

I fenotipi dell'asma

Fenotipo: le caratteristiche visibili di un organismo risultanti dall'interazione tra il suo corredo genetico e le influenze ambientali ¹

Negli ultimi anni l'asma viene sempre più spesso considerata una sindrome comprendente diverse e complesse malattie con ampie aree di sovrapposizione, o *fenotipi*, ognuno definito da una particolare interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali ^{2,3}. In precedenza, nonostante alcuni tentativi, anche storici, di "fenotipizzazione" ⁴⁻⁶, i diversi fenotipi erano sempre stati considerati sotto l'unico, grande "ombrello" dell'asma, in quanto rispondenti ai criteri per la diagnosi clinica della malattia: presenza di sintomi (respiro sibilante, senso di costrizione al torace, dispnea, tosse), ostruzione bronchiale più o meno accessionale solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia, e iperreattività bronchiale ⁷. In teoria, una corretta predizione del fenotipo asmatico potrebbe derivare dalla precisa identificazione del genotipo; in realtà la situazione è molto complessa, in quanto i geni associati all'asma (e/o a differenti fenotipi della malattia) ad oggi identificati sono più di 100, ed appare verosimile che più alterazioni a carico di più geni conferiscano la suscettibilità alla comparsa di asma ⁸.

Possiamo distinguere due fondamentali approcci alla definizione dei fenotipi dell'asma:

- approccio clinico: utilizza una definizione a priori del fenotipo basata sull'individuazione di una caratteristica clinica – funzionale – biologica ritenuta prevalente;
- analisi dei clusters: analisi multivariata che consente di raggruppare i pazienti in clusters (gruppi) secondo diverse variabili impiegate come misure di similarità.

Un esempio del primo approccio è fornito dal celebre lavoro di Sally Wenzel, ri-

guardante i fenotipi dell'asma dell'adulto³, suddivisi in alcune potenziali categorie:

Fenotipi clinici o fisiopatologici

- Definiti in relazione alla gravità.
- Ad elevato rischio di riacutizzazione.
- Con ostruzione non reversibile.
- Resistenti al trattamento.
- Definiti in base all'età di insorgenza.

Fenotipi correlati ai fattori scatenanti

- Aspirina e FANS.
- Allergeni ambientali: "asma estrinseca".
- Allergeni e/o irritanti professionali.
- Mestruazioni.
- Esercizio fisico.
- Fenotipi infiammatori
- Eosinofilico.
- Neutrofilico.
- Pauci-granulocitico.

Appare interessante soffermarsi sulle differenti caratteristiche dell'asma ad esordio in età pediatrica (*early-onset*), rispetto alla *adult-onset asthma* (Figure 1, 2).

Il ruolo della sensibilizzazione allergica risulta infatti decisamente predominante nell'asma *early-onset*, che si caratterizza anche per la frequente storia di dermatite atopica-rinite allergica (marcia allergica) e la familiarità per allergopatie e asma ⁹. Recenti studi sembrerebbero inoltre evidenziare un'associazione tra polimorfismi genetici ed asma ad insorgenza precoce ¹⁰, soprattutto in presenza di esposizione a fumo di tabacco. Il fenotipo asmatico ad esordio precoce, nonostante una maggior tendenza alle riacutizzazioni ³, presenta una prognosi generalmente migliore rispetto all'asma *late-onset* ⁹, nella quale può talora rendersi evidente un accelerato declino della funzione respiratoria, con progressione verso l'ostruzione non reversibile ¹¹, verosimilmente a causa di un rimodellamento

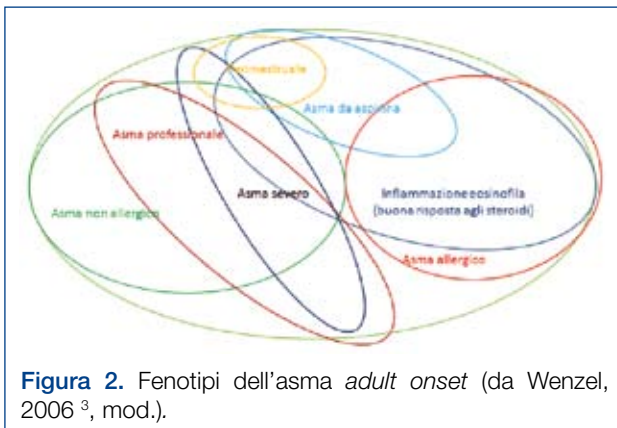
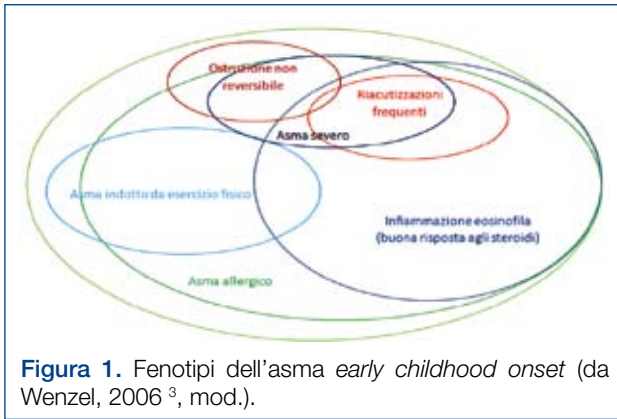


Marcello Cottini

Specialista Allergologia e
Immunologia Clinica, Specialista
Malattie Apparato Respiratorio



Marcello Cottini
INSERIRE INDIRIZZO COMPLETO DI
CORRISPONDENZA
Bergamo
macottini@alice.it



delle vie aeree¹². I principali fattori (di rischio e protettivi) associati al fenotipo con ostruzione non reversibile^{11 13} sono riportati nella Tabella I.

Il fenotipo allergico mostra in genere una buona risposta alla terapia steroidea e, laddove correttamente indicata, (forme allergiche lievi-moderate, concomitante rinite) all'immunoterapia specifica¹⁴. Nelle forme allergiche severe va ricordata l'efficacia della terapia con anticorpi monoclonali anti-IgE: diversi studi clinici hanno infatti evidenziato che omalizumab, nei pazienti non sufficientemente controllati con alte dosi di glucocorticoidi inalatori + beta2-agonisti a lunga durata d'azione, è in grado di migliorare i sintomi, la funzione respiratoria, la qualità della vita e di ridurre il numero di riacutizzazioni e i costi socio-economici legati alla malattia¹⁵⁻¹⁷, con un buon profilo di sicurezza¹⁸.

L'asma non allergico (o intrinseco) appare al contrario decisamente più frequente nelle forme ad esordio in età adulta e nel sesso femminile, e presenta solitamente caratteristiche di maggior severità, storia di rinosinusopatia cronica iperplastica con poliposi nasale¹⁹ ed un corredo genetico spesso differente²⁰.

Un importante fenotipo di asma non-allergico è costituito dall'asma da aspirina²³ (o AERD: *Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease*), le cui caratteristiche principali sono riportate nella Tabella II. La prevalenza nella popolazione asmatica adulta varia tra il 10 ed il 20% ma sale al 30-40% se l'asma si associa alla sinusite cronica iperplastica con poliposi naso-sinusale²¹⁻²³.

Tabella I. Fattori associati a ostruzione persistente nell'asma.

Fattori di rischio

- Esordio in età adulta
- Sesso maschile
- Basso FEV₁ in prima infanzia
- Asma non-allergico (intrinseco)
- Frequenti riacutizzazioni
- Elevato grado di iperreattività bronchiale
- Predisposizione genetica (esempio, *ADAM33*)
- Storia di fumo
- Intolleranza all'aspirina (AERD)
- Esposizioni lavorative

Fattori protettivi

- Esordio in infanzia
- Sesso femminile
- Asma allergico

Tabella II. AERD: caratteristiche cliniche.

- Esordio in età adulta
- Prevalenza sesso femminile
- Asma in genere moderato-severa
- Sinusite eosinofila cronica iperplastica, spesso severa
- Anosmia
- Poliposi naso-sinusale
- Eosinofilia tissutale e periferica
- Sensibilità all'aspirina ed ai FANS che inibiscono la ciclossigenasi 1 (COX1)
- Aumentata produzione di cysteinyl-leucotrieni
- Sensibilizzazione allergica non frequente

L'asma esacerbata dall'aspirina è più comune nel sesso femminile²² ed i pazienti tendono a presentare una forma più severa^{11 24}.

I pazienti sensibili all'aspirina sono caratterizzati da una iperproduzione di cysteinyl-leucotrieni, non limitata alle vie respiratorie²⁵, e per tale motivo nella terapia può essere indicata l'aggiunta di antagonisti recettoriali²⁶.

Insieme ai fenotipi clinico/fisiopatologici, appare importante, anche per le possibili ricadute terapeutiche, considerare i differenti fenotipi infiammatori; possiamo infatti distinguere, in base alle caratteristiche dell'infiammazione bronchiale, forme eosinofiliche, neutrofiliche o paucigranulocitiche. Il fenotipo meglio conosciuto è sicuramente quello eosinofilo e negli studi che hanno utilizzato esame dello sputo e/o biopsie bronchiali viene riscontrato in circa il 50% dei pazienti^{27 28}. L'infiammazione eosinofila si associa ad ipertrofia della membrana basale²⁹, aumenta col grado di severità dell'asma³⁰ e risponde generalmente bene alla terapia con steroidi inalatori²⁹, in misura di solito proporzionale all'eosinofilia (ematica e dell'espettorato)³¹. Una persistente infiammazione eosinofila nonostante adeguata terapia è però evidenziabile nell'asma severa *adult-onset* e in pazienti intolleranti all'aspirina^{9 30 32}. Nei soggetti con asma non controllata e persistente eosinofilia nel-

l'espettorato, due recenti studi^{33,34} hanno evidenziato che il trattamento con mepolizumab (Ab monoclonale diretto contro IL-5) è in grado di migliorare significativamente il numero di riacutizzazioni, la qualità di vita ed il grado di eosinofilia; ciò segnala l'importanza di una corretta fenotipizzazione dei pazienti asmatici.

Negli ultimi anni è stata prestata molta attenzione al fenotipo infiammatorio neutrofilico, che può presentarsi da solo o in associazione con infiammazione eosinofila²⁸. Secondo alcuni autori, questo fenotipo viene riscontrato in circa il 50% dei pazienti asmatici adulti³⁵ e nella maggioranza dei bambini asmatici non atopici³⁶. La frequenza è maggiore nel sesso femminile³⁷, in particolare con asma menopausale³⁸, nelle forme più gravi³ e nei soggetti con riacutizzazioni severe, *near-fatal*^{39,40}, nonostante questo fenotipo infiammatorio mostri complessivamente una minor tendenza alle riacutizzazioni²⁷; l'ispessimento della membrana basale appare decisamente meno evidente²⁹ e l'atopia non rappresenta un fattore di rischio³⁷. Tra le possibili cause dell'infiammazione neutrofila vanno ricordate le esposizioni ambientali ad endotossine batteriche, i biofilms batterici, le infezioni da patogeni intracellulari, le infezioni virali, il fumo di sigaretta, gli inquinanti outdoor, alcune esposizioni lavorative, l'obesità³⁵; nella patogenesi vengono coinvolte l'immunità innata, di cui i neutrofili rappresentano un'essenziale "braccio armato", lo stress ossidativo e le risposte TH1/TH17⁴¹. Questo fenotipo infiammatorio risulta meno responsivo agli steroidi i quali, paradossalmente, possono indurre una maggior infiammazione, riducendo l'apoptosi dei neutrofili⁴². Gli asmatici con asma non eosinofilo mostrano uno scarso miglioramento dopo steroide, sia in termini di riduzione della reattività bronchiale che di miglioramento dei sintomi e della qualità della vita, rispetto a quelli con asma eosinofilo²⁹: la risposta agli steroidi nelle forme non eosinofile sembra essere predetta dai valori basali di FeNO⁴³ e le possibili alternative/aggiunte terapeutiche agli steroidi sono rappresentate dai LABA⁴⁴, da teofillina e inibitori delle fosfodiesterasi E4⁴⁴, dai macrolidi⁴⁵ e dagli antagonisti delle citochine pro-infiammatorie, in particolare TNF-alfa⁴⁶. Va però ricordato un recente lavoro condotto su pazienti con asma grave persistente, dove il trattamento con golimumab (anticorpo monoclonale anti-TNF-alfa) non solo non ha migliorato, rispetto al placebo, la funzione respiratoria ed il numero di riacutizzazioni, ma ha comportato un aumentato rischio di comparsa di neoplasie⁴⁷.

Recentemente è stata utilizzata l'analisi dei clusters (gruppi) per classificare i pazienti asmatici in gruppi fenotipici distinti; in particolare Moore et al. hanno analizzato con questa metodica molteplici variabili cliniche in oltre 700 pazienti con asma severo, ottenendo 5 fondamentali gruppi fenotipici⁴⁸:

- Cluster 1 (110 pz): asma *early-onset*, atopia, funzione respiratoria normale e poca difficoltà nell'ottenere un buon controllo della malattia.
- Cluster 2 (321 pz): asma *early-onset*, atopia, funzione respiratoria normale, ma maggior necessità di farmaci per ottenere un buon controllo.

- Cluster 3 (59 pz): asma ad insorgenza tardiva, non atopica, prevalentemente in donne obese, con ostruzione reversibile ma asma di difficile controllo (frequenti riacutizzazioni con uso di steroidi sistemici).
- Cluster 4 (120 pz): prevalentemente *early-onset*, frequente atopia, nel 70% dei casi sono presenti criteri ATS per asma severa, ostruzione grave (FEV₁ medio 57%) ma buona risposta al broncodilatatore.
- Cluster 5 (116 pz): anche qui asma prevalentemente severa, ma *late-onset*, meno atopica, con frequenti comorbidità rino-sinusal, ostruzione grave (FEV₁ medio 43%) poco reversibile; nei soggetti testati era spesso evidente una flogosi neutrofila nello sputo indotto.

Va segnalato che, pur partendo da 34 variabili iniziali, l'80% dei pazienti poteva essere inserito in un cluster in base a sole tre variabili: % FEV₁ pre e post broncodilatatore e età di insorgenza dell'asma.

In un altro gruppo di soggetti con asma di difficile controllo, Haldar et al., partendo da 22 variabili iniziali, (cliniche, fisiopatologiche, biomarkers) giungono a 4 clusters fenotipici⁴⁹:

- Asma atopico ad esordio precoce (con sintomi, funzione respiratoria ed infiammazione eosinofila concordanti).
- Asma ad esordio tardivo, di difficile controllo, soprattutto in donne obese con prevalente flogosi neutrofila.
- Asma ad esordio precoce, con ruolo importante dell'atopia e sintomi severi.
- Asma ad esordio tardivo, più frequente nel sesso maschile, con scarsi sintomi ma persistente infiammazione eosinofila.

Sempre negli ultimi anni, vi sono stati alcuni esempi di "fenotipizzazione molecolare", mediante l'analisi di citochine e chemochine presenti nel BAL, sia nell'adulto⁵⁰ che in età pediatrica⁵¹, nel tentativo di correlare il fenotipo molecolare con quello clinico, con risultati da confermare nel tempo.

In conclusione, se appare ancora prematuro abolire il termine asma, come da alcuni suggerito⁵², l'identificazione dei differenti fenotipi potrà in futuro consentire una più appropriata, efficace e sicura terapia per ciascun fenotipo nonché lo sviluppo di nuovi, mirati approcci terapeutici nei gruppi meno responsivi al trattamento.

Bibliografia

- 1 The Encarta World Dictionary. New York: St Martin's Press 1999.
 - 2 Borish L, Culp JA. *Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:1-9.
 - 3 Wenzel SE. *Asthma: defining of the persistent adult phenotypes*. Lancet 2006;368:804-13.
 - 4 Salter HH. *On asthma: its pathology and treatment*. London: John Churchill 1860.
 - 5 Rackemann FM. *Intrinsic asthma*. Journal of Allergy 1940
- COMPLETARE CON N. VOLUME E PAGINE.**

- 6 Martinez F. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995;332:133-8.
- 7 *Progetto Mondiale Asma 2010*. www.ginasma.it
- 8 Vercelli D. *Discovering susceptibility genes for asthma and allergy*. Nat Rev Immunol 2008;8:169-82.
- 9 Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. *Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:101-8.
- 10 Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. *Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma*. N Engl J Med 6;359:1985-94.
- 11 Lee JH, Haselkorn T, Borish L, et al. *Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR Study*. Chest 2007;132:1882-9.
- 12 Kaminska M, Foley S, Maghni K, et al. *Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:45-51.
- 13 ten Brinke A. *Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:63-9.
- 14 Lombardi C, Cottini M, Canonica GW, et al. *Immunoterapia specifica ed allergopatie respiratorie: un rapporto ormai conciliabile?* Rass Patol App Respir 2008;23:35-41.
- 15 Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. *Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab)*. Pediatrics 2001;108:E36.
- 16 Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. *Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma*. Clin Exp Allergy 2004;34:632-8.
- 17 Buhl R, Hanf G, Soler M, et al. *The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma*. Eur Respir J 2002;20:1088-94.
- 18 Corren J, Casale TB, Lanier B et al. *Safety and tolerability of omalizumab*. Clin Exp Allergy 2009;39:788-97.
- 19 Bel EH. *Clinical phenotypes of asthma*. Curr Opin Pulm Med 2004;10:44-50.
- 20 Hizawa N, Yamaguchi E, Konno S, et al. *A functional polymorphism in the RANTES gene promoter is associated with the development of late-onset asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:686-90.
- 21 Mascia K, Borish L, Patrie J, et al. *Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis as a predictor of aspirin-exacerbated respiratory disease*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:652-7.
- 22 Simon RA. *Adverse respiratory reactions to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Curr Allergy Asthma Rep 2004;4:17-24.
- 23 Fahrenholz JM. *Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease*. Clin Rev Allergy Immunol 2003;24:113-24.
- 24 Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. *Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:970-5.
- 25 Gaber F, Daham K, Higashi A. *Increased levels of cysteinyl-leukotrienes in saliva, induced sputum, urine and blood from patients with aspirin-intolerant asthma*. Thorax 2008;63:1076-82.
- 26 Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, et al. *Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:9-14.
- 27 Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. *Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1001-8.
- 28 Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. *Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8*. Chest 2001;119:1329-36.
- 29 Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. *Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma*. Thorax 2007;62:1043-9.
- 30 Louis R, Lau LC, Brown A, et al. *The relationship between airways inflammation and asthma severity*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:9-16.
- 31 Meijer RP, Postma DS, Kauffman HF, et al. *Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma*. Clin Exp Allergy 2002;32:1096-103.
- 32 *The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma: European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma*. Eur Respir J 2003;22:470-7.
- 33 Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. *Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia*. N Engl J Med 2009;360:985-93.
- 34 Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. *Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2009;360:973-84.
- 35 Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. *Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms*. Thorax 2002;57:643-8.
- 36 Drews AC, Pizzichini MM, Pizzichini E, et al. *Neutrophilic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children*. Allergy 2009;64:1597-601.
- 37 Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. *Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids*. Thorax 2002;57:875-9.
- 38 Foschino-Barbaro MP, Costa VR, Resta O, et al. *Menopausal asthma: a new biological phenotype?* Allergy 2010 [Epub ahead of print].
- 39 Sur S, Crotty TB, Kephart GM, et al. *Sudden-onset fatal asthma—a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa?* Am Rev Respir Dis 1993;148:713-9.
- 40 James AL, Elliot JG, Abramson MJ, et al. *Time to death, airway wall inflammation and remodelling in fatal asthma*. Eur Respir J 2005;26:429-34.
- 41 Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, et al. *Innate immune activation in neutrophilic asthma*. Thorax. 2007;62:211-8.
- 42 Druilhe A, Letuve S, Pretolani M. *Glucocorticoid-induced apoptosis in human eosinophils: mechanisms of action*. Apoptosis 2003;8:481-95.
- 43 Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, et al. *Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma*. Thorax 2010;65:384-90.
- 44 Barnes PJ. *New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1055-62.
- 45 Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. *Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:148-55.
- 46 Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. *Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma*. N Engl J Med 2006;354:697-708.
- 47 Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:549-58.

- ⁴⁸ Moore WC, Meyers D, Wenzel SE, et al. *Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program*. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:315-23.
- ⁴⁹ Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. *Cluster analysis and clinical asthma phenotypes*. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:218-24.
- ⁵⁰ Brasier AR, Victor S, Boetticher G, et al. *Molecular phenotyping of severe asthma using pattern recognition of bronchoalveolar lavage-derived cytokines*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:30-7.
- ⁵¹ Fitzpatrick A, Higgins M, Holguin F, et al. *The molecular phenotype of severe asthma in children*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:851-7.
- ⁵² *A plea to abandon asthma as a disease concept*. Lancet 2006;368:705.