

FUNZIONE NEURO-IMMUNE E INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

presentazione di:

Alessandra Vultaggio

a cura di:

Francesco Ardesi

Simone Garcovich

Salvatore Oliva

Giulio Cesare Passali

Mariaconsiglia Santantonio

Antonio Spanevello

Dina Visca

Martina Zappa

ACCP: *American College of Chest Physicians*
ACQ: *asthma control questionnaire*
ACT: *asthma control test*
ASIC: *acid-sensing ion channel*
ATP: adenosina trifosfato
BDNF: fattore neurotrofico cerebrale
B-SIT: *brief smell identification test*
CGRP: peptide correlato al gene della calcitonina
CPUO: prurito cronico di origine sconosciuta
CRSwNP: rinosinusite cronica con poliposi nasale
CVA: *cough variant asthma*
DA: dermatite atopica
EMA: *European Medicines Agency*
EoE: esofagite eosinofila
eos/HPF: eosinofili per campo ad alto ingrandimento
FDA: *Food and Drug Administration*
FeNO: frazione di ossido nitrico esalato
FESS: *functional endoscopic sinus surgery*
FEV₁: volume espiratorio massimo nel primo secondo
FVC: capacità vitale forzata
GDNF: fattore neurotrofico gliale
GPCR: recettori accoppiati alle proteine G
ICS: corticosteroidi inalatori
Ig: immunoglobulina
IL: interleuchina
ILC2: cellule linfoidi innate di tipo 2
IPP: inibitore di pompa protonica
JAK: Janus chinasi
LABA: beta2-agonisti a lunga durata d'azione
LAMA: antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione
LCQ: Leicester cough questionnaire
NGF: *nerve growth factor*
NPS: *nasal polyp score*
OCS: corticosteroidi orali
PC: prurito cronico
PG: prostaglandina
PN: prurigo nodulare
s.c.: sottocutanea
SNOT: *sino-nasal outcome test*
STAT: *signal transducer of activators of transcription*
TDI: *threshold discrimination and identification*
Th2: linfociti T helper 2
TrkA: *tyrosine kinase activity*
TRP: *transient receptor potential*
TRPA: *transient receptor potential ankyrin*
TRPV: *transient receptor potential vanilloid*
TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*
UI: unità internazionali
UPSIT: *University of Pennsylvania smell identification test*
VAS: *visual analogue scale*

FUNZIONE NEURO-IMMUNE E INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

INDICE

Presentazione <i>Alessandra Vultaggio</i>	2
Il prurito cronico nelle malattie dermatologiche come dermatite atopica e prurigo nodulare: <i>pathway</i> neuro-immuni <i>Simone Garcovich</i>	4
Il riflesso della tosse nell'asma: ruolo dell'infiammazione di tipo 2 <i>Dina Visca, Francesco Ardesi, Martina Zappa, Antonio Spanevello</i>	9
L'anosmia correlata alla rinosinusite cronica con poliposi nasale: ruolo dell'infiammazione di tipo 2 <i>Giulio Cesare Passali, Mariaconsiglia Santantonio</i>	13
Ruolo dell'interazione tra infiammazione di tipo 2 e sistema nervoso nella fisiopatologia dell'esofagite eosinofila <i>Salvatore Oliva</i>	17

PRESENTAZIONE

Alessandra Vultaggio

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica

Università degli Studi di Firenze

Questo numero di *Type 2 Inflammation Magazine* si propone la finalità di mettere in luce il ruolo biologico di IL-4 e IL-13 nei meccanismi di immuno-neuro-flogosi in contesti patologici distinti, ma tra loro connessi, quali la dermatite atopica, la prurigo nodulare, l'asma bronchiale, la poliposi nasale e infine l'esofagite eosinofila. Dai dati di letteratura complessivamente emerge come IL-4 e IL-13, al di là dei "classici e canonici" ruoli nell'attivazione e mantenimento dell'infiammazione di tipo 2, abbiano ruoli aggiuntivi ed esclusivi nel "tuning" della risposta neuronale sensoriale associata alle barriere muco-cutanee.

Le connessioni esistenti tra il sistema nervoso e il sistema immunitario sono evidenti sia anatomicamente sia funzionalmente, e sono chiaramente emerse da dati sperimentali ottenuti negli ultimi anni. Alcune cellule del sistema immunitario esprimono, infatti, recettori per neurotrasmettitori, così come recettori per citochine sono presenti sulle terminazioni nervose; ciò rappresenta il substrato biologico su cui si basano due distinti concetti, quello della neuro-modulazione del sistema immunitario e quello della immuno-modulazione di certe funzioni del sistema nervoso.

A livello degli organi barriera, quali cute, intestino e vie aeree, che devono garantire funzioni omeostatiche verso il microambiente esterno, è presente una spiccata innervazione, così come vi risiedono numerose cellule del sistema immunitario. Questa caratteristica anatomica che cute, intestino e vie aeree condividono indica come, a tale livello, l'interazione neuro-immunologica sia molto significativa e divenga importante in quelle patologie che si caratterizzano, appunto, per un danno della barriera epiteliale quali dermatite atopica, prurigo nodulare, asma bronchiale, rinosinusite cronica con poliposi (CRSwNP) ed esofagite eosinofila.

Queste patologie sono accomunate da una risposta infiammatoria che è definita di tipo 2, la quale rappresenta un complesso network molecolare e cellulare orchestrato dalla over-espressione di tre principali citochine quali IL-4, IL-13 e IL-5; contestualmente, le patologie così definite di tipo 2 si caratterizzano anche per sintomi riconducibili a una sofferenza/attivazione neurosensoriale quali il prurito nella dermatite atopica, la tosse nell'asma bronchiale, le alterazioni della capacità olfattoria nella CRSwNP, l'alterata motilità esofagea nell'esofagite eosinofila.

Le ultimi acquisizioni scientifiche sottolineano proprio come l'immunoflogosi di tipo 2 sia in grado di modulare la funzione di nocicettori, ossia di recettori sensitivi presenti a livello di cute e mucose del tratto respiratorio e gastroenterico, fisiologicamente presenti a tale livello per "detectare" qualsiasi stimolo irritante e nocivo. Gli effetti clinici di queste interazioni neuro-immunologiche differiscono in relazione al tessuto nel quale si instaurano.

A livello cutaneo, IL-4 e IL-13 promuovono il prurito secondo due modalità: diretta e indiretta. Infatti, queste citochine stimolano/attivano direttamente i neuroni sensoriali esprimenti la catena alfa del recettore per IL-4 inducendo la sensazione del prurito, ma in aggiunta “sensibilizzano” tali neuroni all’effetto di altri mediatori pruritogeni. In particolare, IL-4 e IL-13 incrementano l’espressione del recettore di tipo 2 per l’istamina (H2R) e di recettori per altri mediatori pruritogeni quali, ad esempio, IL-31, amplificando così indirettamente due pathway neuronal del prurito, quello istamino-dipendente e quello istamino-indipendente.

Analogamente, spostandosi a livello della barriera delle vie aeree, l’esposizione delle terminazioni nervose a una flogosi cronica di tipo 2 può modificare la fisiologia degli stessi recettori, inducendone una maggiore sensibilità nei confronti degli stimoli inducenti il riflesso della tosse.

Nei pazienti affetti da rinosinusite cronica, in particolare con poliposi, il senso di congestione nasale e la perdita dell’olfatto rappresentano sintomi predominanti e fortemente invalidanti la qualità di vita. Alla disfunzione olfattiva contribuiscono sia una componente di tipo “conduttivo”, legata allo stato di edema per cui gli stimoli olfattivi non possono raggiungere gli specifici recettori olfattivi, sia una di tipo “neurosensoriale” sostenuta da una difficoltà intrinseca di percezione di tali stimoli, detti odoranti, da parte dei recettori deputati. Le alterazioni tissutali che si instaurano a livello locale, sostenute da una infiammazione di tipo 2, contribuiscono spiccatamente a entrambe le componenti della disfunzione olfattiva dei soggetti con CRSwNP. Infine, alcuni modelli preclinici suggeriscono come in corso di processi flogistici cronici sostenuti da una risposta di tipo 2 (modelli murini di rinosinusite allergica) sia presente una riduzione del numero delle cellule nervose olfattive mucosali per un impedimento alla rigenerazione della mucosa olfattiva stessa.

Tra le patologie che riconoscono alla propria base un processo infiammatorio sostenuto dalla presenza di citochine di tipo 2 si annovera ormai anche l’esofagite eosinofila. La flogosi di tipo 2 sembra determinare due tipologie di danno esofageo; il primo, meglio caratterizzato, di tipo strutturale legato all’edema e al progressivo rimodellamento tissutale; il secondo, di tipo unicamente funzionale, sostenuto da una dismotilità esofagea.

Nel loro complesso, i dati presentati in questo numero di Type 2 Inflammation Magazine ci suggeriscono come, nell’ambito delle patologie T2, la definizione dei meccanismi fisiopatologici alla base di certi segni e sintomi appartenenti alla sfera neurosensoriale ci permetta di ampliare la comprensione del meccanismo di azione, e quindi dell’efficacia, di un farmaco quale dupilumab, in grado di antagonizzare l’effetto di due citochine chiave nella flogosi di tipo 2 quali IL-4 e IL-13.

IL PRURITO CRONICO NELLE MALATTIE DERMATOLOGICHE COME DERMATITE ATOPICA E PRURIGO NODULARE: PATHWAY NEURO-IMMUNI

Simone Garcovich

*Specialista in Dermatologia, Roma
EADV Task Force Pruritus*

La cute come organo barriera e il prurito

La cute rappresenta l'organo barriera per eccellenza, separando il nostro mondo interno dall'ambiente esterno pur mediandone l'interazione in molteplici modi come, ad esempio, con il tatto e la proprioccezione. La cute è riccamente innervata dal sistema nervoso somato-sensoriale periferico e dotata di specifici nocicettori e pruricettori che convogliano le sensazioni di dolore e prurito, fondamentali per le reazioni di difesa verso stimoli ambientali nocivi.

A differenza del dolore, il prurito è una somato-sensazione peculiare dell'organo cute ed è associato al riflesso motorio del grattamento, ad esempio per rimuovere un insetto o altri stimoli potenzialmente nocivi dalla superficie cutanea. Il prurito-grattamento è quindi una reazione comportamentale di difesa, conservata dal punto di vista evolutivo in modo simile ad altri riflessi di difesa, come la tosse e il vomito. Il prurito nasce dalla interazione tra la cute e il sistema nervoso.¹

L'immunità di tipo 2 è uno degli assi immunitari fondamentali della barriera cutanea, coinvolta nella difesa verso parassiti e insetti e nella riparazione tissutale. Alterazioni delle risposte immunitarie, innate e/o adattative, di tipo 2 sottendono la patogenesi di molteplici patologie infiammatorie croniche e allergiche della cute.

Prurito cronico e malattie dermatologiche

Nella pratica clinica si distingue il prurito acuto da quello cronico, definito tale quando il sintomo persiste per più di sei settimane. Il prurito cronico (PC) è considerato un segnale di allarme, spia di una varietà di condizioni patologiche sia cutanee sia sistemiche; è una condizione altamente prevalente nella

popolazione generale (13,5-16,8%) e può essere classificato, in base alla sottostante eziologia, in:

- dermatologico
- sistemico
- neurologico
- psicogeno
- multifattoriale.

Rappresenta il sintomo cardine di molte malattie cutanee infiammatorie, come la dermatite atopica (DA), con forte impatto sulla qualità di vita, interferendo con il sonno e le attività quotidiane dei pazienti.

Tra le patologie cutanee associate al PC più intenso vi sono la DA, la prurigo nodulare, il pemfigoide bolloso, l'orticaria cronica e il prurito cronico di origine sconosciuta (CPUO).² Sono tutte condizioni accomunate da un'abnorme polarizzazione della risposta immunitaria cutanea in senso Th2, a indicare il ruolo prominente delle citochine di tipo 2 nella fisiopatologia del PC di origine dermatologica.

Fisiopatologia del prurito e immunità di tipo 2

La pruricezione origina a livello della cute ove i cheratinociti, le cellule immunitarie e le fibre nervose intra-epidermiche (di tipo C e Aδ), o pruricettori neurali, comunicano in una nicchia anatomico-funzionale. Lo stimolo pruritogeno (meccanico o chimico) attiva i pruricettori neurali specifici, che convogliano l'informazione alle radici dorsali del midollo spinale e quindi, dopo processamento spinale, al sistema nervoso centrale tramite il tratto spino-talamico.

In periferia, le interazioni tra cellule epiteliali, cellule immunitarie e pruricettori neurali sono mediate da molteplici sistemi ligandi-recettoriali, che sostengono l'eterogeneità funzionale del prurito.

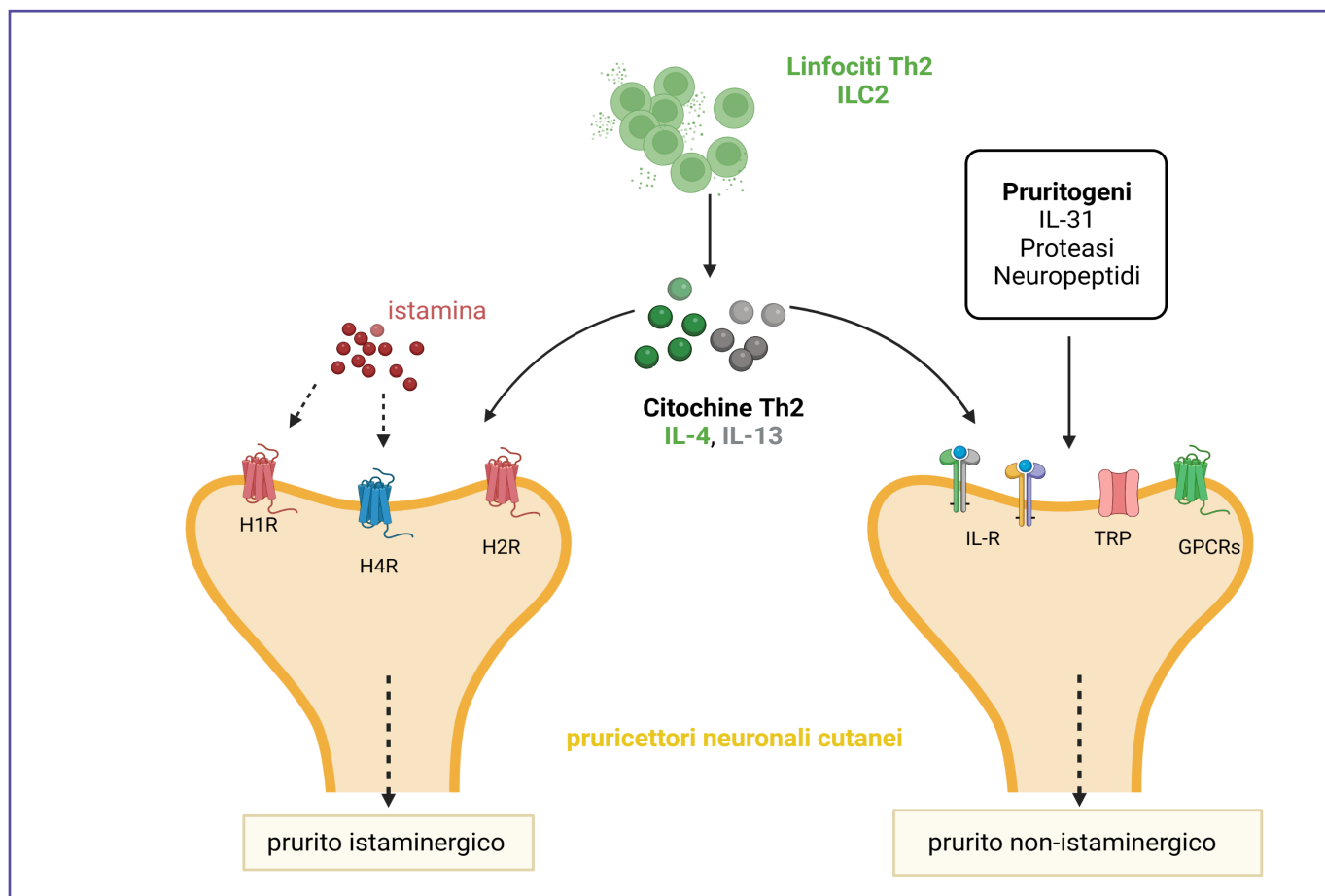


Figura 1. Interazioni neuro-immunologiche e vie del prurito cronico: le cellule immunitarie di tipo 2 (cellule linfoide innate di tipo 2 [ILC2], linfociti Th2) comunicano direttamente tramite recettori citochinici specifici (IL-R) con i neuroni (pruricettori) cutanei delle vie del prurito istaminergico e non-istaminergico. Le citochine di tipo 2, IL-4 e IL-13, attivano le cellule neuronali e le “sensibilizzano” ad altre molteplici sostanze pruritogene (neuromediatrici, citochine, proteasi, neuropeptidi) causando il prurito cronico. Il prurito cronico associato alle malattie dermatologiche è prevalentemente istamino-indipendente (non-istaminergico). I pruricettori neuronali esprimono recettori di superficie per citochine (IL-R), canali ionici (*transient receptor potential* [TRP] *channels*) e recettori accoppiati alle proteine G (GPCR), implicati nella trasduzione del segnale del prurito. (Created with BioRender.com)

I *pathway* specifici del prurito possono essere classificati principalmente in istaminergici e non-istaminergici (Fig. 1).

Il PC di origine dermatologica è prevalentemente di tipo non-istaminergico (indipendente dall’istamina), mediato da sistemi neuro-recettoriali di tipo non-peptidergico sensibili a più di 40 differenti mediatori del prurito.³

In risposta a stimoli pruritogeni esogeni e alla perturbazione della barriera cutanea, i cheratinociti epidermici rilasciano varie molecole di segnale o allarmine. Le allarmine, come TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), sono in grado di stimolare i pruricettori neuronali sia direttamente sia indirettamente tramite l’attivazione di cellule immunitarie di tipo 2, come le cellule linfoide innate di tipo 2 (ILC2) e i basofili. La periostina, una proteina dermica, e IL-33, citochina della famiglia di IL-1, sono altre allarmine di derivazione epiteliale in grado di stimolare direttamente le cellule neuronali, dotate dei corrispondenti recettori integrinici e dell’IL-33 (ST-2). Al contempo

le allarmine TSLP, l’IL-33 e la periostina innescano nelle fasi precoci della pruricezione l’infiammazione di tipo 2, attivando le ILC2 e reclutando eosinofili, basofili e macrofagi.

I pruricettori neuronali, in particolare le fibre nervose TRPA1/TRPV1+, rispondono quindi a una varietà di molecole pruritogene nonché a mediatori infiammatori del prurito, come le citochine tipo 2 canoniche IL-4 e IL-13, perché esprimono i relativi recettori di membrana (Fig. 1).

Dermatite atopica e prurito

Il prurito atopico è di tipo infiammatorio ed è presente in tutte le varianti cliniche (fenotipi) ed endotipi di DA (Fig. 2).⁴ I difetti della barriera cutanea tipici della DA, i fattori genetici, l’infiammazione di tipo 2 e le interazioni neuro-immuno-epiteliali determinano il ciclo prurito-grattamento, che a sua volta perpetua l’infiammazione cutanea con meccanismi

feed-forward. La cute atopica è ipersensibile nei confronti di innocui stimoli tattili (*alloknesi*) e sviluppa un prurito di maggiore intensità (*iperknesi*) rispetto alla cute sana.



Figura 2. Dermatite atopica del bambino: fenotipo clinico a tipo prurigo atopica in paziente pediatrico (età 8 anni) con lesioni pruriginose, lichenificate ed escoriate, resistenti alla terapia topica e sistemica tradizionale. Oltre alle lesioni cutanee, il prurito cronico è causa di ridotta qualità di vita e insonnia.

Questi fenomeni di sensibilizzazione periferica al prurito sono mediati da meccanismi molecolari, che coinvolgono il *cross-talk* tra cellule nervose, epiteliali (cheratinociti e fibroblasti) e immunitarie di tipo 2 nel ciclo prurito-grattamento-infiammazione (Fig. 3).⁵

Evidenze sperimentali e cliniche hanno dimostrato un ruolo primario dell'immunità di tipo 2 e delle sue citochine canoniche IL-4, IL-13 e IL-31 nella sensibilizzazione al prurito della DA. Oltre a modulare negativamente la barriera cutanea e amplificare l'infiammazione cutanea, IL-4 e IL-13 possono agire come pruritogeni, legandosi al recettore eterodimerico IL-4Ra/IL-13Ra espresso dai neuroni pruricettori cutanei (Fig. 1).

L'azione pruritogena di IL-4 e IL-13 è sia diretta sia indiretta, agendo su entrambi i *pathway* istaminergici e non-istaminergici, "sensibilizzando" i pruricettori neuronali ad altri mediatori del prurito come istamina, citochine (IL-31), proteasi e neuropeptidi. Gli effetti neuronali di IL-4 e IL-13 sono dipendenti dalle vie intracellulari di segnale JAK1-2 e STAT3.⁶

Più a valle della cascata infiammatoria, IL-31, un'altra citochina del prurito, viene prodotta da linfociti Th2, mastociti e macrofagi. IL-31 si lega direttamente al recettore eterodimerico IL-31RA/OSMRβ espresso dalle fibre nervose pruricettive TRPV1/TRPA1+, stimolandone la crescita, l'allungamento e la ramificazione a livello intra-epidermico.

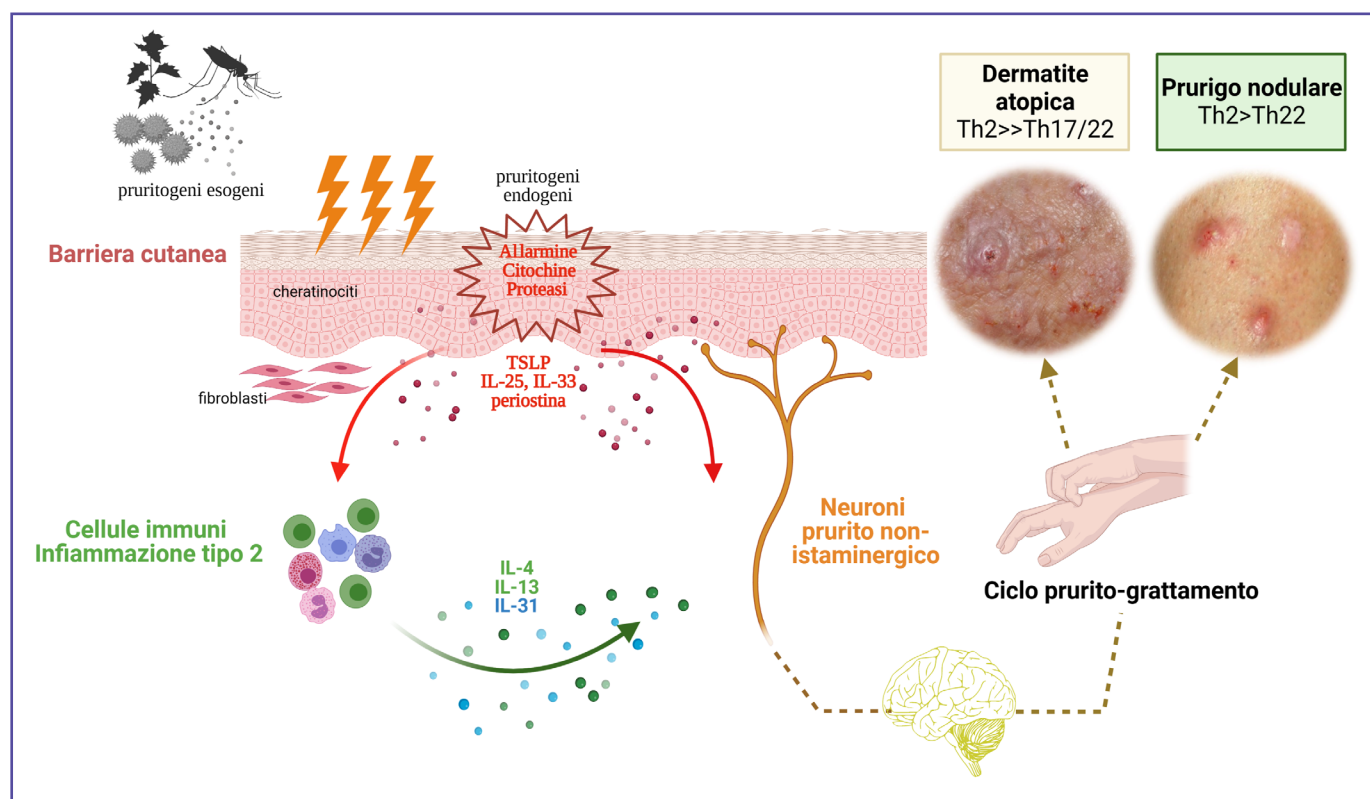


Figura 3. Interazioni neuro-immuno-epiteliali nel ciclo prurito-grattamento e patogenesi della dermatite atopica (DA) e prurigo nodulare: fattori pruritogeni esogeni (tossine, allergeni, patogeni) ed endogeni inducono una risposta da stress della barriera cutanea (cheratinociti, fibroblasti) con rilascio di allarmine (citochine, proteasi, proteine di derivazione epiteliale). Queste attivano l'infiammazione di tipo 2, con rilascio di citochine del prurito IL-4, IL-13 e IL-31 da parte delle cellule immunitarie Th2. Le citochine di tipo 2 si legano a recettori espressi dalle cellule neuronali (pruricettori), attivando il *pathway* del prurito cronico non-istaminergico. Dal sistema nervoso centrale si organizza il ciclo prurito-grattamento patologico, che contribuisce all'immuno-patogenesi della DA e della prurigo cronica nodulare. (Created with BioRender.com)

Prurigo cronica nodulare

Il termine “prurigo” viene utilizzato da più di duecento anni in dermatologia per indicare una condizione clinica caratterizzata da prurito cronico e lesioni cutanee da grattamento. La prurigo nodulare (PN), o prurigo cronica nodulare, è caratterizzata da prurito cronico (persistente per mesi-anni), da grattamento ripetuto e dalle tipiche papule-noduli-placche pruriginose con distribuzione cutanea simmetrica, localizzata o generalizzata (Fig. 4).⁷

La PN determina un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente in particolare per l'intenso prurito, spesso intrattabile, la perdita di sonno e l'elevato carico psicologico ed emotivo della malattia.⁸

La PN è ormai considerata una condizione autonoma nello spettro delle patologie pruriginose e infiammatorie croniche rispetto, ad esempio, alla DA e al prurito neuropatico. Nonostante questo, la diagnosi differenziale della PN con alcuni fenotipi clinici della DA può risultare problematica.

La patogenesi della PN è caratterizzata da un patologico ciclo prurito-grattamento e da alterate interazioni neuro-immuno-epiteliali (Fig. 1). Queste ultime determinano una complessa risposta fibro-neuro-vascolare che coinvolge quasi tutte le cellule della cute. Ne risulta un rimodellamento tissutale cronico con produzione delle tipiche lesioni, con i noduli ipercheratosici fibrotici e pruriginosi. A differenza della DA, la PN presenta una polarizzazione immune di tipo Th2 e Th22 a livello sia cutaneo sia sistemico.⁹ Nella PN le interazio-

ni neuro-immuno-epiteliali sono regolate a monte dall'immunità di tipo 2, *in primis* dalle citochine IL-4 e IL-13, che innescano e amplificano i *loop* neuro-infiammatori della malattia.

Nelle lesioni cutanee di PN sono iper-esprese le citochine Th2 canoniche IL-4 e IL-13, che attivano la cascata infiammatoria e aumentano l'eccitabilità delle fibre nervose epidermiche tramite il sistema JAK-STAT. Il meccanismo di “sensibilizzazione” dei pruricettori neuronali da parte di IL-4 e IL-13 spiega l'assoluta intensità del prurito della PN e la *iperknesi* dei noduli pruriginosi. Le allarmine tissutali TSLP e periostina sono altamente espresse nella cute lesionale di PN, contribuendo ad amplificare il *loop* neuro-infiammatorio patologico (Fig. 3).

Altri mediatori del prurito, come i neuropeptidi (sostanza P, CGRP), le neurotrofine (NGF, TrkA) e l'endotelina-1 (ET-1), sono coinvolti perifericamente nei meccanismi di iperplasia neuronale ed epidermica tipici delle lesioni iper-proliferative di PN. Altre citochine (IL-31, IL-22 e IL-17) svolgono un ruolo “a valle” nella patogenesi della PN, confermando l'eterogeneità clinica e molecolare della patologia. IL-31 è altamente espressa nella PN a livello sia cutaneo sia sistemico. Nella cute di PN, IL-31 viene prodotta prevalentemente da linfociti Th2 e macrofagi, in risposta a stimoli pruritogeni e al *loop* pro-infiammatorio di IL-4 e IL-13. Le alterazioni neuro-anatomiche indotte dalle citochine di tipo 2 nella cute lesionale di PN sono di tipo sia quantitativo sia qualitativo, dimostrando la cronicità e la complessità di questa patologia altamente pruriginosa.¹⁰



Figura 4. Prurigo cronica nodulare: paziente adulto (63 anni) con lesioni pruriginose nodulari, diffuse e simmetriche, con lunga durata di malattia e non responsive alla terapia topica (steroidi topici) e sistemica tradizionale (metotressato, steroidi).

Traslazione clinica e sviluppo terapeutico

La gestione clinica di patologie cutanee altamente pruriginose come DA e PN è difficile proprio per la cronicità e il carattere invalidante del prurito. Il PC associato alle malattie dermatologiche può riconoscere inoltre un'eziologia multifattoriale ed essere aggravato da fattori esogeni (ad esempio, allergeni ambientali) ed endogeni, come stati di stress psico-sociali.

L'approccio clinico a un paziente affetto da patologia pruriginosa cronica deve essere razionale sia in fase di diagnosi sia in fase di cura.¹¹ Le recenti scoperte del ruolo pleiotropico dell'immunità di tipo 2 nell'omeostasi degli organi barriera e nella fisiopatologia del PC sta rivoluzionando anche l'approccio terapeutico alle malattie cutanee pruriginose. Ancora oggi nel PC gli antistaminici sono farmaci largamente prescritti, pur essendo largamente inefficaci per il prurito non-istaminergico. La conoscenza delle citochine di tipo 2 come nuovi mediatori dei *pathway* neuro-immuni del PC ha permesso altresì lo sviluppo di nuove terapie più selettive.

Nella DA di grado moderato-severo, nell'età sia adulta sia pediatrica e nelle sue varianti cliniche, le terapie sistemiche rivolte contro le citochine di tipo 2 IL-4 e IL-13 hanno profondamente modificato la gestione clinica della malattia. La doppia inibizione del sistema recettoriale IL-4 e IL-13 ha dimostrato, infatti, un'elevata efficacia per tutti gli *outcome* clinici della DA, compresi l'intensità del prurito, la qualità del sonno e la qualità di vita. L'inibizione terapeutica di IL-4 e IL-13 con un anticorpo monoclonale umano è in grado di attenuare *in vivo* i fenomeni di sensibilizzazione periferica al prurito.^{12,13}

Il trattamento della PN è notoriamente difficile sia per la particolare intensità e refrattarietà del prurito sia per la reale assenza di valide opzioni terapeutiche. I trattamenti finora utilizzati, tutti senza indicazione specifica nel loro *label*, hanno dimostrato efficacia limitata. L'inibizione duale di IL-4 e IL-13 ha dimostrato un'efficacia preliminare in casistiche spontanee di PN.¹⁴ Due studi clinici controllati pubblicati nel 2013 hanno riportato i dati di efficacia e sicurezza di questo approccio nel trattamento della PN moderata-severa,¹⁵ confermando quindi la centralità dell'asse immunitario di tipo 2 nella fisiopatologia di una risposta evolutivamente conservata come il prurito.

Bibliografia

1. Sanders KM, Fast K, Yosipovitch G. Why we scratch: Function and dysfunction. *Exp Dermatol*. 2019;28(12):1482-4.
2. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, et al. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):303.
3. Steinhoff M, Ahmad F, Pandey A, et al. Neuroimmune communication regulating pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(6):1875-98.
4. Patruno C, Potestio L, Napolitano M. Clinical phenotypes of adult atopic dermatitis and related therapies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(4):242-9.
5. Tominaga M, Takamori K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022;71(3):265-77.
6. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017;171(1):217-28.e13.
7. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1059-65.
8. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, et al. Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):457-63.e5.
9. Belzberg M, Alphonse MP, Brown I, et al. Prurigo nodularis is characterized by systemic and cutaneous T helper 22 immune polarization. *J Invest Dermatol*. 2021;141(9):2208-18.e14.
10. Labib A, Ju T, Vander Does A, Yosipovitch G. Immunotargets and therapy for prurigo nodularis. *Immunotargets Ther*. 2022;26;11:11-21.
11. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(5):469-506.
12. Hashimoto T, Okuno S, Okuzawa M, Satoh T. Dupilumab improves both histaminergic and touch-evoked itch sensitization (hyperknesis) in atopic dermatitis: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):e911-e912.
13. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1328-36.
14. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Dupilumab in prurigo nodularis: a systematic review of current evidence and analysis of predictive factors to response. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(3):1547-53.
15. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med*. 2023 May 4. doi: 10.1038/s41591-023-02320-9.

IL RIFLESSO DELLA TOSSE NELL'ASMA: RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

Dina Visca¹, Francesco Ardesi², Martina Zappa², Antonio Spanevello¹

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria – Varese-Como, Sezione di pneumologia riabilitativa, Istituti Clinici Maugeri, IRCCS – Tradate

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria – Varese-Como

Introduzione

L'asma è una malattia infiammatoria cronica a carico delle vie aeree caratterizzata da sintomi respiratori variabili nel tempo e per intensità che affligge una percentuale compresa tra l'1 e il 29% della popolazione. La sua diagnosi si basa sull'evidenza sintomatica e su una limitazione variabile del flusso aereo espiratorio.

La tosse è considerata come uno dei sintomi cardine di tale patologia, che può suggerire in alcuni pazienti, in particolare se cronica, una malattia non controllata.

La tosse

La tosse è definita come un meccanismo espulsivo forzato che altera temporaneamente il normale *pattern* respiratorio. Vengono riconosciute tre fasi dell'atto meccanico: una prima fase inspiratoria (generante il volume aereo necessario alla manovra), una seconda compressiva (che causa l'aumento della pressione intratoracica tramite contrazione della muscolatura a glottide chiusa) e un'ultima fase espiratoria (apertura della glottide e conseguente espulsione di flusso aereo e produzione sonora).

La tosse può presentarsi come un evento isolato o in episodi "a ondate" e può essere generata volontariamente o essere conseguente a uno stimolo riflesso. In condizioni fisiologiche la tosse svolge un'importante funzione protettiva (meccanismo di difesa) per prevenire l'aspirazione di corpi estranei e consentire l'espettorazione delle secrezioni. È inoltre possibile che diventi persistente, fastidiosa e potenzialmente dannosa per la mucosa divenendo così uno dei sintomi che richiedono più frequentemente l'intervento del medico, spesso senza cause identificabili. Infatti, circa il 5-10% della popolazione adulta sembrerebbe essere afflitta da una condizione di tosse patologica, prolungata ed eccessiva

che, specialmente se severa, può comportare una compromissione della qualità di vita e l'insorgenza di comorbidità.

Le linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) suggeriscono una suddivisione della tosse in tre classi in base alla durata: acuta se di durata minore alle 3 settimane, subacuta se compresa tra le 3 e le 8 settimane, cronica se di durata maggiore alle 8 settimane.

L'arco riflesso

La risposta tussigena è dovuta all'attivazione di un arco riflesso tramite stimolazione meccanica e/o chimica di specifici recettori.

Gli stimoli, ad esempio fluido gastrico, protoni, fumo di sigaretta, sono rilevati da specifici recettori e canali ionici (tra cui TRPV1, TRPA1, TRPV4, P2X3, ASIC) localizzati in diverse aree del corpo. Sono collocati, in particolare, a livello delle terminazioni dei nervi afferenti vagali nella mucosa delle vie aeree. Tale stimolazione può comportare il bisogno di tossire, associato a una sensazione di solletico in gola che porta alla tosse.

Tale arco riflesso è suddivisibile in tre parti:

1. via afferente: il segnale viene condotto tramite le fibre nervose sensoriali, rami del nervo vago, situate all'interno dell'epitelio ciliato delle vie aeree superiori e dai rami cardiaci ed esofagei dal diaframma fino al midollo allungato;
2. centro della tosse: una regione considerabile come coordinatrice nel tronco encefalico superiore e nel ponte;
3. via efferente: dopo l'elaborazione a livello corticale, il segnale viene trasmesso dai nervi vago, frenico e motori spinali (via efferente) alla muscolatura respiratoria e addominale per generare l'azione meccanica.

Il riflesso della tosse nell'asma

L'asma è definita come una malattia respiratoria cronica caratterizzata da sintomi respiratori variabili e infiammazione delle vie aeree. La tosse è uno dei sintomi caratteristici di tale patologia. Quest'ultima, in particolare se cronica, è considerata come uno dei sintomi che possono portare a uno stato più grave di malattia e a una conseguente maggior compromissione della qualità di vita. Infatti, studi epidemiologici hanno evidenziato come la tosse cronica possa predire esiti sfavorevoli nell'asma. È stata perfino definita una variante specifica di asma chiamata "cough variant asthma" (CVA) che si presenta con tosse responsiva alla terapia inalatoria come sintomo isolato. Infatti, l'asma stessa è considerata una delle principali cause di tale sintomo insieme, ad esempio, al reflusso gastroesofageo e al *post-nasal drip*. Nonostante tali evidenze, l'importanza del sintomo tosse spesso ha ricevuto nel tempo minor attenzione. Infatti, anche gli stessi questionari comunemente utilizzati per valutare il controllo di malattia nell'asma prestano poca attenzione a tale sintomo.

Una caratteristica di ipersensibilità al riflesso della tosse sembrerebbe essere presente nella maggior parte dei pazienti affetti da tosse cronica. L'innescò del riflesso della tosse in seguito a stimoli in genere relativamente innocui, come bassi livelli di stimolazione termica, chimica o meccanica, potrebbe suggerire un'accentuata sensibilizzazione delle vie nervose sensoriali. I meccanismi eziologici di questa condizione rimangono ancora da chiarire, anche se in parte potrebbero essere legati a una componente patologica dovuta a una disregolazione del sistema nervoso; viene inoltre ipotizzato che possa essere legata a un insulto infiammatorio. Infatti, è stato proposto che i mediatori infiammatori possano causare delle modifiche funzionali delle vie neurali, come aumentare l'eccitabilità delle fibre nervose diminuendo la soglia di attivazione e di generazione del potenziale d'azione da parte degli stimoli. Questi mediatori, tra cui prostaglandine (PGE₂), istamina, adenosina trifosfato (ATP) e bradichinina, vengono rilasciati attraverso il reclutamento degli eosinofili e l'attivazione dei mastociti. Infatti, un'infiammazione di tipo T2 sembrerebbe essere presente in circa un quarto di questi pazienti; tuttavia, ciò potrebbe essere dovuto alla stimolazione del sistema immunitario innato.

Nell'ambito dell'infiammazione eosinofila le cellule Th2 adattative, in seguito alla stimolazione da parte delle cellule dendritiche, producono citochi-

ne, tra cui IL-4, IL-5 e IL-13, con diverse finalità. L'interleuchina 5 è legata alla sopravvivenza e alla maturazione degli eosinofili, mentre IL-4 e IL-13 sono coinvolte nell'adesione endoteliale preferenziale degli eosinofili tramite una funzione di up-regolazione dell'integrina, della molecola di adesione P-selectina e vascolare-1. Inoltre, IL-4 determina la commutazione dell'isotipo delle cellule B e la sintesi di IgE. In seguito all'attivazione IgE-dipendente e indipendente, i mastociti sintetizzeranno le prostaglandine, gli eicosanoidi e i leucotrieni, seguiti da citochine e chemochine, oltre che rilasciare mediatori effettori, come istamina e triptasi. Invece, il reclutamento degli eosinofili a livello della mucosa polmonare è mediato dalla produzione di chemochine C-C di tipo 3.

Tuttavia, il ruolo degli eosinofili non è ancora completamente chiarito. Viene però riconosciuto che l'infiammazione eosinofila sia comunemente osservata nei pazienti con tosse cronica e che abbia una risposta favorevole ai corticosteroidi, a prescindere dalla diagnosi. Infatti, è da tener presente che l'eosinofilia potrebbe essere semplicemente un epifenomeno piuttosto che la causa effettiva di tosse cronica. Gli studi in merito sono ancora pochi, in particolare per quanto concerne l'efficacia dei farmaci biologici sul sintomo tosse. Una mancanza di relazione causale tra l'infiammazione eosinofila nell'asma e la tosse solleverebbe l'importanza di altri meccanismi potenziali come potrebbe essere quello dei mastociti.

CASO CLINICO SIMULATO VIRTUALE

Il seguente caso clinico tratta di un uomo normopeso di 43 anni affetto da asma bronchiale allergico severo persistente con segni di infiammazione T2 *high*, rinosinusite cronica polipoide non controllata e bronchiectasie.

Il paziente si presentava con allergie stagionali (graminacee, alternaria e ambrosia), una storia di fumo della durata di circa 20 anni con un *pack/years* totale inferiore a 10, senza esposizioni professionali rilevanti né familiarità per patologie respiratorie.

A 38 anni riferiva la comparsa di sintomi compatibili con asma e la conseguente diagnosi tramite test di broncodilatazione. Nonostante l'ottimizzazione terapeutica con dosaggio massimale di ICS/LABA e LAMA, il paziente lamentava la persistenza di uno scarso controllo clinico (ACQ-6: 1,33 e ACT: 16) e in particolare di tosse cronica, tanto da dover ricorrere a cicli di terapia antibiotica as-

sociata a terapia steroidea sistemica circa 4 volte all'anno. Per tali ragioni, si impostava terapia di mantenimento con OCS pari a 5 mg di prednisone.

Agli esami di fenotipizzazione, per quanto riguarda la funzionalità respiratoria risultava un'ostruzione al flusso aereo (FEV₁ pari a 2,69 L e al 66% del volume teorico e un indice di Tiffeneau [FEV₁/FVC] pari al 65%). Per quanto riguardava le indagini inerenti alla componente infiammatoria si rilevava un'eosinofilia periferica pari a 750 cellule/μL (8,6%), una frazione esalata di ossido nitrico (FeNO) di 74 ppb e un'eosinofilia centrale all'espettorato indotto dell'83% (*pattern* eosinofilico). La concentrazione sierica delle IgE totali era di 1394 UI/mL. Esami per immunità e autoimmunità negativi. Per quanto riguarda la tosse veniva somministrato il questionario di valutazione *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) risultato pari a 14,77 e veniva riportata una *Visual Analogue Scale* (VAS) pari a 8.

Per tali ragioni è stata intrapresa terapia con dupilumab 300 mg s.c. ogni 2 settimane dopo dose iniziale di carico di 600 mg s.c.

A 12 mesi il paziente è stato in grado di sospendere la terapia steroidea di mantenimento senza

più episodi di riacutizzazione. Dal punto di vista sintomatico i questionari ACT e ACQ sono risultati pari a 25 e 0,16, rispettivamente. A livello funzionale il paziente ha ottenuto un incremento del FEV₁ di +740 mL, raggiungendo un valore di 3,43 L pari all'85% del volume teorico; inoltre, l'indice di Tiffeneau a 12 mesi è risultato pari al 72,5%, passando da un valore di ostruzione delle vie aeree iniziale (65%) a un valore considerabile nella norma. Per quanto riguarda l'ambito infiammatorio si rilevava un'eosinofilia periferica pari a 550 cellule/mL (8,6%), un FeNO di 16 ppb e un'eosinofilia centrale all'espettorato indotto dell'8,8% (*pattern* eosinofilico). La concentrazione sierica delle IgE totali era scesa a 317 UI/mL.

Per quanto riguarda la tosse, il LCQ ha ottenuto un significativo miglioramento passando da un valore di 14,77 a uno di 19,23 e veniva riportata una VAS pari a 4.

Dunque, a distanza di 12 mesi dall'inizio del trattamento è stato osservato un miglioramento clinico, funzionale e infiammatorio, oltre che un miglioramento significativo per quanto riguarda il sintomo della tosse.

Variabili	T0	T12
ACQ	1,33	0,16
ACT	16	25
LCQ	14,77	19,23
N° riacutizzazioni	4	0
FEV ₁	2,69 L (66% del teorico)	3,43 L (85% del teorico)
FEV ₁ /FVC	65,0%	72,5%
OCS	5 mg	0 mg
Eosinofili ematici	750 cell/μL (8,6%)	550 cell/μL (8,6%)
Eosinofili espettorato	83,0%	8,8%
FeNO	74 ppb	16 ppb

Bibliografia di riferimento

- Diab N, Patel M, O'Byrne P, Satia I. Narrative review of the mechanisms and treatment of cough in asthma, cough variant asthma, and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung*. 2022;200(6):707-16.
- Diver S, Russell RJ, Brightling CE. Cough and eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1740-7.
- Heaney LG. Cough and severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:72-6.
- Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. C. E. C. Panel. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196-209.
- Lee KK, Davenport PW, Smith JA, et al. Global physiology and pathophysiology of cough: Part 1: Cough phenomenology - CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;159(1):282-93.
- McGarvey L, Gibson PG. What is chronic cough? Terminology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1711-4.
- Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1256-76.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136.
- Polverino M, Polverino F, Fasolino M, et al. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):5.
- Smith JA. Interrupting the cough reflex in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(1):77-81.
- Smith JA, Woodcock A. Chronic cough. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1544-51.
- Spanevello A, Beghé B, Visca D, et al. Chronic cough in adults. *Eur J Intern Med*. 2020;78:8-16.
- Won HK, Kang SY, Yewon Kang Y, et al. Cough-related laryngeal sensations and triggers in adults with chronic cough: Symptom profile and impact. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):622-31.

L'ANOSMIA CORRELATA ALLA RINOSINUSITE CRONICA CON POLIPOS NASALE: RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE DI TIPO 2

Giulio Cesare Passali, Mariaconsiglia Santantonio

UOC Otorinolaringoiatria Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli – IRCCS, Dipartimento Universitario Testa-Collo e Organi di Senso, Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

Introduzione

I disturbi olfattivi rappresentano una condizione clinica che può essere causata da un'ampia gamma di patologie. Tra queste, le affezioni delle vie aeree rappresentano (Savovic 2004) la causa più comune (circa il 39% dei casi), seguite dalle cause idiopatiche (che rappresentano il 18%), dai traumi (che sono responsabili del 17% dei casi) e dalle malformazioni congenite (che costituiscono il 3% dei casi).

Inoltre, ci sono altre eziologie meno frequenti che possono contribuire alla comparsa di disturbi olfattivi, come ad esempio le neoplasie delle vie respiratorie superiori.

Approfondimento sulle problematiche relative alla rinosinusite cronica con poliposi nasale

È interessante notare che la rinosinusite rappresenta la seconda causa di perdita olfattiva, essendo responsabile da sola di circa il 21% dei casi. In particolare, il deficit olfattivo risulta essere uno dei sintomi più comuni nei pazienti affetti da poliposi nasale, con una prevalenza stimata tra il 65-80% dei casi.

Analizzando la correlazione fra rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) e perdita olfattiva, va comunque premesso che esiste una notevole variabilità dei dati disponibili in letteratura, non solo in termini di diversità tra le popolazioni per predisposizione a sviluppare infiammazione di tipo 1 o 2 (la seconda caratteristicamente associata a rinosinusite cronica e poliposi nasale), ma anche a causa dei differenti test utilizzati per diagnosticare la perdita olfattiva, come il *brief smell identification test* (B-SIT), lo *University of Pennsylvania smell identification test* (UPSIT) e gli *Sniffin' Sticks*, solo

per citarne alcuni. Il test *Sniffin' Sticks* rappresenta uno dei test validati più frequentemente utilizzati in Europa per lo studio della funzione olfattiva.

Sebbene la terapia chirurgica, che garantisce una immediata rimozione dell'ingombro causato dai polipi che ostruiscono meccanicamente il passaggio di aria e sostanza odorosa verso la stria olfattiva, porti in un'alta percentuale di casi a un miglioramento dell'olfatto, non lo fa nella totalità dei casi e, anzi, è assolutamente imprevedibile il recupero olfattivo prima di effettuare la chirurgia.

Al fine di esaminare l'efficacia del trattamento chirurgico nel miglioramento dei sintomi olfattivi, in uno studio (Cai 2022) 1812 pazienti sono stati suddivisi in due gruppi (pazienti affetti da CRSwNP e pazienti con la stessa condizione precedentemente trattati con *functional endoscopic sinus surgery* [FESS]) e sottoposti a valutazione mediante *Sniffin' Sticks*: la proporzione dei pazienti affetti da CRSwNP con anosmia, iposmia e cacosmia era del 42%, 10% e 12%, rispettivamente. I risultati hanno confermato che la chirurgia produce un miglioramento significativo dei sintomi olfattivi anche se, come detto, non in tutti i pazienti e non stabile nel tempo essendo la perdita olfattiva il primo o uno dei primi sintomi di recidiva anche in fasi molto precoci della stessa. Quanto detto sulla chirurgia avalla l'importanza del ruolo di altre componenti nei meccanismi fisiopatologici della perdita dell'olfatto (Castillo-Bustamante 2019; Vento 2001).

Nuove evidenze hanno dimostrato che l'infiammazione di tipo 2 gioca un ruolo nella perdita dell'olfatto associata a CRSwNP: i pazienti con CRSwNP e perdita dell'olfatto hanno livelli più elevati di citochine infiammatorie di tipo 2 rispetto ai pazienti con CRSwNP senza perdita dell'olfatto. Inoltre, il grado di perdita dell'olfatto sembra essere correlato al livello di citochine infiammatorie di tipo 2.

L'analisi e la comprensione del ruolo dei mediatori dell'infiammazione di tipo 2 rappresenta un punto

cruciale nella terapia farmacologica della CRSwNP. Nell'ultimo decennio, i farmaci biologici hanno registrato una crescita esponenziale nel trattamento delle malattie infiammatorie croniche delle vie respiratorie superiori. Un recente studio (Cai 2022) ha confrontato l'efficacia di quattro farmaci biologici in un campione di 1913 soggetti: benralizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-recettore della IL-5; dupilumab, un anticorpo monoclonale umano anti-IL-4R α ; mepolizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato inibitore della IL-5; e omalizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE. I risultati hanno dimostrato che dupilumab ha presentato la maggiore efficacia nella riduzione della congestione nasale e nel miglioramento del punteggio *sino-nasal outcome test 22* (SNOT-22), *score* sintomatologico per valutare i risultati del trattamento della patologia cronica naso-sinusale, a 24 settimane. Tuttavia, questi dati andranno poi confermati da studi clinici attualmente in essere e, ovviamente, la stabilità dei risultati ottenuti sarà valutata a distanza nel tempo.

Uno studio (Castillo-Bustamante 2019) ha rivelato che il 90% dei pazienti reclutati affetti da CRSwNP presentava una disfunzione olfattiva non associata all'ostruzione nasale, valutata attraverso l'endoscopia e la rinomanometria. Al contrario, il deficit olfattivo era associato all'infiammazione, principalmente riguardante l'infiltrato eosinofilo e mastocitario.

Uno studio su modello murino (Rouyar 2019) ha ipotizzato un effetto diretto dei mediatori dell'infiammazione di tipo 2: è stata infatti evidenziata la diminuzione del numero di neuroni olfattivi immaturi, ipotizzando una diminuzione del rinnovamento degli stessi dopo esposizione a fattori favorenti l'infiammazione Th2. Tuttavia, gli stessi autori hanno rilevato che il numero di neuroni sensoriali maturi non variava. Secondo gli studiosi coinvolti, tale riscontro rivela l'influenza diretta dell'infiammazione cronica sulla neurogenesi olfattiva e il coinvolgimento di simili meccanismi anche nella patogenesi dell'anosmia associata a CRSwNP nell'uomo.

Inoltre, è stato studiato il ruolo di IL-4 e IL-13 sul sistema olfattivo murino *in vitro* e *in vivo* (Hara 2023); questi dati preliminari suggerirebbero, secondo gli autori, che la modulazione del segnale della IL-4 giochi un ruolo dominante nella regolazione della funzione olfattiva, avendo un ruolo diretto sui neuroni sensoriali olfattivi.

In realtà, il modello animale mal si adatta all'umano, e dal momento che i risultati descritti dagli autori non appaiono incontestabili, a nostro parere è logico ipotizzare un'alterazione qualitativa dell'olfatto

legata al danno diretto dei mediatori infiammatori sulle strutture epiteliali (cellule di sostegno e cellule mucipare) e sulle terminazioni olfattive. L'olfatto, infatti, è un senso chimico e deviazioni anche minime dal pH fisiologico possono portare a disturbi della sensazione olfattiva; in altre parole, la cascata infiammatoria porta a cambiamenti fisici e chimici dell'ambiente nasale che si ripercuotono sulla mucosa olfattiva esitando in un'alterazione o in una perdita della funzione olfattiva stessa.

La mancata percezione olfattiva porta a sua volta a una diminuzione dello stimolo responsabile della differenziazione delle cellule staminali totipotenti in neuroni olfattivi, dunque a una *down-regulation* dei neuroni immaturi (ovvero in formazione). Va sottolineato che la differenziazione delle cellule staminali totipotenti in neuroni olfattivi è riconosciuta quale meccanismo alla base della riabilitazione olfattiva, a tutt'oggi l'unica terapia che ha dimostrato un'efficacia scientificamente significativa (Hummel 2017).

Questi risultati supportano l'idea che l'infiammazione di tipo 2 possa avere un ruolo significativo anche nella patogenesi dell'anosmia CRSwNP correlata, indipendentemente dall'impossibilità delle particelle odorose di raggiungere la stria olfattiva come precedentemente postulato, per quanto l'ostruzione meccanica da parte dei polipi rappresenti senz'altro un elemento determinante per lo sviluppo dell'alterazione olfattiva; e anche, come le alterazioni del microambiente nasale siano alla base delle alterazioni dell'olfatto.

In sintesi, l'infiammazione di tipo 2 è una condizione patologica che svolge un ruolo significativo nella patogenesi della poliposi nasale, della perdita dell'olfatto e della CRSwNP. La comprensione del ruolo dell'infiammazione di tipo 2 in queste patologie può essere utile per lo sviluppo di nuove terapie per il trattamento di queste condizioni.

Quanto fin qui esposto mette in evidenza la natura multifattoriale dei disturbi olfattivi correlati alla CRSwNP: inizialmente, la componente di ostruzione meccanica è stata considerata la causa principale. Tuttavia, la maggior comprensione dei meccanismi genetici e molecolari alla base dell'infiammazione di tipo 2 ha spinto la ricerca ad analizzare la cascata di citochine supportata dai linfociti T2, i loro effetti sulla mucosa nasale e sull'epitelio olfattivo e il loro ruolo nella genesi dei polipi, dando origine allo sviluppo di terapie targettizzate efficaci anche sui disturbi della sensibilità olfattiva, come dimostrato in diversi studi scientifici.

Inoltre, l'eterogeneità etnica della popolazione affetta ha permesso di individuare ulteriori aspetti, come

l'alterazione della coagulazione e della fibrinolisi locale, così come i fenomeni tipici dell'infiammazione di tipo 1 che, come nell'infiammazione T2, possono contribuire alla comparsa dei disturbi olfattivi nella CRSwNP.

In definitiva, l'adozione di un approccio terapeutico multimodale che consideri entrambe le componenti sopra citate, ostruzione meccanica e infiammazione, può produrre risultati efficaci nella gestione dei disturbi dell'olfatto nella popolazione affetta da CRSwNP.

CASO CLINICO SIMULATO VIRTUALE

Paziente di 42 anni maschio, non fumatore, giunge per rinorrea mucosa, anosmia e lieve ostruzione nasale; sottoposto nel 2015 e nel 2019 a intervento endoscopico per poliposi nasale, attualmente in trattamento con cicli di 20 giorni ogni mese di mometasone furoato e lavande nasali quotidiane senza beneficio.

Alla valutazione clinica presenta un valore di SNOT-22 di 61 e una evidente recidiva endoscopica di poliposi nasale con *nasal polyp score* (NPS) 2 a destra e 3 a sinistra, totale 5 (Fig. 1).

Alla valutazione olfattometrica mediante *Sniffin' Sticks* il paziente ha un valore di *threshold discrimination and identification* (TDI) di 13 (soglia non rilevabile, discriminazione 7 e identificazione 6), che parametrato per età e sesso corrisponde a una perdita pressoché completa della funzione olfattiva.

L'esame rinomanometrico anteriore attivo è indicativo di lieve ostruzione nasale maggiore a sinistra (valori normali: 0,25-0,50 Pa/cc/sec per le resistenze parziali e 0,20-0,25 per le totali; valori rilevati: 0,46-0,49 Pa/cc/sec a destra; 0,62-0,56 Pa/cc/sec a sinistra; 0,26-0,26 Pa/cc/sec totali). La conta degli eosinofili nel sangue è pari a 250 elementi/ μ L.

Il paziente viene indirizzato a terapia con dupilumab 300 mg s.c. ogni 15 giorni e riabilitazione olfattiva con olii essenziali (facendo esercizi di percezione, discriminazione e identificazione) con progressivo miglioramento della sintomatologia soggettiva e successivamente rivalutato a 3 mesi dall'inizio della terapia (6 somministrazioni di farmaco biologico).

Alla rivalutazione il paziente presenta uno SNOT-22 di 21; endoscopicamente (Fig. 2) presenta un NPS di 1 a destra e 0 a sinistra; l'olfattometria soggettiva dimostra una restaurazione quasi completa (compresa fra il 5° e il 10° percentile della norma) della funzione olfattiva, con un TDI di 36,5 (soglia 10,5, discriminazione 12 e identificazione 14).



Figura 1. Quadro endoscopico pre-trattamento; fossa nasale destra (NPS2) e fossa nasale sinistra (NPS3).



Figura 2. Quadro endoscopico post-trattamento; fossa nasale destra (NPS1) e fossa nasale sinistra (NPS0).

Take home messages

- I disturbi dell'olfatto sono una problematica comune nei pazienti affetti da rinosinusite cronica, in particolare nelle forme associate a poliposi nasale; specialmente nelle recidive post-trattamento chirurgico scarsamente controllate da terapia medica, le alterazioni della sensibilità olfattiva assumono un valore estremamente impattante sulla qualità di vita. Pertanto, il trattamento del disturbo olfattivo deve essere preso in considerazione da parte del clinico anche in assenza di un quadro sintomatologico e strumentale di ostruzione nasale.
- Le attuali opzioni terapeutiche con terapia corticosteroidica intranasale o, in caso di insuccesso, con farmaci biologici mirati al contenimento dei mediatori dell'infiammazione di tipo 2 associati a un protocollo di semplici esercizi per la riabilitazione olfattiva, la quale isolatamente non ha dimostrato ovviamente efficacia (la riabilitazione agisce sull'induzione della rigenerazione neuronale, non sulla *noxa* patogena alla base della disfunzione olfattiva), stanno dimostrando un ottimo controllo dei sintomi olfattivi sia nelle più recenti pubblicazioni sia nella pratica clinica dei centri specialistici nazionali.
- L'opzione terapeutica con farmaci biologici è dunque una possibilità da conoscere e da tenere in considerazione nell'approccio a questi pazienti.

Bibliografia di riferimento

- Bachert C, Zhang N, Holtappels G. Deletion of IL-33R (ST2) abrogates IL-33-mediated eosinophilic rhinosinusitis and increases Foxp3+ T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(2):563-6.
- Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of different biologics for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1876-86.
- Castillo-Bustamante M, Bustamante-Mesa D, Bustamante-Hernandez W, Cuevas SM. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and smell disorders one emergent association. *Journal of Surgery and Research*. 2019;2:1-9.
- Cavaliere C, Incorvaia C, Frati F, et al. Recovery of smell sense loss by mepolizumab in a patient allergic to Dermatophagoides and affected by chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Mol Allergy*. 2019;17:3.
- Gelardi M, Piccininni K, Quaranta N, et al. Olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with clinical-cytological grading severity. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019;39(5):329-35.
- Han X, Wu D, Sun Z, et al. Type 1/type2 inflammatory cytokines correlate with olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(5):102587.
- Hara Y, Jha MK, Mattoo H, Hicks A. Interleukin 4 directly activates olfactory neurons and induces loss of smell in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(suppl 2):AB128.
- Hong SD, Kim HY, Ahn S, et al. Association between type 2 inflammation and olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126(5):364-70.
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl*. 2017;54(26):1-30.
- Kim DW, Kim DK, Park YH. Role of Th2 inflammation in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(1):1-6.
- Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):326-32.
- Matsuwaki Y, Ookushi T, Asaka D, et al. IL-33 signaling exacerbates the severity of allergic nasal inflammation in mice. *Allergol Int*. 2015;64(Suppl):S50-S59.
- Passali GC, Passali D, Cingi C, Ciprandi G. Smell impairment in patients with chronic rhinosinusitis: a real-life study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(2):773-7.
- Rouyar A, Classe M, Gorski R, et al. Type 2/Th2-driven inflammation impairs olfactory sensory neurogenesis in mouse chronic rhinosinusitis model. *Allergy*. 2019;74(3):549-59.
- Savovic S, Pilija V, Bulicik M, et al. Sense of smell in patients with bilateral nasal polyposis. *Med Pregl*. 2004;57(3-4):164-7.
- Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: the roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):740-50.
- Tsetsos N, Markou K, Konstantinidis I. Effect of monoclonal antibodies on olfactory dysfunction caused by chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):893-900.
- Vento SI, Simola M, Ertama LO, Malmberg CH. Sense of smell in long-standing nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2001;15(3):159-63.
- Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1629-38.

RUOLO DELL'INTERAZIONE TRA INFIAMMAZIONE DI TIPO 2 E SISTEMA NERVOSO NELLA FISIOPATOLOGIA DELL'ESOFAGITE EOSINOFILA

Salvatore Oliva

UOC di Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia Digestiva Pediatrica. Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche. AOU Policlinico Umberto I – “Sapienza” Università di Roma

Esofagite eosinofila: patogenesi e quadro clinico

L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia infiammatoria Th2-antigene-mediata, ad andamento cronico e progressivo, caratterizzata da sintomi di disfunzione esofagea (disfagia, *food impaction*, vomito, dolore retrosternale) e da un infiltrato eosinofilo dell'epitelio squamoso dell'esofago (≥ 15 eosinofili per campo ad alto ingrandimento [eos/HPF]).^{1,2}

Per quanto l'esatto meccanismo patogenetico immunologico non sia chiaro, esistono significative evidenze che alla base della cascata infiammatoria vi sia un'aberrante attivazione della risposta immunitaria di tipo 2 con il coinvolgimento di citochine infiammatorie IL-4, IL-5 e IL-13 in risposta ad antigeni alimentari o aeroallergeni che fisiologicamente vengono a contatto con la mucosa esofagea.³ L'infiammazione eosinofila cronica induce l'attivazione del processo fibrotico, che è responsabile del graduale e progressivo rimodellamento della parete esofagea.²

Tale processo evolutivo spiega l'andamento clinico dell'EoE, che si presenta con quadri completamente diversi man mano che si passa dalla prima infanzia all'età adulta. Infatti, nei bambini più piccoli, i sintomi, specchio dell'infiammazione esofagea e della conseguente dismotilità, sono spesso sovrapponibili a quelli riscontrati nella malattia da reflusso gastroesofageo (Tab. 1); negli adolescenti e negli adulti, invece, le manifestazioni cliniche sono espressione dell'evoluzione fibrostenotica della malattia e sono rappresentate prevalentemente da disfagia cronica ed episodi acuti di *food impaction*, che spesso richiedono l'ospedalizzazione e la rimozione endoscopica del bolo, con dei risvolti psicologici ed economici non sottovalutabili.^{1,2}

Tabella 1. Manifestazioni cliniche in età pediatrica.

Lattante	• Agitazione • Pianto inconsolabile sia durante il pasto sia a distanza da esso • Rifiuto del cibo • Rigurgiti • Vomito
Bambino	• Nausea • Rigurgito • Inappetenza • Ritardo di crescita • Vomito • Dolore addominale • Pirosi • Singhiozzo • Eruttazioni post-prandiali
Adolescente	• Disfagia • Dolore retrosternale • <i>Food impaction</i> • Pirosi

Fisiopatologia della disfagia

La fisiopatologia della sintomatologia tipica dell'EoE è, in realtà, molto più complessa e multifattoriale. A oggi, sappiamo che l'infiammazione di tipo 2 è il meccanismo principale con secrezione di citochine infiammatorie, quali IL-4, IL-5 e IL-13, che sembrano avere un ruolo chiave.

Infatti, sebbene il rimodellamento tissutale, secondario all'infiammazione cronica, sembri contribuire in maniera sostanziale allo sviluppo della disfagia, si è di recente ipotizzato che il rilascio di neurome-

diatori da parte degli eosinofili e dei mastociti possa avere un ruolo dinamico nella fisiopatologia dei sintomi, attraverso una modulazione in senso patologico della motilità esofagea.⁴

In effetti, la disfagia può essere considerata una conseguenza del restringimento luminale cronico, dovuto all'edema e all'infiltrato infiammatorio, e della ridotta distensibilità esofagea indotta dall'iperplasia della zona basale, dall'ipertrofia muscolare e dalla fibrosi sottoepiteliale. Nonostante ciò, è ormai noto che non esiste una relazione diretta tra il miglioramento clinico e la risposta istopatologica alla terapia, definita come normalizzazione della conta eosinofila. Questa discrepanza non è legata solo al fatto che il processo fibrotico non sempre è valutabile nelle biopsie esofagee, che si limitano agli strati più superficiali della mucosa, ma, soprattutto nei pazienti con malattia di recente insorgenza, sembra essere la conseguenza di una disfunzione neuromuscolare dell'esofago immuno-mediata.

Infatti, oltre a favorire l'attivazione della fibrosi muscolare attraverso la produzione TGF- β indotta dall'IL-13,^{5,6} gli eosinofili possono modulare la funzione dinamica del muscolo esofageo attraverso il rilascio di mediatori in grado di stimolare (ad es. leucotriene D4, prostaglandina F2 α , trombassano B2) o inibire (ad es. IL-6 e IL-13) la contrazione muscolare. Questo meccanismo può avvenire anche in modo indiretto attraverso il rilascio di molecole neuroattive come la proteina basica maggiore, che potenzia il rilascio di acetilcolina da parte delle fibre parasimpatiche.

La degranolazione degli eosinofili risulta anche nella produzione di mediatori neurotossici, tra cui la proteina cationica eosinofila e la neurotossina derivata dagli eosinofili, che contribuiscono alla dismotilità esofagea riscontrata nei pazienti con EoE causando disfunzioni e/o distruzione dei neuroni locali e delle fibre del plesso mienterico. In effetti, è stato osservato che l'eosinofilia esofagea è spesso associata a una serie di disturbi della motilità esofagea ipo- e iper-contrattili, con quadri talvolta sovrapponibili a quelli dell'acalasia. Si è pertanto iniziato a sospettare che possa esistere un sottogruppo di pazienti con EoE in cui l'eosinofilia, interessando anche la *muscularis* propria dell'esofago come accade negli altri disordini eosinofiliaci gastrointestinali, possa essere responsabile di una distruzione neuronale simile a quella dell'acalasia.⁷

Nonostante queste speculazioni, non ci sono a oggi prove convincenti a favore di questa forma muscolare e trasmurale di EoE, ma sembra sempre più evidente che gli eosinofili e i loro mediatori abbiano un ruolo funzionale chiave nella modulazione motoria dell'esofago, tanto che in diversi studi è stato riportato un

miglioramento dei *pattern* manometrici di pazienti con EoE in seguito al trattamento mirato con inibitori di pompa protonica (IPP) o steroidi topici.⁸

Ciò è tanto più evidente se si considera l'efficacia sui sintomi, oltre che sull'infiammazione endoscopica e istologica, dimostrata dai farmaci biotecnologici specifici come dupilumab,^{9,10} un anticorpo monoclonale che, legandosi al recettore α dell'IL-4, inibisce la trasduzione del segnale dell'IL-4 e dell'IL-13, le due citochine che svolgono un ruolo chiave e centrale nei processi infiammatori di tipo 2.^{11,12}

Modulazione della sensibilità esofagea immuno-dipendente

I meccanismi alla base delle disfunzioni motorie esofagee nell'EoE sono poco conosciuti, ma molti dei sintomi di questo disturbo sono coerenti con una complessa disregolazione del controllo neuronale dell'esofago.

È stato innanzitutto dimostrato in modelli animali che l'aumento della permeabilità epiteliale, secondario all'infiltrazione eosinofila indotta dall'esposizione prolungata all'antigene e in gran parte legato all'azione dell'IL-4 e dell'IL-13,^{13,14} porta a una maggiore attivazione delle terminazioni nervose afferenti nocicettive da parte dell'acido luminale.

Oltre alla maggiore stimolazione nervosa, è stata avanzata l'ipotesi che l'infiammazione possa modificare la sensibilità e, dunque, la reattività all'acido dei neuroni sensoriali attraverso un processo di neuroplasticità.

È stato infatti dimostrato in modelli animali che tra i fattori di crescita rilasciati nel corso del processo di riparazione indotto dal danno tissutale infiammazione-dipendente vi sono anche molecole neurotrofiche, come il GDNF (fattore neurotrofico gliale) e il BDNF (fattore neurotrofico cerebrale), che dopo essersi legate ai recettori presenti sulle terminazioni afferenti vengono trasportate verso il corpo cellulare, dove sono in grado di regolare l'espressione genica, modulando la produzione di recettori nocicettivi e canali ionici.

Tra questi ultimi, quelli maggiormente studiati sono i recettori transienti del potenziale vanilloide 1 (TRPV1) e anchirina 1 (TRPA1), due canali recettoriali non selettivi ampiamente espressi a livello delle fibre sensoriali di piccolo diametro (C e A δ) deputate alla conversione di tutti gli stimoli di natura chimica, meccanica e termica, provenienti dall'ambiente esterno e interno, in segnali dolorosi e alla loro trasmissione al sistema nervoso centrale, che a livello dell'esofago avviene

per mezzo delle fibre vagali e dei nervi spinali.¹⁵

Questi recettori possono essere attivati dalla capsaina, dal calore e dall'acido e la loro stimolazione induce una cascata pronocicettiva caratterizzata dall'attivazione dei neuroni sensoriali, dalla sensibilizzazione dei recettori nocicettivi periferici e dall'aumento della loro espressione, con conseguente *up*-regolazione della percezione dello stimolo doloroso.

Il ruolo di TRPV1 nella sensibilità dell'esofago è stato ben dimostrato nella malattia da reflusso gastroesofageo, in quanto si è osservato che i pazienti con malattia da reflusso non erosiva sintomatica presentano un'aumentata espressione di TRPV1 nella mucosa esofagea.

A differenza della malattia da reflusso, vi sono pochi dati sulla relazione tra la disfunzione sensoriale e i sintomi dell'EoE. Tuttavia, è stato osservato che gli eosinofili sono in grado di aumentare la sensibilità delle terminazioni nervose esofagee agli stimoli meccanici e chimici *in vitro*, amplificando l'espressione della TRPV1 neuronale. Inoltre, utilizzando un modello di EoE su cavie è stato dimostrato un notevole aumento della reattività all'acido dei neuroni sensoriali vagali, in misura strettamente correlata all'aumento di funzione di TRPV1, la cui attività sembra essere regolata, oltre che da fattori neurotrofici, anche direttamente dai mediatori molecolari rilasciati da eosinofili e mastociti come istamina, triptasi e prostaglandine, che sono anche in grado di aumentare acutamente l'eccitabilità elettrica neuronale.

Inoltre, sempre su modelli murini, è stato osservato che l'infiammazione eosinofila è in grado di modulare la risposta nocicettiva, non solo attraverso l'iperrecitazione temporanea delle fibre nervose periferiche, ma anche attraverso cambiamenti morfologici significativi (attivazione di connessioni sinaptiche, modifiche della rete neurale a livello dei gangli vagali o delle radici posteriori dei nervi spinali, diminuzione degli interneuroni inibitori a livello centrale) che sono responsabili di una sensibilizzazione persistente.¹⁶ Questi dati suggeriscono che l'EoE, in modo analogo ad altre patologie atopiche come la dermatite atopica e l'asma, può essere associata a un'ipersensibilità neuronale indotta da eosinofilia che potrebbe in parte spiegare alcune delle discrepanze tra attività di malattia e quadro clinico. A tal proposito, è interessante notare che nei pazienti più piccoli il sintomo prevalente è la piroisi, a sostegno dell'ipotesi di un'ipersensibilità esofagea all'acido indotta dagli eosinofili.

Sembra sempre più evidente, però, che l'infiammazione di tipo 2 possa avere un duplice effetto disfunzionale sui neuroni sensoriali esofagei in quanto, oltre ad amplificare la percezione dolorosa, potrebbe an-

che influire sulla mancanza di percezione degli stimoli meccanici. Infatti, i mediatori neurotossici rilasciati da eosinofili e mastociti possono portare alla completa distruzione dei neuroni sensoriali locali, con conseguente riduzione della sensibilità meccanica esofagea, responsabile probabilmente di quei meccanismi di adattamento cronico che si osservano soprattutto nei pazienti con malattia di lunga durata, che risultano asintomatici o paucisintomatici nonostante le alterazioni fibrostenotiche e che presentano per questo motivo più spesso episodi di *food impaction* piuttosto che disfagia cronica.⁴

L'infiammazione di tipo 2 tramite le citochine IL-4 e IL-13 contribuisce al rimodellamento esofageo, determinando anche una disfunzione della barriera epiteliale, fibrosi e ipercontrattilità delle cellule della muscolatura liscia. Di conseguenza, la diversa presentazione clinica età-dipendente, descritta in precedenza, non è solo espressione della distorsione anatomica e della progressione del processo infiammatorio verso la fibrosi, ma potrebbe anche essere espressione di una disfunzione neuronale sensoriale immuno-mediata, che da un quadro di ipersensibilità da iperstimolazione evolve verso un quadro di iposensibilità per neurotossicità.

Questi dati dimostrano che anche nell'EoE, come in altre malattie allergiche, esiste un complesso dialogo, non ancora del tutto noto, tra sistema immunitario e sistema nervoso che si esplica attraverso il rilascio, l'azione e la modulazione di neurotrasmettitori e citochine infiammatorie di tipo 2, soprattutto IL-4, IL-13 e IL-5.^{11,12,17} La comprensione di questa rete intricata potrebbe portare all'identificazione di nuovi *target* terapeutici specifici e mirati, rivoluzionando radicalmente la gestione dei sintomi legati alla disfunzione neuromotoria dell'esofago, a oggi difficili da gestire.

CASO CLINICO SIMULATO VIRTUALE

Paziente di 16 anni di sesso maschile con storia di dermatite atopica nei primi anni di vita e diagnosi di EoE posta all'età di 14 anni, esordita con disfagia per cibi solidi e dolore retrosternale.

Alla diagnosi veniva avviata terapia con IPP al dosaggio di 2 mg/kg/die, con iniziale remissione clinica, endoscopica e istologica.

All'età di 15 anni, per ricomparsa della sintomatologia disfagica e per riattivazione endoscopica e istologica di malattia, veniva avviata terapia con budesonide orale viscosa al dosaggio di 2 mg/die in due somministrazioni giornaliere, con parziale miglioramento clinico. Dopo 3 mesi dall'avvio della terapia steroidea, il paziente presentava un progressivo peggioramento

clinico, con disfagia quotidiana per cibi solidi e frequenti episodi di *food impaction* che si risolvevano spontaneamente, ma che hanno costretto il ragazzo a modificare drasticamente le sue abitudini alimentari fino ad arrivare a una dieta semiliquida, con un significativo impatto sulla qualità di vita.

Tale paziente, dopo il fallimento di diversi trattamenti, potrebbe in futuro beneficiare di nuove opzioni terapeutiche biologiche dirette, per esempio, contro il recettore che trasduce il segnale di IL-4 e IL-13.

Take home messages

- Le alterazioni della motilità esofagea nei pazienti con EoE possono essere la conseguenza di una disfunzione neuromuscolare esofagea indotta dall'eosinofilia e dall'infiammazione di tipo 2, oltre che da una distorsione puramente anatomica.
- I mediatori infiammatori di tipo 2 rilasciati da eosinofili e mastociti possono attivare e sensibilizzare i recettori nocicettivi delle afferenze nervose esofagee, causando un quadro di iperalgesia infiammatoria.
- L'infiammazione eosinofilica cronica può determinare una disfunzione neuronale sensoriale, inducendo fenomeni di neuroplasticità con amplificazione delle afferenze nocicettive o distruzione delle stesse.
- Lo studio dell'interazione tra sistema nervoso e sistema immunitario mediato dalle citochine pro-infiammatorie di tipo 2 come IL-4 e IL-13, che hanno un ruolo chiave e centrale nella patogenesi dell'EoE, attraverso la comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dei sintomi può portare all'identificazione di nuovi *target* terapeutici, che potrebbero rivoluzionare radicalmente la gestione e la prognosi dei pazienti con EoE.

Bibliografia

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-58.
2. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319-32.e3.
3. Wechsler JB, Bryce PJ. Allergic mechanisms in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):281-96.
4. Young E, Philpott H. Pathophysiology of dysphagia in eosinophilic esophagitis: Causes, consequences, and management. *Dig Dis Sci*. 2022;67(4):1101-15.
5. Muir AB, Wang JX, Nakagawa H. Epithelial-stromal crosstalk and fibrosis in eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol*. 2019;54(1):10-8.
6. Muir AB, Dods K, Henry SJ, et al. Eosinophilic esophagitis-associated chemical and mechanical microenvironment shapes esophageal fibroblast behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(2):200-9.
7. Spechler SJ. Eosinophilic esophagitis: novel concepts regarding pathogenesis and clinical manifestations. *J Gastroenterol*. 2019;54(10):837-44.
8. Savarino E, Gemignani L, Zentilin P, et al. Achalasia with dense eosinophilic infiltrate responds to steroid therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(12):1104-6.
9. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111-22.e10.
10. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2317-30.
11. Davis BP, Rothenberg ME. Mechanisms of disease of eosinophilic esophagitis. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:365-93.
12. Bitton A, Avlas S, Reichman H, et al. A key role for IL-13 signaling via the type 2 IL-4 receptor in experimental atopic dermatitis. *Sci Immunol*. 2020;5(44):eaaw2938.
13. Litosh VA, Rochman M, Rymer JK, et al. Calpain-14 and its association with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1762-71.e7.
14. Wu L, Oshima T, Li M, et al. Filaggrin and tight junction proteins are crucial for IL-13-mediated esophageal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(3):G341-G350.
15. Hu Y, Liu Z, Yu X, et al. Increased acid responsiveness in vagal sensory neurons in a guinea pig model of eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(2):G149-57.
16. Liu Z, Hu Y, Yu X, et al. Allergen challenge sensitizes TRPA1 in vagal sensory neurons and afferent C-fiber subtypes in guinea pig esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(6):G482-8.
17. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333-45.

Copyright © 2023 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.

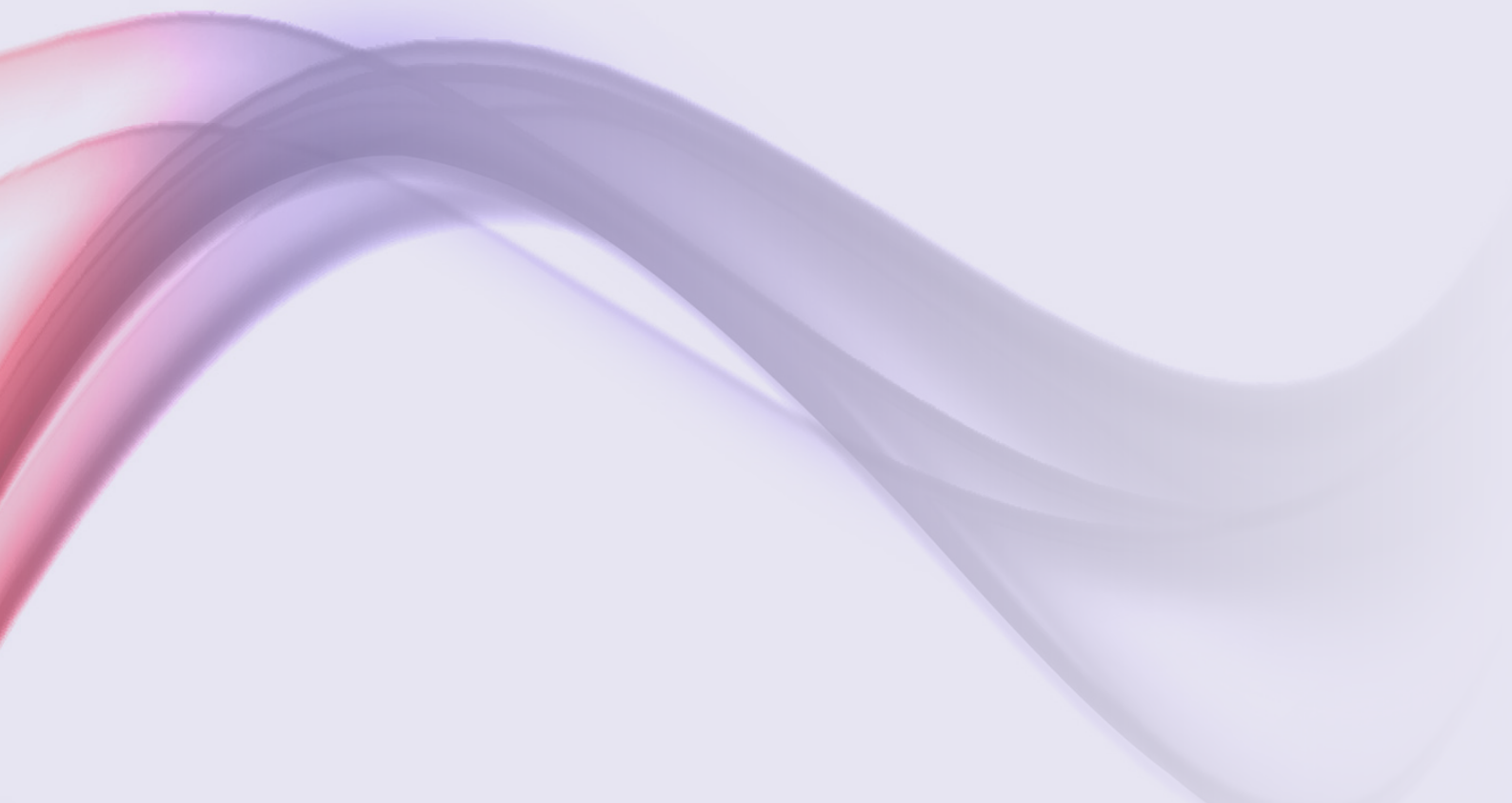
© Sintesi InfoMedica s.r.l.

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 XVII, Numero 3
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
Ottobre 2023



Realizzato con il contributo non condizionante di

sanofi