LE RIACUTIZZAZIONI NEL PRIMO ANNO INFLUENZANO LA FUNZIONE RESPIRATORIA NEI SOGGETTI CON ASMA: I RISULTATI DI DIECI ANNI DI FOLLOW-UP

Commento a: Almeida P, Ponte E, Stelmach R, Harrison T, Scichilone N, Souza-Machado A, Cruz A. Exacerbation during the first year of treatment affects lung function in subjects with asthma - a 10-year follow-up. J Asthma. 2025 Jun;62(6):997-1006. doi: 10.1080/02770903.2025.2451690.

L'asma non trattata per lunghi periodi può determinare un progressivo rimodellamento delle vie aeree, con alterazioni strutturali che riducono la capacità di recupero della funzione respiratoria anche dopo l'avvio della terapia. La persistenza dell'infiammazione bronchiale e l'instabilità clinica favoriscono inoltre un declino più rapido del FEV_1 e un rischio maggiore di riacutizzazioni. Lo studio di Almeida e colleghi analizza una coorte unica di pazienti che hanno vissuto per decenni con asma senza trattamento di mantenimento, offrendo una prospettiva reale sugli effetti patologici della mancata terapia.

I risultati mostrano che un'esacerbazione già nel primo anno di trattamento rappresenta un indicatore critico di deterioramento funzionale a lungo termine. Comprendere questa dinamica è fondamentale per prevenire danni irreversibili e migliorare la gestione dell'asma cronica

La peculiarità della coorte, composta da 184 pazienti che hanno vissuto una mediana di 30 anni senza terapia di mantenimento con corticosteroidi inalatori (ICS), permette di osservare con precisione gli effetti di un trattamento introdotto tardivamente e le traiettorie funzionali che ne derivano dopo un follow-up di 10 anni.
Questa prospettiva *real-life*, lontana dagli scenari controllati dei trial clinici, mette in luce la complessità fisiologica del rimodellamento bronchiale e le difficoltà nel recupero funzionale dopo decenni di malattia non trattata (1–3).

L'articolo descrive un campione prevalentemente femminile (84%) con età media di 54 anni e storia di asma dall'infanzia (Tabella 1), evidenziando caratteristiche demografiche tipiche delle popolazioni vulnerabili dei sistemi sanitari pubblici di Paesi a risorse limitate. Il ritardo terapeutico appare impressionante: la maggior parte dei soggetti aveva convissuto con asma persistente per decenni senza accesso a ICS o ICS/LABA, condizione che rende plausibile la presenza di alterazioni strutturali irreversibili nelle vie aeree (4).

Uno degli aspetti più interessanti riguarda la distribuzione dei fenotipi funzionali dopo un anno dall'arruolamento (V_1): circa un quarto dei soggetti non mostrava ostruzione, un altro 17% presentava PRISm ($FEV_1/FVC \geq 0,7$ preservato e spirometria alterata con $FEV_1 < 80\%$) e la restante parte vari gradi di ostruzione. Il passaggio da V_1 al follow-up di dieci anni (Vf), illustrato nella Figura 1, mostra che oltre la metà dei pazienti rimane nella stessa categoria, mentre gli altri sperimentano miglioramenti o peggioramenti non sempre coerenti con il livello di controllo sintomatologico.

La rappresentazione grafica evidenzia bene la fluidità dei fenotipi: alcuni PRISm evolvono verso ostruzione moderata, parte degli ostruttivi migliorano, e solo un segmento minoritario mantiene invariato il quadro. Questo comportamento eterogeneo sottolinea come la progressione funzionale dell'asma severa non sia linearmente collegata al controllo

Variabile	Valore principale	Nota clinica
Età media	54 anni	84% donne
Anni senza ICS	30	Ritardo terapeutico marcato
Asma non controllata a V_1	63%	Nonostante 12 mesi di terapia
FEV_1 post-BD a V_1	76% predetto	Parziale recupero iniziale
FEV_1 declino >25 ml/anno	54%	*"Fast decliners"*
Riacutizzazione nel primo anno	39%	Forte predittore di declino
Traiettoria più frequente	Miglioramento + declino	69%

Tabella 1 - Dati clinici e funzionali principali

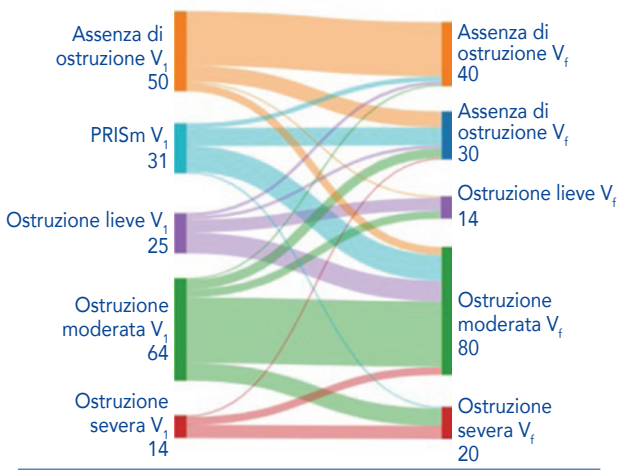

Figura 1 - Transizioni tra categorie spirometriche (V_1-V_f)

clinico, ma risenta della lunga storia naturale pre-trattamento.

Il dato centrale dello studio è il ruolo della riacutizzazione durante il primo anno.
Gli autori dimostrano che questo evento è un potente predittore di due esiti negativi:

1. un declino accelerato del FEV_1 negli anni successivi,
2. una maggiore probabilità di nuove riacutizzazioni, anche dopo molti anni di trattamento.

Il modello multivariato evidenzia che una riacutizzazione nel primo anno raddoppia il rischio di declino >25 ml/anno e quadruplica la probabilità di un'ulteriore riacutizzazione al termine del follow-up. È un risultato coerente con la letteratura (5–7), ma amplificato dalla particolare storia clinica dei soggetti. Tutto ciò mette in evidenza che la terapia tardiva può inizialmente portare un recupero significativo, ma che in molti casi il successivo deterioramento è probabilmente legato a modifiche strutturali ormai stabilizzate nelle vie aeree. Da segnalare anche il dato secondo cui un FEV_1 post-BD più alto a V_1 risulta paradossalmente associato a un declino maggiore negli anni successivi, suggerendo che i pazienti con riserva funzionale maggiore possano essere più esposti a rapide variazioni negative.
Anche i questionari di controllo ACQ (*Asthma Control Questionnaire with six questions*) e AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) mostrano un miglioramento significativo, ma non parallelo alla funzione respiratoria. Questo conferma una dissociazione clinico-funzionale ben nota (8-11), che richiede monitoraggio spirometrico costante anche in presenza di buon controllo dei sintomi.

Nel complesso, il lavoro di Almeida e colleghi offre una fotografia unica dell'asma severa non trattata per lunghi periodi e dei limiti del recupero funzionale tardivo. L'importanza del primo anno di terapia emerge in modo netto: prevenire le riacutizzazioni precoci significa ridurre in modo sostanziale il rischio di declino funzionale a lungo termine. La tempestività del trattamento è dunque determinante, e la terapia introdotta dopo decenni non può annullare completamente gli effetti del rimodellamento bronchiale.

Bibliografia

1. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. Eur Respir J. 1999;13(1):197–205.
2. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2007;33(4):397–406.
3. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(1):3–10.
4. Tai A, Tran H, Roberts M, Clark N, Gibson AM, Vidmar S, Wilson J, Robertson CF. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(6):1572–1578.e3.
5. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. Eur Respir J. 2007;30(3):452–456.
6. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, on behalf of the START Investigators Group Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(1):19–24.
7. Kauppinen R, Vilkka V, Sintonen H, Hedman J. The first year of treatment predicts the prognosis of asthma over 25 y—a prospective study. Allergy. 2020;75(1): 75–83.
8. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health-related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. Thorax. 1992;47(2):76–83.
9. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. J Clin Epidemiol. 1994; 47(1):81–87.
10. Juniper EF. Effect of asthma on quality of life. Can Respir J. 1998;5 Suppl A(Suppl A):77A–84A.
11. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14(4):902–907.