

L'asma vista da *The Lancet* nell'Anno del Polmone

Vittorio Venturoli, Enrico Valletta
 UO di Pediatria, Ospedale "G.B. Morgagni - L. Pierantoni", AUSL Forlì

Abstract

Asthma as observed by The Lancet in the Year of the Lung

The Forum of International Respiratory Society convened, at the end of 2009, to declare 2010 The Year of the Lung. To coincide with the 2010 European Respiratory Society Meeting in Barcelona, The Lancet published, on the September 4 issue, some authoritative up-to-date papers and at least four editorials focusing on asthma and respiratory diseases. Basic mechanisms of allergic airway inflammation, the relationship between viral respiratory infections and asthma exacerbations and the management of severe asthma in children were extensively reviewed with special attention to evolving research areas and special needs of vulnerable populations. We present a synthesis of more relevant acquisitions in this continuously challenging field.

Quaderni acp 2011; 18(3): 104-106

Key words Asthma. Children. Allergic airway inflammation. Viral respiratory infection. Treatment

Il Forum of International Respiratory Society ha dichiarato il 2010 Anno del Polmone. In concomitanza con il congresso dell'European Respiratory Society a Barcellona, The Lancet ha dedicato buona parte del suo fascicolo del 4 settembre 2010 al tema dell'asma e delle malattie respiratorie. Alcuni editoriali e review di aggiornamento, a cura di autorevoli ricercatori internazionali, fanno il punto sullo stato delle conoscenze riguardo ai meccanismi biologici, genetici e ambientali dell'infiammazione allergica delle vie aeree e al trattamento dei bambini con asma resistente al trattamento. Riportiamo una sintesi delle informazioni più rilevanti e degli aspetti più controversi sulla patogenesi e la terapia dell'asma quali emergono dalla lettura dei lavori.

Parole chiave Asma. Bambini. Infiammazione allergica delle vie aeree. Infezione virale delle vie aeree. Terapia

In concomitanza con il Meeting dell'European Respiratory Society a Barcellona nel settembre 2010 e rammentando che il 2010 è stato dichiarato Anno del Polmone, *The Lancet* ha dedicato un considerevole spazio nel fascicolo del 4 settembre 2010 al problema dell'asma nei suoi aspetti biologici e clinici. Ne sintetizziamo, di seguito, i passaggi che ci sono apparsi più rilevanti.

Gli editoriali

In due brevi editoriali [*The year of the Lung* (p. 753) e *Perils of asthma research in vulnerable groups* (p. 744)], *The Lancet* rileva la scarsa attenzione che, a suo parere, riscuote il problema delle malattie respiratorie a livello mondiale sia dal punto di vista delle politiche sanitarie che dell'allocazione delle risorse per la ricerca. Questo, nonostante le malattie respiratorie siano seconde solo a quelle cardiovascolari per incidenza, mortalità e costi. Basti pensare che negli

ultimi 50 anni non è stato sviluppato alcun nuovo farmaco contro la tubercolosi che uccide oggi poco meno di 2 milioni di persone all'anno e che altrettanti bambini sotto i 5 anni muoiono ogni anno per polmonite. E l'uso del tabacco è ancora legalmente consentito nonostante i 5 milioni di morti all'anno e gli incalcolabili danni dovuti all'esposizione secondaria. Le aree che maggiormente richiedono investimenti in ricerca sono quelle più vulnerabili: i bambini con asma grave non responsivo al trattamento e gli anziani. La difficoltà di condurre studi su questi pazienti "critici" fa sì che le strategie terapeutiche proposte siano in larga parte estrapolate da dati su popolazioni con caratteristiche diverse e asma meno grave. E questo li rende doppiamente vulnerabili. Altri due editoriali [*The impact of asthma guidelines* (p. 751) e *Call for withdrawal of LABA single-therapy inhaler in asthma* (p. 750)] affrontano il tema della gestione farma-

cologica dell'asma. L'evoluzione delle linee guida sull'asma – da quelle canadesi nel 1989 – si è rivelata un efficace strumento di miglioramento delle cure, di deospedalizzazione dei pazienti e, ancor più, di contenimento delle spinte improprie provenienti dal mondo dell'industria farmaceutica.

Non che le opinioni "devianti" siano del tutto scomparse, ma è certo che la diffusione delle linee guida ha rappresentato un elemento di riequilibrio e di richiamo all'evidenza scientifica. Le linee guida sono soggette a un continuo processo di aggiornamento. Nate insieme al concetto di asma come malattia infiammatoria, hanno aperto la strada all'impiego dei corticosteroidi inalatori e si trovano oggi a fronteggiare l'esigenza di definire i diversi fenotipi dell'asma in funzione di terapie (anche biologiche) sempre più mirate, individualizzate e costose.

Ancora in tema di farmaci, un ulteriore caveat sui LABA (*long-acting beta2 agonists*). Come sappiamo, se usati da soli, possono determinare una falsa sensazione di controllo dell'asma e incrementare il rischio di attacchi gravi e di morte per asma. Pertanto vanno sempre usati insieme al corticosteroide inalatorio, ma non solo. Dal momento che usare i due farmaci in erogatori separati potrebbe portare a "dimenticare" l'uso del corticosteroide mantenendo la sola somministrazione del LABA, la raccomandazione è che i LABA siano commercializzati *esclusivamente* nello stesso inalatore con il corticosteroide associato. Diversi i vantaggi auspicati: a) impedire l'uso del solo LABA; b) incrementare l'utilizzo del corticosteroide inalatorio; c) ridurre il rischio di morte per asma conseguente alla più regolare somministrazione del corticosteroide.

Epitelio bronchiale e cellule dendritiche: tra allergene e sistema immune

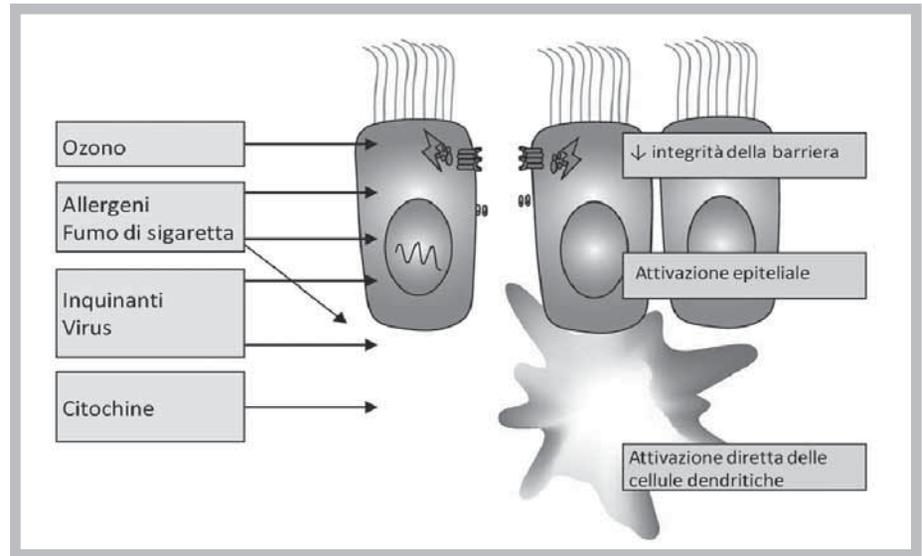
L'articolo di Lambrecht e Hammad offre un aggiornamento sul ruolo delle cellule

Per corrispondenza:
 Enrico Valletta
 e-mail: e.valletta@ausl.fo.it

dell'epitelio respiratorio e delle cellule dendritiche (CD) nella presentazione dell'allergene al sistema immunitario e sul loro ruolo di collegamento tra le cellule dell'immunità innata e quelle dell'immunità adattiva [1]. Gli antigeni che attraverso le vie respiratorie entrano a contatto con l'epitelio bronchiale stimolano alcuni recettori dell'immunità innata espressi sulle cellule epiteliali e sui macrofagi e reclutano i leucociti neutrofili. Il processo infiammatorio che ne consegue dovrebbe eliminare i patogeni e dare un'immunità di lunga durata attraverso l'attivazione dei linfociti T e B dell'immunità adattiva. Il sistema di comunicazione tra i due tipi di immunità è rappresentato proprio dalle CD che fungono da veri e propri "postini" trasferendo l'antigene dall'epitelio (respiratorio, ma anche intestinale o cutaneo), dove esercitano il loro abituale ruolo di sorveglianza, ai linfonodi regionali dove vengono a contatto con i linfociti T. Nell'arco di 12-24 ore, all'interno del linfonodo, le cellule dendritiche maturano, elaborano il messaggio e selezionano le cellule T a cui trasmetterlo per indurre una risposta T-helper. Lo schema generale della risposta immunitaria attribuisce ai linfociti Th2 la funzione antiparassitaria con stimolazione degli eosinofili e dei basofili, ai Th1 il controllo dell'attivazione dei macrofagi, mentre i Th17 hanno prevalentemente attività antifungina. Le CD polmonari sembrano avere una propria tendenza a promuovere una risposta Th2, tipica dell'infiammazione allergica. Il modo con cui le cellule epiteliali e le CD comunicano è cruciale nell'indirizzare verso una risposta allergica e fattori ambientali diversi insieme alla predisposizione genetica giocano un ruolo ormai accertato (figura).

Come possiamo tradurre tutto questo in una prospettiva d'intervento terapeutico? Riuscire a regolare le comunicazioni tra cellule epiteliali e CD sembra fondamentale. Finora, con l'impiego dei corticosteroidi inalatori, siamo stati in grado di ridurre sostanzialmente il numero delle CD nei polmoni dei pazienti asmatici. È un modo un po' rozzo di regolare gli eventi e si punta a qualcosa di più raffinato modulando, per esempio, il pattern citochinico che determina l'attivazione delle CD o stimolando particolari sottopopolazioni di CD. L'utilizzo delle citochine a scopo terapeutico è una delle priorità della ricerca farmacologica.

FIGURA: INFLUENZA DEI FATTORI GENETICO-AMBIENTALI SULLA COMUNICAZIONE TRA CELLULE EPITELIALI E CELLULE DENDRITICHE. MODIFICATA DA [1]



Virus, infiammazione e asma: VRS, ma anche rhinovirus

Busse e collaboratori affrontano il dibattito problema del ruolo delle infezioni virali nel determinare lo sviluppo dell'asma, le sue riaccerbazioni e la perdita del controllo terapeutico [2]. Le interazioni tra virus e asma sono in realtà complesse. L'80% delle esacerbazioni asmatiche è causato dai virus e, d'altra parte, la ben nota "hygiene hypothesis" attribuisce alle virosi respiratorie precoci un ruolo protettivo nei confronti dell'allergia e dell'asma, stimolando una risposta immunitaria protettiva di tipo Th1.

L'attenzione dei ricercatori è puntata prevalentemente sul virus respiratorio sinciziale (VRS) e sul rhinovirus umano (HRV). Per quanto riguarda il primo, la letteratura indica che i lattanti a più alto rischio di bronchiolite virale grave sono anche quelli che più probabilmente svilupperanno asma successivamente. Secondo alcuni non sarebbe tanto il VRS a determinare l'asma, ma esisterebbe piuttosto una suscettibilità genetica sia alla bronchiolite da VRS che all'asma. Ancora più rilevante è il ruolo degli HRV le cui infezioni precoci sembrano fortemente legate allo sviluppo di asma in età scolare. Se oltre al virus aggiungiamo la sensibilizzazione allergica, allora il rischio si moltiplica da quattro a nove volte con effetto sinergico. Questo significa che l'HRV determina l'asma? Difficile a

dirsi, considerata la grande diffusione del virus nella popolazione pediatrica. Ci possono essere però delle concause specifiche: un difetto di risposta immunitaria antivirale con ridotta produzione di interferone, fattori ambientali (es. il fumo di tabacco) che aggravano l'infezione da HRV o l'esistenza di ceppi virali specifici a più elevato potenziale asmogeno. A fronte di queste ipotesi, la ricerca ha il duro compito di capire cosa regola il triangolo ospite-virus respiratori-sensibilizzazione allergica.

La diffusione delle tecniche di PCR ha consentito l'individuazione di un maggior numero di virus rispetto ai convenzionali metodi colturali e nell'85% delle esacerbazioni respiratorie è stato possibile identificare la presenza di un virus. Nei due terzi dei casi si tratta di un HRV di gruppo C. In realtà, si conoscono oggi almeno 150 ceppi diversi di HRV e in una sola stagione possono circolare circa 20 ceppi contemporaneamente e i più interessanti sembrano essere proprio gli HRV-C. Gli eventi che connettono infezione virale, infiammazione delle vie aeree e asma non sono del tutto noti. Certo è che virus e allergia agiscono sinergicamente nell'aumentare il rischio di esacerbazione dell'asma. E se consideriamo che l'inizio dell'autunno coincide con l'apertura delle scuole, non possiamo escludere che oltre ai virus e agli aeroallergeni anche lo stress scolastico possa fare la sua parte. Volendo essere concre-

ti, è ragionevole pensare che tutti questi fattori agiscano alterando l'integrità dell'epitelio respiratorio e si rinforzino a vicenda modulando, in senso sfavorevole all'ospite, i meccanismi della difesa antivirale, della produzione citochinica e dell'infiammazione. Non c'è dubbio che, tra tutti i virus, il rhinovirus è oggi quello maggiormente "attenzionato".

L'asma molto difficile. Il presente e il futuro

Chi sono i bambini con asma realmente non responsivo alle terapie? Come facciamo a identificarli e quali risorse abbiamo per ricondurli a un accettabile controllo dei sintomi? Bush e Saglani cercano di rispondere a queste domande, partendo da due considerazioni: questi bambini sono meno della metà di quelli che vengono comunemente classificati come asmatici gravi problematici e gli studi che li riguardano sono praticamente inesistenti [3]. Le argomentazioni che gli Autori sviluppano nel loro articolo sono infatti dichiaratamente basate sull'esperienza personale e su un cauto utilizzo dei dati disponibili nell'adulto e nel bambino con asma lieve-moderato. In molti casi di asma apparentemente non responsivo alla terapia, il problema è in realtà un altro. Si tratta di bambini con una diagnosi sbagliata (non hanno l'asma), incompleta (hanno l'asma più qualcos'altro) o che non si curano adeguatamente (scarsa compliance, terapia inalatoria mal eseguita, persistente esposizione ad agenti ambientali e al fumo di tabacco). Nonostante gli schemi terapeutici ben codificati e la possibilità di misurare l'infiammazione delle vie aeree consentano un buon controllo di base dell'asma, ancora molti bambini hanno gravi riacacerbazioni che obbligano all'utilizzo degli steroidi sistemici. Assistiamo, cioè, a una dissociazione tra controllo dell'asma e riacacerbazioni ed è questo un fenomeno che richiede maggiore attenzione.

Come si deve comportare lo specialista di fronte a questi casi? Il primo passo è accertarsi che la modalità di somministrazione dei farmaci inalatori sia appropriata, che ci sia una buona compliance terapeutica e che l'esposizione agli agenti ambientali sia ridotta al minimo. Poi è necessario rifare il punto della situazione impiegando tutti, o quasi, gli strumenti a

disposizione (prick e RAST: la concordanza tra le due metodiche è del 70-80%, e gli Autori consigliano di utilizzarli entrambi, ossido nitrico esalato, spirometria e risposta al broncodilatatore, citologia nello sputo).

La spirometria, nel bambino, è meno affidabile che nell'adulto nel classificare la gravità dell'asma e il test di provocazione bronchiale ha spesso un margine di rischio troppo elevato. La TAC ad alta risoluzione non dà informazioni utili. La seconda cosa da fare è verificare la compliance al trattamento (molto più bassa di quello che ci si potrebbe immaginare), la tecnica di utilizzo degli inalatori (non darla per scontata anche dopo diverse sedute d'istruzione), l'esposizione al fumo di tabacco (interessa il 25% dei bambini con asma grave) e il livello di esposizione ambientale agli allergeni. L'esposizione a una bassa carica allergenica può dare, infatti, un aumento dell'infiammazione bronchiale e steroido-resistenza pur senza provocare riacacerbazioni acute. Gli animali domestici, gli scarafaggi e le muffe sono i più pericolosi, mentre per gli acari della polvere le evidenze restano meno convincenti. Occorre poi considerare eventuali patologie concomitanti, rare ma possibili (reflusso gastroesofageo, rinosinusite, anomalie della respirazione, obesità) prima di passare agli accertamenti più invasivi. Espletati questi passaggi, c'è spazio per la broncoscopia con lavaggio e biopsie bronchiali, la pH-metria e per un test terapeutico con una singola iniezione intramuscolare (80 mg) di triamcinolone. Percorso l'iter che abbiamo sinteticamente riassunto e rivalutato il bambino dopo 3-4 settimane, si decide il piano di trattamento individualizzato sulla base del fenotipo asmatico prevalente. Se dopo il trial con triamcinolone persiste un'infiammazione eosinofila, le opzioni proposte sono tre: a) corticosteroidi inalatori ad alte dosi; b) budesonide+formoterolo; c) ulteriori dosi di triamcinolone, prima di considerare terapie meno convenzionali con omalizumab, methotrexate, azatioprina o ciclosporina. Se l'infiammazione è mista (eosinofila-neutrofila) o esclusivamente neutrofila, come nel fenotipo con esacerbazioni di origine virale-allergica, si può pensare ai corticosteroidi e ai LABA inalatori, ai macrolidi, ai leucotrieni ai primi

segni di esacerbazione virale o agli anticorpi anti-IL5 (mepolizumab). La sensibilizzazione ai funghi non è rara anche nel bambino e può dare forme respiratorie gravi. Nonostante l'esperienza pediatrica sia scarsa, un trattamento con itraconazolo o voriconazolo può essere preso in considerazione, analogamente a quanto suggerito nell'adulto con asma grave e allergia ai micofiti.

Le proposte su come monitorare il risultato della terapia a domicilio sono diverse, ma tutte sostenute da modesta evidenza scientifica in pediatria. L'utilizzo dei marker infiammatori è utile nel controllo dell'asma lieve-moderato e, probabilmente, lo è anche nell'asma grave del bambino. La valutazione dell'ossido nitrico esalato, della reattività bronchiale e dell'eosinofilia nello sputo può guidare nell'aggiustamento terapeutico dei corticosteroidi e nel predire eventuali riacacerbazioni durante la riduzione del dosaggio. Tuttavia, ossido nitrico e citologia nello sputo non sempre concordano nel singolo paziente con asma grave e anche il fenotipo dell'asma può variare nel tempo nel medesimo soggetto. Nuove tecniche di misurazione dell'infiammazione delle vie aeree prossimali e distali utilizzando l'ossido nitrico prodotto selettivamente nei due distretti potrebbero fornire indicazioni più precise su quanto di realmente rilevante sta avvenendo a livello bronchiale. Nel futuro, i marker biologici ideali dovrebbero aiutarci nella gestione della terapia, nell'identificare i bambini che non sono ben controllati e nel distinguere i responder dai non-responder alle nuove e più pesanti terapie immunologiche. Nell'attesa di nuove e più precise conoscenze sull'asma resistente al trattamento, non dobbiamo dimenticare che almeno la metà dei bambini con asma grave di difficile controllo può essere gestita con un attento uso delle terapie convenzionali. ♦

Non conflitti di interesse da parte degli Autori.

Bibliografia

- [1] Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010;376:835-43.
- [2] Busse WW, Lemanske Jr RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010;376:826-34.
- [3] Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010;376:814-25.