

**G. PASSALACQUA
C. LOMBARDI - M. MINCARINI - V. GARELLI
F. SCLIFÒ - G.W. CANONICA**

RINITE e ASMA ALLERGICA



**EDIZIONI MINERVA MEDICA
TORINO 2012**

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org <<mailto:segreteria@aidro.org>> e sito web www.aidro.org <<http://www.aidro.org>>

ISBN: 978-88-7711-725-0

© 2012 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino
Sito Internet: www.minervamedica.it / *e-mail:* minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

AUTORI

GIORGIO WALTER CANONICA

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia Università degli Studi di Genova

VALENTINA GARELLI

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia Università degli Studi di Genova

CARLO LOMBARDI

Unità di Allergologia, Fondazione Poliambulanza, FBF, Brescia

MARCELLO MINCARINI

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia Università degli Studi di Genova

GIOVANNI PASSALACQUA

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia Università degli Studi di Genova

FRANCESCA SCLIFÒ

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia Università degli Studi di Genova

PREFAZIONE

Le allergopatie respiratorie (asma e rinite) sono malattie ad elevata prevalenza nella popolazione generale e, di conseguenza, ad elevato impatto socioeconomico. La loro conoscenza, sia dal punto di vista clinico che scientifico, è quindi un requisito essenziale per attuare i corretti percorsi terapeutici e gestionali, e per ottimizzare le risorse. Qualsiasi intervento divulgativo ed educativo, specialmente se effettuato con un linguaggio chiaro e un'adeguata iconografia è certamente auspicabile e desiderabile.

Credo che i miei Collaboratori, guidati da Giovanni Passalacqua abbiano pienamente recepito questa esigenza, preparando la presente monografia in uno stile accessibile ad un largo pubblico. In aggiunta alla trattazione "classica" delle parti fisiopatologiche e cliniche, sono stati presi in considerazione anche gli aspetti più innovativi e quelli forse meno conosciuti, come i fenotipi dell'asma, l'asma grave, l'immunoterapia specifica e i nuovi trattamenti sperimentali.

Tutto ciò rende l'opera completa, ma anche di facile consultazione e il nostro auspicio è di aver fornito ai lettori uno strumento di consultazione utile sul piano clinico e interessante sul piano intellettuale.

G.W. CANONICA

INDICE

<i>Autori</i>	V
<i>Prefazione</i>	VII
1. Generalità	1
2. Cenni di epidemiologia	3
3. Fisiopatologia dell'allergia	5
Atopia	5
Allergeni	8
Reazione allergica	9
4. Diagnostica e metodologia allergologica	15
Aspetti generali	15
<i>Skin prick</i> test	16
Dosaggio delle IgE specifiche	16
Diagnostica molecolare	16
Spirometria	17
Prove broncodinamiche	20
Test di provocazione specifica	22
Altre metodiche specialistiche	23
Qualità della vita	25
Test non raccomandati	25
Metodologia di valutazione delle evidenze	26
5. Rinite allergica	31
Clinica	31
Diagnosi	33
Terapia	34
Comorbidità della rinite allergica	39
Situazioni speciali	43
Problemi irrisolti nella rinite	44
Patologia grave delle vie aeree superiori (SCUAD)	47
6. Asma allergica	51
Aspetti particolari della patogenesi	51
Clinica	54

Diagnosi	54
Variabilità e controllo	57
Terapia	60
Comorbilità dell'asma	63
Asma grave	65
Situazioni particolari	66
7. Fenotipi dell'asma	73
Generalità	73
Asma allergica	75
Asma non allergica (intrinseca).	76
Asma correlata all'aspirina (<i>ASA-sensitive</i>)	77
Asma <i>steroid-resistant</i>	78
Asma con ostruzione fissa	79
Asma <i>Brittle</i>	80
Fenotipi biologici infiammatori	80
Fenotipi nel bambino	81
Medicina di genere: asma nella donna	83
8. Comorbilità rinite-asma	87
Generalità	87
Rapporto bidirezionale tra naso e bronchi	88
Rinosinusite e infezioni.	89
Effetti del trattamento della rinite sull'asma	90
Conclusioni	91
9. Immunoterapia allergene-specifica	95
Aspetti generali	95
Meccanismi di azione	96
Efficacia e indicazioni	97
Effetti aggiuntivi dell'ITS	97
Sicurezza	99
Aspetti pratici	100
Prospettive future	101
10. Prospettive terapeutiche	105
Nuovi approcci terapeutici per l'asma	105
Immunosoppressori e immunomodulatori	109
Sviluppi dell'immunoterapia specifica	110

La Rinite Allergica (RA) e l'Asma Allergica (AA) sono patologie immuno-mediate dell'apparato respiratorio, che condividono alcuni aspetti fisiopatologici comuni (la reazione IgE mediata come trigger della malattia).

La RA si definisce come infiammazione delle mucose nasali che fa seguito a una reazione IgE mediata e che si manifesta con i classici sintomi di prurito, starnutazione, rinorea e ostruzione nasale, reversibili spontaneamente o dopo terapia¹. Le conoscenze fisiopatologiche sulla RA sono enormemente aumentate negli ultimi 15 anni e sono al momento disponibili linee guida *evidence based* per il suo trattamento. In parallelo, si sono ampliate le *aree grigie* e sono emersi numerosi *unmet needs* come il problema delle comorbilità, della classificazione e del rapporto tra asma e rinite. Per tale motivo, alcuni dei capitoli sono stati dedicati proprio a questi aspetti, per sottolineare come la RA sia una patologia molto più complessa di quanto appaia dal punto di vista clinico.

L'asma, in generale, è definita come malattia infiammatoria cronica dei bronchi, caratterizzata da broncospasmo reversibile (e quindi dispnea accessionale), iperreattività bronchiale aspecifica e alterazioni strutturali della parete bronchiale (*remodelling*)². Inoltre, contrariamente a quanto si riteneva in passato, l'asma conduce nel lungo periodo (decenni) a un declino della funzione respiratoria che è molto più rapido di quello che si osserva fisiologicamente nel non asmatico. Le definizioni fornite dalle linee guida sono

di tipo operativo e facilmente applicabili nella pratica quotidiana, ma sono necessariamente riduttive e non tengono conto della variabilità fenotipica dei disturbi, che condiziona anche la risposta alla terapia. Il problema dei fenotipi e quello dell'asma grave sono decisamente emergenti, ma sono stati affrontati solo negli ultimi 10 anni³. Infatti, i campi di ricerca più importanti nell'ambito dell'asma sono quelli delle forme gravi o refrattarie alle quali sono dedicate alcune parti più dettagliate.

Le linee guida forniscono indicazioni di massima per la terapia della RA e dell'AA^{1,2,4}, anche se solo ai giorni nostri ci si sta rendendo conto che il concetto di terapia "buona per tutti" non è più interamente applicabile, sempre considerando l'aspetto fenotipico⁵.

Infine, occorre considerare che RA e AA sono sempre state trattate come due malattie distinte, mentre ha preso campo attualmente la consapevolezza che le due patologie sono solo manifestazioni cliniche differenti di un disturbo immunologico che coinvolge tutto l'apparato respiratorio (*united airways disease*)⁶.

Bibliografia

1. Bousquet J, editor. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160.
2. Global Initiative on Asthma (GINA) www.gin-asthma.org.

3. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804-13.
4. Ressel GW. Centers for Disease Control and Prevention; National Asthma Education and Prevention Program. NAEPP updates guidelines for the diagnosis and management of asthma. *Am Fam Physician* 2003;68:169-70.
5. Morjaria JB, Proiti M, Polosa R. Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:58-63.
6. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. United airways disease: therapeutic aspects. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S26-7.

Cenni di epidemiologia

2

Rinite

La rinite e l'asma allergica sono probabilmente le malattie immuno-mediate più frequenti in assoluto. In particolare la Rinite Allergica (RA) colpisce dal 5 al 30% della popolazione generale^{1,2}. In Italia, i dati epidemiologici generali si attestano intorno al 15-20%, con un picco nei giovani adulti. Tuttavia, da un database dei medici di medicina generale (479.217 pazienti) emerge una prevalenza molto più bassa, intorno al 5%, verosimilmente dovuta alla sottodiagnosi da parte del medico e al fatto che i pazienti non riferiscono il disturbo, utilizzando l'automedicazione³. La prevalenza della RA continua ad aumentare progressivamente e si stima addirittura che nel 2020 circa il 50% dei bambini Italiani soffrirà di questo disturbo^{2,4}. Simili cifre provengono dagli studi epidemiologici condotti in altri paesi². Ad esempio in uno studio scozzese la prevalenza della rinite è passata dal 5,8% al 19% in 20 anni. Un altro studio, in Cina ha mostrato un incremento della RA dal 30% al 37% e in Polonia un incremento dal 13 al 30%, entrambi in un periodo di circa 15 anni. Pur non essendo una malattia di per sé grave, la RA ha un forte impatto sulla qualità della vita^{5,6}, influisce sulla vita sociale e altera le prestazioni scolastiche e lavorative. A questo si aggiungano le possibili comorbidità della RA (disturbi del sonno, rinosinusite, asma, poliposi nasale), che espandono ancora di più i costi medici della malattia. Pertanto la RA è gravata da costi socio sanitari diretti, ma

soprattutto indiretti, rilevanti⁷. Abbiamo pochi dati farmaco-economici italiani, ma negli Stati Uniti le spese mediche annuali per la RA raggiungono cifre di milioni di dollari.

Asma

Per quanto riguarda l'asma, dopo alcuni decenni di un trend in crescita costante, la sua prevalenza sembra aver raggiunto un plateau. La stima di prevalenza si attesta intorno all'8-10% della popolazione², con variazioni geografiche dovute in particolare ai criteri diagnostici. La prevalenza di attacchi d'asma nella vita in Italia si attesta sul 3,5% della popolazione in media⁸, mentre secondo un altro studio epidemiologico la prevalenza è di circa il 6%, ma può arrivare al 12% se nella definizione vengono inclusi anche la sola presenza di sibili o il senso di costrizione toracica⁹. Anche secondo i medici di medicina generale la prevalenza si attesta intorno al 5-6% con valori leggermente più alti per le donne¹⁰. Anche la mortalità dell'asma sembra essersi attestata su un decesso ogni 100.000 persone all'anno nei vari paesi. Questi risultati sono da attribuire all'utilizzo dei corticosteroidi inalatori come terapia di fondo, ad una buona educazione dei pazienti e ad una corretta conoscenza delle linee guida. Tali effetti positivi sono stati confermati dai cosiddetti "studi ecologici" che valutano i valori di mortalità e morbilità in una popolazione che assume determinati farmaci.¹¹⁻¹³. Nonostante que-

sto, l'asma continua a rappresentare un grave peso economico, sia in termini di costi diretti (farmaci, visite e ricoveri), che di costi indiretti (assenze lavorative e scolastiche e ridotte performance). In media l'asma costituisce l'1-2% della spesa sanitaria, con un costo annuo a paziente di circa 1000 euro. Si deve inoltre considerare che la piccola quota di pazienti con asma non controllata o refrattaria alla terapia (circa il 10%), sostiene quasi il 90% delle spese mediche¹⁴. Infine, il controllo della malattia non è sempre ottimale, il ricorso alla spirometria è abbastanza poco diffuso e spesso la diagnosi non viene posta dal medico o posta solo molto in ritardo.

Bibliografia

1. Bousquet J editor. Allergic Rhinitis And Its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-334.
2. Cruz A. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007;62(Suppl 84):1-41.
3. Manotvani G, Bettoncelli G, Cricelli C, *et al.* Allergic rhinitis in the Italian population evaluated through the national database of general practitioners. 2007;62:569-71.
4. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, *et al.* Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006;117:34-42.
5. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S41-53.
6. Passalacqua G, Canonica GW, Baiardini I. Rhinitis, rhinosinusitis and quality of life in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18 (Suppl 18):40-5.
7. Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, *et al.* Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:305-17.
8. de Marco R, Poli A, Ferrari M, *et al.* Italian Study on Asthma in Young Adults. The impact of climate and traffic-related NO₂ on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1405-12.
9. Accordini S, Cappa V, Braggion M, *et al.* The impact of diagnosed and undiagnosed current asthma in the general adult population. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:403-11.
10. Cazzola M, Puxeddu E, Bettoncelli G, *et al.* The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study. *Respir Med* 2011;105:386-91. Epub 2010 Oct 15.
11. Neffen H, Baena Cagnani C, Passalacqua G, *et al.* Asthma mortality, inhaled steroids and changing asthma therapy in Argentina. *Respir Med* 2006;100:1431-5.
12. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:937-44.
13. Meier CR, Jich H. Drug use and pulmonary death rates in increasingly symptomatic asthma patients in the UK. *Thorax* 1997;52:612-17.
14. Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q, *et al.* Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. *Respir Med* 2006;100:140-7.