

Evoluzione della scienza dell’asma grave

GIOVANNA ELISIANA CARPAGNANO

*Dip. di Scienze Mediche di base, Neuroscienze e organi di senso
Università di Bari*

*Asma:
da malattia
atopica a
malattia
eterogenea*

Fino a un decennio fa l’asma era considerata una **malattia atopica** a insorgenza prevalentemente infantile e la sua eziopatogenesi era imputabile a una sensibilizzazione IgE-mediata verso vari stimoli allergenici presenti nell’ambiente esterno (per esempio, pollini, muffe, acari della polvere o peli di animali domestici) e all’attivazione di una risposta immunitaria T-helper di tipo 2 (Th2) con conseguente infiammazione delle vie aeree, ostruzione reversibile del flusso aereo e sintomi clinici variabili quali respiro sibilante, senso di costrizione toracica e tosse.¹

Negli anni, l’analisi fattoriale su ampie casistiche di pazienti asmatici ha individuato numerosi nuovi quadri clinici di asma distinti sulla base di età di insorgenza, manifestazioni cliniche, fattori costituzionali e genetici e livello di funzionalità polmonare; così, la precedente definizione patologica dell’asma è stata progressivamente superata.

In particolare, è emersa l’esistenza di forme di asma non allergico (o intrinseco) con caratteristiche di maggior severità, più frequentemente a esordio in età adulta e specialmente nel sesso femminile, spesso associate a comorbidità quali obesità, poliposi nasale e sensibilità all’acido acetilsalicilico (ASA).

Queste evidenze hanno contribuito a far nascere l’idea che forse l’asma, soprattutto nelle sue forme più “gravi”, non andava considerato come un’unica malattia, ma come una sindrome complessa che sottintende diversi meccanismi eziopatogenetici. Sono stati, quindi, introdotti il concetto di **fenotipo**, che costituisce la manifestazione clinica di un carattere derivante dall’interazione tra corredo genetico e background ambientale, e di **endotipo**, che esprime il pattern biologico sottostante.

*Il fenotipo
asmatico è
l'insieme di tutte
le caratteristiche
osservabili in un
individuo, risultato
dell'interazione
di uno specifico
genotipo con
fattori ambientali
e di rischio*

Fenotipizzazione clinica dell'asma

I primi sforzi diretti ad approfondire il concetto di eterogeneità dell'asma si sono basati principalmente sull'identificazione e il raggruppamento dei pazienti sulla base di parametri clinici, fisiologici, funzionali e biologici, successivamente definiti fenotipi. Il razionale di questo approccio si basava empiricamente sul principio che il riscontro di somiglianze, nell'ambito di un certo numero di caratteristiche eterogenee, potesse predire rapporti di significato biologico. Così, applicando un modello matematico, la cluster analysis, si sono identificati numerosi fenotipi dell'asma.

Fra gli studi più importanti in tal senso, che hanno fatto la storia della fenotipizzazione di questa malattia, ci sono quelli di Haldar, della Moore, di Siroux e di Shaw. Per primo, lo studio di Haldar *et al* suddivideva i pazienti asmatici in base alla prevalenza dei sintomi o dell'infiammazione, oltre che al contesto clinico nel quale il paziente era valutato (medicina di base o specialistica).² Haldar identificava dunque:

- due fenotipi comuni ai due setting con concordanza di sintomi e infiammazione
- due fenotipi, provenienti dalla medicina specialistica, con marcata discordanza fra sintomi e infiammazione (asma con predominanza di sintomi a esordio precoce e asma con predominanza di infiammazione a insorgenza tardiva).

Successivamente lo studio **SARP** (Severe Asthma Research Program),³ sulla base di variabili quali sesso, età di insorgenza, BMI, presenza o meno di atopia, gravità dei sintomi e alterazione della funzionalità respiratoria, necessità di impiego di farmaci e delle risorse sanitarie, suddivideva i pazienti asmatici in cinque fenotipi, detti anche cluster, forse tra i più riconosciuti e utilizzati negli ultimi anni:

- **cluster 1**: soggetti con asma atopico di precoce insorgenza, grado lieve, normale funzionalità respiratoria, trattati con due o meno farmaci di fondo e richiedenti un impiego minimo di risorse sanitarie;
- **cluster 2**: soggetti con asma atopico a insorgenza precoce, grado lieve-moderato, funzionalità respiratoria conservata ma aumentato fabbisogno di farmaci e utilizzo dei servizi sanitari;

- **cluster 3:** donne, obese, con asma severo, non atopico, a esordio tardivo (peri-menopausale), riduzione moderata del FEV₁ e frequente uso di corticosteroidi per via orale per gestire le riacutizzazioni;
- **cluster 4:** soggetti con asma severo, atopico, caratterizzato da ostruzione grave, ma buona risposta al broncodilatatore con normalizzazione della funzione respiratoria;
- **cluster 5:** soggetti con asma severo, non atopico, esordio in età >12 anni, presenza di ostruzione grave e non reversibile.

Lo studio **UBIOPREAD** di Shaw *et al* successivamente raggruppa i pazienti asmatici anche sulla base dell'abitudine tabagica, individuando tre differenti fenotipi:⁴

- asma allergico lieve-moderato in soggetti non fumatori, ben controllato dalla terapia
- asma severo in soggetti non fumatori di sesso prevalentemente femminile, alto BMI e maggiore prevalenza di comorbidità (quali poliposi nasale e malattia da reflusso gastroesofageo [GERD])
- asma severo late-onset in soggetti fumatori con alto BMI e prevalenza di comorbidità.

Lo studio di Siroux *et al*, infine, suddivideva l'asma in due fenotipi, uno allergico a precoce insorgenza, l'altro a tardiva insorgenza, a loro volta classificabili in "attivamente trattato" e in "non trattato o lieve".⁵

Nel 2013 Chung *et al* proponevano una nuova fenotipizzazione basata su caratteristiche cliniche e risposta alla terapia, su fattori scatenanti e comorbidità o sul tipo di infiammazione.⁶ Venivano pertanto identificati fenotipi di asma definiti da: severità, tendenza alla riacutizzazione, età di insorgenza; un fenotipo indotto da esercizio fisico o legato ad ASA-sensibilità, uno occupazionale, uno associato a obesità, uno a tabagismo e uno sulla base della presenza di un'infiammazione eosinofilica o neutrofilica. Negli anni sono stati proposti numerosi altri modelli di fenotipizzazione. Tra i più pratici, va ricordato quello di Hedking, che invitava semplicemente a suddividere i pazienti in base all'età di insorgenza dell'asma e alla tipologia di cellule infiammatorie presenti.⁷ Anche le linee guida **GINA** invitano oggi a una maggiore semplificazione del complesso concetto di fenotipo proponendo cinque semplici cluster facilmente identificabili nella pratica clinica:⁸

*Le linee guida
GINA hanno
proposto cinque
cluster facilmente
identificabili*

- asma allergico
- asma non allergico
- asma late-onset
- asma con ostruzione fissa
- asma in soggetti obesi.

Dal fenotipo all'endotipo

Nel tempo, per meglio caratterizzare il paziente asmatico, alla fenotipizzazione clinica si è affiancata quella biologica, detta endotipo, volta al riconoscimento dei meccanismi infiammatori cellulari e molecolari sottostanti i vari fenotipi dell'asma.⁹ Lo studio dell'endotipo ci ha permesso di identificare meglio il paziente responder ai farmaci biologici, superando l'approccio precedente "one size fit all" con il quale molti pazienti asmatici, trattati con la terapia standard, non riuscivano a ottenere un buon controllo della patologia.¹⁰

Come per il fenotipo, numerosi sono stati gli studi di endotipizzazione, che all'inizio si sono basati esclusivamente sul riconoscimento delle cellule infiammatorie presenti.

Fra i primi, Simpson identificava quattro **sottotipi infiammatori**:¹¹

- asma eosinofilo (EA)
- asma neutrofilo
- asma granulocitico misto
- asma paucigranulocitico.

Haldar ha successivamente correlato fra loro i fenotipi clinici dell'asma grave descritti dalla Moore (cluster 3, 4 e 5) con i fenotipi biologici o endotipi identificati (eosinofilo e neutrofilo).² Così, Haldar descriveva 3 cluster:

- **cluster 1**: donne obese con asma a esordio tardivo, non atopico (cluster 3 di Moore) con infiammazione neutrofila;
- **cluster 2**: pazienti con asma severo e ostruzione grave, ma reversibile (cluster 4 di Moore) con infiammazione eosinofila;
- **cluster 3**: pazienti con asma severo e ostruzione grave, irreversibile (cluster 5 di Moore) con infiammazione neutrofilica.

Gli endotipi sono definiti sulla base di marcatori molecolari e cellulari specifici

Lo studio osservazionale multicentrico ENFUMOSA descrive oggi la presenza di un endotipo neutrofilico prevalente nei pazienti con asma grave, refrattari alla terapia steroidea.¹²

Oltre alle cellule che orchestrano il processo infiammatorio, alla base della patogenesi dell'asma ne esistono altre che agiscono a monte, come i linfociti T helper che per molti anni sono stati considerati le cellule chiave dell'infiammazione nell'asma. In base all'importante ruolo di queste cellule, particolarmente nei fenotipi allergici, l'asma è stato classificato per anni in asma a bassa caratterizzazione Th2 (“Th2-low”) e asma ad alto profilo Th2 (“Th2-high”).

Più recentemente, è stato dimostrato che nell'asma non allergico, spesso a esordio tardivo (“late-onset asthma”), citochine Th2-like possono essere prodotte anche da cellule linfoidi innate (ILC2) senza che vi sia una vera e propria attivazione Th2; oggi, l'etichetta Th2-high e Th2-low è stata sostituita dalla definizione endotipica “**tipo 2**” e “**non tipo 2**”.¹³

L'endotipo di tipo 2 è quello che meglio risponde alle terapie biologiche e per il quale si sono ricercati marcatori semplici e applicabili nella pratica clinica che aiutassero i clinici a selezionare i pazienti con feno-endotipo trattabile.^{14,15} L'eosinofilia ematica è stata in passato l'unico biomarcatore preso in considerazione nei piani terapeutici per i biologici in commercio,¹⁶⁻¹⁸ in quanto unico marker che ha dimostrato di predire una buona risposta ai precedenti biologici. Esistono però altri marker facili da dosare, come l'ossido nitrico esalato (FeNO) a cui verrà sicuramente a breve riconosciuto un ruolo chiave.¹⁹ Anticorpi più recenti, infatti, come gli anti-IL-4R, hanno dimostrato di avere una buona risposta nei pazienti con asma grave caratterizzati da un ampio spettro di marker di infiammazione di tipo 2 (eosinofili ematici e/o FeNO e/o in trattamento con corticosteroidi orali [OCS]).

L'asma non tipo 2 è considerato oggi la cenerentola dell'asma grave, perché non esistono farmaci biologici approvati per questo endotipo e i pazienti devono dunque accontentarsi di massimizzare la terapia, come previsto dallo step 5, o ricorrere a una procedura molto discussa quale la termoplastica bronchiale.²⁰

Gli stimoli responsabili dell'infiammazione non tipo 2 appaiono

L'endotipo di tipo 2 è caratterizzato dalla produzione di IL-4, IL-5 e IL-13 da parte dei linfociti Th2 o delle ILC2

diversi (per esempio, endotossine, ozono, particolato e infezioni virali), così come i meccanismi implicati che sembrano derivare dall'attivazione del sistema immunitario innato (che coinvolge recettori Toll-like, CD14) e delle cellule Th17, piuttosto che (o in aggiunta) da un'attivazione dell'immunità acquisita e dei linfociti Th1-IL-12-dipendenti.^{21,22} In particolare, in presenza di un'infezione della mucosa, le cellule dendritiche, tramite lo stimolo dei Toll-like receptor, secernono IL-6 e IL-23 in abbondanza: la prima inibisce le cellule Treg e, insieme a TGF- β , promuove la differenziazione delle Th17. Queste ultime rappresentano un'altra linea di cellule T CD4+ che, stimolate a loro volta dall'IL-23, promuovono una risposta infiammatoria iniziale contro i patogeni. Esiste anche la possibilità che vi sia un'attivazione combinata di entrambi i meccanismi infiammatori, innati e specifici, per gli allergeni. Questo può essere il caso dell'asma granulocitico misto, sebbene i meccanismi fisiopatologici alla base non siano ancora chiari.²²

Caratterizzazione omica dell'asma

Con l'avanzare dell'era -omica (genomica, trascrittomica e proteomica) diversi studi hanno tentato di caratterizzare i diversi fenotipi di asma anche da un punto visto genetico. Lo studio di Siroux *et al* ha identificato in ALCAM (molecola di adesione delle cellule dei leucociti attivata) un gene di potenziale interesse per l'asma non allergico "attivo" a insorgenza nell'età adulta.²³

Il gruppo di Kuo *et al* ha invece condotto uno studio di trascrittomica identificando tre cluster:²⁴

- **TAC 1** (elevata eosinofilia dell'espettorato, alti livelli di FeNO, dipendenza da OCS, frequenti esacerbazioni e grave ostruzione al flusso aereo);
- **TAC 2** (elevata neutrofilia dell'espettorato, alti livelli sierici di proteina C reattiva ed eczema)
- **TAC 3** (eosinofilia dell'espettorato da normale a moderatamente alta e un FEV₁ meglio conservato).

Lo studio di Woodruff *et al* ha identificato geni fondamentali nell'infiammazione Th-2 up-regolati dall'IL-13, quali il gene della periostina (**POSTN**), il gene del regolatore dei canali del cloro 1 (**CLCA1**) e il gene dell'inibitore della serpina (**SERPINB2**), che

risultano maggiormente espressi nei pazienti con forme d’asma più gravi, ma solo nel 50% degli asmatici lievi e non espressi nei soggetti non atopici e nei controlli sani.²⁵

L’endotipizzazione omica è sicuramente di grande interesse scientifico ma ancora lontana da un’applicabilità clinica.

Sulla base di queste osservazioni, oggi è stato proposto un nuovo approccio, noto come “**precision medicine**”, per la gestione di pazienti con malattie infiammatorie croniche delle vie respiratorie come l’asma. La medicina di precisione si basa sull’identificazione di “treatable traits”, cioè tratti trattabili, e su approcci terapeutici rivolti a genetica, fattori immunologici e fattori ambientali e/o stile di vita dei singoli pazienti. Il principale “obiettivo” di questo approccio personalizzato consiste nel consentire la scelta di un trattamento che avrà maggiori probabilità di produrre una risposta positiva nel singolo paziente con una minimizzazione degli eventi avversi.

Mentre per l’asma non tipo 2 non esistono ancora terapie biologiche target, per l’asma di tipo 2 ne abbiamo già diverse.

L’infiammazione di tipo 2 è un termine generico usato per classificare alcuni tipi di infiammazione. Esistono numerosi biomarcatori clinici dell’infiammazione di tipo 2; i criteri GINA per l’infiammazione di tipo 2 sono eosinofili nel sangue ≥ 150 cellule/ μ l e/o FeNO ≥ 20 ppb e/o eosinofili nell’espettorato $\geq 2\%$ e/o asma indotto da allergeni e necessità di trattamento continuativo con OCS.²⁶ FeNO, eosinofili e IgE elevati sono guidati in modo diverso dall’attività delle citochine IL-4/13 e IL-5, che possono essere prodotte dal sistema immunitario innato o adattivo in base al riconoscimento di stimoli esterni/allergeni. Inoltre, l’infiammazione di tipo 2 può essere accompagnata da atopia.

La medicina di precisione è un nuovo approccio alle malattie infiammatorie respiratorie croniche

KEY POINTS

- Nel corso degli anni il concetto di fenotipo si è evoluto nella ricerca dell'“endotipo”, cioè un meccanismo eziologico o patogenetico alla base dell'espressione clinica (fenotipo) dell'asma grave.
- L'evoluzione della scienza nell'asma grave ha portato all'identificazione, nel 50-70% dei pazienti, di un endotipo di tipo 2, caratterizzato da processi che comprendono sia l'immunità innata (ILC2) sia l'immunità adattativa (Th2).
- IL-4, IL-5 e IL-13 svolgono un ruolo chiave e contribuiscono, in misura diversa, agli effetti fisiopatologici dell'infiammazione di tipo 2, che si ripercuotono sui segni e sintomi clinici dell'asma.

Bibliografia

1. Warner JO. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, airway inflammation, and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(2):56-60.
2. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Europe PMC Funders Group cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;178(3):218-24.
3. Moore WC, Meyers DA, 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(4):315-23.
4. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2015;46(5):1308-21.
5. Siroux V, Basagan X, Boudier A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011;38(2):310-7.
6. Chung KF, Adcock IM. How variability in clinical phenotypes should guide research into disease mechanisms in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10 Suppl:S109-17.
7. Hekking PPW, Bel EH. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):671-80.
8. 2016-GINA - Global Initiative for Asthma - GINA. <https://ginasthma.org/2016-gina/>. Accessed January 19, 2020.
9. Pavord I. Asthma Phenotypes. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33(06):645-52.
10. Pavord ID, Beasley R, Agustí A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391(10118):350-400.
11. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, et al. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11(1):54-61.
12. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma - Ghent University Library. <https://lib.ugent.be/en/catalog/pug01:287137>. Accessed December 22, 2019.
13. Baraldi E, Dario C, Ongaro R, et al. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1284-8.
14. Silkoff PE, Strambu I, Laviolette M, et al. Asthma characteristics and biomarkers from the Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) longitudinal profiling study. *Respir Res* 2015;16(1):142.

15. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res* 2016;17(1):165.
16. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018;73(2):490-7.
17. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(5):390-400.
18. FitzGerald J, Bleecker E, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6(1):51-64.
19. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2486-96.
20. Castro M, Musani AI, Mayse ML, et al. Bronchial thermoplasty: a novel technique in the treatment of severe asthma. *Thorax* 2010;65(2):101-6.
21. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. Non-eosinophilic asthma: Importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57(7):643-8.
22. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18(5):716-25.
23. Siroux V, González JR, Bouzigon E, et al. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. *Eur Respir J* 2014;43(2):439-52.
24. Kuo CHS, Pavlidis S, Loza M, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J* 2017;49(2), pii:1602135.
25. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(5):388-95.
26. Global initiative for asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in Adolescent and Adult Patients - Diagnosis and Management A GINA Pocket Guide For Health Professionals. 2019. www.ginasthma.org. Accessed December 25, 2019.