

Comorbidità nell'asma grave pediatrico

Severe asthma in children: comorbidities

Amelia Licari¹, Beatrice Andrenacci¹, Sara Bozzetto², Carlo Capristo³,
Valentina De Vittori⁴, Maria Elisa Di Cicco⁵, Dora Di Mauro⁶,
Maddalena Leone⁷, Maria Scavone⁸, Maria Angela Tosca⁹

¹ Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Cliniche, Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo;

² Pediatria di Libera Scelta, Padova; ³ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli;

⁴ Pediatra di Libera Scelta, Roma; ⁵ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Pisa; ⁶ Pediatra di Libera Scelta, Carpi, AUSL Modena; ⁷ Dipartimento di Pediatria, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ⁸ Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale San Carlo, Potenza;

⁹ UOSD Centro Allergologico, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova

RIASSUNTO

È ormai noto che molti dei soggetti affetti da asma grave presentino spesso ulteriori patologie concomitanti, respiratorie e non, le cosiddette comorbidità asmatiche, che possono ampiamente impattare sul controllo dei sintomi e sulla qualità di vita, comportando anche una maggior perdita di funzionalità polmonare a lungo termine.

Negli anni, crescenti evidenze scientifiche hanno evidenziato l'esistenza non solo di una chiara correlazione epidemiologica tra l'asma e le sue comorbidità, ma anche di possibili meccanismi patogenetici comuni, responsabili di una mutua influenza bi-direzionale tra le patologie, con talora la possibilità di descrivere fenotipi asmatici ben distinti. In tale ottica, l'adeguata gestione delle comorbidità asmatiche potrebbe essere cruciale per proporre terapie personalizzate o aggiuntive di chiara efficacia nel paziente con asma grave.

PAROLE CHIAVE: asma grave, comorbidità, medicina di precisione, pediatria

SUMMARY

Asthma comorbidities frequently cause adverse outcomes, such as poor asthma control, frequent asthma attacks, reduced quality of life, and higher healthcare costs. Comorbidities are well-known treatable traits whose proper management can help achieve optimal asthma control. Although multimorbidity is frequent among asthmatics, comorbidities are still a potential cause of misdiagnosis and under or overtreatments, and little is known about their impact on severe pediatric asthma.

Over the years, growing scientific evidence has pointed to the existence of a clear epidemiological correlation between asthma and its comorbidities and of possible common pathogenetic mechanisms responsible for a mutual bi-directional influence between the diseases, with sometimes the possibility of describing distinct asthma phenotypes. In this light, the appropriate management of asthma comorbidities could be crucial to propose personalized or adjunctive therapies of apparent efficacy in patients with severe asthma.

KEY WORDS: severe asthma, comorbidities, precision medicine, pediatrics

Questionario ECM FAD disponibile
dal 20 febbraio 2023 su:
www.siaip.it

CORRISPONDENZA

Amelia Licari

amelia.licari@unipv.it

Conflicto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Licari A, Andrenacci B, Bozzetto S, et al. Comorbidità nell'asma grave pediatrico. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;37(04):26-39. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-20>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



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 bronchiale è una patologia infiammatoria cronica la cui prevalenza è in costante aumento. Attualmente, si stima che circa il 10-20% dei bambini di tutto il mondo sia affetto da asma. Di questi, circa il 2,5% soffre di asma grave, definito come asma non controllato nonostante l'aderenza a terapie anti-asmatiche massimali. A tutt'oggi, questa modesta quota di bambini affetti da asma grave comporta ingenti costi sanitari, in termini di utilizzo di risorse mediche, consumo di farmaci, assenteismo scolastico e perdita di giorni lavorativi da parte dei genitori. È ormai conoscenza acquisita che molti dei soggetti affetti da asma grave presentino spesso ulteriori patologie concomitanti, respiratorie e non, le cosiddette comorbidità asmatiche, che possono ampiamente impattare sul controllo dei sintomi e sulla qualità di vita dei soggetti affetti, comportando inoltre una maggior perdita di funzionalità polmonare a lungo termine. Negli ultimi anni, la maggior comprensione della complessa patogenesi dell'asma ha indirizzato l'attenzione scientifica mondiale verso la necessità di terapie sempre più personalizzate e mirate.

Pertanto, lo scopo di questo corso FAD è quello di fornire una sintesi delle più recenti evidenze riguardanti la prevalenza, il ruolo patogenetico e la gestione terapeutica delle comorbidità dell'asma grave in generale e dell'asma grave pediatrico in particolare.

Asma bronchiale grave: definizione ed epidemiologia

L'asma bronchiale è una patologia infiammatoria cronica delle basse vie aeree, caratterizzata da sintomi variabili nel tempo (quali dispnea, *wheezing*, tosse secca, dolore toracico) e da iperreattività bronchiale determinante un'ostruzione tipicamente reversibile al flusso espiratorio. L'asma è una patologia eterogenea ed estremamente frequente in Pediatria, con una prevalenza di circa il 10% nella popolazione pediatrica italiana^{1,2}. In Italia circa il 2% dei bambini e adolescenti asmatici soffre di asma grave^{1,2}, una rara ma impegnativa condizione che tutt'oggi rappresenta un'importante causa di costi sanitari, assenze scolastiche, ricoveri, accessi in Pronto Soccorso (PS) e ridotta qualità di vita. Negli anni una maggior comprensione dell'eterogenea patogenesi dell'asma ha portato alla distinzione, nell'ambito dell'asma grave, tra il cosiddetto asma difficile da trattare, in cui un buon controllo dei sintomi può essere raggiunto attraverso la corretta identificazione e gestione di alcune caratteristiche trattabili, e il vero asma grave resistente alle terapie, in cui nonostante l'adeguata aderenza alle

BOX 1. Le parole dell'asma grave: definizioni secondo la Task Force sull'asma grave dell'European Respiratory Society and American Thoracic Society (ERS/ ATS)³ e i documenti Global Initiative for Asthma (GINA) 2022¹.

Asma difficile da trattare: asma grave il cui scarso controllo clinico dipende dalla presenza di caratteristiche trattabili, la cui corretta gestione porta al controllo dell'asma e a uno step-down terapeutico^{1,3}.

Asma difficile refrattario: asma grave dovuto in parte alla presenza di caratteristiche trattabili, che benché identificate risultano non risolvibili³.

Asma grave resistente alle terapie: asma grave che permane non controllato nonostante l'adeguata aderenza a terapie convenzionali massimali (dosi alte di steroidi inalatori + beta2-agonisti a lunga durata d'azione o mantenimento con steroidi sistemici¹) e la gestione delle cosiddette caratteristiche trattabili, o in cui si verifica una perdita di controllo non appena si tenta uno step-down delle terapie massimali^{1,3}.

Caratteristiche trattabili: fattori clinicamente rilevanti, identificabili e modificabili che influenzano il controllo dell'asma, quali la correttezza di diagnosi e prescrizione, l'aderenza alle terapie prescritte con buona tecnica inalatoria, l'esposizione ambientale ad allergeni, fumo o inquinanti, il contesto familiare e psico-socio-economico, e le comorbidità asmatiche¹.

Asma non controllato: asma caratterizzato da sintomi persistenti (frequenti sintomi diurni, frequente uso di farmaci reliever, limitazioni alle attività quotidiane a causa dell'asma, risvegli notturni a causa dell'asma) e/o da attacchi d'asma frequenti (≥ 2 attacchi d'asma richiedenti l'impiego di steroidi sistemici) o gravi (≥ 1 attacco d'asma l'anno con necessità di ricovero ospedaliero¹).

terapie anti-asmatiche massimali e la risoluzione delle cosiddette caratteristiche trattabili persiste uno scarso controllo clinico^{1,3,4} (Box 1).

Le comorbidità dell'asma grave: stato dell'arte

Tra le più comuni e significative caratteristiche trattabili in grado di influenzare la gravità e il controllo dell'asma annoveriamo proprio le comorbidità, definite come "una o più patologie o disturbi concomitanti con una patologia o disturbo primario"⁵.

La presenza di comorbidità è un evento particolarmente frequente nei soggetti asmatici di tutte le età e, in particolare, nei casi di asma difficile da trattare, spesso caratterizzati dalla compresenza di comorbidità multiple⁶. In ambito italiano, un recente studio trasversale monocentrico ha documentato la presenza di almeno una comorbidità nell'87% dell'intero campione, costituito da 508 soggetti asmatici di età compresa tra i 5

Tabella I. Classificazione delle principali comorbidità asmatiche. *Classification of the main asthmatic comorbidities.*

Respiratorie	Non respiratorie
Rinite allergica	Dermatite atopica
CRSsNP, CRSwNP	Allergie alimentari
Respiro disfunzionale	MRGE
Ostruzione laringea inducibile	Esofagite eosinofila
OSAS	Obesità
Bronchiectasie	Ansia e depressione
SAFS ABPA	

CRSsNP: rinosinusite cronica senza poliposi nasale; CRSwNP: rinosinusite cronica con poliposi nasale; OSAS: sindrome delle apnee ostruttive del sonno; SAFS: asma grave con sensibilizzazione fungina; ABPA: aspergilloso broncopolmonare allergica; MRGE: malattia da reflusso gastroesofageo.

e i 17 anni ⁷. Tali comorbidità, benché ancora troppo spesso sotto-diagnosticate, sono in grado di peggiorare il controllo clinico e la qualità di vita dei soggetti asmatici, predisponendo a un maggior rischio di attacchi asmatici acuti, ricoveri ospedalieri e accessi in PS ^{6,8-10}. Inoltre, la presenza di sintomi mimanti l'asma può portare a mis-diagnosi e a un eccessivo, inadeguato utilizzo di terapie steroidee inalatorie o sistemiche, con maggior rischio di sviluppare effetti collaterali quali ritardo di crescita, soppressione dell'asse ipofisi-surrene, incremento dell'appetito e del peso corporeo, disturbi del sonno e dell'umore, osteoporosi ¹.

Negli anni crescenti evidenze scientifiche hanno evidenziato l'esistenza non solo di una chiara correlazione epidemiologica tra l'asma e le sue comorbidità, ma anche di possibili meccanismi patogenetici comuni, responsabili di una mutua influenza bi-direzionale tra le patologie, talora con la possibilità di descrivere fenotipi asmatici ben distinti ^{5,8-10}. In tale ottica l'adeguata gestione delle comorbidità asmatiche potrebbe essere cruciale per proporre terapie personalizzate o aggiuntive di chiara efficacia, specialmente nell'ambito dell'asma difficile da trattare. Pertanto, discuteremo nei successivi paragrafi le più recenti evidenze sul ruolo delle differenti comorbidità asmatiche, classicamente suddivise in forme respiratorie e forme non respiratorie (Tab. I), spesso coesistenti tra loro ⁷⁻⁹. Non essendo di pertinenza pediatrica, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stata deliberatamente esclusa dalla presente trattazione.

Comorbidità respiratorie

Rinite allergica

La rinite allergica è una condizione flogistica acuta della mucosa nasale dovuta a una risposta IgE-mediata a specifici pneumo-allergeni, con conseguente sviluppo di ostruzione nasale o rinorrea, prurito nasale, scolo nasale in faringe e starnuti frequenti. Ulteriori sintomi frequentemente descritti includono la congiuntivite allergica, la respirazione orale o la frequente necessità di schiarirsi la gola. La rinite allergica è tra le comorbidità asmatiche in assoluto più frequenti: in particolare, nell'ambito dello studio multicentrico italiano ControlL'asma, promosso dalla Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), questa comorbidità è stata identificata nel 90% dei soggetti arruolati (465 pazienti pediatrici con un'età media di 11,2 anni) ¹¹. Il medesimo studio ha dimostrato come spesso la rinite allergica nei soggetti asmatici sia perlopiù resistente alle terapie standard ¹¹. La relazione tra asma e rinite è ben più che epidemiologica: infatti, le affezioni delle alte e delle basse vie aeree possono mutualmente influenzarsi non solo in virtù della loro contiguità anatomica, ma anche per processi infiammatori affini, come la disfunzione dei linfociti T regolatori (Treg) o la maggior espressione delle cellule innate linfoidi di tipo 2 (ILC2) ^{8,12}, cruciali promotori della risposta allergica a seguito del rilascio di specifiche "allarmine" da parte di cellule epiteliali danneggiate. Tale concetto, da molti anni noto in letteratura con il termine "united airway disease" ¹², include anche ulteriori meccanismi di mutua inter-relazione tra alte e basse vie aeree, come il broncospasmo da riflesso vagale naso-bronchiale o l'esposizione delle basse vie aeree ad aria più fredda e secca contenente maggiori quantità di allergeni, come conseguenza della perdita della funzione filtrante nasale ⁸. La rinite allergica peggiora il controllo dei sintomi d'asma, la qualità di vita dei soggetti asmatici e la loro funzionalità respiratoria; inoltre, in Pediatria è stato dimostrato come forme moderato-gravi di rinite allergica (definite tali sulla base della presenza di sintomatologia notturna o di significative limitazioni nelle attività quotidiane ¹³) predispongano allo sviluppo di asma grave ⁵. A tal fine, questionari composti come la versione pediatrica del *Control Allergic Rhinitis and Asthma Test* (CARATkids) sono particolarmente utili nel valutare contemporaneamente asma, rinite allergica e la loro inter-relazione ¹⁴. La diagnosi di rinite allergica richiede la presenza di sintomi clinici suggestivi e l'esecuzione di test allergologici per identificare sensibilizzazioni verso pneumo-allergeni (prick test, dosaggio IgE specifiche e totali). La prima linea terapeutica è rappresentata dall'evitamento dei pneumo-allergeni incriminati

in tutti gli ambienti di permanenza del bambino (scuola, casa, palestra...), dall'utilizzo di antistaminici anti-H1 topici o sistemici e, nelle forme persistenti o moderato-gravi, dall'uso di corticosteroidi intranasali, limitando l'uso di steroidi orali ai casi più refrattari¹⁵. Gli anti-leucotrienici orali possono essere proposti come terapia aggiuntiva in caso di sintomi persistenti e concomitante asma¹⁵, ma la terapia più promettente per trattare contemporaneamente entrambe le patologie è rappresentata dai farmaci biologici, in particolare gli anticorpi monoclonali anti-IgE e anti-interleuchina (IL)4 e IL13¹⁶. Farmaci biologici contro mediatori della risposta allergica ILC2-mediata, come gli anti-linfopoietina timica stromale (TSLP), gli anti-IL25 e gli anti-IL33, sono attualmente in studio¹⁷. Allo stato attuale, l'unica terapia eziologica per trattare contemporaneamente asma e rinite allergica è rappresentata dall'immunoterapia specifica (ITS), somministrata per via sottocutanea (SCIT) o sublinguale (SLIT). Tale approccio è in grado di garantire, attraverso l'induzione di specifici linfociti Treg, la riduzione di cellule effettrici (quali mast-cellule, eosinofili o ILC2) in organi bersaglio e la modulazione della produzione di IgE specifiche, IgA e IgG4, fornendo una duratura immunotolleranza nei confronti di determinati pneumo-allergeni¹⁸ e potendo addirittura prevenire, secondo alcuni autori, lo sviluppo di asma in soggetti atopici affetti da rinite allergica. Tuttavia, l'ITS è ancora controindicata in caso di concomitante asma non controllato¹, un limite che potrà forse essere ovviato in futuro pre- o co-somministrando farmaci biologici¹⁷ o ricorrendo a vie di somministrazione alternative che aumentino il profilo di sicurezza, quali l'uso di patch epidermici (immunoterapia epicutanea) o la somministrazione eco-guidata all'interno di linfonodi (immunoterapia intralinfatica)¹⁸.

Rinosinusite cronica

La rinosinusite cronica (CRS) è una condizione infiammatoria delle mucose di naso e seni paranasali, caratterizzata dalla persistenza, per un minimo di 12 settimane, di due o più tra i seguenti sintomi, di cui almeno uno dovrebbe essere ostruzione nasale/congestione o scolo nasale (sia anteriore che posteriore): dolenzia o sensazione di pressione al volto e ipo- o anosmia¹⁹. È possibile distinguere forme senza poliposi nasale (CRS-sNP) e forme con poliposi nasale (CRSwNP), la cui patogenesi può essere in entrambi i casi allergica o non allergica¹⁹. In particolare, mentre la CRSsNP si associa più frequentemente a una flogosi neutrofilica mediata dall'IL17, nel caso della CRSwNP la patogenesi è più spesso eosinofilica, con alti livelli sierici di IL5 e IgE specifiche anti-enterotossina di *S. aureus*, suggestive del ruolo del microbioma locale nell'indurre nel tempo

una risposta IgE-mediata²⁰. Negli anni è stato suggerito anche un coinvolgimento diretto delle cellule ematopoietiche midollari CD34+, precocemente commissionate verso una risposta flogistica di tipo 2, con secondaria migrazione delle cellule pienamente differenziate a livello sia dei seni paranasali che dei bronchi²¹. La rinosinusite cronica affligge fino al 20-45% dei soggetti pediatrici (specialmente adolescenti)²², e in caso di concomitante asma ne peggiora il controllo clinico, aumentandone la gravità e peggiorando la qualità di vita dei soggetti affetti. Ciò è particolarmente vero per la CRSwNP, più frequentemente associata ad asma grave. In una mutua inter-relazione, l'asma bronchiale può a sua volta peggiorare gli outcome della CRS, come dimostrato dal riscontro di maggiori livelli di TNFalfa, *epithelial growth factor* (EGF), *fibroblast growing factor 2* (FGF2) e *platelet derived growth factor subunit A* (PDGFA) a livello dei seni paranasali e del tessuto adenoideo²¹. La diagnosi di CRS si basa su reperti clinici e strumentali (endoscopia nasale, TC del massiccio facciale); nel caso di concomitante asma può essere utile ricorrere a questionari di screening quali il *SinoNasal Outcome Test-22* (SNOT-22) o l'*European Position Paper on Rhinitis and Nasal Polyposis Questionnaire* (EP30S)⁵. Lavaggi nasali e spray steroidei intranasali rappresentano la prima linea terapeutica, seguita da bonifica chirurgica endoscopica dei polipi eventualmente associata a brevi cicli di terapia steroidea orale immediatamente prima o dopo la resezione²³. L'uso di antibiotici è da riservare ai soli casi con colture endoscopiche positive, mentre ancora controverso è l'utilizzo cronico di macrolidi a scopo immunomodulante²⁰. Poiché la chirurgia determina spesso risultati poco incoraggianti sul lungo termine, con numerose recidive e frequente necessità di revisione chirurgica, l'attenzione scientifica è attualmente focalizzata sul dirimere i differenti endotipi di CRS e soprattutto di CRS con concomitante asma, al fine di proporre terapie biologiche mirate da somministrare prima della bonifica chirurgica o a potenziamento della stessa. A tal proposito, alcuni autori hanno descritto e proposto tre fenotipi di CRSwNP con concomitante asma, la cui utilità clinica è però ancora da dimostrare: una forma di CRSwNP infantile, meno grave, caratterizzata da flogosi eosinofilica; una forma a esordio in età adulta, con minor atopia e prevalente flogosi non eosinofilica; e una forma più grave in adulti fumatori, caratterizzata da flogosi eosinofilica non allergica refrattaria alla terapia steroidea²⁴. Le terapie biologiche proposte includono gli anti-IL4 e IL4Ra, gli anti-IgE e, ancora oggetto di studio, gli anti-IL5 e anti-IL5Ra. I risultati sembrano promettenti soprattutto nelle forme di CRSwNP refrattarie con concomitante asma, permettendo

la riduzione dimensionale dei polipi e, in ultima analisi, un minor ricorso a chirurgia e terapie steroidee orali ²³.

Respiro disfunzionale e ostruzione laringea inducibile

Il termine “respiro disfunzionale” include al suo interno un gruppo di disturbi caratterizzati da alterazioni croniche o intermittenti del pattern del respiro, secondarie all'attività anomala dei muscoli respiratori. Si stima che fino a ¼ degli adolescenti possa soffrirne, nonostante la condizione sia ampiamente sottodiagnosticata ²⁵. I sintomi più comuni includono astenia e malessere, dispnea a riposo (solitamente a esordio improvviso e sproporzionata rispetto ai reperti obiettivi), sensazione di costrizione toracica e frequenti sbadigli e sospiri, ed è frequente l'associazione con obesità, ansia, depressione e asma. Infatti, i soggetti con respiro disfunzionale hanno una maggiore sensibilità ai cambiamenti di calibro e resistenza delle vie aeree: ne deriva una risposta iperventilatoria che può indurre broncostrizione conseguentemente all'ipocapnia e allo stress emotivo associati ^{25,26}. Gli asmatici affetti da respiro disfunzionale presentano una peggiore qualità di vita e forti limitazioni nelle loro attività quotidiane ²⁵. Inoltre, il respiro disfunzionale può essere confuso con l'asma stesso, portando alla prescrizione di terapie non necessarie ²⁷. Idealmente, la diagnosi di respiro disfunzionale dovrebbe fondarsi, oltre che sull'anamnesi e sulla negatività delle prove di funzionalità respiratoria, anche sull'utilizzo di questionari di percezione dei sintomi, sia soggettivi (*Nijmegen Questionnaire*) che oggettivi (*Breathing Pattern Assessment Tool*) ²⁶. Auspicabili per il futuro l'utilizzo di strumenti non invasivi per valutare l'asincronia toraco-addominale quali la pletismografia optoelettronica ²⁵, promettenti per dirimere più accuratamente la diagnosi differenziale tra asma e respiro disfunzionale. Il trattamento del respiro disfunzionale è sostanzialmente non farmacologico e si fonda sull'applicazione di tecniche di respiro e rilassamento (metodo Lotorp, Buteyko e Papworth ^{1,5}) che in aggiunta alle terapie antiasmatiche convenzionali possono migliorare il controllo dei sintomi e la qualità di vita, senza tuttavia ridurre il rischio di attacchi asmatici acuti o migliorare la funzionalità respiratoria ¹.

Alcuni autori includono nell'ambito del respiro disfunzionale anche le forme di ostruzione laringea inducibile, ovvero tutte quelle condizioni di anomala adduzione inspiratoria laringea (glottica o sovraglottica) secondarie all'esposizione a freddo, profumi, allergeni, virus, reflusso o, più spesso, all'esercizio fisico ²⁸. L'ostruzione laringea inducibile è una comorbilità asmatica molto frequente ma spesso sottodiagnosticata quando non addirittura interamente scambiata per asma, cosa che

può comportare l'utilizzo di terapie non necessarie ²⁸. L'ostruzione laringea impatta fortemente sulla qualità di vita e le attività dei soggetti asmatici (specialmente per quanto riguarda l'esercizio fisico) e si associa frequentemente al reflusso gastroesofageo e a stati di ansia e depressione ²⁸. La presenza di stridor e tosse abbaiante e dispnea (tipicamente inspiratoria) durante l'esercizio fisico sono molto suggestive di ostruzione laringea inducibile ²⁹. Di contro, il cosiddetto “sibilo glottico”, talora trasmesso ai campi polmonari inferiori, non deve fuorviare il clinico nel formulare la diagnosi più corretta. Le prove di funzionalità respiratoria possono supportare la diagnosi differenziale rivelando, in fase acuta, un'ostruzione inspiratoria extra-toracica ⁵, ma il gold standard è sicuramente rappresentato dalla laringoscopia dinamica che permette di osservare direttamente lo spasmo laringeo durante l'esercizio fisico o in risposta all'esposizione controllata a stimoli mirati, siano essi fisici o chimici ²⁹. Tuttavia, tale metodica è piuttosto invasiva e molto poco standardizzata, per cui la TC toraco-polmonare dinamica potrebbe rappresentare un'alternativa diagnostica ⁵, specialmente in ambito pediatrico. La terapia si fonda anche in questo caso sull'uso di tecniche di respirazione, eventualmente associate a cicli di psicoterapia quando necessario. Il ricorso a iniezioni botuliniche delle corde vocali, sovraglottoplastica, CPAP o perfino intubazione endotracheale, è da riservarsi a casi selezionati di gravità crescente ³⁰.

Sindrome delle apnee ostruttive del sonno

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è una condizione di ostruzione ricorrente delle alte vie aeree durante il riposo notturno, con conseguente ipopnee/apnee notturne, frammentazione del sonno, sonnolenza diurna e, nel lungo termine, problematiche metaboliche, neuro-cognitive e cardiovascolari ³¹. È un problema che affligge poco più del 5% dei soggetti pediatrici e fino al 30% dei bambini e degli adolescenti affetti da asma, anche se la sua prevalenza nell'ambito dell'asma grave è ritenuta ancora maggiore ³¹. L'ipotesi patogenetica più accreditata è che la continua alternanza di iper- e ipossia tipica dell'OSAS incrementi lo stress ossidativo a carico delle vie aeree e l'iperreattività bronchiale vago-mediata ⁵, predisponendo così allo sviluppo di asma e peggiorando, nei soggetti asmatici, la qualità di vita e il controllo dei sintomi, specialmente notturni ³¹. Di contro, i sintomi notturni di asma possono aggravare significativamente l'OSAS e l'uso continuativo di steroidi inalatori può alterare la resistenza faringea alla collapsabilità ^{31,32}. L'associazione tra OSAS, rinite e malattia da reflusso gastroesofageo è frequente e deve essere sempre debitamente indagata ¹.

Alla valutazione anamnestica è fondamentale valorizzare elementi clinici peculiari dell'età pediatrica, quali i deficit attentivi, le problematiche comportamentali, la respirazione orale, la diaforesi notturna, l'enuresi o la dispnea notturna, di gran lunga prevalenti nel bambino rispetto alla sonnolenza diurna o al russamento notturno³¹. Alcuni questionari come il *Berlin Questionnaire* o il *Pediatric Sleep Questionnaire* possono essere estremamente utili per identificare i bambini affetti contemporaneamente da OSAS e asma bronchiale^{31,33}; tuttavia, la polisonnografia in ambiente clinico rappresenta ancora il gold standard per la diagnosi e dovrebbe essere proposta a tutti i soggetti asmatici con scarso controllo notturno dei sintomi. I cardini terapeutici sono rappresentati dall'adenotonsillectomia (nelle forme moderato-gravi), il calo ponderale, l'uso di espansori mandibolari e soprattutto dalla CPAP, il cui utilizzo determina anche un netto miglioramento della funzionalità respiratoria e della qualità di vita dei soggetti asmatici, riducendone ampiamente lo stress ossidativo³². È invece ancora discusso l'uso di antileucotrienici come terapia aggiuntiva nel caso di OSAS e concomitante asma bronchiale⁵.

Bronchiectasie

Le bronchiectasie sono dilatazioni anomale e permanenti della parete bronchiale, su base idiopatica o secondarie a diverse patologie tra cui anche l'asma. La prevalenza delle bronchiectasie (perlopiù distali) nei soggetti asmatici è molto variabile nei differenti studi, a seconda delle caratteristiche della popolazione studiata e forse anche di alcune differenze etnico-geografiche³⁴. Un recente studio retrospettivo monocentrico limitato a soggetti pediatrici con asma grave (30 bambini di 5-16 anni, mediana 12 anni) ha documentato bronchiectasie in 1/3 dei soggetti arruolati³⁵. A ogni modo, al di fuori di studi clinici la diagnosi di bronchiectasie nei soggetti asmatici è ancora sottostimata e spesso tardiva³⁴. Asma e bronchiectasie determinano entrambi un circolo vizioso di flogosi cronica, stress ossidativo e rimodellamento delle vie aeree, dove l'iperproduzione di muco e i difetti di clearance muco-ciliare agiscono sostenendo e perpetrando nel tempo la patogenesi³⁴. I soggetti affetti mostrano dispnea, sibili espiratori e tosse produttiva con espettorato purulento, e frequente è l'associazione con CRS, reflusso o aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA). La presenza di bronchiectasie peggiora la flogosi bronchiale nei soggetti asmatici e incrementa il rischio di riacutizzazioni, portando nel contempo a un più rapido declino della funzionalità respiratoria³⁵; non è tuttavia ancora chiaro se la loro presenza possa beneficiare di trattamenti mirati. Tentativi di endotipizzare anche tale comorbidità hanno permesso di dimostrare

Tabella II. Principali segni radiologici diretti e indiretti per la diagnosi radiologica di bronchiectasie. *Main direct and indirect radiological signs for the radiological diagnosis of bronchiectasis.*

Segni radiologici diretti	Segni radiologici indiretti
Aumento del diametro bronchiale maggiore	Ispessimento della parete peribronchiale
Bronchi periferici visibili fino a 1 cm dalla pleura parietale	Tappi di muco
Mancata riduzione del lume bronchiale	Segno dell'albero in fiore
	Pattern a mosaico
	Noduli centrolobulari
	Atelettasie

due tipologie di bronchiectasie: le forme caratterizzate da flogosi neutrofilica ed elevati livelli di IL8, a esordio precoce e spesso steroide-resistenti; e forme più rare eosinofile a esordio più tardivo, caratterizzate da elevati livelli di IL13 e di frazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO), maggior tendenza alla broncoreversibilità e un più alto tasso di attacchi asmatici acuti, con tuttavia buona risposta alla terapia steroidea³⁴. Il gold standard per la diagnosi di bronchiectasie è la TC polmonare ad alta risoluzione (HRTC), che attualmente viene però riservata a casi selezionati di asma grave con presentazione atipica, come da indicazione dell'*European Respiratory Society e American Thoracic Society (ERS/ATS)*³⁶. I principali reperti radiologici diretti e indiretti suggestivi di bronchiectasia sono riportati in Tabella II. La spirometria non è dirimente, potendo, nel caso di bronchiectasie a flogosi prevalentemente eosinofila, mostrare un deficit ventilatorio ostruttivo reversibile tanto quanto nei casi di asma. Mandatoria è l'esecuzione di esami colturali su espettorato, spesso positivi per germi quali *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*³⁴. Recentemente è stato proposto l'utilizzo di score compositi quali il NOPES score (FeNO, *Pneumonia, Exacerbation, Severity*)³⁷ nel tentativo di identificare precocemente le forme di asma associate a bronchiectasie. Ridurre la flogosi bronchiale, prevenire o trattare eventuali sovra-infezioni e migliorare la clearance muco-ciliare sono gli obiettivi cardine della terapia delle bronchiectasie, per le quali non è raccomandato l'uso di corticosteroidi inalatori a meno di concomitante asma³⁴. Abbinare alla terapia di fondo antiastmatica cicli di fisioterapia respiratoria e l'uso di macrolidi in acuto e in cronico sembra ridurre il numero di riacutizzazioni asmatiche e rallentare il deterioramento della funzionalità polmonare nel tem-

po, ma le poche evidenze disponibili sono limitate agli adulti affetti da asma “T2-low”, per cui la raccomandazione GINA è di proporli solo dopo attenta valutazione del rapporto costo/beneficio¹. Promettente, in futuro, l’uso di anti-IL5 nel caso di concomitanti bronchiectasie e asma grave³⁴.

Manifestazioni respiratorie da funghi: asma grave con sensibilizzazione fungina e aspergilloso broncopolmonare allergica

Benché ampiamente nota e descritta, la relazione tra asma bronchiale e manifestazioni allergiche e respiratorie da funghi è un capitolo estremamente complesso nell’ambito della pneumologia pediatrica, in parte per l’errata abitudine di mutuare evidenze dall’età adulta a quella infantile ignorando le peculiarità di quest’ultima. Le manifestazioni respiratorie da funghi sono certamente rilevanti anche in età pediatrica, come provato da un recente studio trasversale che ha dimostrato un’asma grave³⁸. In tempi estremamente recenti, un’ottima review³⁹ si è prefissata l’obiettivo di uniformare nomenclatura ed evidenze pediatriche sul tema, includendo nel termine “asma fungino” tre forme principali: l’asma grave con sensibilizzazione fungina, la bronchite fungina cronica e forme miste.

La prima forma si configura come una flogosi allergica steroide-resistente, secondaria all’ipersensibilità a uno o più funghi e caratterizzata da elevati livelli di IL-33; mentre la seconda dipende dalla colonizzazione fungina delle vie aeree, con rilascio nel tempo di proteasi fungine capaci di indurre danno tissutale³⁸. L’ABPA, non trattata in tale review in quanto considerata perlopiù appannaggio dell’adulto o di pazienti pediatrici affetti

da fibrosi cistica, è descritta, in un’altra recente review sul tema, come lo step finale di una peculiare marcia atopica fungina, preceduta dalla rinosinusite allergica fungina e dall’asma grave con sensibilità fungina⁴⁰. La patogenesi dell’ABPA dipende dall’esposizione di profili molecolari associati al patogeno fungino (PAMPS) che attivando i *toll-like receptor* (TLR) dell’epitelio bronchiale inducono una risposta flogistica di tipo 2, promuovendo il rimodellamento e l’iperreattività bronchiali⁴⁰. I soggetti affetti da ABPA presentano tosse produttiva e sibili espiratori ricorrenti, unitamente a febbre, calo ponderale ed emottisi. L’espettorazione di tappi di muco nerastri è patognomonica⁴⁰. L’associazione con bronchiectasie (tipicamente centrali) e con asma non controllato è frequente, spesso con accelerato deterioramento della funzionalità respiratoria, più frequenti riacutizzazioni e ridotta qualità di vita⁵. Nel sospetto di “asma fungino” è indicata l’esecuzione di prick test e il dosaggio di IgE totali e specifiche per identificare la sensibilizzazione a funghi. Per la diagnosi di ABPA sussistono specifici criteri diagnostici clinico-radiologici: in Tabella III riportiamo i più recenti, i criteri modificati dell’*International Society for Human and Animal Mycology* (ISHAM)⁴¹. Nelle forme di “asma fungino” l’evitamento dell’allergene è quantomai difficoltoso, essendo i funghi estremamente ubiquitari e persistenti nell’ambiente. L’uso di deumidificatori può essere utile per ridurre la concentrazione di spore fungine¹. La steroidoterapia orale con graduale decalage per almeno 4 mesi è il cardine della terapia delle forme di ABPA; l’itraconazolo può essere co-somministrato come agente “steroid sparing”, ricordando però che l’uso degli azoli fungini in età pediatrica è piuttosto controverso⁵. In caso di flogosi neutrofila può

Tabella III. Criteri modificati di ISHAM per la diagnosi di aspergilloso broncopolmonare allergica (adattato da Asano et al., 2021⁴¹). La diagnosi richiede entrambi i criteri obbligatori più almeno due criteri aggiuntivi. *Modified ISHAM criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (adapted from Asano et al., 2021⁴¹). Diagnosis requires both mandatory criteria plus at least two additional criteria.*

Condizioni predisponenti	Criteri obbligatori	Criteri aggiuntivi
Asma, fibrosi cistica	Reazioni di ipersensibilità immediata cutanea oppure Elevate IgE specifiche anti-funghi filamentosi	Precipitine o IgG anti-funghi filamentosi
	IgE totali ≥ 1000 IU/mL [‡]	Opacità polmonari o altri reperti radiologici compatibili con ABPA [¶]
		Eosinofilisierici ≥ 500 /mm ³

ISHAM: *International Society for Human and Animal Mycology*; ABPA: aspergilloso broncopolmonare allergica.

[‡] Un valore di IgE totali < 1000 IU/mL può essere considerato accettabile se il paziente soddisfa tutti gli altri criteri.

[¶] I reperti radiologici includono addensamenti, noduli, opacità “a rotaia” o “a dita di guanto”, bronchiectasie, fibrosi pleuro-polmonare.

essere proposto l'uso di macrolidi in cronico³⁹, mentre in presenza di aspergillomi dev'essere considerata la terapia chirurgica. L'uso di farmaci biologici anti-IgE si sta rivelando molto promettente sia nei casi di asma grave con sensibilizzazione fungina che nelle forme di ABPA franca¹, mentre ancora oggetto di studio è l'uso di anti-IL33, anti-endotelina 1 o anti-recettore alfa dell'IL17 (IL17Ra)⁴⁰. Infine, non va dimenticato il ruolo della fisioterapia respiratoria come terapia aggiuntiva, particolarmente utile nei pazienti con manifestazioni respiratorie da funghi¹.

Comorbidità non respiratorie

Malattia da reflusso gastroesofageo

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) definisce l'insieme dei sintomi (quali pirosi, dispepsia, dolore toracico retrosternale, epigastralgia e tosse secca) dovuti al patologico transito di materiale gastrico dallo stomaco lungo l'esofago fino alla laringe. La prevalenza del reflusso sintomatico nella popolazione asmatica è pari a circa il 5% nella popolazione infantile e fino al 15% tra gli adolescenti⁴², anche se alterazioni subcliniche alla pHmetria esofagea possono interessare più della metà dei soggetti asmatici di tutte le età⁵. Tale frequenza può essere giustificata dall'utilizzo di relievatori inalatori o di steroidi orali, entrambi in grado di indurre un rilassamento dello sfintere esofageo inferiore, o dall'aumentata bronco-reattività a causa di micro-aspirazioni di materiale gastrico⁸.

Nonostante la sua pervasività, il ruolo della MRGE nei soggetti con asma è stato parzialmente ridimensionato negli anni: infatti, se è pur vero che la presenza di reflusso sintomatico si associa talora a forme di asma scarsamente controllate con più frequenti riacutizzazioni, esso non sembra correlare con la gravità dell'asma e l'uso di farmaci anti-reflusso, quali gli inibitori di pompa protonica (PPI), non sembra migliorare gli outcome dell'asma, eccezion fatta per la sintomatologia asmatica notturna^{8,9,43} e, in minimo grado, per la funzionalità respiratoria⁴⁴. Inoltre, le evidenze pediatriche sono estremamente esigue a causa di un meno frequente ricorso alla pHmetria e della ridotta sensibilità della stessa nell'identificare i reflussi non acidi^{9,44}. Pertanto, attualmente nei documenti GINA la MRGE viene più considerata una condizione mimante l'asma che non un'effettiva comorbidità, e non ne è indicato lo screening routinario¹ da riservarsi principalmente ai soggetti con asma non controllato con prevalenza di sintomatologia notturna⁸. In presenza di sintomatologia suggestiva per MRGE è indicata l'effettuazione di

un trial empirico con PPI per 3 mesi, unitamente alle debite correzioni posturali e dietetiche, indirizzando il paziente all'attenzione di specialisti gastroenterologi in caso di persistenza dei sintomi¹.

Allergia alimentare IgE-mediata

L'allergia alimentare è una reazione avversa immuno-mediata, specifica e riproducibile, secondaria all'ingestione di un determinato alimento, la cui prevalenza nei bambini con asma (e specialmente asma grave) è stimata attorno al 10%⁴⁵. Sulla base del meccanismo immunologico sotteso, le allergie alimentari vengono storicamente divise in forme IgE-mediate e forme non IgE-mediate. Per quanto riguarda le forme IgE-mediate, soprattutto in caso di poli-sensibilizzazione, la presenza di allergia alimentare può comportare nei soggetti asmatici un incremento della sintomatologia notturna, delle riacutizzazioni asmatiche e un concomitante maggior consumo di steroidi orali e di risorse sanitarie in termini di gestione in Pronto Soccorso o in regime di ricovero⁴⁵, come dimostrato nell'ambito del *National Cooperative Inner City Asthma Study*⁴⁶.

Benché non sia ancora stata dimostrata una specifica relazione causale tra le due patologie, il *primum movens* per entrambe le condizioni sembra risiedere in mutazioni patologiche della filaggrina, una proteina strutturale chiave dello strato corneo cutaneo, con conseguente maggior esposizione e facilitata sensibilizzazione a trofo e pneumo-allergeni⁴⁵. Significativamente, anche l'esposizione inalatoria ad allergeni alimentari aerosolizzati può indurre sintomi asmatici: anzi, l'esposizione cronica agli stessi sembra peggiorare nel tempo la gravità dell'asma⁴⁵. La contemporanea presenza di allergie alimentari e asma è un importante fattore di rischio per reazioni allergiche gravi quando non fatali¹, senza dimenticare che l'anafilassi indotta da trofo-allergeni può manifestarsi come attacco asmatico grave potenzialmente letale. Per tali ragioni è mandatorio escludere la presenza di asma sottostante in tutti i soggetti con allergia alimentare¹ confermata tramite prick test, dosaggio IgE specifiche o test di provocazione orale, e viceversa indagare la presenza di allergia alimentare in tutti i soggetti con asma. In caso di allergia alimentare confermata, il paziente (e i genitori in caso di pazienti pediatriche) devono essere istruiti a evitare attentamente l'allergene incriminato anche in tracce, leggendo con attenzione le etichette riportanti la composizione degli alimenti. In presenza di episodi di reazioni anafilattiche il paziente deve disporre di autoiniettore di adrenalina e deve essere debitamente formato all'utilizzo dello stesso. L'immunoterapia orale, vale a dirsi l'induzione di tolleranza immunologica verso un determinato alimento attraverso la

somministrazione dello stesso a dosi crescenti, è da effettuarsi in ambiente protetto dietro indicazione specialistica. Infine, anche nel campo dell'allergia alimentare è promettente l'uso di farmaci biologici anti-IgE, capaci di ridurre il rischio di reazioni anafilattiche incrementando le dosi-soglia di allergene alimentare necessarie per indurre reazioni allergiche⁴⁷, senza dimenticare i noti benefici di tali terapie in caso di concomitante asma.

Dermatite atopica

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria cronica della cute ad andamento remittente-recidivante, la cui prevalenza media, in costante aumento, è attualmente stimata attorno al 10-20%. Considerata una patologia tipicamente a esordio infantile (nella stragrande maggioranza dei casi entro i primi 5 anni di vita⁴⁸), è stata in realtà recentemente documentata una prevalenza costante nelle diverse età pediatriche, come provato dallo studio trasversale multi-centrico EPI-CARE condotto in soggetti di età compresa tra i 6 mesi e i 18 anni⁴⁹. In circa il 10-15% dei casi, la DA è di entità grave⁴⁸, con un profondo impatto sul tono dell'umore, le performance scolastiche, il riposo notturno e la qualità di vita personale e dei propri familiari¹. L'asma è presente in circa il 15-50% dei soggetti pediatrici affetti da DA⁵⁰ e la gravità della dermatite stessa comporta un maggior rischio di sviluppare o presentare concomitante asma⁴⁸. Da molti anni, la perdita di integrità cutanea tipica della DA (e, in particolare, la perdita di funzione e di struttura della filaggrina, una proteina integrale della barriera epidermica) è considerata il *primum movens* per lo sviluppo longitudinale di altre patologie allergologiche (la cosiddetta "marcia atopica", ovvero il susseguirsi nel medesimo individuo, di più patologie allergiche esordienti in una sequenza predeterminata), verosimilmente per una maggiore esposizione epicutanea a trofo e pneumo-allergeni⁵¹. Tuttavia, è oggi noto come l'evoluzione classica della marcia atopica – dalla DA, alla rinite allergica, all'asma bronchiale – venga spesso disattesa. Infatti, recenti studi, come l'*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*, hanno dimostrato come tale sequenza venga integralmente rispettata in una percentuale di bambini inferiore al 4%⁵², per cui è auspicabile lo sviluppo di nuovi paradigmi che tengano in conto il ruolo dei fattori ambientali, genetici, disbiotici e immunologici coinvolti. La diagnosi di DA è clinica e basata sui cosiddetti criteri di Hanifin-Rajka, pur essendo mandatoria la valutazione di esperti per la conferma diagnostica, anche tenendo conto delle peculiari caratteristiche e sedi del rash nelle diverse età pediatriche⁵³. L'utilizzo di score di gravità (quali lo *SCORing Atopic Dermatitis*,

SCORAD, l'*Eczema Area Severity Index*, EASI, o il *Patient-Oriented Eczema Measure*, POEM) è necessario per quantificare adeguatamente l'entità del quadro clinico e modulare di conseguenza le terapie⁵⁴. È bene ricordare che non sempre i test allergologici cutanei o sierici consentono di identificare sensibilizzazioni allergiche ("dermatite atopica intrinseca"). Le terapie, farmacologiche e non, sono spesso impegnative in termini di costi e di aderenza quotidiana alle stesse⁵⁵. Le cure della pelle devono essere eseguite su base giornaliera anche in fasi di remissione, attraverso l'uso di detergenti non schiumosi e di prodotti topici emollienti, umettanti o occludenti, che hanno lo scopo di prevenire la perdita d'acqua transcutanea e di ridurre il ricorso a steroidi topici di potenza variabile, da riservare alle fasi attive di malattia. L'uso di antifungini topici può rendersi necessario nelle forme localizzate a carico di testa e collo e associate alla presenza di *Malassezia* spp. L'uso di inibitori topici della calcineurina e di brevi cicli di fototerapia UVB è da riservarsi ai casi in cui gli steroidi topici siano controindicati o inefficaci, mentre gli steroidi orali dovranno essere utilizzati solo per brevi cicli in caso di riacutizzazioni gravi⁵⁵. Negli adolescenti con DA moderata/ grave e nei bambini dai 6 agli 11 anni affetti da DA grave possono essere infine proposti gli anti-IL4 e IL4a, capaci non solo di migliorare i sintomi cutanei e la qualità di vita dei soggetti affetti, ma anche di trattare contemporaneamente altre comorbidità allergiche frequentemente presenti in questi soggetti, quali l'asma, la rinite allergica e la rinosinusite cronica⁵⁵.

Esofagite eosinofila

L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia infiammatoria cronica antigene-mediata a carico dell'esofago, caratterizzata da una tipica flogosi di tipo 2 non IgE-mediata⁵⁶. La patogenesi, multifattoriale e ancora non ben acclarata, dipende da una compartecipazione di predisposizione genetica, disbiosi, disregolazione immunologica e sensibilizzazione allergica⁵⁶. Quando non debitamente trattata, il cronico protrarsi dell'infiammazione esita in quadri di rimodellamento tissutale e fibrosi, fino al temibile sviluppo di stenosi esofagea. L'EoE è attualmente la forma più frequente e nota tra le diverse patologie eosinofile gastrointestinali, con tassi di prevalenza in recente aumento: sono infatti stimati, nella casistica statunitense, poco meno di 30 casi su 100.000 soggetti pediatrici⁵⁷. La crescente attenzione scientifica verso tali patologie ha portato a un incremento delle diagnosi e alla nuova definizione del ruolo dell'EoE nell'ambito delle patologie allergiche, tanto da essere considerata oggi dalla maggior parte degli autori una manifesta-

zione tardiva della cosiddetta marcia atopica⁵⁸. Circa il 30-50% dei soggetti con EoE soffre contemporaneamente di asma e, in particolare, di asma grave⁵⁹. Benché la relazione patogenetica tra asma e EoE non sia ancora stata ben definita, un recente studio retrospettivo monocentrico pediatrico condotto su 24 pazienti di età compresa tra i 2 e i 16 anni sottoposti congiuntamente a esofagogastroduodenoscopia, broncoscopia e laringoscopia ha dimostrato la presenza di elevati livelli di eosinofili sia a livello esofageo che bronchiale, suggerendo l'instaurazione di un trafficking eosinofilo comune ai sistemi aereo e gastrointestinale⁶⁰. Inoltre, nei soggetti affetti da entrambe le patologie l'entità dell'infiltrato eosinofilo esofageo e delle sensibilizzazioni allergiche, e i valori di *fibroblast growing factor 2* (FGF2) e di IgE sieriche totali sono superiori rispetto a quanto riscontrabile negli individui affetti da sola EoE⁵⁹.

La diagnosi di EoE è ancora spesso intempestiva soprattutto per l'attuale mancata disponibilità di biomarcatori non invasivi e per l'assenza, nell'età infantile e pre-pubere, di sintomi maggiormente specifici, quali la disfagia, l'odinofagia e l'impatto di bolo carneo, manifesti a partire dall'età adolescenziale⁵⁶. Tali sintomi sono preceduti, nell'infanzia, da manifestazioni aspecifiche quali nausea, vomito, addominalgia, scarso accrescimento e una certa tendenza ad attuare a tavola comportamenti compensatori, quali la masticazione molto lenta, la frammentazione cospicua del cibo, l'evitamento di alimenti dalla consistenza più dura e l'assunzione di molta acqua ai pasti per favorire la deglutizione⁵⁶. L'endoscopia con acquisizione di campioni bioptici è attualmente il gold standard per la diagnosi e per la rivalutazione delle remissioni istologiche in corso di terapia⁵⁶. Cardini della terapia sono l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica, l'uso di steroidi topici, *off-label* in Pediatria e il ricorso a diete empiriche di eliminazione, da attuarsi in Pediatria con un approccio preferenzialmente step-up (ovvero, incrementando gradualmente le tipologie di alimenti da escludere dalla dieta sulla base della risposta clinica e istologica). A eccezione di qualche studio promettente sull'uso dei farmaci anti-IL13 negli adulti con EoE, le evidenze sull'uso dei farmaci biologici nei soggetti pediatrici con EoE sono ridotte e poco consistenti, mentre promettente potrebbe essere l'impiego dell'immunoterapia epicutanea⁶¹.

Obesità

L'associazione tra asma e obesità è tra le più note e studiate in letteratura. Considerato da alcuni autori un fenotipo a sé stante di asma scarsamente controllato, l'asma nei soggetti obesi è, in età pre-puberale, più frequente negli individui di sesso femminile, prevalendo in seguito

nel sesso maschile dopo la pubertà⁶². La complessa relazione tra asma e obesità dipende da influenze genetiche, ormonali, infiammatorie, metaboliche e meccaniche. La flogosi bronchiale nei soggetti asmatici obesi è per lo più neutrofila e spesso steroido-resistente⁶³: ciò dipende in larga parte dalla flogosi sistemica cronica di basso grado sostenuta dalle adipochine (mediatori prodotti dal tessuto adiposo stesso) e dall'IL6, una citochina sistemica che determinando una disfunzione dei linfociti NK e T citotossici incrementa il rischio di ricacutizzazioni asmatiche secondarie a infezioni virali⁶². Di recente è stato approfondito anche il ruolo dell'immunità innata nel fenotipo asma-obesità, in particolare per quanto riguarda il ruolo pro-infiammatorio dei macrofagi M1⁶² e delle cellule innate linfoidi di tipo 3 (ILC3)⁶⁴: queste cellule partecipano alla produzione di interferon-gamma (IFN-gamma), IL17, IL21 e IL22, citochine che potrebbero costituire in futuro potenziali target terapeutici nei soggetti asmatici obesi.

Oltre agli aspetti infiammatori, l'adipe addominale può interferire con l'attività respiratoria anche dal punto di vista meccanico, limitando in maniera significativa l'espansione polmonare. Infine, quando l'obesità è molto precoce, può perturbare lo sviluppo stesso dell'apparato respiratorio, portando alla cosiddetta "crescita disaptica" dell'apparato respiratorio: una condizione per cui il parenchima polmonare si sviluppa maggiormente rispetto alle vie aeree, più lunghe e più strette rispetto all'abituale, con conseguente predisposizione anatomica allo sviluppo di deficit ventilatori ostruttivi⁶⁵. La frequente associazione tra l'obesità e altre comorbidità asmatiche, quali l'OSAS o la MRGE, può ulteriormente peggiorare il controllo dell'asma¹.

Di contro, l'asma può di per sé predisporre allo sviluppo di obesità, qualora il timore personale o genitoriale dell'attività fisica, vista come potenziale trigger asmatico, promuova comportamenti sedentari. Non va però dimenticato che a sua volta, il decondizionamento fisico può facilmente mimare la sintomatologia asmatica, talora fuorviando il clinico nelle sue valutazioni⁶³.

Poiché sia l'asma che l'obesità si associano a livelli deficitari di vitamina D, l'integrazione orale di tale micronutriente è stata suggerita come terapia in virtù della sua attività immunomodulante, anche se le evidenze non sono ancora tali da costituire un'effettiva raccomandazione e non vi è netto consenso su quale sia, a tal fine, il dosaggio più appropriato⁶². In assenza di terapie farmacologiche per l'eccesso ponderale pediatrico (a eccezione di orlistat, da riservare a soli casi selezionati di obesità grave)⁶² il cardine terapeutico resta la ferrea correzione degli stili di vita, attraverso la promozione di una regolare attività fisica e l'aderenza a

una dieta che sia, in età pediatrica, quantomeno isocalorica. Tali buone pratiche di salute sono fondamentali per contrastare la dilagante “epidemia” di sovrappeso e obesità nella popolazione pediatrica che potrebbe determinare un proporzionalmente netto incremento dei casi di asma.

Ansia e depressione

Similmente alle condizioni organiche finora descritte, anche le comorbidità psicologiche ed emotive possono impattare fortemente sulla qualità di vita e il controllo dei sintomi dei soggetti con asma, nonostante non sembrano influenzare la gravità dell'asma stesso ⁴². In particolare, ansia e depressione sono condizioni di comune riscontro sia nei soggetti asmatici che nei loro caregiver, arrivando a interessare fino a ¼ dei pazienti in età pediatrica, soprattutto se adolescenti ⁶⁶. La relazione tra asma e distress emotivo e psicologico sembra essere bidirezionale e multifattoriale: i soggetti affetti da comorbidità psicologiche, infatti, presentano una percezione aumentata dei propri sintomi ⁶⁷, con conseguenti frequenti accessi in Pronto Soccorso, ma è altrettanto vero che spesso mostrano tassi di aderenza alla terapia di fondo nettamente ridotti, il che comporta un aumentato rischio di mortalità per asma ⁶⁸. Inoltre, è conoscenza acquisita il fatto che condizioni di stress sia acute che croniche possano peggiorare la flogosi eosinofila ⁶⁹, senza contare che l'iperventilazione associata all'ansia può indurre di per sé broncospasma ⁶⁷. Infine, negli ultimi anni è divenuto sempre più evidente come anche l'ansia e la depressione genitoriali (e in particolar modo l'ansia materna, spesso secondaria alla consapevolezza dello stato di malattia dei propri figli) possano influenzare negativamente il controllo dell'asma pediatrico ⁶⁶. In presenza di comorbidità emotivo-psicologiche la gestione del paziente dev'essere multidisciplinare e finalizzata a potenziare la consapevolezza del paziente e le sue capacità di coping nei confronti dello stress, se necessario anche con tecniche di rilassamento ¹. Compito del pediatra è distinguere debitamente in setting emergenziale gli attacchi acuti d'asma dagli attacchi di panico, che possono facilmente mimare riacutizzazioni asmatiche ¹ e identificare, in contesto ambulatoriale, i pazienti necessitanti di supporto psicologico. La presa in carico psicologica deve prevedere l'utilizzo di questionari specifici di screening e diagnosi e assicurare il concomitante coinvolgimento dell'intero nucleo familiare e possibilmente anche di parte del personale scolastico. Nonostante ciò, è bene tener presente che le evidenze dell'impatto delle terapie sia cognitivo-comportamentali che psico-farmacologiche sugli outcome dell'asma sono piuttosto esigue e talora contraddittorie,

come provato da una review sistematica Cochrane sull'impatto delle terapie comportamentali e psico-educazionali e delle tecniche di biofeedback su adulti affetti da asma ⁷⁰.

Conclusioni verso una classificazione integrata delle comorbidità asmatiche

Come discusso, le comorbidità dell'asma e in particolare dell'asma grave sono molteplici, frequenti e legate tra di loro da una complessa inter-relazione reciproca. Tale complessità è ancora più articolata nell'età pediatrica, a causa di peculiari caratteristiche in termini di patogenesi, presentazione clinica e gestione terapeutica, che impongono spesso una netta distinzione dalle evidenze acquisite nell'adulto. Poiché le singole comorbidità possono susseguirsi nel tempo in maniera evolutiva, è fondamentale effettuare una ri-valutazione periodica delle stesse in tutti i soggetti con asma non controllato, anche qualora determinate comorbidità siano state escluse alle precedenti valutazioni cliniche. A tal fine, è auspicabile nel breve termine lo sviluppo di questionari di screening mirati per l'età pediatrica, finalizzati a identificare precocemente le differenti comorbidità nel contesto dell'asma e l'elaborazione, nell'ambito delle singole comorbidità, di linee guida specifiche per l'età infantile e adolescenziale, spesso mancanti. Più a lungo termine, una comprensione più profonda dei meccanismi patogenetici sottesi, l'identificazione di specifici biomarker non invasivi e la definizione di nuovi paradigmi che implementino il classico modello della “marcia atopica” allo scopo di predire, a livello individuale, la probabilità di sviluppare nel tempo altre comorbidità allergiche (definendo quali, quante e quando), potrebbe aiutare a elaborare strategie preventive efficaci, riducendo il grado di morbilità e migliorando la qualità di vita dei soggetti affetti. La combinazione di tali strategie potrebbe portare, inoltre, nel tempo a una nuova classificazione integrata delle comorbidità asmatiche, finalizzata alla creazione di terapie mirate. A tal proposito, la più preziosa risorsa terapeutica disponibile a oggi per trattare contemporaneamente l'asma e le sue comorbidità sono i farmaci biologici, attualmente proposti come terapia “add-on” in un'esigua quota di soggetti asmatici affetti dalle forme cliniche più gravi. È nostra speranza che il susseguirsi degli studi di efficacia e sicurezza renda in futuro le terapie biologiche maggiormente accessibili a una quota sempre maggiore di pazienti, al fine di proporre terapie sempre più personalizzate.

Bibliografia

- ¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.gi-nasthma.org
- ² Sestini P, De Sario M, Bugiani M, et al. Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. La prevalenza di asma e allergie nei bambini e adolescenti italiani: i risultati del progetto SIDRIA-2. *Epidemiol Prev* 2005;29(2 Suppl):24-31.
- ³ Pijnenburg MW, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir Med* 2020;8:1032-1044. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30399-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30399-4)
- ⁴ Licari A, Brambilla I, Marseglia A, et al. Difficult vs. severe asthma: definition and limits of asthma control in the pediatric population. *Front Pediatr* 2018;6:170. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00170>
- ⁵ Bardin PG, Rangaswamy J, Yo SW. Managing comorbid conditions in severe asthma. *Med J Aust* 2018;209(S2):S11-S17. <https://doi.org/10.5694/mja18.00196>
- ⁶ Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program-3 Investigators. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:302-313. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0419OC>
- ⁷ Fasola S, Ferrante G, Cilluffo G, et al. Asthma Comorbidities: Frequency, Risk Factors, and Associated Burden in Children and Adolescents. *Children (Basel)* 2022;9:1001. <https://doi.org/10.3390/children9071001>
- ⁸ Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:47-55. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000640>
- ⁹ Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Comorbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology* 2017;22:651-661. <https://doi.org/10.1111/resp.13026>
- ¹⁰ Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology* 2016;21:1384-1390. <https://doi.org/10.1111/resp.12838>
- ¹¹ Licari A, Ciprandi G, Marseglia GL, et al. Asthma in children and adolescents: the Control'Asma project. *Acta Biomed* 2020;91(11S):e2020002. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10295>
- ¹² Licari A, Brambilla I, De Filippo M, et al. The role of upper airway pathology as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:855-865. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1381564>
- ¹³ Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:70-80. e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>
- ¹⁴ Tosca MA, Del Barba P, Licari A, et al. Asthma And Rhinitis Control Study Group. The measurement of asthma and allergic rhinitis control in children and adolescents. *Children (Basel)* 2020;7:43. <https://doi.org/10.3390/children7050043>
- ¹⁵ Passalacqua G, Cecchi L, Canonica GW, et al. Per Conto Del Gruppo Aria-Italia J. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2019. Percorsi di cura per la rinite allergica - Italia. *Recenti Prog Med* 2021;112:516-528. Italian. <https://doi.org/10.1701/3638.36187>
- ¹⁶ Busse WW, Maspero JF, Lu Y, et al. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:565-576.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.026>
- ¹⁷ Tomazic PV, Lang- Loidolt D. Current and emerging pharmacotherapy for pediatric allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:849-855. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1808622>
- ¹⁸ Arasi S, Pajno GB, Panasiti I, et al. Allergen Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. *Minerva Pediatr* 2020;72:343-357. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05959-9>
- ¹⁹ De Filippo M, Votto M, Licari A, et al. Novel therapeutic approaches targeting endotypes of severe airway disease. *Expert Rev Respir Med* 2021;15:1303-1316. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1937132>
- ²⁰ Bachert C, Desrosiers MY, Hellings PW, et al. The role of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1099-1106. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.017>
- ²¹ Licari A, Brambilla I, De Filippo M, et al. The role of upper airway pathology as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:855-865. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1381564>
- ²² Nyenhus SM, Akkoyun E, Liu L, et al. Real-World Assessment of Asthma Control and Severity in Children, Adolescents, and Adults with Asthma: Relationships to Care Settings and Comorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:989-996.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.032>
- ²³ Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy* 2021;76:2337-2353. <https://doi.org/10.1111/all.14809>
- ²⁴ Wu D, Bleier BS, Li L, et al. Clinical Phenotypes of Nasal Polyps and Comorbid Asthma Based on Cluster Analysis of Disease History. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1297-1305.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.020>
- ²⁵ Boulding R, Stacey R, Niven R, et al. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev* 2016;25:287-94. <https://doi.org/10.1183/16000617.0088-2015>
- ²⁶ Sedeh FB, Von Bülow A, Backer V, et al. The impact of dysfunctional breathing on the level of asthma control in difficult asthma. *Respir Med* 2020;163:105894. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105894>

- ²⁷ de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Dysfunctional breathing in children with asthma: a rare but relevant comorbidity. *Eur Respir J* 2013;41:1068-73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00130212>
- ²⁸ Lee JH, An J, Won HK, et al. Prevalence and impact of comorbid laryngeal dysfunction in asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1165-1173. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.906>
- ²⁹ Hull JH, Backer V, Gibson PG, Fowler SJ. Laryngeal Dysfunction: Assessment and Management for the Clinician 2016;194:1062-1072. <https://doi.org/10.1164/rcm.201606-1249CI>
- ³⁰ Connett GJ, Thomas M. Dysfunctional Breathing in Children and Adults With Asthma. *Front Pediatr* 2018;6:406. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00406>
- ³¹ Trivedi M, ElMallah M, Bailey E, et al. Pediatric obstructive sleep apnea and asthma: clinical implications. *Pediatr Ann* 2017;46:e332-e335. <https://doi.org/10.3928/19382359-20170815-03>
- ³² Ragnoli B, Pochetti P, Raie A, et al. Interrelationship between obstructive sleep apnea syndrome and severe asthma: from endo-phenotype to clinical aspects. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:640636. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.640636>
- ³³ Ehsan Z, Kercksmar CM, Collins J, et al. Validation of the pediatric sleep questionnaire in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:382-389. <https://doi.org/10.1002/ppul.23568>
- ³⁴ Bendien SA, van Loon-Kooij S, Kramer G, et al. Bronchiectasis in severe asthma: does it make a difference? *Respiration* 2020 Dec 15:1-9. <https://doi.org/10.1159/000511459>
- ³⁵ Lo D, Maniyar A, Gupta S, et al. High prevalence of bronchiectasis on chest CT in a selected cohort of children with severe Asthma. *BMC Pulm Med* 2019;19:136. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0900-0>
- ³⁶ 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>
- ³⁷ Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-García L, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPEs score: a study in 398 patients. *Respir Res* 2018;19:43. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0746-7>
- ³⁸ Vicencio AG, Santiago MT, Tsirilakis K, et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:8-14. <https://doi.org/10.1002/ppul.22779>
- ³⁹ Bush A. Kids, Difficult asthma and fungus. *J Fungi (Basel)* 2020 Apr 27;6:55. <https://doi.org/10.3390/jof6020055>
- ⁴⁰ Jat KR, Vaidya PC, Mathew JL, et al. Childhood allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Lung India* 2018;35:499-507. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_216_18
- ⁴¹ Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1261-1268.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.029>
- ⁴² Nyenhuis SM, Akkoyun E, Liu L, et al. Real-world assessment of asthma control and severity in children, adolescents, and adults with asthma: relationships to care settings and comorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:989-996.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.032>
- ⁴³ Tanner N, Saglani S, Li AM, et al. Airway inflammation in severe asthmatics with acid gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 2022;77:398-399. <https://doi.org/10.1136/thorax-jnl-2020-216304>
- ⁴⁴ Kopsaftis Z, Yap HS, Tin KS, et al. Pharmacological and surgical interventions for the treatment of gastro-oesophageal reflux in adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;5:CD001496. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001496.pub2>
- ⁴⁵ Bonner K, Roberts G. Does allergy explain why some children have severe asthma? *Clin Exp Allergy* 2018;48:1594-1605. <https://doi.org/10.1111/cea.13234>
- ⁴⁶ Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1076-80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.014>
- ⁴⁷ Fiocchi A, Vickery BP, Wood RA. The use of biologics in food allergy. *Clin Exp Allergy* 2021;51:1006-1018. <https://doi.org/10.1111/cea.13897>
- ⁴⁸ Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
- ⁴⁹ Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:417-428.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>
- ⁵⁰ Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:964-971. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.044>
- ⁵¹ Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:769-779. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.008>
- ⁵² Belgrave DC, Simpson A, Buchan IE, et al. Atopic dermatitis and respiratory allergy: what is the link. *Curr Dermatol Rep* 2015;4:221-227. <https://doi.org/10.1007/s13671-015-0121-6>
- ⁵³ Calzavara-Pinton P, Belloni Fortina A, Bonamonte D, et al. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SiDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Ter-

- ritorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIA-AIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP). *Ital J Dermatol Venerol* 2021;156:184-197. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.20.06654-7>
- ⁵⁴ Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-351. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>
- ⁵⁵ Paller AS, Siegfried EC, Vekeman F, et al. Treatment patterns of pediatric patients with atopic dermatitis: A claims data analysis. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:651-660. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.105>
- ⁵⁶ Votto M, Naso M, Clemente AM, et al. Eosinophilic esophagitis an update in children. *Acta Biomed* 2022;93(S3):e2022034. <https://doi.org/10.23750/abm.v93iS3.13068>
- ⁵⁷ Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, et al. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus* 2018;31:doy015. <https://doi.org/10.1093/dote/doy015>
- ⁵⁸ Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, et al. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1528-1533. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.010>
- ⁵⁹ Durrani SR, Mukkada VA, Guilbert TW. Eosinophilic Esophagitis: an Important Comorbid Condition of Asthma? *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;55:56-64. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8670-7>
- ⁶⁰ Erkman J, Vaynblat A, Thomas K, et al. Airway and esophageal eosinophils in children with severe uncontrolled asthma. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:1598-1603. <https://doi.org/10.1002/ppul.24180>
- ⁶¹ Spergel JM, Elci OU, Muir AB, et al. Efficacy of epicutaneous immunotherapy in children with milk-induced eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:328-336. e7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.014>
- ⁶² Fainardi V, Passadore L, Labate M, Pisi G, Esposito S. An overview of the obese-asthma phenotype in children. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:636. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020636>
- ⁶³ Scotney E, Saglani S. Diagnosis and management of problematic severe asthma. *Acta Med Acad* 2020;49:117-129. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.291>
- ⁶⁴ Wu Y, Yue J, Wu J, et al. Obesity may provide Pro-ILC3 development inflammatory environment in asthmatic children. *J Immunol Res* 2018;2018:1628620. <https://doi.org/10.1155/2018/1628620>
- ⁶⁵ Forno E, Weiner DJ, Mullen J, et al. Obesity and airway dysanapsis in children with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:314-323. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1039OC>
- ⁶⁶ Licari A, Ciprandi R, Marseglia G, et al. Anxiety and depression in adolescents with asthma and in their parents: a study in clinical practice. *Monaldi Arch Chest Dis* 2019;89. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2019.1063>
- ⁶⁷ Barsky EE, Giancola LM, Baxi SN, et al. A Practical Approach to Severe Asthma in Children. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:399-408. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201708-637FR>
- ⁶⁸ Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe (Sheff)* 2015;11:14-24. <https://doi.org/10.1183/20734735.008914>
- ⁶⁹ Wright RJ, Finn P, Contreras JP, Cohen S, Wright RO, Staudenmayer J, Wand M, Perkins D, Weiss ST, Gold DR. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1051-1057. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.032>
- ⁷⁰ Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma: a systematic review. *Respir Med* 2007;101:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.04.003>