30-50% dei bambini ha avuto almeno un episodio di respiro sibilante prima dei 6 anni, solitamente transitorio e di lieve entità, elicitato da infezioni virali delle vie aeree. In alcuni casi, tuttavia, si sviluppano episodi ricorrenti e tanto gravi che necessitano cure ospedaliere.

Il respiro sibilante può precedere lo sviluppo di asma, una patologia caratterizzata rimodellamento delle vie aeree, attivazione del sistema immunitario, iperreattività bronchiale, ed eccessiva produzione di muco, con conseguenti ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti.

Da qui nasce la necessità di individuare precocemente quei bambini che svilupperanno asma.

Gli eosinofili svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo dell'asma allergica e la loro conta periferica potrebbe rappresentare un importante marcatore di successiva evoluzione asmatica nei bambini che hanno avuto respiro sibilante in età prescolare.

Questa revisione e meta-analisi elaborata dal gruppo di lavoro dell'EAACI ha l'obiettivo di fornire evidenze sistematiche sull'associazione tra aumento degli eosinofili ematici e il rischio di sviluppare asma atopico ed infine individuarne dei valori soglia.

Nel Novembre 2020 il gruppo di lavoro ha svolto ricerche su database quali PubMed, EMBASE e Cochrane Library e ha raccolto 3394 studi nei quali venivano confrontati i valori di eosinofili periferici nei bambini di età inferiore ai 6 anni con l'eventuale insorgenza di asma. Gli abstract sono stati esaminati indipendentemente da quattro ricercatori, i quali hanno utilizzato i seguenti criteri di ammissibilità:

- Campione: bambini di età inferiore ai 6 anni con respiro sibilante.
- Fenomeno di interesse: respiro sibilante in età prescolare e asma in età successiva.
- Disegno: tutti i tipi di studi osservazionali.
- Valutazione: eosinofili ematici sia in valore assoluto che relativo.
- Tipo di ricerca: qualitativa, quantitativa e mista.

Gli articoli che si concentravano sulla risposta al trattamento sono stati esclusi.

Sette ricercatori hanno poi valutato indipendentemente i 28 articoli completi selezionati. Al termine di questa revisione 8 studi hanno soddisfatto interamente i criteri di inclusione per la meta-analisi.

I ricercatori hanno così calcolato per ciascuno studio il numero di pazienti con eosinofili sopra e sotto una determinata soglia e che quindi avrebbero o non avrebbero successivamente sviluppato asma, con il fine di presentare i dati come odds ratio (OR).

L'odds ratio rappresenta il rapporto di probabilità, ovvero il confronto tra le frequenze della malattia rispettivamente nei soggetti esposti e non esposti al fattore in esame. L'analisi di sensibilità è stata eseguita rimuovendo gli studi con l'OR più alto e più basso in un determinato gruppo.

Nel febbraio 2023, è stata condotta una ricerca aggiuntiva utilizzando la stessa strategia e gli stessi criteri di inclusione in modo da identificare gli articoli pubblicati durante il processo di revisione. Due studi sono risultati idonei e sono stati aggiunti agli otto originariamente individuati.

I ricercatori hanno valutato indipendentemente il bias attraverso sei subdomini: bias di partecipazione, bias di attrition (ossia la possibile distorsione data dalla perdita di pazienti alla valutazione dell'outcome clinico), misurazione dei fattori prognostici, misurazione dell'esito, confondimento dello studio, analisi statistica e presentazione.

La meta-analisi è stata condotta utilizzando il metodo di Mantel-Haenszel per effetti casuali, che utilizza le medie ponderate degli OR delle singole tabelle di contingenza fornendo una stima della forza dell'associazione tra esposizione ed effetto. Il test del chi-quadro è stato utilizzato per testare le differenze tra i sottogruppi. La statistica I<sup>2</sup> è stata utilizzata per stimare l'eterogeneità dei dati: i valori I<sup>2</sup> tra 0% e 40% rappresentano una bassa eterogeneità, quelli tra il 40% e il 60% un'eterogeneità moderata e quelli maggiori al 60% un'eterogeneità alta.

I dati di questi studi hanno dimostrato che alti livelli di eosinofili ematici in bambini con respiro sibilante in età prescolare si correlano allo sviluppo di asma con:

- OR 1,90 per gli studi che consideravano come soglia eosinofili < 300 cell/μL (I<sup>2</sup>=74%).
- OR 2,87 per quelli con valori soglia compresi tra 300–449 cell/μL (I<sup>2</sup>=68%).
- OR 3,38 per studi con valori soglia ≥ 450 cellule/μL (I<sup>2</sup>=51%).

Questa meta-analisi rafforza l'associazione tra l'elevata conta di eosinofili ematici e il rischio di asma.

Negli studi analizzati sono stati utilizzati sette differenti valori soglia per indicare un aumento degli eosinofili. Il valore soglia più frequentemente utilizzato è 300 eosinofili/μL, tuttavia, sono necessari ulteriori studi in quanto il suo utilizzo nella pratica clinica è giustificato non solo da studi sistematici o sperimentali ma anche dalle Linee Guida sulla malattia polmonare cronica ostruttiva nell'adulto.

Gli esperti ipotizzano inoltre che non vi sia un vero valore soglia ma che l'aumento degli eosinofili sia direttamente proporzionale al rischio di sviluppare asma.

Lo studio ha diversi limiti potenziali:

1. Rischio di bias relativamente elevato tra gli articoli esaminati.
2. Lo studio di revisione è soggetto a bias di pubblicazione.
3. Bassa potenza statistica data dal numero di articoli rilevanti.
4. Le età di reclutamento e di follow-up differiscono tra i vari articoli.
5. Il numero di eosinofili varia con l'età e questo causa un bias nell'analisi finale.
6. Nonostante l'OR sia maggiore nel gruppo ≥ 450 eosinofili/μL non è possibile definire chiaramente questo numero come valore soglia ottimale.

In conclusione, la conta degli eosinofili ematici rappresenta uno strumento economico e facilmente accessibile per valutare il rischio futuro di asma nei bambini con respiro sibilante in età prescolare e, come tale, può rappresentare un valido aiuto nel prendere decisioni terapeutiche.

È necessario uno studio di coorte multicentrico, ampio e prospettico per poter stabilire un valore soglia affidabile.