

Capitolo 1

Asma e asma grave

Un processo in continua evoluzione
(nuovi concetti e nuovi approcci terapeutici)

Nunzio Crimi



ASMA E POLIPOSI NASALE

EPIDEMIOLOGIA DELL'ASMA BRONCHIALE

La malattia asmatica colpisce circa 300 milioni di soggetti a livello mondiale; la crescita negli ultimi decenni della sua prevalenza è da imputare alle forti variazioni dei fattori ambientali e delle abitudini sociali, al miglioramento della diagnosi e alla maggiore consapevolezza della malattia tra i medici e gli stessi pazienti; oggi la prevalenza nei paesi a basso reddito è intorno al 2-3% e intorno al 10% nei paesi ad alto reddito. La prevalenza varia anche con l'età, si assiste infatti ad una maggiore presenza della malattia nell'età pediatrica con una percentuale di circa il 10%, mentre negli adulti varia tra il 6% e il 7%. È altrettanto noto nella storia naturale della malattia come l'insorgenza in età pediatrica si accompagna ad una remissione nel periodo puberale con una riduzione della prevalenza, soprattutto delle forme allergiche, con l'avanzare dell'età, viceversa si nota come le forme più gravi siano più frequenti negli adulti con una predominanza del sesso femminile.

Definizione dell'asma bronchiale

La eterogeneità dei fattori eziologici e patogenetici, a volte contemporaneamente presenti nello stesso paziente, rappresentano un fattore che rende difficile la definizione della malattia in termini ben precisi e caratterizzati da criteri diagnostici. Oggi rifacendoci alla Global Initiative for Asthma (Gina) l'asma viene definita come una malattia eterogenea, usualmente caratterizzata da un'inflammatione cronica delle vie aeree, caratterizzata e definita dalla storia di sintomi respiratori, come dispnea fischiante, respiro corto, oppressione toracica, tosse che variano sia nel tempo che di intensità, associati con una limitazione al flusso aereo variabile.¹ Questa definizione si basa soprattutto sulla descrizione dei sintomi e non presenta criteri rigidi diagnostici che ne possono identificare la specificità; è evidente tuttavia che negli anni la definizione si è evoluta e da una definizione sintomatologica in cui il broncospasmo era ritenuto l'elemento caratterizzante, si è passati ad una definizione fisiopatologica in cui l'ostruzione bronchiale e l'iperreattività bronchiale delle vie aeree venivano considerate preminenti. Ultimamente alla componente sintomatologica e a quella funzionale si è aggiunta la componente patogenetica, legata alla infiammazione cronica delle vie aeree. Oggi alla luce della eterogeneità dell'eziologia e della patogenesi nella definizione della malattia si cerca di caratterizzare il fenotipo delle varie forme di asma in relazione alla esigenza di una medicina di precisione, per cui s'è passati da una definizione clinica e funzionale, uguale per tutti i pazienti, all'aggiunta di una valutazione del fenotipo.

L'ASMA GRAVE

La definizione di asma grave data dalla task force della European Respiratory Society e dall'American Thoracic Society insieme definisce l'asma grave quelle forme di asma resistenti al trattamento con un livello di terapia elevato in cui sono stati identificate ed escluse le comorbidità e in cui il paziente rimane non controllato nonostante la terapia, compresa la terapia con corticosteroidi per via sistemica e che non riescono a ridurre la dose di corticosteroidi per via sistemica senza una perdita del controllo della malattia.²⁻⁴ In realtà spesso nella diagnosi di asma grave vengono inclusi pazienti che non ricevono o non possono ricevere un trattamento adeguato per la loro asma e che non possono accedere per le loro condizioni sociosanitarie a tali trattamenti, oppure quei pazienti che hanno un'asma difficile da controllare nonostante il trattamento, oppure pazienti che ricevono un trattamento non adeguato o che non sono aderenti alla prescrizione della terapia prescritta.

Diagnosi di asma grave

Prima di effettuare la diagnosi di asma grave bisogna innanzitutto verificare e accertare che effettivamente si tratta di asma bronchiale e non di altre patologie che possono simulare l'asma. Secondo bisogna controllare l'aderenza del paziente alla terapia prescritta, terzo bisogna verificare il livello di terapia prescritta aumentando la dose di corticosteroide per via inalatoria, aggiungendo un secondo broncodilatatore long-acting Antimuscarinico ed eventualmente antileucotrieni e teofillinici. L'uso del corticosteroide per via sistemica può essere indicato alla dose minima in grado di mantenere un buon controllo della malattia, anche se oggi con l'ausilio dei farmaci biologici l'utilizzo dell'OCS potrebbe essere indicato dopo l'impiego del biologico.

È stato poi raccomandato che la diagnosi di asma grave venga effettuata all'interno di un servizio ospedaliero specializzato per la cura dell'asma con un team multidisciplinare al fine di migliorare soprattutto la diagnosi di asma e delle comorbidità con cui spesso si associa. Altra considerazione riguarda il fatto che l'asma grave non può essere diagnosticato se non dopo 3-6 mesi di valutazione clinica, tempo necessario per considerare la efficacia della terapia sul controllo della sintomatologia, l'aderenza del paziente alla terapia prescritta, la conferma della diagnosi di asma, la identificazione dei fattori di rischio e la loro eliminazione (allergeni, fumo di sigaretta, inquinanti, obesità, OSAS, bronchiectasie, infezioni respiratorie, obesità, depressione), la scelta del più alto livello di terapia per cercare di raggiungere il massimo controllo della sintomatologia, la terapia delle altre comor-



ASMA E POLIPOSI NASALE



bidità (rinosinusite, poliposi, reflusso gastroesofageo, OSAS, bronchiectasie, infezioni respiratorie, obesità, depressione). Il problema dell'aderenza alle terapie prescritte è uno dei fattori che è stato riscontrato come il responsabile del mancato controllo della malattia soprattutto nell'asma difficile da trattare nel 30-70% dei pazienti. La non aderenza è stata dai vari studi associata al peggiore controllo della malattia, all'aumento delle riacutizzazioni e dei ricoveri e degli accessi al pronto soccorso, nonché alla stessa mortalità.

Oggi agli esami diagnostici più comuni (prove allergologiche cutanee, dosaggio delle IgE totali e specifiche, spirometria con test di broncodilatazione, test di iperreattività bronchiale aspecifica)

per una fenotipizzazione delle forme di asma è necessario aggiungere l'esame dell'espettorato indotto, la conta degli eosinofili ematici, il dosaggio dell'ossido nitrico esalato, il dosaggio dell'alfa 1 antitripsina.

La esecuzione di una tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) dei polmoni, certamente non indicata nella gestione di routine dell'asma è fortemente raccomandata in caso di asma grave per la dimostrazione di air-trapping, di alterazioni a carico delle piccole vie aeree, per la presenza di *mucus plug* e per cercare di escludere diagnosi alternative e per ricercare la presenza di comorbidità e patologie polmonari che potrebbero simulare l'asma, come la ostruzione delle vie intra o extra toraciche, la bronchiolite obliterante, la bronco-pneumopatia cronica ostruttiva, l'aspergillosi broncopolmonare allergica, la granulomatosa eosinofila con poliange (EGPA), le sindromi iper eosinofile, le bronchiectasie. La valutazione del grado di gravità è chiaramente legato ad una valutazione composita funzionale (grado di ostruzione bronchiale) e clinica, legata al numero di riacutizzazioni, al numero di ospedalizzazioni e di accessi al pronto soccorso, allo scarso controllo della sintomatologia, all'uso eccessivo di broncodilatatori a breve durata d'azione, ai risvegli notturni frequenti o continui, all'uso di corticosteroidi per via orale a dosi anche elevate e alla qualità della vita fortemente inficiata dalla malattia.

I fenotipi dell'asma grave

Secondo il criterio clinico è possibile distinguere l'asma grave allergico ad esordio nella prima infanzia, l'asma eosinofilo tardivo degli adulti, l'asma associato all'obesità, l'asma secondario alla ipersensibilità all'aspirina e l'asma associata al fumo.

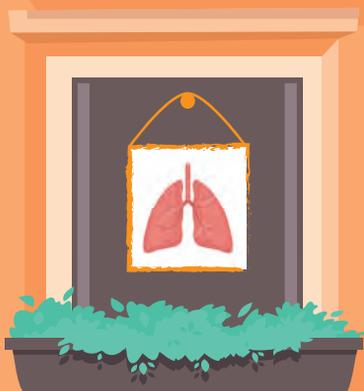
Un'altra classificazione permette di identificare l'asma grave in rapporto al tipo di infiammazione che si riscontra nell'espettorato e quindi si potrà avere l'asma eosinofila, come l'asma neutrofila, l'asma paucigranulocitica e l'asma mista eosinofila e neutrofila. Ma se questi criteri classificativi potevano soddisfare

nel passato oggi si è passati ad una fenotipizzazione di tipo molecolare dell'asma grave per cui si parla di fenotipo T2-alto, e di fenotipo non T2 o asma neutrofila. Tra i fenotipi molecolari più studiati il fenotipo T-2 alto è stato identificato attraverso l'espressione genica delle varie citochine coinvolte (IL-4, IL-5, IL-13), è rappresentato da un meccanismo immunologico in cui il linfocita T Helper è al centro della risposta immunitaria adattativa, responsabile delle forme di asma allergico eosinofilo in cui i fattori etiologici sono rappresentati dagli allergeni con una risposta IgE mediata e la produzione di IL-5 che favorisce la maturazione degli eosinofili dal midollo, il passaggio nel circolo ematico e nel polmone, e l'attivazione cellulare per cui avremo un fenotipo di asma allergico eosinofilo. Ma accanto a questa linea della cosiddetta immunità acquisita, esiste la possibilità che molecole diverse da quelle allergeniche (virus, inquinanti ambientali, miceti, batteri) possono attivare allo stesso modo l'epitelio bronchiale, indurre la produzione delle cosiddette allarmine e favorire l'attivazione dell'immunità innata attraverso l'attivazione dei linfociti IL-C2 in grado a loro volta di produrre IL-5 e IL-13, che favoriscono l'eosinofilia con il richiamo e l'attivazione degli eosinofili. Queste forme di asma sono rappresentate dal fenotipo di asma eosinofilo non allergico. Ma accanto a queste forme T2 esistono le forme di asma non T2 associate all'asma neutrofilo in cui ritroviamo nell'espettorato la presenza di neutrofili e in cui le cellule TH 17 con le loro citochine IL-17 svolgono un ruolo determinante nell'indurre il richiamo e la presenza di neutrofili. Sono queste le forme più gravi di asma, anche perché non responsive ai corticosteroidi e attualmente non trattabili con farmaci biologici attualmente disponibili.⁵⁻⁷

Bibliografia

1. Global Initiative for asthma 2022 GINA main report; [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://ginasma.org/gina-reports/> [citato il 12 giugno 2023].
2. Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, *et al.* Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J (Engl)* 2022;135:1141-55.
3. Busch A. Severe and Difficult Asthma: Diagnosis and Management—Challenges for a Low-Resource Environment. *Indian J Pediatr* 2022;89:156-62.
4. 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.
5. Busse WW, Kraft M. Current unmet needs and potential solutions to uncontrolled asthma. *Eur Respir Rev* 2022;31:210176.
6. Pavord ID, Barnes PJ, Lemière C, *et al.* Diagnosis and Assessment of the Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1-8
7. Agache I, Akdis CA, Akdis M, *et al.* EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021;76:14-44.





Capitolo 2

Asma: meccanismi biologici e fisiopatologici

Francesca Cefaloni, Matteo Bonini



ASMA E POLIPOSI NASALE

INTRODUZIONE

L'asma è una patologia infiammatoria cronica delle vie aeree molto eterogenea, caratterizzata da sintomi respiratori ed ostruzione al flusso aereo espiratorio ad andamento variabile. La presenza di una storia clinica costituita da respiro sibilante (*wheezing*), dispnea, costrizione toracica e tosse, che variano in termini di frequenza ed intensità, è suggestiva di patologia asmatica.¹ L'asma è tra le più diffuse patologie respiratorie croniche e determina un importante impatto sia sul piano economico che sociale. Si stima che a livello mondiale circa 350 milioni di persone soffrano di asma, e che la patologia sia responsabile di circa 500.000 decessi annui. Secondo una recente revisione dei dati di letteratura, negli ultimi 10 anni vi è peraltro stato un allarmante aumento dell'incidenza mondiale di asma del 13%.²

La patogenesi dell'asma non è ancora del tutto ben definita, ed è frequentemente considerata come una “diagnosi ombrello” che contiene forme di malattia molto diverse tra loro in termini di gravità, storia naturale e risposta al trattamento. Tale eterogeneità veniva storicamente categorizzata con particolari fenotipi, ossia la combinazione di quadri clinici, demografici e funzionali, “osservabili” come risultato dell'interazione tra genetica ed ambiente. A lungo si è pensato che l'asma si manifestasse con due principali fenotipi: asma non atopico o “intrinseco” e asma atopico o “estrinseco”. L'asma atopico ad esordio precoce è più diffuso durante l'infanzia e nella prima età adulta, al contrario della forma non atopica che più frequentemente si osserva nei soggetti di età più avanzata. A questi storici fenotipi ha fatto seguito negli anni la definizione di endotipi, sebbene nessuna di queste classificazioni sia risultata ancora pienamente esplicativa dell'eterogenea fisiopatologia di malattia.³

IMMUNOPATOGENESI

Al fine di superare le limitazioni di un inquadramento nosologico basato esclusivamente su caratteristiche cliniche, demografiche e funzionali, l'approccio allo studio, e alla conseguente classificazione dell'asma si è evoluto sviluppando il concetto di endotipo. Un endotipo è l'insieme delle caratteristiche biologiche che qualificano uno specifico *pathway* molecolare sottostante una determinata patologia, così come la risposta ad un dato intervento farmacologico.

Due sono gli endotipi comunemente utilizzati nella classificazione dell'asma: l'asma Th2-alto (atopico, eosinofilo o atopico e eosinofilo) e l'asma non Th2-alto (neutrofilico, infiammatorio misto, paucicellulare e da alterata risposta neurovegetativa). I due endotipi si differenziano pertanto in virtù del rispettivo substrato fisiopatologico e delle popolazioni cellulari coinvolte nella risposta infiammatoria.⁴