

# Comorbidità di tipo 2

**CRISTIANO CARUSO**

UO Allergologia - Fondazione Policlinico Universitario  
Agostino Gemelli, IRCCS, Roma

Il sistema immunitario è formato da un complesso network che protegge l’ospite dagli agenti patogeni, mantenendo la tolleranza verso sé stessi e verso auto-antigeni innocui.<sup>1</sup> Molti pazienti con asma grave hanno mostrato comorbidità dovute all’uso di corticosteroidi orali (OCS), tra le quali figura un aumentato rischio di mortalità correlato a un utilizzo regolare rispetto a un uso al bisogno.<sup>2</sup>

Tra le comorbidità riscontrate nei pazienti con asma grave, una parte importante è rivestita dalle malattie che sono comunemente definite di tipo 2 come, per esempio, la rinosinusite cronica con poliposi nasale, l’allergia alimentare, l’esofagite eosinofila e la dermatite atopica.

Molti fattori sottendono allo sviluppo delle comorbidità di tipo 2; tra questi:

- un danno dell’epitelio di barriera nelle mucose, in cui si evidenzia una disfunzione epiteliale causata, per esempio, dal contatto con l’allergene o da una risposta autoimmune abnorme che è alla base del danno;
- la predisposizione a infezioni causate dal danno di barriera o da fattori genetici, insieme alla modulazione del microbiota in senso infiammatorio.<sup>3</sup>

## **Rinosinusite cronica**

La rinosinusite cronica (CRS) colpisce oltre il 10% della popolazione nei Paesi occidentali, il 12% negli Stati Uniti; l’11% in Europa e l’8-11% in Asia.

Esiste una disputa in letteratura sull’origine della CRS senza polipi nasali (**CRSsNP**) e di quella con polipi (**CRSwNP**) volta a stabilire se la loro patogenesi debba essere ricollegata a un’inflammatione guidata dalle cellule T-helper 1 (Th1) e/o T-helper 2 (Th2). Tuttavia, alcuni studi hanno determinato che il profilo immunologico in queste forme è molto più complesso, e che esistono diversi endotipi di CRS

*Fattori genetici associati a un danno all’epitelio di barriera predispongono allo sviluppo di comorbidità di tipo 2*

*Dupilumab  
è il primo e,  
a oggi, unico  
biologico indicato  
nel trattamento  
della rinosinusite  
cronica con  
polipi nasali*

basati sul coinvolgimento di specifici mediatori infiammatori a livello molecolare o cellulare.

Sia la CRSsNP sia la CRSwNP sembra siano associate all'asma, all'allergia respiratoria e alle reazioni da ipersensibilità all'acido acetilsalicilico, con una maggiore prevalenza nel fenotipo della CRSwNP.

Per ora a livello terapeutico ci sono evidenze sull'utilizzo di terapie con farmaci biologici (come anti-interleuchine) nella CRS principalmente su pazienti con asma e allergia respiratoria come comorbidità.

L'eziologia della CRS è ancora poco chiara. Numerosi marker biologici in CRSsNP e CRSwNP sono stati identificati come parte del processo infiammatorio. Gli endotipi possono essere classificati in base al tipo di cellule coinvolte, come l'aumento di eosinofili o neutrofili, alle popolazioni di cellule T1 o T2 o ai livelli di immunoglobuline E (IgE) o citochine, tra cui interleuchina (IL)-4, IL-5 o IL-13. Questi marcatori del processo infiammatorio sono i target di un eventuale trattamento con farmaci biologici. Ad oggi l'unico approvato ed indicato nel trattamento della CRSwNP è dupilumab, anticorpo anti-IL-4R che inibisce l'attività di IL-4 e IL-13.

Altre citochine sono coinvolte nell'immunità adattativa in risposta alla sovra-infezione, e in questo senso i farmaci anti-IL-25 e IL-33 migliorano l'infiammazione di tipo 2. Questo, insieme ai superantigeni (*Staphylococcus aureus enterotoxins*), porta alla produzione di IgE locali e dimostra ancora di più una relazione tra immunità innata e adattiva.

Anche le cellule linfoidi innate (ILC) svolgono un ruolo nel processo infiammatorio e si muovono come antagoniste delle cellule T. Le ILC sono cellule che avviano la risposta immunitaria in seguito a un fattore di stress; le cellule ILC2 sono neutralizzate da IL-25 e IL-33, che portano alla produzione di IL-13. Ulteriori caratterizzazioni endotipiche di queste cellule potranno condurre a una terapia sempre più di precisione.

Inoltre, è stato descritto un endotipo aggiuntivo di CRS, in quanto i pazienti che non possiedono il recettore T2R38 hanno un aumentato rischio di fallimento del trattamento medico e possono avere una maggiore necessità di un intervento di chirurgia endoscopica dei seni paranasali (FESS).

La CRSwNP, come fenotipo della CRS, è una malattia infiammatoria

persistente dei seni paranasali, e in una percentuale che oscilla tra il 10% e il 70% (dati SANI, Severe Asthma Network in Italy) si accompagna ad asma. Colpisce più del 4% della popolazione, con circa un terzo dei pazienti non controllato con l'attuale approccio terapeutico farmacologico standard, costituito da glucocorticosteroidi topici e sistemici (GCS), antibiotici e (spesso ripetutamente) chirurgia sinusale. Entro 18 mesi da una FESS, in media il 40% dei pazienti con CRSwNP presenta una recidiva di poliposi nasali.<sup>4</sup>

Circa l'85% dei pazienti con CRSwNP presentano un'inflammatione di tipo 2. Anche se la presenza di eosinofili nel secreto nasale, l'aumento dell'eosinofilia sistemica e il valore delle IgE totali e specifiche verso allergeni perenni si sono dimostrati presenti nella maggior parte di questi pazienti, non possiamo allo stato attuale identificare un biomarker di malattia superiore ad altri.

## Allergia alimentare

L'allergia alimentare è caratterizzata da un'ipersensibilità IgE mediata a un allergene di origine alimentare con cui l'organismo viene a contatto; la sintomatologia insorge dopo un'ora dall'ingestione e si manifesta con orticaria, angioedema o sindrome orale allergica, fino allo shock anafilattico.<sup>5</sup>

Alla base dei meccanismi patologici per l'anafilassi indotta da cibo e mediata da IgE, recentemente si è scoperto come il passaggio dell'antigene delle cellule epiteliali intestinali sia indotto dall'IL-13.

Vi è consenso sul fatto che la gravità delle reazioni nell'allergia alimentare non può essere prevista; tuttavia, prevedere gli eventi di anafilassi (la maggior parte dei quali non è veramente pericolosa per la vita) e anafilassi potenzialmente letale (per esempio, reazioni refrattarie al trattamento iniziale con adrenalina) sono concetti diversi. Una precedente reazione di anafilassi sembra essere il miglior fattore predittivo di una futura anafilassi (di qualsiasi gravità) in vari studi, sebbene questo risultato sia complicato dal fatto che il verificarsi di anafilassi è, ovviamente, dipendente da una minima esposizione all'allergene.

In uno studio unico, Wainstein *et al* hanno scoperto che fino al 75% dei bambini allergici alle arachidi hanno avuto un'episodio di anafilassi con sufficiente ingestione di arachidi, ma soprattutto che si sono verificati prima i sintomi dose-dipendenti.<sup>6</sup> Pertanto, l'assenza di una

*La rinosinusite cronica con polipi nasali si accompagna ad asma nel 42% dei casi*

*L'IL-13 media il passaggio dell'antigene alimentare nelle cellule epiteliali intestinali per l'anafilassi indotta da cibo poi mediata da IgE-specifiche*

chiara storia di anafilassi nei pazienti è il primo fattore predittivo negativo, più dell'insufficiente esposizione allergenica a reazioni precedenti, rispetto a una potenziale anafilassi da alimenti.

### **Esofagite eosinofila**

L'esofagite eosinofila è una delle comorbidità dell'asma severo di tipo 2 ed è caratterizzata da un'infiltrazione predominante di eosinofili nell'esofago; si tratta di una malattia cronica immuno-mediata che si presenta con peculiari anomalie endoscopiche e istologiche.

È causata da diversi prodotti derivati da eosinofili che portano a una disfunzione della barriera mucosale e, di conseguenza, a disturbi gastrointestinali non specifici.

Le linee guida europee del 2017 indicano come trattamento di prima linea gli inibitori di pompa protonica (PPI).<sup>7</sup> Altre opzioni includono i corticosteroidi, la dieta per eliminazione o restrizione, la dilatazione esofagea, quest'ultima con grandi problemi di sicurezza a lungo termine e potenziali complicazioni.

A oggi esistono vari trial ongoing di fase II e III su potenziali target terapeutici di questa malattia, tra i quali alcuni con farmaci anti-IL-5 e IL-5R $\alpha$ , che non hanno per il momento fornito risultati soddisfacenti. L'unica molecola che al momento apre interessanti prospettive è dupilumab (anti-IL-4R $\alpha$ ), che ha sortito dati positivi in uno studio di fase II che ha coinvolto pazienti con malattia in fase attiva, nei quali ha indotto una riduzione della conta degli eosinofili e un aumento della distensibilità esofagea.<sup>8</sup>

L'impatto positivo sull'eosinofilia tissutale e sulla progressione della recidiva o della malattia documentato da endoscopia in terapia, oltre che essere caratterizzato da un ottimale profilo di sicurezza, apre la strada a studi longitudinali più ampi e più lunghi.

### **Dermatite atopica**

La dermatite atopica (DA) è una patologia cutanea infiammatoria di tipo 2, ad andamento cronico, caratterizzata da intenso prurito che spesso si associa a sensibilizzazione ad allergeni pollinici e/o alimentari; si può presentare come comorbidità nell'asma o nell'allergia alimentare, cosa che riflette la natura sistemica della malattia.

*In uno studio  
di fase II  
su pazienti con  
malattia attiva  
l'inibizione  
dell'IL-4 $\alpha$   
ha sortito  
risultati positivi*

Contrariamente alla percezione comune che parla di risoluzione spontanea nell'infanzia, la prevalenza di malattia negli adolescenti (età 13-17 anni) va da 0.2% a 24,6% in tutto il mondo, e da 7% a 8.6% negli Stati Uniti.

Si stima che circa un terzo di questi pazienti siano affetti da malattia da moderata a grave, che si associa a un rischio più elevato di comorbidità di tipo 2 e a un maggiore carico di malattia. Il prurito, che si associa alla perdita di sonno, e la natura cronica e recidivante di DA influenzano negativamente la qualità della vita (QoL) dei pazienti e della famiglia. La DA negli adolescenti è associata a un peggior rendimento scolastico, a difficoltà a intrecciare relazioni sociali e a praticare sport, e a tassi aumentati di ansia, depressione e ideazione suicidaria.<sup>9</sup>

L'infiammazione e le citochine di tipo T2, che nella DA vengono rilasciate localmente dalle cellule infiammatorie sia locali sia invasive, sono state segnalate come agenti causali di un danno a carico della funzione barriera e della produzione di peptidi antimicrobici (AMP).<sup>10</sup> In questo senso, l'infiammazione nel derma e nell'epidermide può aver significativamente alterato l'ecosistema e, più o meno, ostacolato selettivamente la crescita di batteri come lo *Staphylococcus aureus*.

*S. aureus* svolge, secondo alcuni studi, un ruolo in una fase molto precoce nella DA in età infantile. Gli studi condotti sui neonati hanno dimostrato che la colonizzazione con stafilococchi si associa a un basso rischio di sviluppare DA.<sup>11</sup> Inoltre, il microbioma complessivo è diverso nell'adulto rispetto a quello pediatrico,<sup>12</sup> quindi, si potrebbe pensare a un meccanismo fisiopatologico diverso, anche se sempre di tipo 2.

La colonizzazione da *S. aureus* è coinvolta in meccanismi di infiammazione in fase precoce, nonché in meccanismi che portano a sensibilizzazione (e produzione di IgE) verso le tossine stafilococciche attraverso il compartimento epidermico.

Ci sono diverse strategie terapeutiche che influenzano il microbioma direttamente (per esempio, mediante bagni di candeggina o microbiometria) o indirettamente (per esempio, mirando alle citochine T2 o ad altri approcci antinfiammatori) nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti. Tali strategie hanno le caratteristiche per essere *disease modifying*, considerando che secondo alcuni studi sarebbero in grado di incidere sui meccanismi coinvolti nella cosiddetta "marcia atopica".

*L'infiammazione e le citochine di tipo T2 rilasciate nella DA causano un danno a carico della funzione barriera*

### **KEY POINTS**

- L'infiammazione di tipo 2 è causa di patologie spesso presenti nei pazienti con asma, quali la poliposi nasale, la dermatite atopica, la rinite allergica e l'esofagite eosinofila, che aumentano ulteriormente il carico dell'asma in termini di esiti clinici (maggior rischio di riacutizzazioni) e maggior utilizzo di risorse sanitarie.
- IL-4, IL-5 e IL-13, con un contributo diverso per ciascuna citochina, svolgono ruoli chiave negli effetti fisiopatologici delle comorbidità di tipo 2, risultando target promettenti per terapie biologiche mirate.

### **Bibliografia**

1. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, et al. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev* 2017;278(1):219-36.
2. Ekström M, Nwaru BI, Hasvold P, et al. Oral corticosteroid use, morbidity and mortality in asthma: A nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy* 2019;74(11):2181-90.
3. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):769-79.
4. Ren L, Nan Zhang N, Luo Zhang L, et al. Biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps – state of the art. *World Allergy Organization Journal* 2019;12:100050.
5. Nishima S, Kozawa M, Milligan KL, et al. Omalizumab and unmet needs in severe asthma and allergic comorbidities in Japanese children. *Asia Pac Allergy* 2019;9(1):e7.
6. Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, et al. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:603-11.
7. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, 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.
8. 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):111-122.e10.
9. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2019 Dec 26. [Epub ahead of print].
10. Bieber T. Targeting T2 inflammation by dupilumab impacts on the microbiomic "ménage à trois" of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2020;140(1):15-17.
11. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(1):166-172.
12. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(4):1233-6.