

2

MAGAZINE

E

P

T

Y

P

E

E

S

T



Anno XV, Suppl. al N. 2

On **Medicine**
EXPERT VIEW

L'INFIAMMAZIONE DI TIPO 2 NELLE PATOLOGIE RESPIRATORIE

a cura di:

Veronica Batani
Cristiano Caruso
Andrea Ciofalo
Federica Cipolla
Ignazio La Mantia
Andrea Matucci
Corrado Pelaia
Girolamo Pelaia
Martina Ragusa
Gianenrico Senna
Alessandra Vultaggio

presentazione di:

Giorgio Walter Canonica, Enrico M. Heffler
Paolo Castelnuovo, Enrico Maddalone, Stefania Gallo

Sntesi
InfoMedica

TYPE2 MAGAZINE

L'INFIAMMAZIONE DI TIPO 2 NELLE PATOLOGIE RESPIRATORIE



Nel 50-80% dei soggetti asmatici con forma grave è identificabile un'inflammatione cronica di tipo 2 caratterizzata dalla produzione di citochine, come IL-4, IL-5 e IL-13, che rivestono un ruolo centrale nella cascata infiammatoria. In questi pazienti sono spesso presenti anche altre patologie, quali poliposi nasale, dermatite atopica, rinite allergica ed esofagite eosinofila, che aumentano ulteriormente il carico della patologia. È quindi fondamentale che gli specialisti che operano in questi ambiti siano in grado di focalizzare i meccanismi e le conseguenze cliniche dell'inflammatione di tipo 2 e di identificare gli outcome più rilevanti per questi pazienti.

TYPE2 Magazine nasce per soddisfare questa necessità, con l'obiettivo di focalizzare l'impatto sociale e la QoL delle patologie correlate all'inflammatione di tipo 2, identificarne i movens eziopatogenetici e fare il punto sulle molecole oggi a disposizione del clinico per personalizzare la scelta terapeutica, a vantaggio della qualità di vita del paziente.



INDICE

Presentazione <i>Giorgio Walter Canonica, Enrico M. Heffler Paolo Castelnuovo, Enrico Maddalone, Stefania Gallo</i>	2
Fisiopatologia cellulare dell'asma di tipo 2: caratterizzazione endotipica del fenotipo infiammatorio eosinofilo <i>Girolamo Pelaia, Corrado Pelaia</i>	3
Endotipo con infiammazione di tipo 2, fenotipo asma allergico <i>Cristiano Caruso</i>	6
Le citochine di tipo 2 e il rimodellamento nell'asma grave <i>Andrea Matucci, Alessandra Vultaggio</i>	8
Rinosinusite cronica con poliposi nasale: burden di patologia <i>Andrea Ciofalo</i>	11
L'inflammatione di tipo 2 nella poliposi nasale <i>Gianenrico Senna, Veronica Batani</i>	14
I biologici: le nuove opzioni terapeutiche nella poliposi nasale <i>Ignazio La Mantia, Federica Cipolla, Martina Ragusa</i>	18

PRESENTAZIONE

L'innovativo concetto di infiammazione di tipo 2 deriva dalla rivalutazione dei meccanismi coinvolti nella risposta immunitaria legata all'asma e ad altre patologie. Nel passato, ci si riferiva al concetto di infiammazione Th2 (bassa o alta), ma attualmente la definizione di infiammazione di tipo 2 è ritenuta più pertinente e consona alle nuove scoperte; infatti, il fenotipo Th2 si basava solamente sul concetto di risposta immunitaria adattativa. L'immunità innata è oggi sempre più oggetto di ricerca ed è accertato come le cellule linfoidi innate (ILC) svolgano un ruolo rilevante anche nelle malattie allergiche e nell'asma, principalmente guidate dalle cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC 2). Meccanismi sinergici, sia adattativi che innati, legati alla produzione delle cosiddette "citochine T2" IL-4, IL-5 e IL-13, e quindi intesi come infiammazione di tipo 2, si esprimono in diverse manifestazioni cliniche: oltre all'asma grave, la poliposi nasale, la dermatite atopica, la rinite allergica e l'esofagite eosinofila... e non solo. È venuto quindi naturale presumere che l'azione su questi meccanismi immunitari di tipo 2 dovesse portare al controllo o cura di queste patologie; è stato così coniato il termine "commonality", utilizzato per definire una risposta immunitaria che sottende diverse malattie. Tutto ciò fa prevedere un potenziale approccio terapeutico con lo stesso strumento biologico in pazienti con comorbidità note (per esempio, il 40-50% dei pazienti con asma grave e rinosinusite cronica con poliposi nasale).

L'anticorpo monoclonale omalizumab, che ha come target le immunoglobuline E (IgE), è utilizzato da oltre una decade per il trattamento dell'asma grave allergico e dell'orticaria cronica.

Gli anticorpi monoclonali contro IL-5 (mepolizumab e reslizumab) o contro il recettore per IL-5 (benralizumab) si sono dimostrati efficaci anche nella pratica clinica per la gestione dell'asma severo eosinofilo.

L'anticorpo monoclonale dupilumab, già in uso clinico per la dermatite atopica grave, ha come target la catena α del recettore per IL-4, struttura comune anche al recettore per IL-13, ed è in grado di downregolare la risposta immunitaria di tipo 2, che comprende i fenotipi sia allergici sia eosinofili; è stato recentemente registrato per il trattamento di pazienti adulti con asma grave e rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) e per i pazienti sia adulti che adolescenti con asma grave caratterizzato da infiammazione di tipo 2. Di grande rilevanza è l'effetto di riduzione dell'utilizzo di corticosteroidi per via orale, il cui impatto nei soggetti con CRSwNP e asma grave raddoppia rispetto ai pazienti con solo asma grave; ciò descrive un fenotipo di paziente di particolare gravità, che impone un corretto approccio clinico multidisciplinare. Il profilo di sicurezza di dupilumab si è dimostrato costantemente buono durante tutti gli studi clinici, sia registrativi sia in "real life", in tutte le condizioni patologiche studiate.

I casi clinici presentati in questa raccolta, accompagnati da testi introduttivi di efficace valore propedeutico, hanno lo scopo di rendere le evidenze relative a queste nuove opzioni terapeutiche applicabili nella pratica clinica quotidiana, con documentato vantaggio sulla qualità di vita dei pazienti.

Giorgio Walter Canonica, Enrico M. Heffler

Centro Medicina Personalizzata: Asma e Allergologia, Humanitas University e Istituto Clinico Ricerca, IRCCS, Milano



La comprensione della fisiopatologia della rinosinusite cronica (CRS) ha subito una radicale evoluzione negli ultimi decenni, passando da una visione prettamente anatomica legata alla ridotta ventilazione e drenaggio dei seni paranasali a un concetto più evoluto e raffinato che pone al centro dell'attenzione l'immunologia della mucosa nasosinusale e lo squilibrio della sua attività.

La classificazione della CRS sulla base del profilo immunopatologico sottostante ha permesso di delineare le tre tipologie di infiammazione (ty1, ty2 e ty3) che risultano coesprese e variamente combinate tra loro, sia nella CRS con polipi nasali (CRSwNP) sia nella CRS senza polipi nasali (CRSsNP), fermo restando che nell'ambito della CRSwNP l'infiammazione di tipo 2 (type 2) costituisce la variante più rappresentata nella popolazione occidentale.

L'inquadramento dei pazienti con CRS deve includere la ricerca di particolari condizioni infiammatorie frequentemente associate, come asma bronchiale, esofagite eosinofila, ipersensibilità all'aspirina e derivati, dermatite atopica, poiché tutti fenotipi clinici di un'infiammazione di tipo 2 e indicativi di aumentato rischio di refrattarietà della malattia rispetto ai pazienti con pattern non type 2. L'obiettivo della gestione della CRS è raggiungere e mantenere il controllo clinico attraverso il minor utilizzo di farmaci (e, conseguentemente, un minor impatto degli effetti collaterali degli stessi) o di interventi chirurgici.

La CRSwNP con profilo type 2 è da sempre considerata una patologia con importante impatto negativo sulla qualità della vita e con aumentata probabilità di recidiva e scarso controllo clinico. Tuttavia, in seguito all'introduzione nella farmacopea dei farmaci biologici, il profilo infiammatorio type 2, da fattore prognostico negativo, è oramai da considerarsi fattore predittivo positivo in quanto i farmaci biologici che mirano a interferire con i principali marcatori infiammatori dell'immunoflogosi type 2 (IL-4, IL-13, IL-5 e IgE) vanno ad agire nel rispetto dei criteri della medicina di precisione, spegnendo l'infiammazione e ottenendo risultati impensabili da raggiungere attraverso la sola terapia medico-chirurgica ordinaria. L'avvento di queste nuove opzioni terapeutiche e la possibilità di una loro integrazione sinergica con la chirurgia rappresentano il primo grande passo nella moderna medicina di precisione.

Paolo Castelnuovo, Enrico Maddalone, Stefania Gallo

Unità di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese

FISIOPATOLOGIA CELLULARE DELL'ASMA DI TIPO 2: CARATTERIZZAZIONE ENDOTIPICA DEL FENOTIPO INFIAMMATOARIO EOSINOFILO

Girolamo Pelaia, Corrado Pelaia

Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi "Magna Græcia" di Catanzaro

Premessa

In tutto il mondo oltre 300 milioni di persone sono affette da asma bronchiale, e le attuali valutazioni epidemiologiche prevedono ulteriori incrementi durante i prossimi anni. L'asma è una malattia infiammatoria cronica dell'apparato respiratorio, caratterizzata da una limitazione del flusso aereo di tipo solitamente variabile, che tuttavia può divenire progressivamente meno reversibile nei casi più gravi. Nei pazienti asmatici l'ostruzione bronchiale e l'iperresponsività delle vie aeree sono principalmente causate da alterazioni flogistiche (infiammazione di tipo 2 e non 2) e strutturali (rimodellamento).

Piuttosto che come una singola entità nosologica, l'asma deve essere in realtà considerata come una complessa ed eterogenea malattia, che origina da articolate interazioni tra fattori individuali genetici predisponenti e agenti ambientali. Pertanto, le diverse espressioni biologiche, cliniche e funzionali dell'asma si configurano sotto forma di vari fenotipi, derivanti da meccanismi patogenetici cellulari e molecolari definiti endotipi. I vari feno-endotipi dell'asma comprendono il "pattern" infiammatorio eosinofilo, il profilo flogistico neutrofilo, le forme miste eosinofile/neutrofile e le varianti paucigranulocitiche (Fig. 1).

Biopatogenesi dell'asma eosinofilo

L'asma di tipo 2 è frequentemente associato alla flogosi eosinofila delle vie aeree sia nei pazienti allergici sia in quelli non allergici

(Fig. 1). L'asma allergico eosinofilo abitualmente si manifesta nei bambini e negli adolescenti (*early onset asthma*) e origina da complesse interazioni tra l'immunità innata e l'immunità adattativa acquisita. In particolare, l'asma allergico è causato da antigeni inalatori, catturati nelle vie aeree da cellule dendritiche che li internalizzano, li modificano mediante processi proteolitici e li trasportano ai linfonodi toracici, dove questi allergeni vengono presentati ai linfociti T. Le cellule dendritiche effettuano la presentazione antigenica nel contesto delle molecole di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC II), favorendo così il riconoscimento dei peptidi antigenici da parte di specifici *T-cell receptors* dei T linfociti *naïve* CD4+.

In seguito a tale processo, queste cellule si differenziano in linfociti T helper 2 (Th2). L'acquisizione dell'immunofenotipo Th2 è indotta dall'interleuchina (IL)-4 secreta da basofili e mastociti, e richiede anche la concomitante azione di specifiche molecole co-stimolatrici espresse sulle membrane cellulari dei linfociti T (ICOS, CD28, OX40) e delle cellule dendritiche (ICOS ligand, CD80/B7.1, CD86/B7.2, OX40 ligand). Conseguentemente, i linfociti Th2 attivati producono notevoli quantità di IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-4 implementa il cosiddetto *switch* isotipico immunoglobulinico, responsabile della sintesi di anticorpi IgE antigene-specifici da parte dei linfociti B.

Le IgE si legano ai loro recettori ad alta affinità (FcεRI) e bassa affinità (CD23/FcεRII) localizzati sulle superfici delle cellule immuno-flogistiche e strutturali delle vie aeree. Questa risposta immunitaria adat-

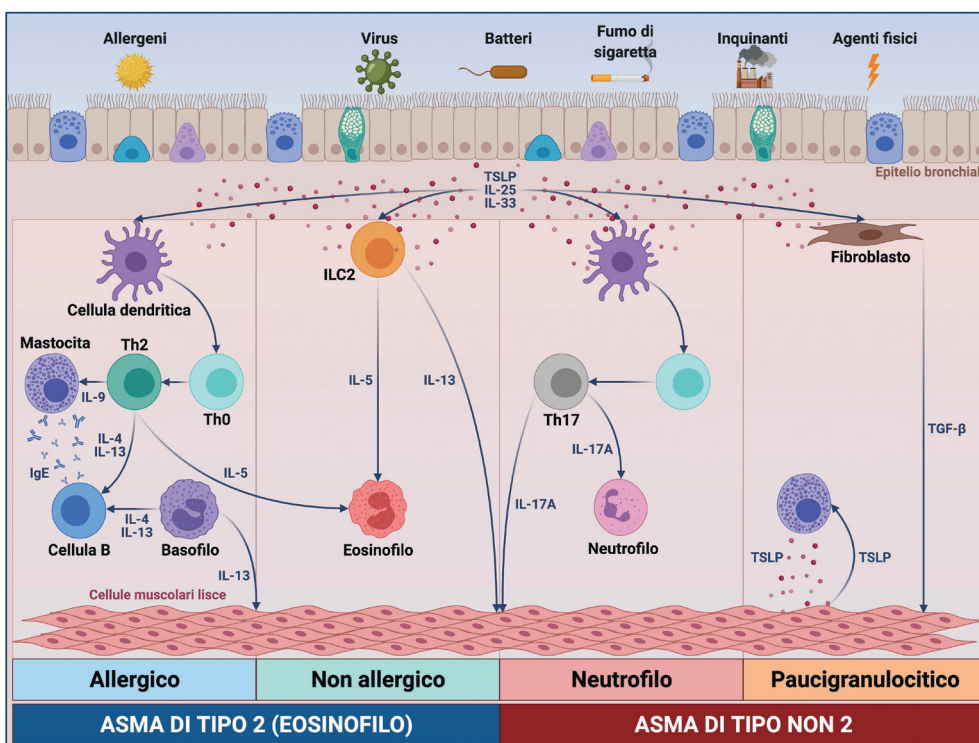


Figura 1. Inquadramento feno-endotipico dell'asma bronchiale.

tativa acquisita si intreccia con meccanismi dell'immunità innata, mediati dall'intervento delle cosiddette cellule linfoidi innate (ILC – *Innate Lymphoid Cells*). Infatti, gli allergeni inalatori, gli inquinanti atmosferici, il fumo di sigaretta e i virus respiratori inducono le cellule epiteliali delle vie aeree a produrre le citochine innate denominate allarmine, comprendenti la linfopoietina stromale timica (TSLP), IL-25 e IL-33. In particolare, la TSLP stimola le cellule dendritiche a promuovere lo sviluppo dell'immunofenotipo Th2 e attiva anche direttamente la sintesi di IL-4, IL-5 e IL-13 da parte delle ILC di gruppo 2 (ILC2). Oltre che dalle cellule Th2 e ILC2, la IL-4 è prodotta pure dai linfociti T helper follicolari (Tfh), che maturano nei linfonodi toracici in seguito alla stimolazione TSLP-dipendente di cellule dendritiche che esprimono la molecola "OX40 ligand". Inoltre, queste cellule dendritiche rilasciano le chemochine CCL17 e CCL22, che si legano ai recettori CCR4 presenti sui linfociti Th2 maturi, inducendo così la loro migrazione dai linfonodi toracici verso le vie aeree.

Per quanto riguarda le altre citochine prodotte dalle cellule Th2 e ILC2, la IL-13 coopera con la IL-4 nell'induzione della sintesi di IgE, ma è soprattutto implicata nella patogenesi dell'iperresponsività bronchiale, della produzione di muco e del rimodellamento strutturale delle vie aeree. La IL-4 e la IL-13 esplicano i loro effetti biologici stimolando un comune meccanismo cellulare, basato sulla dimerizzazione recettoriale innescata dall'attivazione della subunità α del recettore della IL-4. La IL-9 è un fattore di crescita per i mastociti, mentre la IL-5 svolge fondamentali funzioni relative a differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili. In particolare, mediante la produzione di IL-5, le ILC2 assumono il ruolo di principali cellule coinvolte nell'insorgenza, nella persistenza e nell'amplificazione dell'asma eosinofilo non allergico, che clinicamente si manifesta soprattutto nell'età adulta (*late onset asthma*). La IL-5 stimola l'eosinofiloipoiesi, che nei pazienti con asma grave si realizza non soltanto nel midollo osseo, ma anche nelle vie aeree, come è dimostrato dal rilievo di alte concentrazioni di questa citochina nel sangue e nell'espettorato indotto, associate a un elevato numero di eosinofili maturi e progenitori eosinofili. Inoltre, la IL-5 inibisce l'apoptosi degli eosinofili, e ciò spiega il riscontro nei soggetti asmatici di un'inversa correlazione esistente tra i livelli di IL-5 nell'espettorato e il numero di eosinofili in stato apoptotico. La IL-5 favorisce anche la migrazione degli eosinofili verso le vie aeree infiammate, esplicando così un'azione sinergica con le eotassine, potenti fattori chemiotattici per gli eosinofili. In aggiunta, nei pazienti con asma di tipo 2, la IL-5 promuove le interazioni tra gli eosinofili e la periostina, una proteina della matrice extracellulare la cui espressione aumenta quando gli eosinofili vengono reclutati a livello bronchiale. Nell'asma grave, in seguito all'attivazione IL-5-dipendente, gli eosinofili partecipano pure alla patogenesi del rimodellamento delle vie aeree attraverso il rilascio di potenti mediatori fibrogenici come il *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β).

Considerazioni conclusive

I recenti progressi compiuti nell'ambito della comprensione dei meccanismi patogenetici dell'asma di tipo 2 hanno permesso di individuare vari target molecolari terapeuticamente utili. Questi ultimi includono le IgE, le citochine prodotte da cellule Th2 e ILC2, e i loro recettori. Pertanto, attualmente sono disponibili nella pratica clinica anticorpi monoclonali anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab), anti-recettore della IL-5 (benralizumab) e anti-recettore della IL-4 e della IL-13 (dupilumab). Questi farmaci rappresentano delle eccellenti modalità di terapia biologica aggiuntiva dell'asma grave

di tipo 2, non adeguatamente controllato dai trattamenti standard. Ciascuno di questi anticorpi può essere prescritto in base alle varie caratteristiche fenotipiche dei pazienti asmatici, consentendo così di prevenire le riacutizzazioni, migliorare la sintomatologia soggettiva e la funzione respiratoria, ridurre il consumo di corticosteroidi orali e apportare significativi benefici terapeutici anche ad alcune rilevanti comorbidità dell'asma (poliposi nasale, dermatite atopica).

Take home messages

- L'asma bronchiale è una malattia estremamente eterogenea, caratterizzata dall'espressione di vari fenotipi.
- I diversi fenotipi dell'asma originano da complessi meccanismi biopatogenetici denominati endotipi.
- I recenti progressi riguardanti le conoscenze relative ai fenotipi di tipo 2 allergici e non allergici, sostenuti da una flogosi bronchiale prevalentemente eosinofila, hanno consentito di individuare numerosi target molecolari di interesse terapeutico.
- Pertanto, varie molecole implicate nella patogenesi dell'asma di tipo 2, quali IgE, IL-5, IL-4, IL-13 e rispettivi recettori, rappresentano strategici bersagli per le attuali, efficacissime terapie biologiche anti-asmatiche.

Caso clinico

Il presente caso clinico si riferisce a un paziente di 61 anni, ex-fumatore con recente diagnosi di asma bronchiale e poliposi nasale, in trattamento con formulazioni inalatorie precostituite di combinazioni terapeutiche ICS/LABA (corticosteroidi inalatori/agonisti β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione). Nonostante questa terapia, il paziente lamenta la persistenza della sintomatologia respiratoria (dispnea sibilante e tosse secca) e la frequente ricorrenza di riacutizzazioni asmatiche.

Il punteggio ACT (*Asthma Control Test*) è 14, il *walking test* ha evidenziato la comparsa di desaturazione ossiemoglobinica, e le prove allergometriche cutanee (*prick test*) non hanno rilevato risposte positive verso i comuni aeroallergeni. Inoltre, la concentrazione sierica di IgE è pari a 12 unità internazionali/mL, e i livelli di eosinofili ematici ammontano a 2.290 cellule/ μ l di sangue. La spirometria documenta un rilevante deficit ventilatorio ostruttivo, reversibile dopo test di broncodilatazione (Fig. 2), eseguito mediante inalazione di 400 μ g di salbutamolo. La frazione di ossido nitrico (NO) nell'aria espirata (FeNO) è 60 ppb (parti per miliardo). La rinoscopia evidenzia la presenza di neoformazioni polipoidi in entrambe le fosse nasali.

Pertanto, all'associazione ICS/LABA viene aggiunta la prescrizione del LAMA (*long-acting anti-muscarinic antagonist*) tiotropio. Tuttavia, dopo un mese di trattamento con questa terapia, il quadro clinico-funzionale e i parametri di laboratorio non migliorano. Inoltre, la tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione del torace rileva l'esistenza di bronchiectasie bilaterali (Fig. 3), e la TC del massiccio facciale evidenzia la presenza di una massiva obliterazione del seno mascellare sinistro (Fig. 4).

In conclusione, questo paziente con asma grave di tipo 2, refrattario ai trattamenti inalatori standard, è candidabile alla prescrizione di una terapia biologica aggiuntiva. In particolare, non è utilizzabile omalizumab perché il soggetto non è allergico. Invece, questo caso di *late onset asthma* potrà beneficiare dell'aggiunta di mepolizumab o benralizumab, ciascuno dei quali può essere molto utile in presenza di ipereosinofilia ematica. Particolarmente efficace potrebbe

rivelarsi l'impiego di dupilumab, in considerazione del quadro globale del paziente, caratterizzato da frequenti esacerbazioni asmatiche, notevole limitazione del flusso aereo, poliposi nasale, elevati valori di FeNO e ipereosinofilia; il paziente potrebbe quindi conseguire, se

trattato con questo biologico, significativi benefici in termini di riduzione delle riacutizzazioni e miglioramento della funzione respiratoria, eventualmente documentabile mediante valutazione periodica dei parametri spirometrici.

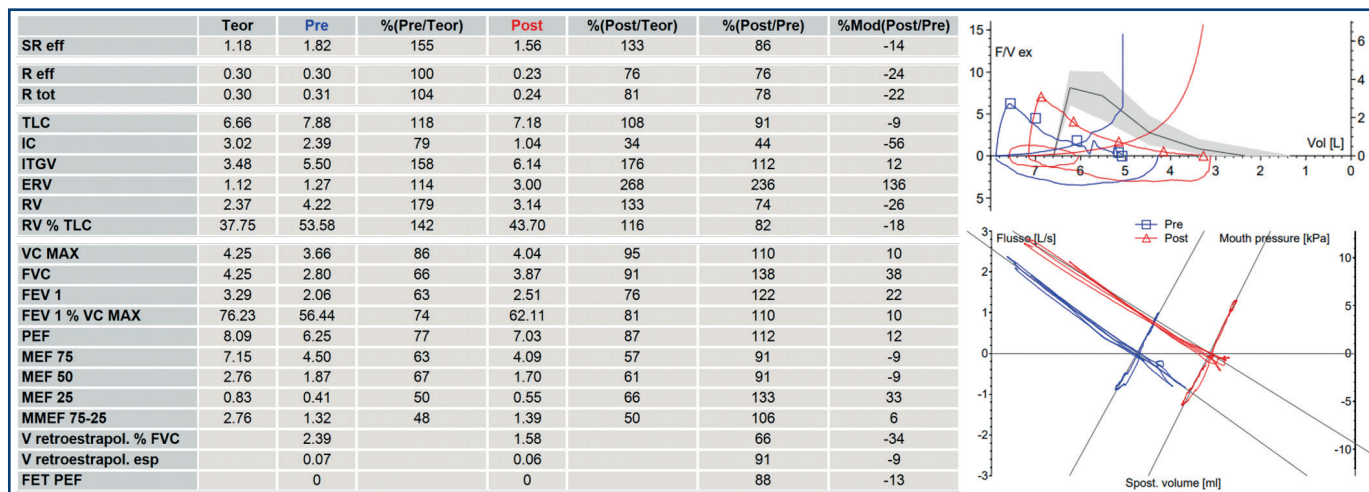


Figura 2. Caso clinico: prove di funzionalità respiratoria.

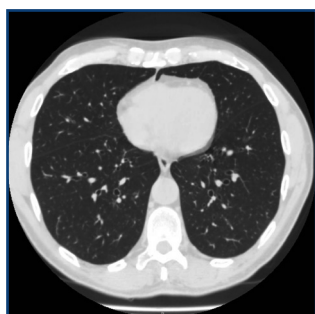


Figura 3. Caso clinico: TC toracica ad alta risoluzione.

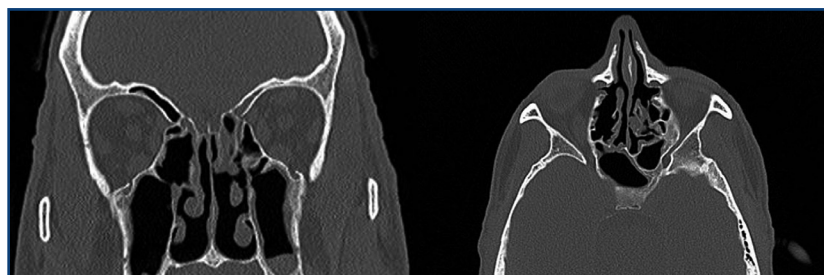


Figura 4. Caso clinico: TC del massiccio facciale.

Bibliografia di riferimento

- Bennstein SB, Uhrberg M. Biology and therapeutic potential of human innate lymphoid cells. *FEBS J.* 2021; in corso di stampa.
- Brusselle GG et al. Eosinophilic airway inflammation in non allergic asthma. *Nat Med.* 2013;19:977-979.
- Froidure A et al. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J.* 2016;47:304-319.
- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021;184:1469-1485.
- Hong H et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy.* 2020;75:2794-2804.
- Nelson RK et al. Eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;8:465-473.
- Papi A et al. Asthma. *Lancet.* 2018;391:783-800.
- Pelaia C et al. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma. *Front Physiol.* 2019;10:1514.
- Pelaia C et al. Biologics in severe asthma. *Minerva Med.* 2021; in corso di stampa.
- Rodriguez-Rodriguez N et al. Group 2 innate lymphoid cells: team players in regulating asthma. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:167-198.
- Wenzel SE. Severe adult asthmas: integrating clinical features, biology and therapeutics to improve outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:809-821.

ENDOTIPO CON INFIAMMAZIONE DI TIPO 2, FENOTIPO ASMA ALLERGICO

Cristiano Caruso

Unità di Allergologia, Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Roma

Introduzione

Negli ultimi dieci anni, il progresso più importante nel campo dell'asma è stato la diffusione del concetto che l'asma è una malattia eterogenea guidata da molteplici processi molecolari (1).

Sono stati identificati diversi fenotipi e sottogruppi di asma e sono diventate disponibili nuove opzioni di trattamento. Un totale di cinque anticorpi monoclonali sono attualmente approvati per il trattamento dell'asma grave: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e dupilumab. Questi farmaci hanno dimostrato di ridurre le riacutizzazioni e di avere un effetto di risparmio di corticosteroidi orali in molti pazienti con asma grave. Tuttavia, il trattamento biologico non ha successo in tutti i pazienti e deve essere interrotto nei pazienti che non rispondono. Trattare il paziente giusto con la giusta previsione della risposta biologica è diventato uno dei principali punti di interesse nella gestione dell'asma grave. Una varietà di risultati di risposta viene utilizzata nei diversi studi clinici, così come una vasta gamma di potenziali fattori predittivi. Inoltre, per quanto riguarda la tempistica della valutazione della risposta ci sono notevoli differenze tra gli studi. Quando viene utilizzato un singolo biomarcatore dell'infiammazione delle citochine di tipo 2 (T2), come per esempio la valutazione della frazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO) nell'asma lieve e moderato, questo correla poco con le esacerbazioni e con un effetto minimo sulla funzione polmonare o sui sintomi dell'asma. Per questo e per altre ragioni, abbiamo bisogno di una strategia basata sui biomarcatori che può essere utilizzata per ridurre principalmente l'esposizione ai corticosteroidi ad alte dosi nei pazienti con asma grave durante il trattamento standard caratterizzato da ICS/LABA (corticosteroidi inalatori e broncodilatatori a lunga durata di azione) (2). Sarebbe in questo senso importante stabilire, tramite una serie di biomarcatori T2 valutati nello stesso paziente affetto da asma grave, la proporzione di soggetti in cui i biomarcatori rimangono bassi quando la terapia con corticosteroidi viene ridotta a una dose minima di ICS. Alcuni dati suggeriscono che l'ICS a dosi che sopprimono sostanzialmente i biomarcatori T2 potrebbe essere dannoso in alcuni pazienti. In tal caso, ciò rende ancora più importante la capacità di titolare con attenzione e sicurezza la dose di corticosteroidi in base all'attività del biomarcatore associata a T2 (3).

Una strategia terapeutica correlata all'uso dei corticosteroidi orali (OCS) correlata a un biomarcatore sembra particolarmente vantaggiosa in quei pazienti in cui i sintomi e i profili dei biomarcatori T2 sono discordanti, e lo si è visto fino al 50% dei pazienti con asma grave; una soluzione a questo problema potrebbe essere quella di valutare i biomarcatori predittivi della risposta terapeutica per via inalatoria e sistemica. Una volta stabilita questa dose, la riduzione della dose guidata dai biomarcatori può essere particolarmente impegnativa nei pazienti con alti livelli di sintomi di asma (4).

L'infiammazione di tipo 2 è associata a una maggior produzione delle citochine IL-4, IL-5 e IL-13 in particolare nell'asma, nella rinosinusite cronica con poliposi nasale e non e nella dermatite atopica (5).

Le risposte immunitarie di tipo 2 aiutano l'ospite a difendersi contro le infezioni parassitarie e sono anche classicamente correlate a un fenotipo di tipo allergico. I pazienti con asma di tipo 2-alto sono stati definiti in base a una conta ematica di eosinofili $\geq 150/\mu\text{L}$ e/o FeNO ≥ 20 ppb e/o eosinofili nell'espettorato $\geq 2\%$. Al contrario, i pazienti con asma di tipo 2-basso sono stati definiti in base alla conta degli eosinofili nel sangue $< 150/\mu\text{L}$ e FeNO < 20 ppb ed eosinofili nell'espettorato $< 2\%$. Lo stato di controllo dell'asma è stato valutato anche secondo le linee guida GINA (6).

Esistono associazioni tra il livello di IgE libere nel siero e i marker dell'infiammazione di tipo 2 (conta più alta di eosinofili nel sangue/espettorato e livelli più alti di periostina sierica/FeNO/IgE totali); i pazienti asmatici con marker di tipo 2 presentavano livelli di IgE libere più elevati e una funzione polmonare inferiore e uno stato di asma non controllato, suggerendo che le IgE libere circolanti possono influenzare la gravità e lo stato di controllo dell'asma. Nel loro insieme, le IgE prive di siero elevate possono essere un potenziale biomarcatore per la diagnosi dell'asma di tipo 2 e dello stato atopico negli adulti. Inoltre, le IgE libere da siero rivelano prestazioni diagnostiche migliori rispetto alle IgE sieriche totali nella valutazione dell'asma di tipo 2 e dello stato atopico.

FeNO

L'obiettivo principale del trattamento dell'asma è raggiungere e mantenere il controllo clinico della malattia. Il livello della frazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO) è un biomarcatore dell'infiammazione delle vie aeree di tipo 2 delle cellule T helper (Th2) (7).

Negli ultimi anni sono stati utilizzati nuovi strumenti per la valutazione dei soggetti asmatici. Tra questi, la misurazione di FeNO ha attirato molto interesse perché è una tecnica di facile utilizzo, fornisce risultati immediati, non è invasiva ed è un biomarcatore riproducibile dell'infiammazione delle vie aeree nell'asma. Sono stati condotti molti studi per verificare la possibilità di utilizzare il livello di FeNO come strumento di valutazione di controllo dell'asma e come test di funzionalità polmonare per la gestione dei pazienti asmatici. Alcuni studi hanno indicato che il livello di FeNO è correlato al controllo dei sintomi dell'asma. Un controllo inadeguato dei sintomi è fortemente associato a un alto rischio di esacerbazione (8), che è la ragione per utilizzare un aumento o una diminuzione dei farmaci per l'asma, poiché i sintomi potrebbero riflettere il livello di infiammazione eosinofila delle vie aeree. Tuttavia, l'approccio basato sulla gestione dei sintomi raccomandato da GINA, che si concentra su una relazione diretta tra infiammazione eosinofila e sintomi respiratori, può essere insufficiente per gestire l'asma. Uno dei principali vantaggi dell'utilizzo di FeNO per la gestione dell'asma è l'identificazione dei pazienti per i quali l'aumento dell'uso di corticosteroidi per via inalatoria non apporta benefici al controllo a causa della bassa infiammazione eosinofila. Questi pazienti sintomatici riceverebbero una dose aumentata di corticosteroidi per via inalatoria secondo le linee guida cliniche standard, ma sarebbero trattati meglio con farmaci di controllo sintomatico (beta agonisti a

lunga durata d'azione, LABA, o anticolinergici a lunga durata d'azione, LAMA). Un esempio di questo approccio è stato verificato da Smith et al. (9) che hanno mostrato una dose giornaliera di fluticasone di 370 mcg nel gruppo FeNO con il 45,6% di riacutizzazioni in meno rispetto a 641 mcg nel gruppo di controllo.

IgE totali e IgE specifiche

È noto che l'immunoglobulina E (IgE) svolge un ruolo centrale nella patogenesi di varie malattie allergiche, incluso l'asma. Pertanto, le vie immunologiche mediate da IgE rappresentano un bersaglio speciale per la strategia terapeutica nell'asma e nelle comorbidità (10).

Sebbene l'IgE sia un importante biomarcatore per l'insorgenza precoce della patologia asmatica, i suoi livelli sono spesso elevati anche nell'asma non allergico a insorgenza tardiva. Tuttavia, il pattern di espressione di IgE in quest'ultimo è per lo più policlonale, con un livello delle IgE specifiche basso o al di sotto del livello di rilevamento, sebbene con un aumento delle IgE totali. Nei pazienti con asma grave ad esordio tardivo, le IgE specifiche per le enterotossine stafilococciche (SE-IgE) possono essere frequentemente rilevate nel siero, e la loro presenza è stata associata ad asma, in particolare ad asma grave definito per percentuale di ricoveri, uso di steroidi orali e diminuzione della funzione polmonare. Recentemente, è stato dimostrato che le SE-IgE predicono addirittura lo sviluppo di asma grave con esacerbazioni nel successivo decennio. Per molti anni il fenotipo allergico (quello mediato da una sensibilizzazione a un allergene perenne, per esempio) è stato di grande interesse per la possibilità di accedere a una terapia caratterizzata da un farmaco biologico (omalizumab) che aveva come indicazione principale l'asma non controllato con presenza di IgE specifiche per un allergene perenne. Il livello di IgE totali come biomarcatore predittivo di risposta o di utilizzo per follow up è tuttora un tema molto dibattuto.

Caso clinico

Donna di 35 anni affetta da orticaria cronica idiopatica corticosteroide dipendente, asma bronchiale di grado moderato con ipersensibilità a dermatofagoidi e rinosinusite cronica con poliposi nasale (un intervento di FESS, chirurgia funzionale endoscopica dei seni paranasali, nel 2018).

Bibliografia

1. Caruso C et al. Basophil activation and serum IL-5 levels as possible monitor biomarkers in severe eosinophilic asthma patients treated with anti-IL-5 drugs. *Allergy*. 2021;76(5):1569-1571.
2. Heaney LG et al. Composite type-2 biomarker strategy versus a symptom-risk-based algorithm to adjust corticosteroid dose in patients with severe asthma: a multicentre, single-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):57-68.
3. Pavord ID et al. Predictive value of blood eosinophils and exhaled nitric oxide in adults with mild asthma: a prespecified subgroup analysis of an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:671-680.
4. Haldar P et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:218-224.
5. Staudacher AG et al. Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):318-325.
6. Global Initiative for Asthma. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/#:~:text=2020%20GINA%20Report%2C%20Global%20Strategy,on%20the%20GINA%20Science%20Committee>. Accessed November 4, 2020.
7. De Abreu FC et al. The fraction exhaled nitric oxide as a biomarker of asthma control. *Biomark Insights*. 2019;14:1177271919826550.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2018, <http://www.ginasthma.org>. Accessed June 10, 2018.
9. Smith AD et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005;352:2163-2173.
10. Humbert M et al. IgE-mediated multimorbidities in allergic asthma and the potential for omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1418-1429.
11. Chung KF. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170064.

- FeNO 45 ppb, IgE positive per dermatofagoidi e SE-IgE, inoltre Fev₁ 85%.
- *Non responder* a omalizumab per orticaria cronica (dopo due cicli terapeutici ha avuto nuove riacutizzazioni con necessità di corticosteroide orale).
- Terapia standard per asma ICS/LABA ad alte dosi e antileucotrieno.
- NPS (*Nasal Polyps Score*) 6 con terapia corticosteroidea in atto.

In considerazione del quadro clinico e laboratoristico si introduce terapia biologica con farmaco anti-IL-4R α (dupilumab), indicato per l'asma grave caratterizzato da infiammazione di tipo 2 che comprende sia il fenotipo allergico sia quello eosinofilo. Dupilumab è l'unico farmaco biologico a oggi, che presenta tra i criteri prescrittivi oltre all'ipereosinofilia periferica anche FeNO elevato, caratteristica predominante nella nostra paziente. La paziente inizia terapia con dupilumab con beneficio su tutti gli score di malattia (orticaria, asma e poliposi nasale dopo 3 mesi e *tapering* del corticosteroide fino a 0 in 4 mesi). Tuttora in follow up.

Conclusioni

La corretta fenotipizzazione clinica e biomorale costituisce un elemento fondante nella gestione dell'asma grave, in cui la scelta del farmaco biologico più appropriato per il singolo paziente rappresenta uno degli esempi più attuali della moderna medicina di precisione (11). L'IL-4 e l'IL-13 sono importanti citochine nell'avvio e nel mantenimento dell'infiammazione allergica delle vie aeree.

È stato dimostrato che tali citochine sono necessarie per la produzione delle IgE, per l'iperplasia delle ghiandole mucose, per l'infiammazione eosinofila delle vie aeree e per l'iperreattività delle vie aeree. IL-4 e IL-13 sono coinvolte in patologie correlate all'endotipo T2 come la dermatite atopica, l'asma e la rinosinusite con poliposi nasale. La scelta del biologico più adatto in pazienti con più chances terapeutiche ma con altrettante comorbidità è la sfida quotidiana nella nostra pratica clinica. Cercare di adottare, quando possibile, targeted therapies ancora più specifiche all'interno della cascata T2 senza azzerare i biomarcatori, come nel caso dei farmaci anti-eosinofili, o bloccarli in maniera competitiva, come nel caso dell'asma allergico, apre dei nuovi scenari nella pratica clinica.

LE CITOCHINE DI TIPO 2 E IL RIMODELLAMENTO NELL'ASMA GRAVE

Andrea Matucci, Alessandra Vultaggio
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze

Introduzione

Come è noto, l'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata dall'accumulo a livello della parete bronchiale di cellule quali linfociti T, eosinofili e mastociti. L'instaurarsi di un processo infiammatorio cronico è responsabile della comparsa di alterazioni strutturali della parete bronchiale, processo noto con il cosiddetto termine di "rimodellamento" delle vie aeree, in cui danno epiteliale, iperplasia delle cellule mucipare calciformi, deposizione di collagene a livello subepiteliale, iperplasia delle fibrocellule muscolari lisce e aumento della vascolarizzazione sono le caratteristiche principali (1). Dal punto di vista clinico il rimodellamento delle vie aeree rende ragione, almeno in parte, della persistenza dell'iperreattività bronchiale nonostante il trattamento steroideo, nonché dell'accelerato declino della funzione respiratoria osservabile nei soggetti affetti da asma bronchiale, particolarmente evidente nelle forme severe nelle quali il processo è precoce e di maggiore entità.

Meccanismi immunopatologici dell'infiammazione di tipo 2

I meccanismi immunopatologici alla base del processo infiammatorio in corso di asma, e come vedremo anche di rinosinusite cronica associata o meno a poliposi nasale, sono stati chiaramente definiti e nella maggior parte dei casi assimilabili a una flogosi oggi definita di tipo 2 (2). Infatti, le conoscenze dei meccanismi patogenetici dell'asma bronchiale hanno condotto alla definizione di due endotipi, noti come "T2-high" e "T2-low". L'endotipo "T2-high" si caratterizza per un'infiammazione eosinofila delle vie aeree, conseguenza dell'aumentata espressione di citochine anch'esse definite di tipo 2, quali interleuchina (IL)-4, IL-13 e IL-5. L'infiammazione di tipo 2 è caratterizzata dalla presenza di un infiltrato cellulare risultato di un complesso network al quale partecipano mediatori tradizionali (prostaglandina D2 – PGD2, leucotrieni, istamina ecc.), chemochine (CCL-3, CCL-5, CCL-11) e citochine chiave quali IL-4, IL-5 e IL-13 (3). La produzione di citochine di tipo 2 è sostenuta da diversi elementi cellulari quali i ben noti linfociti Th2, le cellule dell'immunità innata ILC2, nonché cellule effettrici rappresentate da mastociti, basofili ed eosinofili (4-7). Le ILC2 sono caratterizzate dalla produzione di grandi quantità di IL-5, IL-13 e, almeno dai dati ottenuti nell'uomo, anche IL-4 (4). Deve essere tuttavia sottolineato che le cellule strutturali della parete bronchiale rappresentano esse stesse una sorgente di citochine e mediatori, e pertanto contribuiscono a mantenimento e amplificazione del processo infiammatorio in corso di asma. Infatti, le cellule della parete bronchiale (cellule epiteliali, fibroblasti, fibrocellule muscolari lisce, cellule mucipare) nel corso del processo infiammatorio si attivano, producendo anch'esse citochine quali IL-3, GM-CSF, IL-1, IL-6 e IL-8, fondamentali per contribuire a mantenimento e amplificazione della flogosi tissutale (8,9). Come sopra accennato, il protrarsi dello stato flogistico conduce al fenomeno del rimodellamento.

Infiammazione e rimodellamento

Alcuni Autori sottolineano che, almeno in una percentuale dei pazienti asmatici, l'infiammazione intesa come infiltrazione di eosinofili, mastociti ecc. e le alterazioni proprie del rimodellamento possono essere tra loro dissociate sia per intensità sia per tempi di comparsa. Infatti, secondo alcuni dati non è presente alcuna correlazione tra l'intensità dell'ispessimento della membrana basale reticolare e la durata dell'asma o, come osservato nei pazienti asmatici pediatrici, con la gravità dell'infiammazione (10,11). Inoltre, sebbene l'infiammazione sia certamente coinvolta nell'induzione del processo di rimodellamento almeno nelle basse vie aeree dei pazienti asmatici, parte di questo fenomeno è conseguenza di una propensione intrinseca delle cellule epiteliali a reagire in modo aberrante ai *triggers* ambientali. È stato infatti dimostrato che le cellule epiteliali della mucosa bronchiale secernono citochine, in particolare IL-13, TGF- β , fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), metalloproteinasi e osteopontina, che a loro volta attivano e inducono le cellule mesenchimali sottostanti alla trasformazione in fibroblasti (8,9,12,13). Questa "via di segnale" epitelio-fibroblasti, definita come unità trofica mesenchimo-epiteliale (EMTU), può contribuire a spiegare la dissociazione tra eventi infiammatori ed eventi di rimodellamento delle vie aeree che si può osservare in una parte dei soggetti affetti da asma (14).

Asma e rinosinusite cronica: analogie e differenze

Come accennato, alterazioni simili sono state dimostrate anche nella rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) o senza poliposi (CRSsNP). Infatti, nei pazienti con CRSwNP, le analisi istopatologiche hanno evidenziato che, oltre all'eosinofilia tissutale diffusa con possibile formazione di veri e propri aggregati di queste cellule, sono evidenti ispessimento della membrana basale, edema sottoepiteliale e fibrosi (15,16). Pertanto, il rimodellamento delle vie aeree superiori e inferiori è anche conseguenza dell'infiammazione e dei processi di danno e riparazione che si verificano nel corso di queste due patologie, notoriamente coesistenti in una percentuale elevata di pazienti.

Se riconsideriamo le analogie delle caratteristiche patologiche tra le vie respiratorie inferiori e superiori in corso di asma e CRS, emergono tuttavia alcune differenze tra fenotipi allergici o non allergici e tra asma e rinite con o senza polipi nasali. Come accennato in precedenza, mentre sia l'asma allergico sia la rinite sono caratterizzati da un'infiammazione di tipo 2, a livello della mucosa nasale non si osservano le alterazioni proprie del rimodellamento sebbene molti dei fattori comunque responsabili del rimodellamento a livello della parete bronchiale siano rilevabili nei liquidi di lavaggio nasale e nella mucosa nasale stessa (17,18). Analogamente all'asma, gli aspetti generali del rimodellamento nella CRS come la distruzione delle cellule epiteliali, l'iperplasia delle *globet cells* responsabili dell'ipersecrezione di muco, nonché l'ispessimento della membrana basale possono essere correlati alla gravità e alla durata della malattia, ma sembrano indipendenti dal grado di infiltrazione eosinofila (19). Anche per quanto riguarda la CRSwNP, la classica infiammazione di tipo 2 con eosinofili e la sovraespressione di IL-4, IL-5, IL-13 sono un segno distintivo della malattia (20).

Del resto, l'osservazione che alterazioni istopatologiche con rimodellamento siano evidenti anche nella CRS in cui i neutrofili sono il tipo di cellule prominenti avvalorata l'ipotesi che gli eosinofili non siano indispensabili per l'instaurarsi di questo processo (21). Ciò in accordo con la dimostrazione che l'IL-17A, prodotta nel corso di risposta immunitaria di tipo 3 nella quale, come noto, svolgono un ruolo centrale i linfociti Th17 e le cellule dell'immunità innata ILC3, è il principale fattore responsabile dell'espansione e della chemiotassi dei neutrofili, a cui contribuisce in maniera specifica anche l'IL-8. Parallelamente a quanto sopra già detto, anche nel corso di tale processo infiammatorio si assiste all'attivazione e alla proliferazione dei fibroblasti, che svolgono un ruolo di primo piano nel processo di rimodellamento (22).

Ruolo delle citochine

Focalizzando l'attenzione sul processo di rimodellamento che si realizza in corso di asma bronchiale, appare fondamentale chiarire il ruolo svolto dalle diverse citochine di tipo 2. L'importanza dell'IL-5 è correlata al fatto che rappresenta il principale fattore responsabile di differenziazione, maturazione, attivazione e reclutamento degli eosinofili a livello tissutale, della mucosa bronchiale e nasale rispettivamente in corso di asma e rinosinusite cronica. Deve essere anche sottolineato che eosinofili in condizione di attivazione ed esposti a un microambiente infiammatorio producono essi stessi citochine quali IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, fattore di necrosi tumorale (TNF)- α e TGF- β (23), che come già accennato amplificano il processo infiammatorio a livello tissutale. Deve essere ricordato che nella compartimentalizzazione degli eosinofili a livello tissutale, oltre alla IL-5, svolgono un ruolo decisivo anche l'IL-4 e l'IL-13, che condividono la catena α del proprio recettore rendendo ragione di alcune delle comuni funzioni. Infatti, nei modelli sperimentali *in vivo* di topi *knock-out* per IL-13 e deprivati anche della IL-4 si assiste a una pressoché completa scomparsa di eosinofili a livello della mucosa bronchiale (24). Se andiamo ad analizzare il ruolo delle altre citochine di tipo 2, ferma restando l'importanza della IL-5 nel processo infiammatorio in corso di asma, in particolare nelle forme francamente eosinofiliche, è chiaramente emerso da tempo anche il ruolo assolutamente centrale sia della IL-4 sia della IL-13 nei meccanismi che sono alla base del processo infiammatorio, e in particolare del fenomeno del rimodellamento. L'IL-13, come noto, è capace di indurre un'augmentata espressione del gene MUC5AC responsabile della produzione di muco da parte delle cellule mucipare dell'epitelio della mucosa respiratoria, fenomeno particolarmente evidente nei pazienti con asma severo e soprattutto nei pazienti deceduti per asma fatale. Risulta evidente come l'augmentata produzione di muco a livello delle vie aeree contribuisca all'ostruzione del flusso aereo tipico della malattia. Inoltre, l'augmentata espressione di MUC5AC condiziona, oltre che un'augmentata produzione di muco, anche un deficit nel trasporto mucociliare, facilitando quindi la formazione di tappi mucosi a livello bronchiale (25,26). L'importanza del ruolo dell'IL-13 è ulteriormente avvalorata dalla dimostrazione che, nonostante la terapia con steroidi per via sistemica, è evidente una sovraespressione di questa citochina a livello delle cellule dell'epitelio bronchiale in pazienti con elevata produzione di muco rispetto a coloro nei quali ciò non si realizza (1). All'effetto biologico della IL-13 e della IL-4 si aggiunge la capacità di indurre ipertrofia e iperplasia delle fibrocellule muscolari lisce, fenomeno chiave nel processo di rimodellamento e nel determinare ostruzione delle vie aeree in particolare nei soggetti con asma grave e ancor più in coloro che vanno incontro a morte per attacchi di asma fatale. Infatti, come dimostrato *in vitro*, la IL-13 e la IL-4 sono in grado di aumentare la risposta contrattile delle fibre muscolari indotta dall'istamina (27).

Citochine e danno epiteliale

Il processo infiammatorio a livello della mucosa bronchiale è responsabile, come già sottolineato, delle alterazioni strutturali tra le quali il danno epiteliale. A tale proposito è chiaramente emerso come queste due citochine contribuiscano alla primitiva disfunzione della barriera epiteliale determinando un danno sull'integrità strutturale e aumentandone la permeabilità nei confronti di allergeni, inquinanti e agenti infettivi. Infatti, IL-4 e IL-13 sono capaci di provocare una distruzione dei complessi giunzionali apicali e delle *tight junctions* che garantiscono la coesione tra le varie cellule epiteliali (28,29). Deve essere ricordato che le cellule dell'epitelio bronchiale sono esse stesse sorgenti di molteplici fattori e citochine, e contribuiscono all'attivazione dei miofibroblasti sottoepiteliali con conseguente produzione e deposizione di fibre collagene di tipo III e V. Infatti, miofibroblasti attivati da IL-4 e IL-13, così come dall'endotelina prodotta dalle cellule epiteliali nonché dal TNF- α , producono citochine tra le quali TGF- β , proteine collagene, fibronectina e tenascina, responsabili dell'ispessimento della membrana basale, caratteristica propria del processo di rimodellamento in corso di asma (30). L'effetto di IL-4 e IL-13 sulle cellule epiteliali bronchiali si traduce anche nell'induzione della maggiore espressione della forma inducibile dell'enzima coinvolto nella produzione di ossido nitrico (NO) che risulta aumentato nell'aria esalata di pazienti affetti da asma bronchiale e che rappresenta, come noto, uno dei biomarcatori dell'infiammazione di tipo 2 (31).

Conclusioni

Da quanto sopra emerge chiaramente come il fenomeno del rimodellamento sia il risultato di una complessa serie di eventi nei quali sono coinvolti vari tipi cellulari, mediatori e citochine tra le quali, oltre alla IL-5, anche IL-4 e IL-13 occupano un ruolo primario nel dare inizio al processo patologico. Deve essere sottolineato come, oltre alle cellule del sistema immunitario quali principalmente linfociti T ed eosinofili, anche le cellule strutturali della parete bronchiale hanno un ruolo centrale nel processo del rimodellamento.

Caso clinico

Un uomo di 42 anni con diagnosi di asma severo allergico eosinofilo posta nel 2014 e associata a poliposi nasale nel 2016 è stato sottoposto a terapia con omalizumab decisa sulla base della presenza di elevata sensibilizzazione nei confronti degli acari della polvere domestica (IgE specifiche per Derp1 19/KuAL), della non risposta al trattamento con steroidi e beta₂ agonisti inalatori a dosi massimali, prove di funzionalità respiratoria con FEV₁ <80%, tuttavia interrotta dopo 9 mesi per mancanza di risposta clinica con ricorrenza di esacerbazioni sia notturne sia diurne e per la necessità di ricorrere a cicli di steroidi orali (3 cicli negli ultimi 3 mesi).

Nonostante il trattamento con dose massima di steroidi inalatori e β_2 agonisti a lunga durata d'azione e steroidi orali (prednisone 7,5 mg/die), persisteva una grave forma di asma evidenziata da:

- scarso controllo, avvalorato da ACT=8 e ACQ-5=4,2
- abuso di β_2 agonisti a breve durata d'azione (4 inalazioni/die)
- impegno rinosinusale (SNOT-22=69)
- aumento dei livelli di eosinofili nel sangue periferico ($0,41 \times 10^9/L$, 7%)
- livelli aumentati di frazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO=64 ppb).

Le prove di funzionalità respiratoria confermavano una forma ostruttiva con FEV₁ pari al 64% (3,3 L) del valore predetto; il paziente riceve trattamento con mepolizumab 100 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane. Alla visita di follow up dopo 6 mesi, viene osservata una

significativa riduzione, come atteso, del numero degli eosinofili circolanti ($0,06 \times 10^9$ cellule/L, 2%), un controllo soddisfacente dei sintomi dell'asma (ACT=19, ACQ-5=2), assenza di esacerbazioni, una significativa riduzione della dose giornaliera di OCS (prednisone 5 mg) nonché una riduzione dei sintomi nasali (SNOT-22=28) e dei livelli di FeNO (30 ppb). Nonostante il trattamento con mepolizumab, il paziente va incontro a un progressivo peggioramento del controllo dell'asma, come dimostrato dalla ricomparsa di esacerbazioni, dalla significativa riduzione dell'ACT (13) associata ad un marcato aumento di ACQ-5 (3,8) nonostante la persistenza di valori bassi di eosinofili circolanti. La TAC del torace eseguita con tecnica ad alta risoluzione (HRCT) non dimostra la presenza di aree di alveolite né di bronchiectasie.

Data la gravità del quadro clinico, il paziente viene sottoposto a fibrobroncoscopia (FBS) con lavaggio broncoalveolare (BAL) e biopsia transbronchiale. L'analisi microbiologica del BAL non dimostra la presenza di agenti patogeni batterici e/o fungini. La valutazione della componente cellulare del BAL conferma l'assenza di eosinofili. Tuttavia, la biopsia transbronchiale evidenzia una marcata metaplasia mucipara e ispessimento della membrana basale, con quasi totale assenza di cellularità. Dal punto di vista clinico il paziente presenta un assoluto non controllo del quadro asmatico con ACT=10, ACQ-5=3,4 e SNOT-22=38, FEV₁ di 3,37L (63%), incremento dei livelli di FeNO (58 ppb) nonostante terapia con 12,5 mg/die di prednisone, oltre a terapia massimale inalatoria. Valutando il ruolo dell'asse IL-4/IL-13 viene decisa una strategia volta a inibire l'effetto biologico di queste due citochine mediante trattamento con dupilumab 300 mg sc ogni 2 settimane dopo dose iniziale di carico di 600 mg sc. Analogamente a quanto osservato in precedenza, dopo 6 mesi di terapia il paziente mostra un marcato miglioramento dei sintomi dell'asma, con ACT=20, ACQ-5=1,8 e SNOT-22=18, e soprattutto una progressiva

riduzione dell'impiego di steroidi orali con dose di mantenimento pari a 5 mg/die, in assenza di esacerbazioni asmatiche. Al controllo a 12 mesi dall'inizio della terapia il paziente ha mantenuto un ottimale controllo dell'asma con ACT=23, ACQ-5=1,2 e SNOT-22 sostanzialmente stabile (23), non esacerbazioni asmatiche e riduzione dell'assunzione giornaliera di OCS a 2,5 mg/die di prednisone. Da notare che durante la terapia con dupilumab non è stato registrato un significativo incremento degli eosinofili, che sono rimasti stabilmente al di sotto del valore di 2-3% corrispondente a un valore assoluto che risulta compreso tra 150-220 cellule/mm³.

Considerazioni conclusive

Il caso clinico avvalorava il concetto che una corretta definizione del fenotipo/endotipo dell'asma in ciascun paziente è fondamentale per la scelta di una corretta terapia biologica. Nell'asma eosinofilo grave, sebbene l'asse IL-5/eosinofili sia fondamentale e una strategia anti-IL-5 risulti efficace, l'evoluzione del quadro clinico e la persistenza di alterazioni istologiche della parete bronchiale anche in assenza di eosinofili, espressione nel complesso del fenomeno del rimodellamento proprio delle forme severe di asma, può rendere ragione di scelte terapeutiche diverse. Il peggioramento del controllo dell'asma osservato nel nostro paziente, nonostante l'abrogazione degli eosinofili nelle vie aeree, può essere spiegato dall'evoluzione del processo di rimodellamento a livello bronchiale in cui si è verificata l'iperplasia delle cellule caliciformi e l'iperproduzione di muco, fenomeno di rimodellamento dell'asma profondamente dipendente dall'asse IL-4/IL-13. Può essere ipotizzato che il controllo complessivo dell'asma sia la conseguenza della risoluzione della metaplasia delle cellule caliciformi delle vie aeree durante il trattamento con dupilumab.

Bibliografia

1. Gandhi NA et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50.
2. Schleich F et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723-1732.
3. Boonpiyathada T et al. Immunologic mechanisms in asthma. *Seminars in Immunology.* 2019;46:101333.
4. Maggi E et al. Human circulating group 2 innate lymphoid cells can express CD154 and promote IgE production. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:964-976.e4.
5. Koh YI, Shim JU. Association between sputum natural killer T cells and eosinophilic airway inflammation in human asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:239-248.
6. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem.* 2014;289:17406-17415.
7. Macfarlane AJ et al. Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:99-107.
8. Samitas K et al. Activin A is overexpressed in severe asthma and is implicated in angiogenic processes. *Eur Respir J.* 2016;47(3):769-782.
9. Kariyawasam HH et al. Activin and transforming growth factor-beta signaling pathways are activated after allergen challenge in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:454-462.
10. Payne DN et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:78-82.
11. Cokugras H et al. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax.* 2001;56:25-29.
12. Meyer N, Akdis CA. Vascular endothelial growth factor as a key inducer of angiogenesis in the asthmatic airways. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:1-9.
13. Holgate ST et al. ADAM 33 and its association with airway remodeling and hyperresponsiveness in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;27:23-34.
14. Holgate ST et al. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:193-204.
15. Snidvongs K et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2:376-385.
16. Kuhar HN et al. Inflammatory infiltrate and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with and without polyps: structured histopathologic analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7:679-689.
17. Lim MC et al. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:136-144.
18. Eifan AO et al. Severe persistent allergic rhinitis. Inflammation but no histologic features of structural upper airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1431-1439.
19. Barham HP et al. Remodeling changes of the upper airway with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:565-572.
20. Wang X et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1344-1353.
21. Li X et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1061-1068.
22. Latella G, Viscido A. Controversial contribution of Th17/IL-17 toward the immune response in intestinal fibrosis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(5):1299-1306.
23. O'Sullivan JA, Bochner BS. Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):505-517.
24. Webb DC et al. Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J Immunol.* 2000;165:108-113.
25. Mauad T et al. Asthma therapy and airway remodeling. *J All Clin Immunol.* 2007;120:997-1009.
26. Bonser LR et al. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J Clin Invest.* 2016;126:2367-2371.
27. Manson ML et al. IL-13 and IL-4, but not IL-5 nor IL-17A, induce hyperresponsiveness in isolated human small airways. *J All Clin Immunol.* 2020;145:808-817.
28. Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J All Clin Immunol.* 2014;134:509-520.
29. Sugita K et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J All Clin Immunol.* 2018;141:300-310.
30. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet.* 1997;350 Suppl 2:SII5-9.
31. Lee Y et al. Biomarkers for severe asthma: Lessons from longitudinal cohort studies. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13:375-389.

RINOSINUSITE CRONICA CON POLIPOS NASALE: BURDEN DI PATOLOGIA

Andrea Ciofalo

Dipartimento Organi di Senso, Università Sapienza, Roma

Introduzione

La rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) è una patologia infiammatoria cronica della mucosa nasale e dei seni paranasali mediata dai linfociti Th di tipo 2. Dagli ultimi studi epidemiologici risulta che la prevalenza è 2,1-4,3% in Europa, 4,2% negli USA e 2,1-8,4% in Asia (1-4). La fascia di età più colpita è quella tra i 40 e i 60 anni (5), il sesso maschile è più interessato del femminile, che esprime in genere maggiore sofferenza dei sintomi (6). Secondo le linee guida EPOS (*European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*) per definire la CRSwNP devono essere presenti, per ≥ 12 settimane, due o più sintomi quali ostruzione nasale, secrezione (anteriore e/o rinofaringea), dolore facciale, ipo- o anosmia. L'endoscopia nasale deve accertare la presenza di polipi, edema o secrezione mucopurulenta del meato medio. Alla TC devono essere evidenziati segni di ispessimento della mucosa a livello dei complessi ostiomeatali e/o dei seni (7).

La terapia medica consiste nella somministrazione di corticosteroidi sistemici (CSS) e nasali (CSN), antibiotici, mucolitici. La chirurgia endoscopica del naso e dei seni paranasali è indicata per asportare i polipi, ripristinare la canalizzazione delle fosse nasali, la ventilazione dei seni e il controllo delle recidive.

Impatto clinico

La CRSwNP è frequentemente associata a comorbidità, anch'esse mediate da infiammazione Th2, quali asma (65%), flogosi respiratoria da intolleranza a FANS (26%), dermatite atopica (17%), rinite allergica (10-64%) (7-9). I pazienti con CRSwNP affetti da asma e/o da intolleranza ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) hanno un punteggio più alto al *Nasal Polyps Score* (NPS), maggiore intensità dei sintomi e percentuale di recidive, devono quindi assumere più frequentemente CSS e sottoporsi a diversi interventi chirurgici di revisione. Negli USA è stato calcolato che i pazienti con CRSwNP e intolleranza ai FANS abbiano subito il primo intervento a un'età più giovane e che siano ricorsi ad almeno 3 interventi di revisione rispetto ai pazienti con poliposi ma senza intolleranza a FANS (10).

Qualità della vita rispetto la salute

I sintomi della CRSwNP compromettono in varia misura la qualità della vita (QoL) sia sul piano fisico sia mentale e organizzativo.

L'ostruzione nasale da poliposi causa forte disagio nella respirazione soprattutto notturna rendendo i pazienti dei respiratori orali, condizione che rende difficile l'addormentamento, predispone alle ipopnee o apnee notturne e produce un sonno scarsamente ristoratore a causa delle numerose interruzioni, con conseguente senso di sonnolenza al mattino e di stanchezza durante il giorno (11). In questi pazienti la voce nasale, la rinorrea e il mal di testa creano disagio nella vita lavorativa, sociale e affettiva. La principale causa di sofferenza dichiarata dai pazienti resta comunque la diminuzione o l'assenza della percezione olfattiva e gustativa, correlata alla gravità della malattia. Vari studi hanno comprovato il diretto impatto negativo sulla QoL a causa di

sofferenza dello stato psicologico, risvolti di depressione, ansia e fobia (12). I pazienti soffrono l'impossibilità di riconoscere gli odori e i sapori dei cibi, perdendo il desiderio di cucinare o mangiare al ristorante, e manifestano la preoccupazione di non riconoscere cibi avariati o rilevare la presenza di fumi o gas nocivi. L'anosmia compromette la percezione dello stato igienico della propria persona e dell'ambiente in cui si vive, inoltre causa il venir meno della componente affettiva ed emotiva associata alla percezione degli odori (13,14).

Alcuni studi hanno messo in risalto che la CRSwNP ha un impatto complessivo paragonabile a malattie quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'asma e il diabete (15,16). Rispetto alla popolazione normale i pazienti con CRSwNP, analizzati tramite *Visual Analogue Scale* (VAS) hanno riportato un punteggio maggiore, mentre quando sottoposti al questionario *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) hanno mostrato un punteggio medio inferiore per lo stato sia fisico sia mentale. Nei pazienti con comorbidità quali asma e intolleranza ai FANS il punteggio medio è stato ancora più basso (9). Anche nella valutazione tramite il *Sino-Nasal Outcome Test-22 items* (SNOT-22) i pazienti affetti da CRSwNP hanno presentato un punteggio più alto rispetto ai controlli (17).

Costi sociali

La CRSwNP è una patologia che fa sostenere alti costi di gestione sanitaria personale e sociale tanto maggiori se presente una o più comorbidità da infiammazione di tipo 2. Sono stati calcolati nei pazienti affetti da CRSwNP costi diretti e indiretti negli USA rispettivamente di 11.507 \$ e 10.077 \$, in Europa di 1.501 € e 5.659 € (18-20). I costi diretti comprendono le visite mediche, i controlli radiologici, le spese farmaceutiche, i ricoveri per il trattamento chirurgico. Gli indiretti riguardano soprattutto la ridotta resa lavorativa e l'assenza per malattia (4,8 giorni/anno) (21).

Altri costi sono dovuti agli effetti collaterali relativi all'uso ripetuto dei CSS; per tale motivo si è riscontrato che il peso economico complessivo di un trattamento chirurgico è addirittura più conveniente rispetto ai risvolti clinici della somministrazione di più di 1 ciclo di CSS ogni anno (22). Da considerare anche il rapporto tra il rischio di complicazioni da chirurgia e da CSS che è pari a 0,21 per la sola CRSwNP, a 0,55 se associata ad asma e a 1,82 se associata ad asma e intolleranza ai FANS (23).

Approcci terapeutici

La terapia della CRSwNP prevede la somministrazione di cicli di CS sistemici e topici per contrastare l'infiammazione e quindi i sintomi ostruttivi e la diminuzione dell'olfatto (24).

La chirurgia endoscopica dei seni paranasali (ESS) si attua per il fallimento della terapia medica, ha la finalità di asportare i polipi e la mucosa ipertrofica per ripristinare la ventilazione delle cavità sinusali, per normalizzare la respirazione nasale, l'olfatto e la clearance mucociliare. In uno studio è stato riportato che entro un anno dalla diagnosi il 42,7% dei pazienti con CRSwNP è stato sottoposto a ESS (18). Nella prevenzione delle recidive e per il controllo dei sintomi la

terapia è basata soprattutto sull'uso continuativo dei CS topici per molti mesi (25,26), anche se l'aderenza terapeutica ai CS intranasali è stata riscontrata essere del 18-20% (27,28).

La terapia cortisonica produce buoni risultati nel breve periodo o per brevi cicli intermittenti, ma esistono forti limitazioni nel perseguire il difficile equilibrio tra beneficio e rischio degli effetti collaterali intercorrenti quali l'incremento di infezioni, emorragie gastrointestinali, insufficienza cardiaca, fratture, tromboembolismi (29,30).

Il rischio di recidiva post-chirurgica rimane considerevole e varia a seconda della gravità della patologia. In generale il 20% circa degli interventi di ESS sono revisioni, nell'arco di un periodo di 12 anni l'80% dei pazienti incorre in recidiva e il 37% si sottopone a chirurgia di revisione (31).

È stato calcolato che i tempi medi di recidiva sono stati di 20 anni nei pazienti affetti solamente da CRSwNP e di 11 e 7 anni, rispettivamente, nei pazienti con asma e con asma e intolleranza a FANS associate (23). Il rischio di recidiva aumenta di 4,5 volte in caso di elevato numero degli eosinofili ematici. È esperienza ambulatoriale comune visitare pazienti che sono stati operati 10 o più volte.

A causa dell'elevato rischio di recidiva i pazienti sottoposti a uno o più interventi, benché informati, perdono spesso la fiducia sull'aspettativa di risoluzione dei sintomi e sono convinti che l'effetto terapeutico della chirurgia sia solo temporaneo. Tale incertezza produce inevitabilmente difficoltà nel rapporto medico/paziente, mettendo in discussione l'aderenza alle cure disponibili e ai controlli programmati. La strategia terapeutica, pertanto, dovrebbe garantire al paziente un controllo a lungo termine della sintomatologia agendo in forma più mirata sulle basi patologiche della malattia.

La nuova frontiera oggi è rappresentata dalle terapie biologiche che, recentemente sviluppate per la terapia dell'asma e della dermatite atopica, hanno dato risultati positivi anche sul controllo della CRSwNP. Questi farmaci sono costituiti da anticorpi monoclonali che agiscono direttamente su precisi fattori che costituiscono le basi del meccanismo patogenetico dell'infiammazione di tipo 2, in particolare bloccando l'azione di IL-4, IL-5, IL-13, delle IgE e degli eosinofili (32-35).

Caso clinico

Il paziente L.M. è un uomo di 63 anni, italiano di razza caucasica, sottoposto dal 1991 al 2018 a 12 interventi chirurgici, tra polipectomie semplici e FESS, in quanto affetto da rinosinusite con poliposi nasale recidivante. Dopo soli 7 mesi dall'ultimo intervento ha mostrato ripresa di malattia, nonostante la costante assunzione post-operatoria di corticosteroidi topici. Iniziava, quindi, un ciclo di CSS della durata di 15 giorni, che ha dovuto ripetere altre 2 volte nei successivi 12 mesi. Alla visita specialistica ORL, nel luglio 2020, presentava in endoscopia un punteggio di NPS=7, con anosmia (*sniffin' sticks test*=4/16), secrezione nasale, starnutazione e ovattamento auricolare. Il punteggio dello SNOT-22, della VAS media e del Lund-Mckay erano rispettivamente 56/110, 7/10 e 24/24; i valori degli eosinofili ematici e delle IgE totali erano elevati. La citologia nasale mostrava un alto tasso di eosinofili e di mastcellule, numerosi anche i neutrofili. Il paziente, affetto da allergia ad acari, non aveva mai sofferto di asma e la visita pneumologica con spirometria non rilevava patologia broncopulmonare. Gli elementi anamnestici, obiettivi e clinici deponono quindi per una CRSwNP da infiammazione di tipo Th2 (Tab. 1).

Tabella 1. Elementi fondamentali del caso clinico presentato.

Paziente	Uomo, italiano (caucasico), 63 anni
Professione	Impiegato
Fumatore	No
Anni di malattia CRSwNP	Circa 30
Asma	No
Dermatite	No
Allergia	Sì (acari)
Intolleranza a FANS	No
Familiarità per CRSwNP, asma, dermatite, allergia	No
Pregressi interventi chirurgici	12 polipectomie/FESS (primo 1991, ultimo 2018)
Sintomi	Anosmia, ostruzione nasale, secrezione nasale anteriore, <i>post nasal drip</i>
Terapia medica	OCS ≥2 cicli/anno; NCS lunghi cicli
IgE totali	407 UI/mL
Eosinofili ematici	400/mcL
Citologia nasale	Neutrofili 70%, eosinofili 25%, mastcellule 3%, c. ciliate 2%
Prove di funzionalità respiratoria	Valori nella norma
NPS	7/8
Lund-Mckay	24/24
SNOT-22	56/110
VAS sintomatologica (0-10): olfatto, ostruzione, secrezione, <i>post nasal drip</i> , cefalea	Valore medio 7
<i>Sniffin' sticks</i>	4/16 (anosmia)

Durante il colloquio il paziente riferiva un forte disagio relativo alla perdita dell'olfatto e senso di frustrazione per il minore apprezzamento del gusto dei cibi. Inoltre, gli diventava progressivamente più gravoso patire l'ostruzione nasale, specialmente notturna, e doversi soffiare ripetutamente il naso durante l'attività lavorativa, svolta a contatto con il pubblico. Anche la prospettiva di un ulteriore intervento chirurgico generava in lui un comprensibile senso di sfiducia, visto che sarebbe stata la tredicesima operazione e senza alcuna garanzia di successo duraturo. In un secondo e approfondito colloquio, al paziente veniva prospettata la possibilità di iniziare una nuova terapia, con un farmaco biologico studiato per bloccare in maniera mirata il processo infiammatorio responsabile della sua malattia. Gli veniva spiegato in cosa consistono i farmaci biologici, quale avrebbe potuto essere il più idoneo per la poliposi naso-sinusale e il suo meccanismo di azione. Venivano forniti ulteriori dettagli riguardo agli studi scientifici registrativi internazionali, agli eventuali effetti collaterali finora conosciuti, alla via e ai tempi di somministrazione e gli veniva prospettata una lunga durata della terapia. Ottenuto il suo consenso al trattamento, il paziente veniva sottoposto a terapia con dupilumab 300 mg, disponendo del farmaco tramite accesso al Fondo Nazionale AIFA 5% (legge 326/2003), con somministrazione di 1 fiala ogni 14 giorni. Gli veniva comunque raccomandato di proseguire in associazione anche la terapia con cortisonico nasale.

Il paziente è stato monitorato per 6 mesi negli incontri ambulatoriali programmati per le somministrazioni di dupilumab, nessun effetto collaterale è stato riscontrato, l'aderenza alla terapia è stata ottima. Oltre a un miglioramento dell'ostruzione e secrezione nasale, riscontrato fin dalle prime dosi, il paziente ha riferito la ricomparsa di una lieve percezione olfattiva dopo 5 mesi di trattamento.

La rinoendoscopia ha rilevato la riduzione dei polipi, con diminuzione sensibile del punteggio del NPS, e la visita ha accertato un miglioramento del valore dello SNOT-22, della VAS e del test olfattometrico. Si sono potuti notare un aumento dell'eosinofilia ematica e una moderata diminuzione della presenza di eosinofili e mastcellule alla citologia nasale (Tab. 2).

Il paziente ha espresso piena soddisfazione nei confronti della terapia, avendo ottenuto un sensibile miglioramento dei sintomi; in particolare, la ricomparsa dell'olfatto e del gusto hanno generato immediati riflessi positivi sulla QoL. Questi apprezzabili risultati soggettivi lo hanno convinto dell'efficacia del farmaco biologico, incoraggiandolo a seguire con fiducia il trattamento e i consigli dello specialista. Sicuramente, aver avuto accesso gratuitamente alla fornitura del farmaco ha avuto un ruolo importante nella compliance alla terapia.

I buoni risultati ottenuti hanno confermato l'efficacia di dupilumab nella CRSwNP, anche in un caso complesso come quello descritto, e l'assenza di effetti collaterali ha dimostrato la sicurezza del farmaco.

Tabella 2. Situazione dopo 6 mesi di terapia.

Aderenza alla terapia	Ottima
Effetti collaterali	Nessuno
Uso cortisonici nasali	Costante
NPS	3/8
SNOT-22	22/110
VAS sintomatologica (0-10): olfatto, ostruzione, secrezione, post nasal drip, cefalea	Valore medio 4
Sniffin' sticks	9 (iposmia)
Citologia nasale	Neutrofili 15%, eosinofili 10%, mastcellule 1%, c. ciliate 74%
Eosinofili ematici	700/mcL

Bibliografia

- Blackwell DL et al. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. *Vital Health Stat.* 2014;10:1 -161.
- Hastan D et al. Chronic rhinosinusitis in Europe — an underestimated disease. A GALEN study. *Allergy.* 2011;66:1216-1223.
- Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59:17-21.
- Klossek JM et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional case-control study. *Allergy.* 2005;60:233-237.
- Alobid I et al. SEAC-SEORL. Consensus document on nasal polyposis. POLINA project. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(Suppl 1):1-58.
- Stevens WW et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):565-572.
- Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464.
- Bachert C et al. Burden of disease in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Asthma Allergy.* 2021;14:127-134.
- Khan A et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology.* 2019;57:32-42.
- Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33(2):163-176.
- Värendh M et al. Sleep quality improves with endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Rhinology.* 2017;55(1):45-52.
- Chung JH et al. Altered quality of life and psychological health (SCL-90-R) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(8):663-670.
- Erskine SE, Philpott CM. An unmet need: patients with smell and taste disorders. *Clin Otolaryngol.* 2020;45(2):197-203.
- Simopoulos E et al. Olfaction-associated quality of life in chronic rhinosinusitis: adaptation and validation of an olfaction-specific questionnaire. *Laryngoscope.* 2012;122:1450-1454.
- Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope.* 2004;114:1932-1935.
- van der Veen J et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy.* 2017;72:282-290.
- Philpott C et al. A case-control study of medical, psychological and socio-economic factors influencing the severity of chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2016;54:134-140.
- Bhattacharyya N et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope.* 2019;129(9):1969-1975.
- Rudmik L et al. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2014;124(9):2007-2012.
- Lourijesen ES et al. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2020;58(3):213-217.
- Bachert C et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):25.
- Orlandi RR et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl 1):S22-S209.
- Leung RM et al. When do the risks of repeated courses of corticosteroids exceed the risks of surgery? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(11):871-876.
- Head K et al. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:Cd011991.
- Sanan A et al. Topical therapies for refractory chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(1):129-141.
- Yoon HY et al. Post-operative corticosteroid irrigation for chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery: A meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(2):525-532.
- Philpott C et al. Current use of baseline medical treatment in chronic rhinosinusitis: Data from the National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES). *Clin Otolaryngol.* 2018;43(2):509-524.
- Rudmik L et al. Smoking and endoscopic sinus surgery: does smoking volume contribute to clinical outcome. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(3):145-152.
- Hox V et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:1.
- Yao TC et al. Association between oral corticosteroid bursts and severe adverse events: A nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):325-330.
- Bachert C, Holtappels G. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2015;14:Doc09.
- Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394 (10209):1638-1650.
- Bachert C et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1024-1031.e1014.
- Bidder T et al. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together—a real life study. *Rhinology.* 2018;56(1):42-45.
- Bachert C, Zhang N. Medical algorithm: diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2020;75(1):240-242.

L'INFIAMMAZIONE DI TIPO 2 NELLA POLIPOSIS NASALE

Gianenrico Senna, Veronica Batani

Unità Semplice Dipartimentale di Allergologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Introduzione

Negli ultimi anni le crescenti evidenze circa l'eterogeneità delle caratteristiche cliniche della rinosinusite cronica (CRS), come le differenze nella modalità e nei tempi di insorgenza, nella distribuzione geografica, nell'incidenza di comorbidità o nella risposta alla terapia, suggerivano che la classica fenotipizzazione binaria di questa patologia, basata esclusivamente sulla presenza (CRSsNP) o assenza di polipi (CRSwNP), non ne riflettesse adeguatamente la diversità fisiopatologica. Era necessario individuare i diversi meccanismi infiammatori coinvolti nella patogenesi e trovare biomarker a essi correlabili, facilmente utilizzabili nella pratica clinica per poter ottimizzare l'inquadramento e la presa in carico del paziente in termini di trattamento, prognosi e comorbidità (1).

Identificazione dei diversi endotipi della CRS

Nel 2016 Tomassen presenta quello che è attualmente il modello di endotipizzazione della CRS più accettato, basato sull'analisi multicentrica e *unbiased* di cluster di biomarcatori infiammatori (IL-5, IFN- γ , IL-17A, TNF- α , IL-22, IL-1 β , IL-6, IL-8, proteina cationica degli eosinofili – ECP, mieloperossidasi – MPO, TGF- β 1, IgE specifiche per l'enterotossina dello *Staphylococcus aureus* e albumina) riscontrati a livello dei tessuti (provenienti dai polipi o dalle mucose nasali) dei pazienti con rinosinusite cronica (2).

Già da una prima analisi, che prendeva in considerazione solo i 10 cluster di biomarcatori tissutali misurati senza correlarli alle

caratteristiche cliniche dei pazienti, risultava evidente una netta distinzione tra due sottogruppi di cluster infiammatori diversi, caratterizzati da un'opposta espressione dei marker di infiammazione eosinofila (IL-5, ECP e IgE) che risultavano assenti nei cluster 1-4 ed elevati nei cluster 5-10: si veniva così a delineare una CRS eosinofila caratterizzata da un *milieu* infiammatorio di tipo 2 (a sua volta distinguibile in "moderata" e "severa" a seconda dei livelli di IL-5) e una CRS non eosinofila. È interessante notare che questi gruppi ed endotipi sono stati associati a differenze clinicamente rilevanti nell'espressione di polipi, presenza di asma in comorbidità e recidiva della malattia dopo l'intervento chirurgico, e che tale associazione è stata più volte confermata in studi successivi (1,3,4). In sintesi, i polipi si possono formare sia in substrati infiammatori sia non di tipo 2 (soprattutto in quelli caratterizzati da infiammazione neutrofilica) sia di tipo 2, ma in quest'ultimo caso sono associati maggiormente alla presenza di asma e hanno un maggior rischio di recidiva dopo malattia e un più breve intervallo libero da malattia (5,6).

Distribuzione geografica dei diversi endotipi

Recenti ricerche hanno dimostrato che le forme infiammatorie di CRS variano in tutto il mondo, con un'infiammazione meno eosinofila e più neutrofila riscontrata in Asia rispetto all'Europa e al Nord America. In Europa e nei Paesi occidentali infatti, l'infiammazione di tipo 2 è alla base dell'80% circa di tutti i polipi, mentre in Asia è responsabile di una percentuale compresa tra il 20 e il 60% delle poliposi a seconda che si considerino Cina e Corea o Thailandia, rispettivamente (7) (Tab. 1).

Tabella 1. Endotipi della rinosinusite cronica e loro correlazioni cliniche.

CLUSTER (sec. Tomassen) (2)	CRS non eosinofila				CRS eosinofila	
	1	2	3	4	5-7	8-10
MARKER TISSUTALI DI INFIAMMAZIONE EOSINOFILA? ↑ IL-5 ↑ ECP ↑ IgE	NO				Sì	
ENDOTIPO (tipo di infiammazione)	NON TIPO 2				INFIAMMAZIONE DI TIPO 2	
				NEUTROFILA	MODERATA	SEVERA
MARKER TISSUTALI	-	↑ TNF- α IL-22	↑ IFN- γ MPO/IL-8	↑ IL-1 β /IL-6, IL-8/MPO, IL-17A, IL-22, TNF- α , parziale ↑ IFN- γ	IL-5 ++ IgE +	IL-5 ++++ IgE ++++
SE-IgE	NO	NO	NO	NO	NO	Sì
FENOTIPO (presenza di polipi)	Prevalentemente CRSsNP			Misto CRSsNP/CRSwNP	Misto CRSsNP/ CRSwNP	Prevalentemente CRSwNP
RISCHIO DI RECIDIVA DEI POLIPI DOPO CHIRURGIA	-				Aumentato	
Prevalenza dell'ASMA come COMORBIDITÀ	Nessun aumento			Aumentata	Aumentata	Massimo aumento
DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELLA CRSwNP (7)	-			>>> Asia	>>> Europa	

CRS: rinosinusite cronica; CRSsNP: rinosinusite cronica senza poliposi; CRSwNP: rinosinusite cronica con poliposi; SE-IgE: IgE specifiche per l'enterotossina dello *Staphylococcus aureus*

Patogenesi della CRSwNP eosinofila

Infiammazione di tipo 2

L'infiammazione di tipo 2 è quindi il meccanismo maggiormente implicato nella patogenesi della poliposi nasale in Europa. Il termine "tipo 2" fa riferimento al coinvolgimento, in seguito alla stimolazione di cellule epiteliali da parte di vari agenti (come allergeni, virus, traumi o sostanze chimiche) e tramite la liberazione di molecole chiamate allarmine (IL-25, IL-33, TSLP – *thymic stromal lymphopoietin*) di un pattern citochinico specifico (comprendente IL-5, IL-4, IL-13) associato alla differenziazione dei linfociti T CD4 in Th2 (IL-4) con la successiva stimolazione della proliferazione degli eosinofili nel midollo osseo (IL-5), il reclutamento e la fissazione degli stessi nei tessuti bersaglio (IL-4, IL-13), lo *switch* isotipico dei linfociti B verso la produzione di IgE, la stimolazione delle cellule calciformi mucipare a produrre muco e la polarizzazione dei macrofagi tissutali in macrofagi di tipo 2 (IL-5, IL-4, IL-13).

Le stesse citochine sono prodotte anche in grande quantità dalle cellule linfoidi dell'immunità innata di tipo 2 (ILC2), stimulate sempre dalle allarmine, le quali riescono così ad amplificare in maniera importante questo tipo di risposta immunitaria che ha come cellula effettrice principale l'eosinofilo. La denominazione "tipo 2" fa riferimento, come è intuibile, al coinvolgimento di cellule Th di tipo 2 e ILC di tipo 2.

L'infiammazione di tipo 2 nella poliposi nasale

Nella poliposi nasale, così come in altre patologie legate a un'infiammazione di tipo 2, sembra che un ruolo fondamentale nell'innescamento di questo tipo di reazione infiammatoria sia da attribuire a un deficit a livello della barriera epiteliale, in questo caso dell'epitelio nasale. In condizioni di salute, le cellule epiteliali che rivestono la mucosa sinonasale non solo formano una barriera fisica per proteggere l'ospite da patogeni respiratori inalatori e particolati, ma svolgono anche ruoli critici nella clearance mucociliare e nella difesa dell'ospite. Nella CRSwNP, la barriera epiteliale sinonasale è difettosa, determinando una maggior permeabilità dei tessuti e, quindi, una maggior disponibilità di trigger ambientali (come, per esempio, allergeni e patogeni) che stimolano il rilascio delle allarmine, innescando l'infiammazione sopra descritta la quale porta a un massivo reclutamento degli eosinofili nel tessuto nasale e paranasale.

I polipi nasali sono stati infatti anche definiti come delle vere e proprie borse di eosinofili (8,9). Nel facilitare l'innescamento dell'infiammazione pare avere un ruolo anche un deficit a carico degli inibitori delle proteasi endogene (EPIs) che avrebbero il ruolo di ridurre la secrezione allergene-indotta di IL-33, IL-25, e TSLP. Oltre all'infiltrato eosinofilo, le caratteristiche istologiche delle poliposi nasali includono un intenso stroma edematoso pieno di proteine plasmatiche, principalmente albumina, e in minor parte la produzione di collagene e fibrosi. Le citochine di tipo 2 promuovono da un lato lo stravasamento plasmatico, tramite mediatori tra cui i granuli degli eosinofili e la triptasi mastocitaria, che aumentano l'essudazione del plasma dai capillari e causano l'edema della mucosa; dall'altro, favoriscono la formazione dei ponti di fibrina reclutando macrofagi di tipo II, che portano a produrre il fattore XIII-A e riducono l'espressione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) causando un'alterazione nella generazione della plasmina con una riduzione della fibrinolisi (10).

Ruolo delle IgE specifiche contro Stafilococchi

È stato anche ipotizzato che le specie di *Staphylococcus* residenti nel naso e nei seni paranasali possano creare un biofilm e fungere

da fonte di superantigene, suggerendo un ruolo infiammatorio attivo per questi batteri e le loro enterotossine, nonostante siano in uno stato indolente associato al biofilm. I superantigeni attivano le citochine IL-4, IL-13 e i linfociti Th2, portando alla produzione di IgE nei tessuti sinonasali e promuovendo ulteriormente la risposta infiammatoria (11).

Poliposi nasale e comorbidità

Asma

L'associazione tra asma e CRSwNP è quella maggiormente descritta e approfondita, data la similitudine dei meccanismi infiammatori coinvolti (9). La maggior parte dei pazienti asmatici (~88%) ha almeno qualche evidenza radiografica di infiammazione a livello dei seni paranasali. Più specificamente, si stima che la CRSwNP si presenti nel 7% di tutti gli asmatici, mentre l'asma è riportata nel 26-48% dei pazienti con CRSwNP. Pearlman et al. hanno riscontrato che la prevalenza dei polipi nasali è significativamente maggiore negli asmatici rispetto ai non asmatici all'interno di una popolazione sottoposta a servizi medici di altissima specializzazione (12). Inoltre, i pazienti con poliposi sembrano avere maggior probabilità di sviluppare l'asma rispetto ai pazienti con CRSsNP (odds ratio di 7,5) (3).

Tali dati sono confermati dai risultati del *Global Allergy and Asthma European Network* (GALEN) in cui l'asma è una delle comorbidità più frequenti segnalate dai pazienti con CRS. In questa coorte, il 20,2% dei pazienti CRSsNP e il 49,6% dei pazienti CRSwNP hanno riportato asma, rispetto al 13,6% dei pazienti del gruppo di riferimento (13). La prevalenza riportata di asma nell'UE è dell'8,2% negli adulti (14). L'età media di insorgenza dell'asma era 25,6, 34,0 e 23,9 anni per i pazienti del gruppo CRSsNP, CRSwNP e di riferimento, rispettivamente; il 73,0%, il 91,9% e il 66,7% di pazienti con CRSsNP, CRSwNP e pazienti del gruppo di riferimento, rispettivamente, presentavano asma a insorgenza tardiva (dopo i 12 anni di età) (15). Questa differenza è statisticamente significativa solo per i pazienti con CRSwNP rispetto al gruppo di riferimento, ma non per i pazienti con CRSsNP.

Malattia respiratoria esacerbata dall'aspirina (AERD)

Esiste un sottogruppo di pazienti con CRSwNP e asma che sviluppano anche sintomi del tratto respiratorio superiore e/o inferiore a seguito dell'ingestione di farmaci che inibiscono l'enzima ciclossigenasi-1 (COX-1).

La correlazione tra sensibilità all'aspirina, asma e poliposi nasale è stata riconosciuta all'inizio del XX secolo. Oggi, questa classica triade di sintomi, chiamata triade di Samter, è nota come malattia respiratoria esacerbata da aspirina (*Aspirin Exacerbated Respiratory Disease* – AERD) (16). Si stima che circa il 10% dei pazienti con polipi nasali e il 9% dei pazienti con CRS abbia AERD (17) anche se alcuni studi riportano una prevalenza fino al 30% in questi pazienti (16,18).

Allergia a farmaci

Lo studio GALEN ha mostrato come l'allergia ai farmaci (mediata da IgE) è quasi due volte più comune nei pazienti con CRSsNP (30,6%) e CRSwNP (38,2%) rispetto al gruppo di riferimento (16,3%). Tra i pazienti con allergia ai farmaci, il 51,5% dei pazienti con CRSsNP e il 22,0% dei pazienti con CRSwNP hanno riportato un'allergia alla penicillina, rispetto al 42,9% del gruppo di riferimento (13).

Dermatite atopica

È ormai noto che l'infiammazione di tipo 2 sia uno dei meccanismi patogenetici chiave della dermatite atopica (DA) dove il deficit di barriera a livello della cute svolge un ruolo fondamentale nell'insorgere della patologia (9,19). Data la condivisione dei meccanismi patogenetici con la poliposi cronica, una recente metanalisi di Halling et al. ha sintetizzato le evidenze epidemiologiche delle due patologie concludendo, però, che i dati disponibili attualmente sono insufficienti per determinare se esiste effettivamente un'associazione tra DA e CRSwNP (20). Nella metanalisi viene riportata, infatti, una prevalenza della DA sostanzialmente sovrapponibile tra popolazione generale e pazienti con poliposi nasale (1-4% vs 5% rispettivamente), mentre un unico studio statunitense comprendente dati di 3 coorti retrospettive ha esaminato l'associazione tra DA e CRSwNP rispetto agli individui di riferimento trovando un'associazione significativa tra DA e CRSwNP in 2 coorti e nessuna associazione in una coorte; in tutte le 3 coorti la CRSwNP era però più comune tra i pazienti con maggiore gravità di DA rispetto ai pazienti con minore gravità.

Si segnala, tuttavia, che l'analisi delle comorbidità dei pazienti con rinosinusite cronica del GALEN ha riscontrato una significativa maggiore frequenza della DA nella CRSsNP e nella CRSwNP rispetto al gruppo di riferimento (17,5%, 16,5% e 9,0% rispettivamente) (13). Ulteriori studi sono quindi necessari per confermare o smentire l'associazione tra DA e poliposi nasale.

Rinite allergica

Il ruolo della rinite allergica nel CRSwNP è stato al centro di numerosi studi. Un meccanismo putativo di connessione tra le due patologie risiede nel fatto che gli allergeni inalati vengono elaborati dalle cellule immunitarie nasali, che a loro volta attivano i linfociti T helper; questi poi migrano verso il midollo osseo, portando al rilascio di mediatori infiammatori di tipo 2, come IL-4, IL-5, e IL-13, stimolando così la proliferazione di eosinofili, mastociti e basofili che precipitano l'eosinofilia nasale, potendo così favorire la genesi di poliposi nasale (13).

Sebbene questo meccanismo possa sembrare convincente, questa relazione è controversa e non provata in quanto diversi studi non hanno riscontrato correlazioni tra allergia e rinosinusite cronica mentre altri sì, come riportato da una review sistematica sull'argomento (11).

In generale, studi più datati sembrano segnalare una simile prevalenza di rinite allergica nei pazienti con poliposi nasale e nella popolazione generale (0,5-4,5%) (21), mentre studi più recenti la includono tra le comorbidità più frequenti nella poliposi nasale con percentuali di prevalenza superiori a quelle della rinite allergica nella popolazione generale. In particolare, il *cross sectional survey* statunitense (2018-2019) su pazienti con CRSwNP moderato-grave condotto da *Adelphi Real World* attribuisce alla rinite allergica il primo posto tra le comorbidità della poliposi nasale con il 65,3% di frequenza (4), mentre il già citato GALEN la riporta nei due terzi dei partecipanti (13). In conclusione, come anche riportato dal *position paper* europeo sulla rinosinusite e sui polipi (EPOS) del 2020, il ruolo dell'allergia nello sviluppo, nella gravità e nella risposta alla terapia della rinosinusite non è ancora del tutto chiaro (22).

Caso clinico

Si descrive il caso di un paziente giunto alla nostra osservazione all'età di 42 anni e affetto da asma grave con sensibilizzazione a pollini di betulacee e acari della polvere (con recente ricovero ospedaliero per insufficienza respiratoria), poliposi nasale già sottoposta a 3 interventi chirurgici di FESS ma ancora recidivante, DA severa dall'età scolare e storia di allergia respiratoria e allergia alle penicilline.

In considerazione dell'evidente presenza di atopia nella sua infiammazione sistemica e della necessità di cicli mensili di steroide orale nonostante una terapia anti-asmatica massimale per il trattamento di riacutizzazioni asmatiche e rinosinusitiche, verificati i criteri di prescrivibilità il paziente veniva avviato a trattamento con omalizumab al dosaggio di 300 mg/4 settimane, come da piano terapeutico. I dati clinici e biomorali del paziente sono riportati in [Tabella 2](#).

La risposta al trattamento anti-IgE era evidente già a 6 mesi ma esclusivamente a livello bronchiale, con un incremento della funzione polmonare e una sostanziale riduzione di riacutizzazioni asmatiche, ma con valori di ACT altalenanti tra 18 e 22 verosimilmente in relazione all'impatto della sintomatologia nasale sulla percezione respiratoria. Nessun effetto, infatti, era evidente sulle condizioni nasale e cutanea anche dopo un anno dall'inizio di omalizumab, che si decideva comunque di mantenere per l'effetto positivo sull'asma bronchiale e per la contemporanea assenza di alternative con sufficienti evidenze di efficacia sulle comorbidità.

A 6 anni dall'inizio della terapia con anti-IgE, la disponibilità sul mercato di dupilumab ha suggerito la valutazione dell'eleggibilità del paziente a tale farmaco, in particolare in considerazione dei dati di efficacia su poliposi nasale e dermatite atopica. Confermata la prescrivibilità per patologia respiratoria secondo i piani terapeutici vigenti, il paziente iniziava il trattamento con dupilumab al dosaggio di 300 mg/2 settimane previa sospensione di omalizumab 4 settimane prima. Il paziente, peraltro, continuava, nel periodo di intervallo, la terapia di fondo con l'associazione steroidi inalatori e beta₂ long acting e montelukast. I dati clinici e biomorali all'inizio del trattamento con dupilumab sono riportati in [Tabella 2](#).

A 3 mesi dall'avvio della terapia con dupilumab, il paziente mantiene un ottimale controllo dell'asma, sovrapponibile al precedente trattamento biologico, oltre che un significativo miglioramento delle comorbidità nasale e cutanea in termini di SNOT-22, VAS, NPS endoscopico e SCORAD, non rendendosi più necessario alcun approccio chirurgico.

Il caso descritto indica come quadri clinici diversi coesistenti nello stesso paziente possano essere espressione di un medesimo pattern infiammatorio, prevalentemente sostenuto da un meccanismo IL-4/IL-13 mediato. La risposta parziale al trattamento con anti-IgE evidenzia inoltre come, anche nell'ambito dell'infiammazione di tipo 2, diversi meccanismi possano coesistere e sostenere una, ma non l'altra, espressione clinica dello stesso substrato immunologico. Nel caso descritto, il blocco delle IgE ha determinato un ottimale controllo in termini di asma bronchiale, ma non ha avuto alcuna efficacia clinica e funzionale sulle comorbidità, evidentemente più legate a un asse infiammatorio IL-4/IL-13 mediato che non alle IgE, come evidenziato dall'effetto dell'interazione farmacologica con il recettore delle stesse citochine.

Conclusioni

In attesa di marcatori biomorali più specifici, la scelta di un farmaco biologico dovrebbe basarsi non solo sui requisiti prescrittivi da piano terapeutico, che risultano aspecifici e poco accurati nella

predizione della risposta clinica, ma su una valutazione sistemica in termini di comorbidità e storia clinica, finalizzata all'individuazione del driver immuno-infiammatorio principalmente responsabile delle manifestazioni sintomatologiche.

Tabella 2. Dati clinici e biomorali del paziente all'inizio del trattamento.

Parametro	Basale pre OMZ	Basale pre DPL	Follow up a 6 mesi
Eosinofili (cell/ μ L)	520	670	280
IgE totali (kU/L)	120	207	150
FEV ₁ %	62	101	110
FeNO (ppb)	91	52	18
ACT	11	20	25
NPS (Nasal Polyps Score)	7 (4+3)	7 (4+3)	3 (2+1)
SNOT-22	71	73	10
VAS rinosinusite	8	8	3
VAS olfatto	9	9	3
SCORAD	81	72	10
Necessità steroidi orali (cicli/anno)	12	5	0

OMZ: omalizumab; DPL: dupilumab

Bibliografia

1. Bachert C et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Pathology and possible therapeutic implications. *J All Clin Immunol Pract* 2020;8:1514-1519.
2. Tomassen P et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1449-1456.e4.
3. Stevens WW et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:565-572.
4. Scott M, Small M. Comorbidities, hypersensitivity and biomarkers in a real-world US nasal polyps population. *Eur Resp J* 2019;54:PA5066.
5. Tosun F et al. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119:455-459.
6. McHugh T et al. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:1421-1429.
7. Zhang Y et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. *J All Clin Immunol* 2017;140:1230-1239.
8. Schleimer RP. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331-357.
9. Gandhi NA et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:35-50.
10. Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J All Clin Immunol* 2020;145:740-750.
11. Helman SN et al. The role of allergic rhinitis in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40:201-214.
12. Pearlman AN et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:145-148.
13. Khan A et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhin*. 2019;57:32-42.
14. Selroos O et al. National and regional asthma programmes in Europe. *Eur Respir Rev*. 2015;24:474-483.
15. Tan DJ et al. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9:109-123.
16. Li KL et al. Aspirin exacerbated respiratory disease: Epidemiology, pathophysiology, and management. *Med Sci (Basel)*. 2019;7.
17. Rajan JP et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J All Clin Immunol*. 2015;135:676-681.e1.
18. Luskin K et al. Nasal polyposis and aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40:329-343.
19. Kim J et al. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:84-92.
20. Halling A-S et al. Association between atopic dermatitis and nasal polyposis: what is the evidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:e290-e293.
21. Fokkens WJ et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12.
22. Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58:1-464.

Bibliografia di riferimento del caso clinico

- Caminati M et al. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):13.
- Caminati M et al. Biologics for the treatments of allergic conditions: Severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(4):549-564.
- Sastre J et al. Dupilumab: A new paradigm for the treatment of allergic diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):139-150.

I BIOLOGICI: LE NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA POLIPOSIS NASALE

Ignazio La Mantia, Federica Cipolla, Martina Ragusa

Azienda Universitaria Ospedaliera "Policlinico - S. Marco", Università di Catania

Introduzione

Gli anticorpi monoclonali (mAb) o "biologici", al contrario dei policlonali normalmente prodotti dal sistema immunitario umorale, sono anticorpi prodotti da un unico tipo di cellula immunitaria (linfocita B) e possiedono un'affinità specifica per un unico determinante antigenico. Quelli impiegati a scopo terapeutico vengono ulteriormente suddivisi in anticorpi ad azione antinfiammatoria, ad azione immunosoppressiva e antitumorale. A metà degli anni '70, e successivamente nel 1984, Geroges Kohler e Cesar Milstein, entrambi premi Nobel per la Medicina, misero a punto la tecnica per la produzione di mAb dando un notevole sviluppo alle biotecnologie moderne.

I biologici rappresentano il futuro della medicina appartenendo alle terapie a "bersaglio molecolare" e vengono paragonati a proiettili intelligenti in grado di inibire, come nel caso della rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP), specifici mediatori dell'infiammazione di tipo 2 (IL-5, IL-4, IL-13, IL-31, IgE, eosinofili ecc.).

Esistono a oggi diversi approcci alla produzione di anticorpi monoclonali:

- **murini**: sono derivati da proteine prodotte da cellule di topo e per tale loro origine possono scatenare reazioni allergiche nell'uomo; il nome termina con il suffisso -omab
- **chimerici**: sono una combinazione ibrida (topo ed essere umano), anch'essi sono a rischio di reazione allergica; il suffisso utilizzato è -ximab
- **umanizzati**: costituiti da piccole porzioni di proteine di topo legate a proteine umane; i nomi terminano in -zumab
- **umani**: proteine interamente umane, identificati dal suffisso -umab.

I biologici attualmente studiati e utilizzati per il trattamento della rinosinusite cronica modulano specifiche vie infiammatorie coinvolte nella patogenesi della malattia e hanno come bersaglio:

- IL-4R α (dupilumab)
- IL-13 (dupilumab, lebrikizumab, tralokinumab)
- IL-5 (reslizumab, benralizumab, mepolizumab);
- IgE (omalizumab).

MAb anti-IL-4R α e mAb anti-IL-13

Dupilumab, somministrato mediante iniezione sottocutanea, è un anticorpo monoclonale completamente umano della sottoclasse IgG4 che prende di mira la subunità IL-4R α . Legandosi e bloccando questa subunità, dupilumab inibisce IL-4 e IL-13, che sono i principali driver delle malattie infiammatorie umane di tipo 2 (asma, dermatite atopica e rinosinusite cronica con polipi nasali – CRSwNP). È la prima terapia biologica a essere approvata nell'UE e negli Stati Uniti per il trattamento di adulti con CRSwNP non adeguatamente controllata.

Lebrikizumab e tralokinumab sono invece anticorpi monoclonali esclusivamente anti-IL-13.

In due studi, controllati con placebo di fase III, della durata di 24 e 52 settimane, l'aggiunta di dupilumab (300 mg ogni 2 settimane) al

trattamento con corticosteroidi intranasali di adulti con CRSwNP ha migliorato gli score relativi alle dimensioni dei polipi nasali, valutati sia endoscopicamente sia mediante TC, la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) e la necessità di utilizzo di corticosteroidi sistemici.

MAb anti-IL-5

Mepolizumab, reslizumab e benralizumab vengono somministrati per via sottocutanea o endovenosa e sono anticorpi monoclonali umani (IgG1) diretti contro IL-5 o la subunità del recettore dell'IL-5 α sulla superficie degli eosinofili. Mepolizumab è attualmente approvato per il trattamento dell'asma eosinofilo grave e poiché l'IL-5 è stata suggerita come marker parallelo per la gravità dell'asma e della CRSwNP viene utilizzato nel trattamento dell'asma con comorbidità nasosinusale. Reslizumab e benralizumab hanno avuto un successo precoce soprattutto in pazienti con asma scarsamente controllato, ma non vi sono studi sufficienti che dimostrino un'attività significativa sulla CRSwNP.

MAb anti-IgE

Omalizumab, somministrato anch'esso per via sottocutanea, è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1k) derivato dal DNA ricombinante che si lega specificamente all'immunoglobulina umana E (IgE) libera nel sangue e nel liquido interstiziale, e alla forma di IgE (mIgE) legata alla membrana di superficie dei linfociti B che la esprimono. Ha quindi l'effetto di ridurre i livelli di IgE nel siero e nei tessuti, con conseguente blocco della cascata infiammatoria IgE-mediata. Questo trattamento anti-IgE fino a oggi si è dimostrato efficace nella rinite allergica e nell'asma.

La CRSwNP è una malattia infiammatoria che colpisce circa il 4% della popolazione mondiale; nei Paesi occidentali, l'85% di questa patologia rivela un pattern infiammatorio di tipo 2 con espressione di IL-4, IL-5, IL-13, così come di maggiori concentrazioni di IgE, rappresentando quindi il bersaglio ideale del trattamento con mAb. Il grado di infiammazione di tipo 2 è inoltre associato alla gravità della malattia, alla comorbidità dell'asma e alla recidiva della malattia dopo l'intervento chirurgico. I sintomi includono rinorrea, per lo più posteriore, congestione nasale, iposmia e/o pressione o dolore facciale che durano per più di 12 settimane.

I polipi nasali sono lesioni infiammatorie, tipicamente bilaterali, che si proiettano nelle cavità nasali, originando dall'etmoide. Il sesso maschile è generalmente più interessato, ma sino a oggi nessuno specifico fattore genetico o ambientale è stato specificamente collegato allo sviluppo di tale infiammazione. I meccanismi cellulari e molecolari che contribuiscono ai sintomi clinici non sono completamente compresi anche se si ritiene che i difetti nella barriera delle cellule epiteliali, la colonizzazione di alcuni batteri patogeni e la disregolazione del sistema immunitario dell'ospite giochino un ruolo importante nella patogenesi della malattia.

La diagnosi deve essere confermata da segni endoscopici (polipi

nasali/secrezione mucopurulenta/edema nel meato medio) o radiologici (alterazioni della mucosa nei seni/ostruzione del complesso ostiomeatale alla TC).

Nella fenotipizzazione della rinosinusite cronica (CRS) il punto cruciale è la presenza (CRSwNP) o l'assenza (CRSsNP) di polipi secondo l'esame endoscopico o l'imaging radiologico. Altri fenotipi includono CRS con malattia respiratoria esacerbata da aspirina (AERD), rinosinusite fungina allergica (AFRS), CRS infettiva, CRS in pazienti con fibrosi cistica (CF) e altri fenotipi rari, come CRS con discinesia ciliare primaria o CRS in pazienti immunodepressi, che possono presentarsi come CRSwNP o CRSsNP.

Il trattamento per la CRS è più frequentemente a base di glucocorticoidi, sia topici sia sistemici, ma la risposta è piuttosto variabile nei pazienti con polipi nasali e gli effetti collaterali degli steroidi sistemici limitano la loro efficacia a lungo termine nel trattamento di questa malattia. Attualmente, i farmaci biologici sono utilizzati principalmente nei pazienti con CRS severa e/o asma, in cui la terapia farmacologica e la chirurgia non forniscono un adeguato controllo dei sintomi, con l'obiettivo di ridurre tali sintomi e portare a un miglioramento della loro QoL.

Se in passato ci siamo focalizzati sui fattori causanti l'endotipo, oggi grande attenzione viene rivolta alla valutazione del processo flogistico che si sviluppa all'interno delle cavità sinusali (endotipo), e l'avvento dei farmaci biologici ha determinato una vera e propria rivoluzione nel trattamento di queste patologie infiammatorie riducendo, oltre la somministrazione di cortisonici sistemici e l'effettuazione di interventi chirurgici, anche i costi sociali di queste malattie delle vie respiratorie superiori e inferiori.

Caso clinico 1

Uomo di 40 anni, trattato chirurgicamente (ESS) nel 2016 e nel 2018 per rinosinusite cronica con poliposi nasale severa (SNOT-22 pari a 61 e NPS pari a 6 in T0), ipereosinofilia sierica (350 eos per microlitro) e tissutale alla citologia nasale (NARES), resistenza alla terapia steroidea sistemica, asma bronchiale moderato-persistente con FeNO a 60, IgE totali 194, prick test +++- per dermatofagoidi.

Nel gennaio 2020 accesso al 5% del fondo AIFA per l'acquisto di dupilumab (somministrato per via sottocutanea al dosaggio di 300 mg q2w).

Dopo 24 (T1) settimane di somministrazione di dupilumab è stato registrato uno SNOT-22 di 9 e un NPS di 2.

A 52 settimane (T2) si è registrato un ulteriore miglioramento del quadro clinico con uno SNOT-22 di 5 e un NPS di 0 (Figg. 1 e 2).

Da un'analisi del monitoraggio clinico di questo caso, come d'altronde nella *real life* di altri casi, è evidente un significativo miglioramento della qualità di vita del paziente, testimoniato da una marcata riduzione dello SNOT-22. A tal proposito è indispensabile rilevare come le voci del test che hanno determinato la riduzione più significativa si sono registrate a carico degli item "perdita dell'olfatto e del gusto", "difficoltà ad addormentarsi", "sonno poco riposante" e "stanchezza al risveglio".

In particolare, la "perdita di olfatto e del gusto" è stata valutata come "gravissima (5)" a T0, "molto lieve (1)" dopo solo due somministrazioni, per risolversi completamente (punteggio 0) già a 24 settimane.

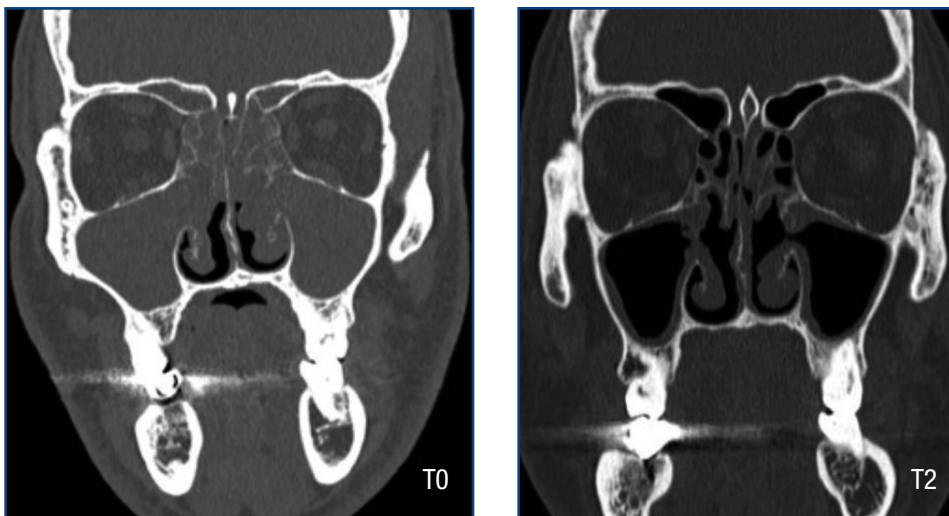


Figura 1. Caso clinico 1. Miglioramento all'imaging dopo 52 settimane (T2) di terapia con dupilumab.

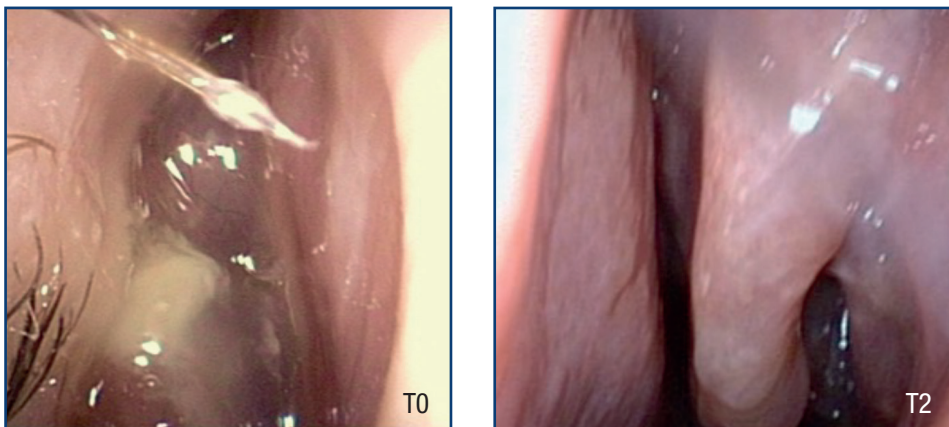


Figura 2. Caso clinico 1. Miglioramento all'esame endoscopico dopo 52 settimane (T2) di terapia con dupilumab.

Caso clinico 2

Donna di 54 anni, fumatrice, ipereosinofilia sierica (8,9% - 400 per microlitro), prick test negativo, pregressa chirurgia funzionale nasosinusale per poliposi etmoidale nel 2018 (recidiva nel 2020), asma lieve intermittente, FeNO 40, NARES, resistente al trattamento corticosteroidico topico.

Accesso al 5% del fondo AIFA nel febbraio 2020 per l'acquisto di dupilumab (somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane al dosaggio di 300 mg).

Il monitoraggio endoscopico in corso di trattamento con dupilumab (Fig. 3) ha evidenziato un netto miglioramento delle dimensioni dei

polipi sin dalle prime somministrazioni e a 24 settimane veniva registrato un NPS di 1.

Un andamento simile veniva osservato anche nei riguardi dello SNOT-22 che da 53 registrato a T0 si riduceva a 5 a 24 settimane, con punteggi registrati solo agli item 17,18,19, 21 e 22 (sposatezza, ridotta produttività, ridotta concentrazione, tristezza e imbarazzo) verosimilmente non correlabili alla CRSwNP.

In conclusione, riteniamo utile sottolineare l'importanza dei risultati raggiunti nei riguardi della "qualità della vita in relazione allo stato di salute (HRQoL)" e dei sorprendenti risultati a livello sia fisico sia psichico ed emotivo.

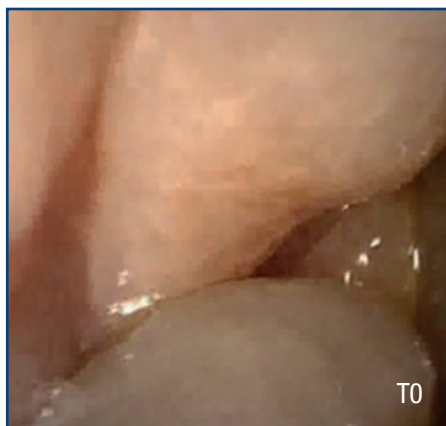


Figura 3. Caso clinico 2. Miglioramento all'esame endoscopico dopo 52 settimane (T2) di terapia con dupilumab.

Bibliografia di riferimento

- Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-1650.
- Bachert C et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(5):469-479.
- Gevaert P et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1133-1141.
- Rivero A, Liang J. Anti-IgE and anti-IL5 biologic therapy in the treatment of nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126(11):739-747.
- Tan BK et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J All Clin Immunol*. 2011;128(6):1198-1206.e1.
- Tsetos N et al. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2018;56(1):11-21.
- Wenzel S et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting b2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388:31-44.

Copyright © 2021 by Sintesi InfoMedica
Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica s.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.

Suppl. a On Medicine Anno XV, Numero 2
Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Board Scientifico: www.onmedicine.it
Direttore responsabile: Alberto De Simoni
Marketing e vendite: Marika Calò

Stampa: SINCRONIA IN PRINTING SRL
Via Cesare Balbo, 30 - 20025 Legnano MI
Luglio 2021

Realizzato grazie al contributo non condizionante di

SANOFI GENZYME 