

Storia naturale dell'infiammazione allergica

Maria Angela Tosca*, Giorgio Ciprandi*



ABSTRACT

Allergic pathologies are the most common immunologic diseases and their prevalence and severity show a constantly increasing trend in industrialized countries.

The present article presents some recent epidemiological data, the natural development of the allergic inflammation and its pathophysiology, focusing on the recent concept of a "minimal persistent inflammation", with particular regard to its long term treatment with antiallergic drugs. In fact, according to the most recent interpretations, allergy has to be considered as a complex phenomenon, characterized by a inflammatory response to allergenic stimuli. The complicated interrelation between cells, cytokines and affected structures is described.

Very often allergic diseases of the upper airways are associated with and complicate asthma, and data that support the benefits of treating these diseases as a whole are presented. Long-term treatment of allergies with antiflogistic/antiallergic molecules is capable of reducing tissutal damage, besides improving the quality of life of the patient and lowering the frequency of acute episodes.

The chronic treatment with antiallergic drugs appears to be favorable also from a pharmacoconomical point of view, as it is associated with a reduction of overall pharmaceutical expenses and of lost working/school days, as well as determining an improved quality of life for the patient and its relatives, particularly in pediatric age.

The management of the allergic patient has always to be approached with an integrated multidisciplinary attitude, in which the efforts tend to the identification of all concurrent diseases, because the optimal treatment may be achieved only with the recognition and the resolution of all underlying diseases.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2002; 3 (4): 223-239

INTRODUZIONE

Le malattie allergiche sono sicuramente le più diffuse malattie mediate immunologicamente, la ricerca continuamente rivolta ad approfondire i sottostanti meccanismi patogenetici ne ha consentito inoltre un più agevole inquadramento nosologico.

È un dato ormai acquisito che la prevalenza delle malattie allergiche sia in continuo e costante incremento, sia in termini quantitativi sia da un punto di vista della gravità delle manifestazioni cliniche.

In questa rassegna verranno illustrati dapprima alcuni recenti dati epidemiologici, in seguito verrà descritto lo sviluppo della storia naturale dell'infiammazione allergica ed infine verrà discussa la recente acquisizione fisiopatologica della "flogosi minima persistente" applicata alla prospettiva di un trattamento continuativo con molecole dotate di attività antiallergica. Infatti, l'attuale interpretazione

della reazione allergica deve essere intesa nella sua accezione più completa ed integrata di una risposta flogistica conseguente all'esposizione allergenica. In particolare è fondamentale concepire la dinamica degli eventi "allergici" come un processo continuativo, che perdura nel tempo anche dopo l'esposizione allergenica e che può essere disgiunto dall'andamento della fenomenologia clinica.

Quando parliamo genericamente di allergie dobbiamo però precisare che viene definito *allergico* il soggetto che manifesta una reazione clinica immediatamente conseguente all'esposizione all'allergene causale. Questo soggetto si caratterizza per una sintesi continuativa e persistente di IgE specifiche verso quel determinato allergene. Pertanto, il soggetto allergico presenta una persistenza dalla sintesi di IgE specifiche anche a notevole distanza di tempo dall'esposizione allergenica: la cosiddetta "ongoing production". Le IgE, che si trovano sulla superficie dei mastociti, una volta legate

* Clinica delle malattie Allergiche, Ospedale San Martino, Genova

all'allergene specifico venuto in contatto con l'organismo, innescano la tipica reazione allergica. Invece, il concetto di atopia è strettamente connesso a quello di diatesi atopica: in altri termini un soggetto atopico nasce con la predisposizione genetica a manifestare in un qualunque momento della propria esistenza una *sensibilizzazione* verso un determinato allergene al quale verrà esposto. Alla componente genetica dovranno comunque sommarsi dei fattori favorenti perché si verifichi la comparsa clinica della reazione allergica.

A livello delle mucose respiratorie, la reazione allergica si traduce da un lato nella comparsa di una tipica sintomatologia e dall'altro nella persistenza di una risposta infiammatoria, che tende a perdurare per tutto il tempo dell'esposizione all'allergene causale.

Dagli anni '80 è stata messa in evidenza l'importanza di alcune citochine nella regolazione della sintesi delle IgE. Questa classe immunoglobulinica viene sintetizzata dai linfociti B, in risposta a stimoli citochinici provenienti dai linfociti T con attività "helper" (1). Ad oggi sono note tre sottopopolazioni di linfociti T helper, che vengono identificate sulla base del pattern di citochine prodotte. La sottopopolazione Th1 è caratterizzata dalla produzione preferenziale di IL2 ed IFN γ (quest'ultimo svolge tra l'altro una funzione di difesa nei confronti delle infezioni). La sottopopolazione Th2 produce elettivamente IL4 ed IL5 e, come discuteremo, è direttamente coinvolta nella genesi delle malattie allergiche. Infine, la sottopopolazione Th3 svolge una funzione regolatoria della risposta immune attraverso il rilascio preferenziale di citochine anti-infiammatorie quali l'IL10 ed il TGF β .

La sottopopolazione linfocitaria Th2 è in grado, attraverso la sintesi di IL4 e IL13, di determinare lo switch isotipico delle cellule B verso la sintesi di IgE (2). Al contrario, la sottopopolazione linfocitaria Th1, attraverso la produzione di IFN γ a sua volta stimolata dall'IL12, inibisce la sintesi di IgE da parte delle cellule B. Pertanto, si può immaginare uno stretto antagonismo tra Th1 e Th2 nella regolazione della sintesi di IgE, nel senso che il soggetto allergico si caratterizza per una prevalenza dei Th2 (cosiddetta "polarizzazione Th2"), mentre il soggetto normale presenta una predominanza dei Th1.

Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato in modo inequivocabile l'importanza dell'IL4 e dell'IL13 nell'induzione della sintesi di IgE, anche se l'IL13 agisce con un'intensità, da due a cinque volte, inferiore rispetto all'IL4.

Tuttavia, se tali citochine sono in grado di indurre la trascrizione dell'RNA messaggero per la sintesi delle IgE, occorre anche un'interazione diretta tra la cellula B e la cellula T. Infatti, l'interazione diretta (cosiddetta "*cognate interaction*") tra il recettore delle cellule T (TCR), espresso sulla superficie del linfocita T, e la molecola HLA di classe II associata al peptide allergenico, espressi sulla superficie del linfocita B, induce l'attivazione del linfocita Th2, con conseguente rilascio di IL4 e IL13. Ma affinché tali citochine possano indurre la proliferazione del linfocita B e la sua differenziazione a plasmacellula secernente IgE, occorre ancora che l'interazione tra la cellula B e la cellula T venga favorita dalla presenza di altre molecole costimolatorie (CD28-B7; CD40-CD40L).

L'interazione T-B e la presenza di IL4 sono due condizioni indispensabili per l'avvio della sintesi di IgE; peraltro, anche altre citochine, quali l'IL5 e l'IL6, agiscono favorendo la crescita dei linfociti B che hanno già operato lo switch a IgE, e l'IL13 mantiene questo orientamento produttivo. Pertanto le manifestazioni allergiche sono dovute ad un'aumentata attività dei linfociti Th2 e le citochine prodotte da queste cellule sono direttamente coinvolte nello sviluppo e nel mantenimento della flogosi cronica, che si verifica nell'asma allergica e nella rinite allergica.

La reazione allergica si verifica in tempi brevissimi dall'esposizione all'allergene causale e ciò spiega la classica denominazione di ipersensibilità immediata (tipo I secondo Gell e Coombs); il meccanismo IgE mediato è definito anche reaginico, in quanto le IgE sono pure chiamate reagine. Tale reazione è iniziata appunto dalla liberazione di mediatori flogistici preformati e poi mantenuta da un complesso sistema di mediatori, citochine, molecole d'adesione e cellule infiammatorie, che può portare, come vedremo, a fenomeni di cronicizzazione e a danni strutturali e funzionali permanenti.

Le complesse interazioni tra cellule, mediatori solubili e strutture coinvolte rappresentano il quadro dell'**infiammazione allergica**.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

Le malattie allergiche sono molto diffuse e la loro prevalenza negli ultimi anni risulta essere in costante e progressivo incremento; per questi motivi costituiscono uno dei maggiori problemi di salute pubblica in molti paesi industrializzati.

Tabella 1
Sottopopolazioni T helper

Citochine prodotte	
Th1	IL-1, IL-2,...
Th2	IL-4, IL-5, IL-13,...
Th3	IL-10, TGF- β ,...

Certamente la prevalenza varia a seconda della zona geografica studiata e soprattutto in considerazione della fascia di età valutata: si osserva una tendenza in progressione a partire dalla prima infanzia, per attestarsi a livelli anche superiori al 20% nell'età adolescenziale (3,4).

Uno studio condotto a livello mondiale, l'ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), ha fornito un importante contributo alla conoscenza dell'impatto epidemiologico della rinite allergica.

Lo scopo iniziale dello studio ISAAC era la standardizzazione della metodologia, per facilitare il confronto tra dati delle singole nazioni e quelli internazionali, al fine di enfatizzare il valore della ricerca epidemiologica in questa area di studio.

Lo studio ISAAC comprendeva una coorte di 721.601 bambini, suddivisi in due gruppi di età: 6-7 anni e 13-14 anni, arruolata in 156 centri diffusi in tutto il mondo. Come atteso, esiste una ampia variazione della prevalenza epidemiologica della rinite allergica, oscillante tra l'1,4% e il 28,9%, con un estremo del 39,7% in Nigeria. I livelli più elevati erano a carico dei paesi industrializzati. In Italia i valori variavano tra il 12 ed oltre il 20%.

Per quanto riguarda la diversità di prevalenza epidemiologica, risulta paradigmatico il caso della Germania, dove i valori erano maggiori nell'ex-Germania occidentale, ma dopo l'unificazione del 1989 si è assistito ad un drammatico incremento nell'area dell'ex-Germania orientale. Questo fatto ha suggerito che fattori legati allo stile di vita occidentale possano giocare un ruolo nello sviluppo delle allergopatie respiratorie, come vedremo in seguito.

Non c'è dubbio che la prevalenza della rinite allergica sia in continua crescita: infatti uno studio dimostrava che agli inizi del 1800 essa era una patologia molto rara (meno dell'1%).

Sono pochi gli studi che hanno valutato l'andamento epidemiologico in questo arco temporale. La Svizzera, per esempio, si trova in una situazione privilegiata, disponendo di dati epidemiologici relativi alla rinite allergica a partire dal 1926. In quell'anno la prevalenza era dello 0,82%, ma già nel 1958 era salita al 4,8%, per poi crescere al 9,6% nel 1985 e raggiungere i valori del 14,2% dieci anni dopo.

Un raddoppio della prevalenza era osservato in Svezia tra il 1971 ed il 1981 nel campione dei coscritti. Studi condotti in Scozia su bambini in età scolare dimostravano che nell'arco di 25 anni (dal 1964 al 1989) la prevalenza passava dal 3,2 all'11,9%.

In questo contesto vogliamo riportare anche alcune nostre esperienze condotte in ambito epidemiologico.

Seguendo un criterio metodologico, abbiamo condotto degli studi su campioni omogenei di popolazione generale e su campioni selezionati in quanto affetti da una patologia allergica.

Il primo modello è rappresentato da studi condotti su bambini frequentanti la scuola media e su coscritti.

Abbiamo condotto due studi su bambini delle scuole medie dell'area genovese ed abbiamo dimostrato che la prevalenza della rinite allergica si attesta su valori del 20% (5). I bambini sensibilizzati costituiscono il 40% della popolazione considerata. Quest'ultimo dato evidenzia in maniera chiara come il fenomeno delle allergie colpisca ormai quasi un soggetto su due.

Negli ambienti rurali inoltre sono più frequenti le sensibilizzazioni, mentre in ambito urbano prevale la sintomatologia, probabilmente in considerazione della qualità dell'aria inspirata (6).

Il modello di valutazione dei coscritti appare particolarmente interessante, in quanto è omogeneo per età, sesso e distribuzione geografica.

In un primo studio furono presi in esame tutti i coscritti liguri della leva 1983 per l'Esercito e successivamente i coscritti sempre della stessa regione per la Marina negli anni 1993-1995 (7).

I risultati ottenuti permisero di trarre alcune considerazioni:

- 1) la prevalenza delle malattie allergiche risultava in aumento di oltre il 50%;
- 2) aumentava il fenomeno delle polisensibilizzazioni;
- 3) l'associazione rinite-asma era in incremento;
- 4) gli allergeni domestici assumevano un ruolo predominante, in particolare ricopriva un maggior rilievo l'allergia al gatto.

A parziale conferma di questi rilievi pervenire un'altra indagine condotta su due

Outdoor	Polluzione Ozono Traffico veicolare Esposizione allergenica
Indoor	Stile di vita Fumo di tabacco Polluzione domestica Allergeni domestici
Personali	Composizione familiare Stato socioeconomico Nutrizione Infezioni

Tabella 2

Fattori coinvolti nell'aumento della prevalenza delle malattie allergiche

casistiche ambulatoriali osservate in due distinti periodi: il 1981 ed il 1995 (8). Anche con questo modello di studio si poterono trarre delle conclusioni simili:

- 1) l'associazione asma-rinite era in netto incremento;
- 2) erano aumentate le polisensibilizzazioni, in particolare alcuni allergeni non erano mai causa di monosensibilizzazione;
- 3) alcuni allergeni di derivazione pollinica erano più frequentemente causa di patologia rinitica.

Un ultimo studio ha permesso di aprire ulteriori spiragli nella comprensione dell'evoluzione della storia naturale della reazione allergica: la maggior parte dei bambini inizia con una sensibilizzazione agli acari, che sovente causa una sintomatologia asmatica, in seguito si può sviluppare una sintomatologia rinitica unitamente alla comparsa di polisensibilizzazioni.

I bambini che invece iniziano con una sensibilizzazione ai pollini si differenziano dai primi per aver un'età maggiore all'esordio dei sintomi e per avere sintomi preminentemente rinitici. Inoltre esiste una diretta correlazione tra l'età dei bambini e la percentuale di soggetti polisensibili: tale percentuale aumenta ulteriormente nella stessa casistica rivista dopo alcuni anni. Pertanto appare evidente come l'evoluzione verso la polisensibilizzazione sia una costante della storia naturale della reazione allergica.

Questi dati oltre a dover essere ulteriormente sviluppati, dovranno essere suffragati dalla ricerca delle possibili cause di questa evoluzione fenomenologica.

Come già detto l'esordio della sintomatologia avviene solitamente in età infantile per le forme perenni, mentre le forme pollinosiche iniziano più tardi durante l'adolescenza. Questa differenza è legata al fatto che i pollini al contrario degli acari sono allergeni presenti solo in alcuni periodi dell'anno e richiedono quindi più tempo per indurre una sensibilizzazione. Infine occorre ricordare che in generale la rinite, soprattutto la forma pollinosica, è più rara negli ambienti rurali, probabilmente per la minore inquinazione atmosferica ed una specie di tolleranza immunologica naturalmente acquisita a causa delle elevate concentrazioni polliniche.

Fattori di rischio coinvolti nell'aumento della prevalenza epidemiologica

Il dibattito sulle cause di questo continuo incremento delle allergopatie è sicuramente aperto a varie ipotesi interpretative e questo capitolo cercherà di sintetizzare le più autorevoli ipotesi finora formulate.

Ovviamente le cause sono di ordine ambientale e non certamente genetico, in quanto un incremento così notevole avvenuto in un così breve arco di tempo (nel giro di un secolo la prevalenza è aumentata in certe aree anche di oltre 20 volte) non può essere causato da mutazioni genetiche.

Tre sembrano essere i fattori ambientali più importanti:

- fattori *outdoor* (la inquinazione ambientale, l'ozono, il traffico veicolare e l'esposizione all'allergene);
- fattori *indoor* (il fumo di tabacco, la inquinazione domestica, gli allergeni domestici e lo stile di vita)
- fattori personali (la composizione della famiglia, lo stato socioeconomico, la nutrizione e le infezioni).

Fattori outdoor

- 1) Inquinazione ambientale: sicuramente aggrava i sintomi allergici ed aumenta la risposta infiammatoria all'esposizione allergenica (9).
- 2) Ozono: è in grado di determinare la comparsa di vari sintomi respiratori, deficit funzionali ventilatori, iperreattività bronchiale e flogosi bronchiale (con infiltrato neutrofilo e rilascio di leucotrieni) (10).
- 3) Traffico veicolare: tra le varie sostanze rilasciate dai motori a scoppio sicuramente il particolato del diesel ha maggiore importanza in allergologia, in quanto le piccole dimensioni ne facilitano la penetrazione nelle piccole vie aeree ed induce una risposta immunologica di tipo Th2 (11).
- 4) Esposizione allergenica: esiste una chiara correlazione tra grado di esposizione allergenica e sviluppo di sensibilizzazione; numerosi studi hanno evidenziato che alti livelli di allergene inducono una alta prevalenza di soggetti sensibilizzati. In particolare, gli elevati livelli di acari e derivati di animali domestici risultano essere tra i più importanti responsabili dell'incremento epidemiologico delle allergopatie (12).

Fattori indoor

- 1) Fumo di tabacco: viene sicuramente considerato il principale fattore in grado di determinare lo sviluppo di allergie e di sintomi respiratori. Sono tre le condizioni legate alla causalità del fumo di tabacco: il fumo durante la gravidanza, il fumo attivo e quello passivo (13). Tra l'altro il fumo di tabacco contiene una proteina che induce la sintesi di IL6.
- 2) Inquinazione domestica: le moderne abitazioni sono caratterizzate da misure spinte di

coibentazione che impediscono il ricambio d'aria ed elevano il tasso di umidità, condizioni che favoriscono il ristagno di inquinanti legati alle cucine a gas e al fumo (14).

- 3) Allergeni domestici: è sempre più diffuso il numero di case abitate da animali domestici (la persistenza degli allergeni felini può persistere per mesi!).
- 4) Stile di vita: sempre più ore vengono trascorse in ambienti confinati, che sono inquinati e con alti livelli di allergeni. Inoltre recenti studi hanno dimostrato che sono meno soggetti ad allergie i bambini che abitano in ambienti rurali dove vengono allevati animali (15).

Fattori personali

- 1) Famiglia: nelle famiglie numerose è evidente un minore tasso di allergici, in particolare gli ultimogeniti sono più protetti (probabilmente per il ruolo svolto dalle infezioni acquisite dai fratelli maggiori) (16).
- 2) Stato socioeconomico: è dimostrata una correlazione diretta tra alto tenore e prevalenza di allergie, anche in questo caso scendenti condizioni igienico-alimentari proteggerebbero dallo sviluppo di allergie (17).
- 3) Nutrizione: vari fattori alimentari possono favorire lo sviluppo di allergie quali l'allattamento artificiale, l'impiego inadeguato di formule, l'assunzione di cibi manipolati, additivi, scarso consumo di vitamine, acidi grassi insaturi etc.
- 4) Infezioni: probabilmente questo aspetto è quello più importante quale possibile fattore causale dell'incremento delle allergie e dell'asma. Proprio per la sua importanza e complessità verrà discusso a parte, per completezza schematizziamo comunque tre situazioni generali:
 - *influenza delle infezioni sullo sviluppo del sistema immunitario*: durante la gravidanza e nei primi anni di vita la risposta fisiologica è di tipo Th2. La conversione verso la naturale preponderanza Th1 viene svolta dalla stimolazione mediata dall'IL12 rilasciata dalle cellule dendritiche, che sono a loro volta stimulate da antigeni per lo più di origine batterica (18). Quindi condizioni che limitino questa pressione antigenica (ad esempio abuso di antibiotici nei primi anni di vita) rallentano la maturazione immunologica e favoriscono lo sviluppo di allergie;
 - *effetto delle infezioni sull'esordio di asma*: in questo caso alcune infezioni (in primis il virus sinciziale) predispongono allo sviluppo successivo della patologia asmatica in soggetti predisposti;
 - *effetto delle infezioni respiratorie nell'induzione di esacerbazioni asmatiche*: nu-

merosi studi hanno evidenziato la stretta correlazione tra riniti virali e successiva comparsa di attacchi asmatici (19). Le infezioni da rhinovirus sono sicuramente le più importanti e ciò spiega il nesso fisiopatologico, che analizzeremo in dettaglio, tra allergia, flogosi, espressione di molecola d'adesione (ICAM-1), maggiore suscettibilità ad infezioni ed attacchi asmatici.

In conclusione molte sono le ipotesi prospettate per comprendere l'inquietante aumento epidemiologico delle allergie e dell'asma. Sicuramente l'ambiente, in termini generali, svolge un ruolo fondamentale. La ricerca è orientata, come vedremo, alla possibilità di una prevenzione primaria attraverso una modulazione immunologica in senso Th1 precoce con l'utilizzo per esempio di probiotici e all'individuazione di soggetti a rischio da trattare profilatticamente in maniera continuativa con farmaci antiallergici.

LE VARIE FASI DELL'INFIAMMAZIONE ALLERGICA

Il momento iniziale della reazione allergica è costituito dal legame a ponte tra gli epitopi dell'allergene causale e la porzione Fab di due molecole IgE legate a recettori ad alta affinità per le IgE (FcεRI) presenti sulla superficie delle cellule effettrici.

Tale meccanismo determina a livello della membrana cellulare l'attivazione di una serie di eventi biochimici a cascata, che prevede come esito finale la liberazione da parte del mastocita di mediatori chimici preformati, di questi il più importante è l'istamina. Contemporaneamente a livello della membrana cellulare si attivano i processi metabolici caratterizzati dalla produzione di altri mediatori, definiti neoformati: i leucotrieni, le prostaglandine e le prostaciline.

L'istamina è comunque l'unico mediatore in grado di generare tutti i segni e sintomi tipici della reazione rinitica: il prurito, gli starnuti, la rinorrea e l'ostruzione. Infatti, l'istamina, tramite lo specifico recettore H1, provoca vasodilatazione, aumento della permeabilità capillare e aumento della secrezione mucosa, inoltre essa causa a livello bronchiale broncospasmo. Ancora, l'istamina a livello oculare induce la comparsa di iperemia, prurito e lacrimazione.

Devono essere ricordati altri mediatori preformati: i fattori chemiotattici per neutrofili ed eosinofili, che svolgono un ruolo cruciale nel richiamare a livello della sede della reazione allergica queste popolazioni cellulari flogistiche così importanti nell'innescare della

risposta infiammatoria, e la triptasi, che esercita un'azione broncospastica.

I mediatori neoformati sono derivati dai fosfolipidi di membrana e possono essere distinti in tre fondamentali gruppi a seconda del loro diverso destino metabolico: i metaboliti della ciclossigenasi (prostaglandine e prostaciline), i metaboliti della lipossigenasi (leucotrieni) e il fattore attivante delle piastrine (PAF).

La prostaglandina D2 (PGD2) a livello nasale causa rinorrea e ostruzione, a livello bronchiale una broncostenosi dieci volte più intensa rispetto all'istamina, a parità di peso molecolare.

I leucotrieni C4 e D4 (LTC4 e LTD4) hanno un'attività costrittiva della muscolatura liscia bronchiale 1.000 volte maggiore dell'istamina, inoltre svolgono anche un'azione chemiotattica sui neutrofili e sugli eosinofili. A livello nasale mediano soprattutto l'ostruzione: infatti una molecola di LTD4 risulta essere 5.000 volte più potente di una di istamina nell'indurre un aumento del flusso ematico nasale e delle resistenze delle vie aeree nasali. L'effetto inoltre è più protratto. I leucotrieni sono inoltre coinvolti nei meccanismi che determinano la comparsa di ipersecrezione mucosa, aumentando la produzione di muco.

Il PAF svolge, oltre ad un'intensa attività broncostenotica, anche diversi effetti sulla risposta immunitaria: chemiotassi dei neutrofili e degli eosinofili, rilascio di citochine e variazioni del fenotipo linfocitario.

Il reclutamento delle cellule infiammatorie (es. neutrofili, eosinofili, piastrine, etc.), che a loro volta rilasciano mediatori e prodotti citotossici, è il meccanismo principale responsabile della cosiddetta immunoflogosi allergica.

Quando si sottopone un paziente allergico ad una provocazione sperimentale, somministrando l'allergene per via congiuntivale, si osserva una reazione clinica immediata (cosiddetta *early phase* o fase immediata) accompagnata da una contestuale infiltrazione flogistica. Inoltre, in circa il 50% dei pazienti si evidenzia alcune ore dopo una ripresa della reazione clinica (cosiddetta *late phase* o reazione tardiva) solitamente più intensa e protratta, espressione della flogosi sottostante.

La fase tardiva è infatti sostenuta, come dimostrato dalla diretta osservazione, da un intenso infiltrato infiammatorio e dal rilascio di mediatori e citochine.

L'importanza di questa reazione tardiva deriva dalle strette connessioni esistenti tra tale fenomeno clinico e l'iperreattività non specifica, in quanto il soggetto durante la fase tardiva presenta un netto incremento della sua reattività non specifica.

Lo sviluppo della fase tardiva e dell'infiltrato cellulare flogistico costituiscono un processo dinamico dimostrabile contestualmente alla reazione immediata e persistente fino ad oltre 48 ore dopo tale reazione. La flogosi correlata alla reazione tardiva è presente in tutti i soggetti, compresi quelli che non presentano clinicamente la fase tardiva. Un altro dato molto importante è pure la variazione del pattern delle varie popolazioni cellulari coinvolte: infatti mentre nelle fasi più precoci predomina la componente neutrofila, durante la fase tardiva aumentano sensibilmente gli eosinofili e dopo 24 ore si osserva una considerevole componente linfocitaria.

I neutrofili causano il danno tissutale mediante la liberazione di enzimi proteolitici lisosomiali e la liberazione di radicali liberi dell'ossigeno.

Gli eosinofili sono richiamati ed attivati nella sede della reazione allergica e possono persistere a lungo per opera delle citochine IL-3, IL-5 e GM-CSF. Essi sono responsabili di buona parte dei danni tessutali mucosali a causa del rilascio di proteine basiche, quali l'ECP (proteina eosinofila cationica), la MBP (proteina basica maggiore), la EDN (neurotossina derivata dagli eosinofili) e la EPX (perossidasi eosinofila). Inoltre, gli eosinofili rilasciano anche radicali liberi dell'ossigeno, vari mediatori (tra cui anche i leucotrieni) e numerose citochine, che svolgono anche un'attività autocrina, perpetuando così il circolo vizioso della flogosi allergica.

I linfociti T regolano la risposta immunitaria in senso "atopico", in quanto la polarizzazione Th2 determina il rilascio di citochine in grado di promuovere la sintesi di IgE (IL4 e IL13), il reclutamento e l'attivazione eosinofila (IL3, IL5, GM-CSF) ed altre attività proflogogene.

In questo complesso *network* dobbiamo ancora ricordare l'intervento delle molecole di adesione che permettono sia l'*homing* che il contatto delle varie cellule flogistiche con i bersagli dell'immunoflogosi ed il transito attraverso l'endotelio: infatti recenti indagini hanno evidenziato l'espressione della molecola di adesione ICAM-1 a livello degli epitelii congiuntivali e nasali dopo *challenge* con allergene-specifico o esposizione naturale nei soggetti allergici.

Comunque l'aspetto più importante della reazione allergica è caratterizzato dal richiamo di cellule flogistiche a livello delle mucose sede dell'esposizione all'allergene.

Il reclutamento cellulare

Come avviene la migrazione delle cellule infiammatorie verso i tessuti bersaglio della reazione allergica? Il meccanismo della migrazione prevede una prima fase di rallentamento della

velocità nel corrente circolatorio, dovuta alla liberazione di istamina inducente una vasodilatazione, che permette quindi lo sviluppo di una fase di *rolling* o scivolamento sull'endotelio dei leucociti, che così facendo possono avvicinarsi ed aderire alle cellule endoteliali, dapprima lassamente e poi in maniera più tenace. Il *rolling* viene mediato dall'interazione tra l'antigene Lewis X espresso dagli eosinofili e le selectine E e P espresse dalle cellule endoteliali. L'espressione delle selectine da parte delle cellule endoteliali viene indotta dall'IL1, dal TNFa, dall'istamina e dai componenti di attivazione del complemento, che si producono durante il processo flogistico. In questa fase la sola forza del circolo ematico risulta essere sufficiente a staccare l'eosinofilo, ma il processo si ripete infinite volte, finché l'eosinofilo, subendo l'influsso di sostanze quali il PAF e le chemochine prodotte dall'endotelio attivato, esprime molecole appartenenti alla famiglia delle integrine quali VLA4 e LFA1. Queste molecole interagiscono coi rispettivi recettori VCAM1 e ICAM-1 espressi dall'endotelio vascolare: pertanto questo processo caratterizza la selettività del reclutamento eosinofilo, in quanto, per esempio, i neutrofili possiedono un diverso pattern di molecole d'adesione. Questo legame rafforza l'adesione dell'eosinofilo all'endotelio e gli consente la migrazione per diapedesi dal circolo al tessuto infiammato. Gli eosinofili sono ritenuti i principali artefici del danno tissutale epiteliale che si produce nel corso di malattie quali l'asma bronchiale.

Infine alcuni studi hanno dimostrato che l'istamina stessa ha un importante ruolo nel rilascio citochinico e nel processo di adesione dei leucociti ed è pertanto coinvolta non solo nelle prime fasi della reazione allergica, ma anche nella risposta ritardata. Infatti è stato evidenziato che l'istamina aumenta il numero dei leucociti che aderiscono all'endotelio, entro pochi minuti dall'esposizione allergenica. Tale effetto viene mediato dall'aumento dell'espressione di P-selectina, che viene ad essere inibito da un pretrattamento con molecole antiistaminiche di seconda generazione. È stato inoltre dimostrato che l'istamina può far aumentare in maniera significativa la liberazione di importanti mediatori flogistici, quali l'IL6 e l'IL8, da parte delle cellule endoteliali. A questo proposito è stato dimostrato, come vedremo più in dettaglio, che la cetirizina è in grado di ridurre la sintesi di IL8.

Comunque, l'ultimo stadio del fenomeno di reclutamento delle cellule infiammatorie consiste, come abbiamo visto, nel processo di infiltrazione mucosale. I principali mediatori coinvolti sono da una parte le integrine, Mac-1 e LAF-1, espresse sui leucociti, e dall'altra

l'ICAM-1, espresso sulle cellule epiteliali. Questo sistema di molecole d'adesione permette di comprendere quindi come avvenga il processo di infiltrazione.

Evoluzioni dell'infiammazione allergica

L'innesco dei fenomeni flogistici determina una sempre maggiore suscettibilità agli stimoli allergenici e quindi il crearsi di un circolo vizioso tra stimoli ambientali ed il perpetuarsi della risposta infiammatoria. Clinicamente questo spiega come col protrarsi dell'esposizione naturale all'allergene il soggetto diventi sempre più sensibile, aumentando così la gravità della sua sintomatologia clinica ed il grado della sua reattività sia verso stimoli specifici (iperreattività specifica) che non specifici (iperreattività non specifica).

A questo punto dopo l'esposizione all'allergene possono infatti rilevarsi tre conseguenze:

1. la risoluzione spontanea, se ovviamente non si espone più il soggetto all'allergene;
2. la cronicizzazione, se persiste l'esposizione;
3. le complicanze, che possono evolvere anche in alterazioni strutturali irreversibili a livello bronchiale.

La flogosi allergica appare come un processo fisiopatologico alquanto complesso e sostenuto essenzialmente da un processo flogistico dinamico, nel senso che tende a perdurare nel tempo anche in assenza di sintomi, ed in maniera strettamente correlata all'esposizione all'allergene causale. Pertanto, la gestione del paziente allergico deve necessariamente tenere in considerazione queste nozioni fisiopatologiche.

Il concetto emergente dell'interpretazione della reazione allergica è costituito dalla identificazione della patologia rinitica, al pari di quella asmatica, in un processo flogistico cronico, che cioè tende a perdurare anche in assenza dei sintomi e che è strettamente correlato all'esposizione all'allergene causale.

Presupponendo i concetti di atopia, intesa come predisposizione genetica a produrre IgE specifiche, e di sensibilizzazione, che è il processo immunologico che conduce alla sintesi di IgE specifiche in maniera continuativa e persistente, gli aspetti che più direttamente interessano il clinico sono l'accessualità

- Risoluzione spontanea
- Cronicizzazione
- Complicanze

Tabella 3
Evoluzione della flogosi allergica

sintomatologica e soprattutto il processo di cronicizzazione.

Partendo dallo stadio di "preallergia", cioè quello in cui si trova un soggetto sensibilizzato, che presenta una sintesi di IgE (accertabile con le prove allergometriche cutanee), ma che non abbia ancora sviluppato sintomi allergici in seguito all'esposizione all'allergene, vedremo come si sviluppano le altre fasi della reazione allergica.

A questo punto per giungere allo stadio di malattia, cioè di comparsa dei sintomi in conseguenza dell'esposizione all'allergene, occorre che intervengano dei fattori patogenetici agiuntivi.

Tra questi fattori sicuramente gioca un ruolo preponderante l'esposizione ad alte concentrazioni di allergene: a questo proposito è stato ipotizzato che fino al 40% della popolazione potrebbe sviluppare un'allergia agli acari se venisse esposta ad alti livelli ambientali di acari (superiori per esempio a 10 mcg/mc di Der p1).

Naturalmente anche altri fattori ambientali possono favorire lo sviluppo della reazione allergica, tra questi occorre ricordare in primo luogo il fumo di sigaretta, che determina indirettamente un'incrementata sintesi di IgE, in quanto i macrofagi, stimolati da una proteina presente nel fumo di tabacco, rilasciano IL-6, che è un fattore di attivazione plasmacellulare.

La polluzione atmosferica svolge pure un importante ruolo scatenante, poiché è stato dimostrato che vari inquinanti (per esempio l'ozono, il biossido d'azoto, l'anidride solforosa, etc), determinando un danno a livello delle mucose respiratorie, favoriscono la penetrazione allergenica. Questi agenti inquinanti svolgerebbero pure un altro importante ruolo patogenetico, in quanto è stato dimostrato che un'esposizione a elevate quantità, riscontrabili per esempio in grossi centri urbani in determinate condizioni atmosferiche, induce l'espressione di molecole d'adesione (ICAM-1) a livello epiteliale. Questo fenomeno unito all'esposizione allergenica è pertanto responsabile dell'aggravamento dei sintomi respiratori nei soggetti allergici, in quanto determina un peggioramento della flogosi allergica e un incremento dell'iperreattività non-specifica.

Inoltre, i particolati derivanti dalla combustione dei motori diesel agiscono come veicolo atmosferico dei pollini, aumentando così le probabilità di esposizione allergenica.

Soprattutto il microambiente domestico svolge un importante ruolo causale, sia per la presenza di particolari allergeni (acari, derivati epidermici degli animali domestici e muffe), che per l'esistenza di inquinanti (derivati dalla combustione, solventi, fumo, etc).

Occorre ricordare che la produzione delle IgE specifiche presenta alcune caratteristiche

peculiari: la sintesi avviene in maniera persistente e continuativa, cioè le IgE vengono prodotte anche in assenza di esposizione all'allergene specifico. Naturalmente in seguito all'esposizione, essa viene incrementata.

La fase delle manifestazioni cliniche, ovvero dell'allergia vera e propria, si caratterizza per la comparsa della fenomenologia clinica, tipicamente pochi istanti dopo l'esposizione all'allergene. Questo aspetto ha da un lato contribuito a classificare la patologia allergica come manifestazione di ipersensibilità immediata, dall'altro però ha ingenerato una confusione fisiopatologica, in quanto fino a pochi anni fa il substrato patogenetico era considerato essere sostenuto eminentemente dalla liberazione acuta e massiva di mediatori mastocitari. Infatti si considerava la reazione allergica come una reazione che si esauriva in un breve lasso di tempo, salvo una ripresa dei sintomi, conseguente ad una nuova esposizione allergenica. Le recenti scoperte fisiopatologiche hanno permesso di riconsiderare la reazione allergica come un processo in realtà molto più complesso.

Due sono sicuramente i concetti più importanti che devono sempre essere tenuti presenti: anzitutto la reazione allergica è sempre correlata ad una contestuale risposta flogistica (già evidenziabile durante la fase immediata) e secondariamente la fenomenologia infiammatoria tende a persistere nel tempo, anche a distanza di giorni dall'esposizione allergenica.

Quest'ultimo aspetto permette di comprendere il nesso esistente tra le manifestazioni cliniche immediate e la comparsa di fenomeni di iperreattività sia specifica che non-specifica.

L'iperreattività specifica è caratterizzata dal cosiddetto fenomeno di *priming*, cioè il soggetto esposto ad una seconda dose di allergene, uguale alla prima, presenterà una sintomatologia clinica più intensa, che sarà sempre maggiore ad ogni successiva esposizione. Questo aspetto riserva delle implicazioni nell'approccio terapeutico, in quanto può apparire inadeguata una terapia sintomatica rispetto ad una continuativa, nel caso un soggetto sia ripetutamente esposto all'allergene.

L'iperreattività non-specifica è caratterizzata dalla ripresa dei sintomi in seguito all'esposizione a sostanze non specifiche quali gli irritanti (fumo, polveri, profumi, sostanze chimiche, vento etc). Tale fenomeno è correlato con la flogosi allergica sottostante.

A questo punto se il paziente continua ad essere esposto all'allergene causale, si passerà all'ultima fase della reazione allergica: la cronicizzazione.

Questo stadio presenta delle ripercussioni di vario ordine, ma un punto va comunque rimarcato: spesso le manifestazioni cliniche sono solo la punta dell'iceberg, che è in realtà

costituito dall'insieme degli eventi fisiopatologici che accadono durante la reazione allergica. La massa di questi eventi è infatti sostenuta dalla componente infiammatoria e dalla conseguente iperreattività non specifica. L'esempio paradigmatico di questo assunto ci viene offerto dal modello dell'allergia agli acari. È consuetudine raccogliere anamnesi di pazienti sensibili agli acari che riportano una storia di accessibilità sintomatologiche non continue nel tempo, a volte correlate con variazioni climatiche, stagionali o anche d'ambiente, a dispetto della ubiquità e della pressoché costante presenza nell'arco dell'anno di tali allergeni. Questa variabilità clinica si contrappone una costanza fenomenologica di eventi flogistici e di iperreattività. Infatti, è dimostrabile nei soggetti allergici agli acari, da tempo asintomatici e privi di trattamento farmacologico antiallergico, la presenza a livello nasale e oculare di una situazione di infiammazione mucosale, seppur di lieve entità. Questa situazione è stata definita, in analogia con quanto dimostrato a livello bronchiale, **“flogosi minima persistente”** ed è caratterizzata dalla presenza di un infiltrato eosinofilo e neutrofilo e dall'espressione a livello epiteliale di molecole d'adesione. Tra queste molecole particolare rilievo assume l'ICAM-1, che non solo è il ligando di un'altra molecola d'adesione, LFA-1, espressa sui leucociti e che quindi permette di comprendere attraverso quale meccanismo avvenga il reclutamento ed il conseguente infiltrato leucocitario a livello mucosale, ma l'ICAM-1 è anche il recettore più importante dei rinovirus. Tale aspetto permette di comprendere due fenomeni molto comuni nei soggetti allergici: la maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie virali ed il nesso tra allergia, infezioni virali ed attacchi asmatici. Infatti, soprattutto in ambito pediatrico è consolidata da molto tempo la correlazione esistente tra infezioni respiratorie virali e la conseguente comparsa di esacerbazioni asmatiche. Peraltro, inizialmente si considerava come evento primario l'infezione virale ed ancora oggi non è ben noto l'esatto meccanismo patogenetico con cui l'infezione virale favorisca l'esacerbazione asmatica.

Implicazioni cliniche della “flogosi minima persistente”

Dai concetti che abbiamo esposto si può evincere che il concetto di flogosi minima persistente presuppone una serie di implicazioni cliniche di particolare importanza, sinteticamente schematizzate in:

- 1) un differente monitoraggio della patologia allergica: il monitoraggio delle allergopatie respiratorie dovrebbe basarsi sull'impiego

- di una serie di differenti strumenti diagnostici, che permettano soprattutto la valutazione nel tempo del processo flogistico correlato all'esposizione allergica, misurando i vari indici in maniera obiettiva, anche in assenza di sintomi clinici. Degli esempi possono essere offerti dalla citologia nasale e dal test di provocazione congiuntivale allergene-specifico;
- 2) una definizione del reale obiettivo del trattamento: non appare più sufficiente il solo controllo dei sintomi, in quanto un corretto trattamento deve basarsi sul contestuale controllo dei sintomi e della flogosi allergica;
- 3) un nuovo approccio terapeutico: basato eminentemente sulla prescrizione di farmaci dotati anche di attività antiallergica e soprattutto impiegati in maniera continuativa;
- 4) una stretta connessione fisiopatologica tra flogosi allergica ed infezioni da rinovirus, mediata dall'espressione sull'epitelio respiratorio di ICAM-1;
- 5) una conseguente nuova visione integrata delle patologie allergiche delle vie aeree superiori ed inferiori, anche in considerazione della sempre più frequente associazione tra rinite allergica e asma.

CORRELAZIONE TRAVIEAEREE SUPERIORIEDINFERIORI

Anzitutto questo argomento, per quanto sia noto da molto tempo, solo ora viene valutato con particolare attenzione per quanto concerne la problematica relativa all'influsso che esercitano le patologie delle vie aeree superiori sulle esacerbazioni asmatiche (20). Infatti, solo l'attuale conoscenza sempre più vasta dei fini meccanismi fisiopatologici che sottostanno ai processi flogistici a carico delle vie aeree permette di comprendere il reale ruolo patogenetico esercitato dalle vie aeree superiori su quelle inferiori.

Fondamentalmente sono tre le problematiche più importanti a carico delle vie aeree superiori che implicano un peggioramento della patologia asmatica: la rinite allergica, le infezioni delle vie aeree superiori (soprattutto a eziologia virale) e la patologia sinusitica ed adenoiditica. Queste patologie non devono però essere considerate come singole entità, ma in realtà si possono condizionare tra loro in maniera reciproca ed influire negativamente sui bronchi, in modo da creare un circolo vizioso. Infatti la patologia allergica rinitica è un fattore predisponente, come vedremo, sia per indurre una maggiore suscettibilità a contrarre infezioni virali respiratorie sia per facilitare la compar-

sa di una sinusite. Parimenti una rinite infettiva virale è quasi sempre accompagnata da un contestuale interessamento sinusitico.

La rinite allergica e l'asma presentano una serie di similitudini ma anche di differenze, che possono essere riassunte in cinque sintetici aspetti: epidemiologici, anatomici, fisiologici, immunopatologici e terapeutici.

Per quanto riguarda l'aspetto epidemiologico è dimostrata un'elevata frequenza di associazione tra asma e rinite nel medesimo soggetto; inoltre questo dato è in costante crescita. Infatti, in uno studio italiano è stato dimostrato che utilizzando il modello dei coscritti la percentuale di soggetti con asma e rinite associata è passata nell'arco di 10 anni dal 44 al 77% (7).

L'anatomia delle vie aeree dimostra che l'epitelio respiratorio rappresenta un *continuum* che parte dalle fosse nasali e giunge fino ai bronchioli più distali: infatti le cellule epiteliali sono di tipo colonnare pluristratificato e ciliate.

La fisiologia vede un'analogia di innervazione simpatica e colinergica, che si estrinseca con lo stesso tipo di risposta: l'ostruzione al transito del flusso aereo. Ma mentre nel naso il tessuto bersaglio è la vascolatura (la vasodilatazione induce l'ostruzione nasale), nel bronco è il muscolo liscio (la cui contrattura determina il broncospasma).

Pertanto le vie aeree possono essere definite come un'unità anatomo-funzionale, che vede aspetti strutturali comuni ma anche aspetti morfo-funzionali ben distinti.

La componente immunopatologica vede un tipo di risposta immunitaria comune nelle forme allergiche, in particolare tre sono le più importanti cellule coinvolte: il linfocita T, il mastocita e l'eosinofilo. Peraltro esistono tipi di risposta diversi nel naso e nel bronco. L'istamina per esempio è un mediatore importante nel naso e meno nel bronco, invece i leucotrieni sono più importanti a livello bronchiale che nasale.

I fenomeni di *remodelling* bronchiale non sono presenti a livello nasale, così come il danno epiteliale tipico dell'asma è meno ben definito a livello del naso.

Comunque una patologia rinitica può indurre un peggioramento dell'asma attraverso quattro meccanismi fisiopatologici fondamentali: il riflesso nasobronchiale, mediato dal vago, lo scolo retronasale, la contiguità e continuità del processo flogistico ed infine la respirazione orale.

La terapia, anche se vede dei momenti distinti per quanto riguarda la componente adrenergica (i vasocostrittori nasali sono degli α -agonisti, i broncodilatatori sono β 2-agonisti) però prevede un momento

unificatore basato sull'impiego di farmaci antiinfiammatori.

In particolare è stato dimostrato che gli steroidi nasali esercitano un effetto anche sui sintomi bronchiali e riducono l'iperreattività bronchiale non specifica persino più degli steroidi inalatori. Pertanto un adeguato controllo della flogosi allergica a livello nasale può contribuire in maniera significativa al miglioramento della problematica asmatica.

Per quanto riguarda la rinite infettiva, già negli anni '70 era stata osservata un'aumentata incidenza di infezioni respiratorie nei bambini allergici, se confrontati con i loro coetanei non allergici, ma l'osservazione era di natura meramente epidemiologica, sfuggendo il razionale fisiopatologico di tale associazione (21).

Bisogna ricordare che la reazione allergica non si limita alla sola manifestazione clinica e non si ritiene risolta con il regredire dei sintomi, quando sono in gioco allergeni cosiddetti perenni, quali gli acari della polvere domestica o degli epitelii animali. È stato infatti recentemente dimostrato che nel soggetto allergico l'esposizione continuativa a un allergene perenne, induce uno stato di flogosi permanente delle mucose che non si risolve con l'apparente benessere clinico del paziente, cioè la cosiddetta "flogosi minima persistente" (22).

Sembrerebbe quindi del tutto verosimile che il paziente allergico, la cui mucosa respiratoria è caratterizzata da un'espressione accentuata di ICAM-1 e da un'infiltrato flogistico che si mantiene nel tempo, stimolato in maniera continuativa dall'esposizione allergenica, sia più facilmente suscettibile rispetto ad un soggetto normale a contrarre delle infezioni virali, in particolare da rinovirus (22).

A sostegno di questa tesi sta l'osservazione epidemiologica ed anche clinica che più dell'85% delle esacerbazioni asmatiche in età pediatrica sono conseguenti ad un'infezione delle vie aeree di natura virale, la maggior parte delle quali è imputabile all'infezione da rinovirus (19). È quindi del tutto probabile che il rinovirus possa agire nel soggetto allergico non evocando semplicemente i sintomi di una comune infezione virale, ma più precisamente scatenando, in particolar modo nel bambino allergico, una crisi asmatica. Il paziente allergico è pertanto maggiormente suscettibile alle infezioni virali, che rappresentano per lui non solo una banale forma respiratoria, ma anche il *trigger* per una crisi asmatica.

La rinosinusite e le infezioni adenoidee in età pediatrica sono spesso sottostimate, anche per la loro difficile diagnosi clinica, in quanto molti pediatri sono abituati a considerare la rinorrea mucopurulenta del bambino come un reperto quasi costante e pertanto con scarso significato clinico e nella maggior

parte dei casi non viene instaurato alcun tipo di trattamento.

D'altro canto la storia naturale della rinosinusite cronica in età pediatrica non è ancora ben definita.

La maggior parte delle infezioni nasali di natura virale sono accompagnate da un coinvolgimento rinosinusitico, spesso transitorio e le infezioni di natura batterica a carico dei seni paranasali rappresentano un passo successivo, in cui entrano in gioco numerosi fattori predisponenti.

La rinosinusite è difatti una malattia a patogenesi multifattoriale e alcune condizioni che accompagnano l'età pediatrica rappresentano degli ulteriori fattori di rischio per lo sviluppo di tale patologia. Ricordiamo le infezioni recidivanti delle vie aeree superiori, l'imaturità del sistema immunitario e la ristrettezza delle vie aeree superiori.

Un altro importante fattore predisponente lo sviluppo di rinosinusite è l'allergia respiratoria. È noto infatti che in più della metà dei bambini con allergia respiratoria è presente una patologia a carico dei seni paranasali, ma è anche ben nota l'associazione tra rinosinusite ed asma bronchiale.

Esistono diversi studi epidemiologici che evidenziano una coesistenza delle due patologie nei soggetti asmatici, che varia dal 25 all'80% a seconda delle casistiche considerate ed inoltre alcuni lavori clinici dimostrano che il trattamento della sinusite in questi pazienti migliora la sintomatologia asmatica (24).

Il punto cruciale diventa allora l'approccio diagnostico che consenta un inquadramento completo del paziente asmatico, anche da un punto di vista otorinolaringoiatrico. Tale esigenza diventa particolarmente sentita nell'età pediatrica, dove più frequente è la patologia adeno-tonsillare e sinusitica.

La radiologia tradizionale dei seni paranasali si è dimostrata indubbiamente deficitaria da un punto di vista diagnostico, in quanto non solo non consente una visualizzazione del tessuto linfatico adenoideo, ma è scarsamente precisa anche nella valutazione della presenza o dell'entità di un eventuale processo flogistico a carico dei seni paranasali.

L'endoscopia nasale con rinoscopio a fibre ottiche e la tomografia computerizzata sono senza alcun dubbio le metodiche più attuali e valide nella valutazione della patologia rinosinusale. Ma mentre la tomografia dovrebbe essere riservata ai casi più selezionati in vista di un intervento chirurgico, l'endoscopia è di facile esecuzione nell'adulto e nel bambino collaborante e soprattutto consente di apprezzare quadri patologici che sfuggirebbero all'osservazione con un iter diagnostico tradizionale.

A questo riguardo un nostro recente studio, condotto in bambini con asma bronchiale sottoposti ad endoscopia nasale, ha dimostrato l'elevata prevalenza di patologia rinosinusale ed adenoiditica (superiore al 50% della casistica) (25). Questo studio ha inoltre evidenziato l'elevata percentuale di bambini in cui è stato possibile effettuare l'esame endoscopico (oltre il 90%). Tale metodica perciò si rivela di facile esecuzione e quindi fondamentale nella gestione del bambino asmatico.

In un altro studio abbiamo dimostrato che in una casistica analoga di bambini asmatici il quadro immunopatologico dell'infiammazione delle vie aeree superiori si caratterizza per un pattern citochinico di tipo Th2 sia nei bambini allergici, come del resto atteso, ma anche nei soggetti non allergici (26). La possibile spiegazione di questa polarizzazione Th2 nei bambini asmatici non allergici potrebbe risiedere nel fatto che il quadro immunopatologico dell'asma è condiviso dalla forma allergica e da quella non allergica: infiltrato eosinofilo, prevalenza di citochine Th2, presenza di cellule B con germinazione della classe IgE. Pertanto il quadro immunopatologico delle vie aeree inferiori verrebbe a sovrapporsi a quello delle vie aeree superiori.

Infine abbiamo più recentemente dimostrato che un trattamento adeguato della patologia rinosinusitica era in grado di riconvertire il quadro immunopatologico verso un fenotipo Th1 sia negli allergici che nei non allergici (studio in corso di stampa). Un ultimo studio ha infine confermato precedenti studi, dimostrando che il trattamento della sinusite migliora la sintomatologia asmatica, la funzionalità ventilatoria e controlla la flogosi (studio in corso di stampa).

Questi studi sottolineano pertanto l'importanza di un approccio multidisciplinare della patologia asmatica e la stretta connessione esistente tra i meccanismi fisiopatologici sottesi alle vie aeree superiori ed inferiori.

PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Una corretta gestione del paziente allergico deve presupporre un approccio multidisciplinare: infatti, sulla base dei vari aspetti che abbiamo elencato appare quanto mai imprescindibile un'attenta valutazione dei vari fattori di rischio e di scatenamento che sono in gioco nella patogenesi delle diverse manifestazioni cliniche allergiche.

Solo una diagnosi corretta può essere considerata la premessa razionale di un'adeguata strategia terapeutica, che non solo deve prevedere l'impiego di farmaci indispensabili, ma

anche deve basarsi su un'oculata valutazione delle dosi e della durata del trattamento. Infine nuove prospettive verranno dalle future possibilità di impiego di alcune molecole nell'ambito di strategie di prevenzione primaria, secondaria e terziaria delle malattie allergiche e dell'asma.

Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che alcuni antiistaminici sono anche dotati di un'attività "antiallergica antiinfiammatoria" (27). Alcuni di essi sono cioè in grado di ridurre le varie componenti della reazione allergica: ad esempio inibendo il rilascio di mediatori e di citochine, diminuendo l'infiltrato cellulare flogistico e l'espressione di molecole

d'adesione a livello epiteliale quali per esempio ICAM-1. Tale dato non solo aggiunge un nuovo meccanismo d'azione a questa eterogenea categoria farmacologica, ma può suggerirne un nuovo utilizzo, come per esempio nella prevenzione delle riesacerbazioni asmatiche, conseguenti allo sviluppo di infezioni respiratorie da rinovirus. Infatti una minor espressione di ICAM-1, modulata dal trattamento farmacologico, dovrebbe, come vedremo, rendere il soggetto allergico meno suscettibile a contrarre un'infezione da rinovirus e pertanto presentare meno riesacerbazioni asmatiche.

Naturalmente questo concetto prevede un impiego protratto nel tempo dei farmaci antiistaminici, che non dovrebbero più essere considerati solo come dei farmaci sintomatici, da utilizzare solo alla comparsa dei sintomi allergici. Del resto, come abbiamo visto, il sintomo è solo la punta dell'iceberg della reazione allergica. La maggior parte degli eventi della reazione allergica, anzitutto la flogosi e l'iperreattività, sono persistenti (permanendo ovviamente l'esposizione all'allergene) e sono cronologicamente disgiunti dalla sintomatologia.

A questo proposito, riportiamo sinteticamente due studi, che illustrano queste nuove prospettive terapeutiche, basate appunto su un impiego continuativo e protratto di antiistaminici in bambini allergici.

Il primo studio, randomizzato, controllato verso placebo e per gruppi paralleli, valutava l'effetto preventivo della terfenadina in un gruppo di bambini allergici ai dermatofagoidi (28). Il trattamento durava 12 mesi e la posologia era la metà di quella consigliata. I risultati dello studio hanno dimostrato che nel gruppo dei bambini trattati in maniera continuativa si assisteva ad una significativa riduzione della sintomatologia allergica e dell'intensità dell'infiltrato flogistico mucosale. Inoltre, sempre nel gruppo dei bambini trattati continuativamente con l'antiistaminico si osservava una significativa riduzione del numero dell'infezioni a carico delle vie aeree superiori (dell'ordine del 50% rispetto ai bambini trattati con placebo). Le infezioni respiratorie si presentavano anche di minore intensità sia in termini di sintomatologia clinica che di infiltrato flogistico. La spiegazione di questi risultati probabilmente risiede anche nella modulazione dell'espressione di ICAM-1 a livello epiteliale: come già accennato una minor espressione di ICAM-1 può comportare da un lato un minor infiltrato leucocitario e dall'altro una minor suscettibilità a contrarre infezioni da rinovirus. Questo studio dimostra pertanto che un trattamento continuativo con una molecola antiistaminica determina un'attività di

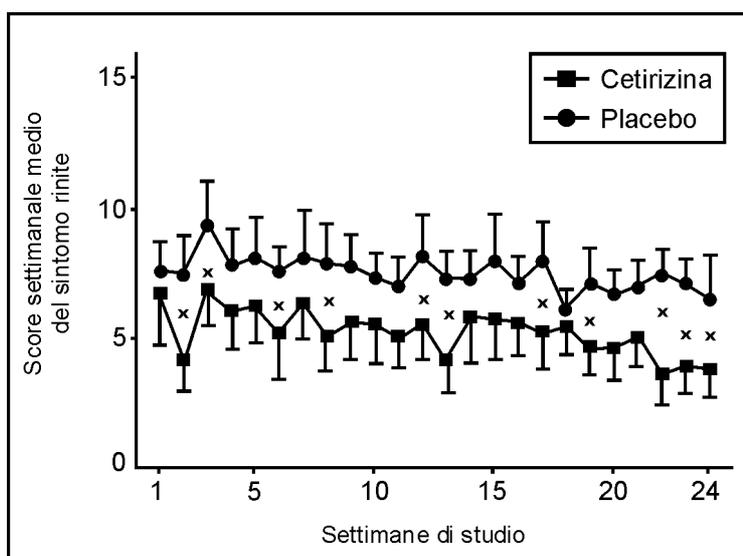


Figura 1
Score settimanale medio (\pm SEM) della sintomatologia alle vie respiratorie superiori (rinite) nel corso delle 24 settimane di studio.
x Differenze significative ($p < 0,05$)

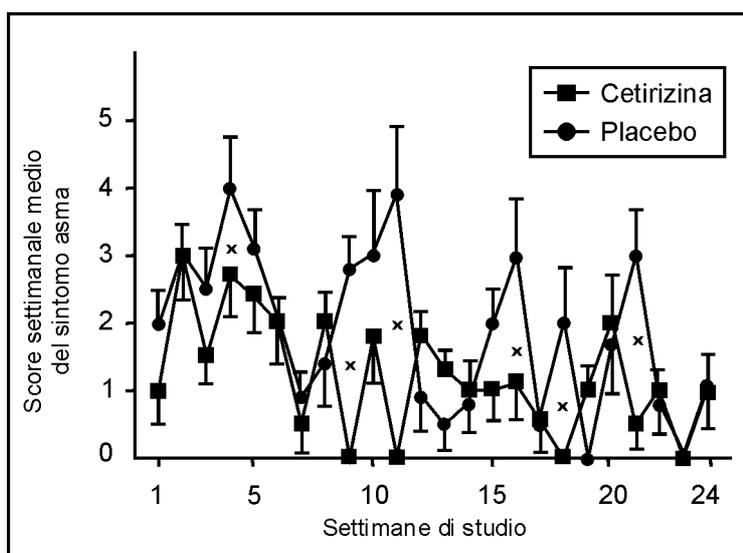


Figura 2
Score settimanale medio (\pm SEM) della sintomatologia alle vie aeree inferiori (asma) nel corso delle 24 settimane di studio.
x Differenze significative ($p < 0,05$)

prevenzione nei confronti delle infezioni delle vie aeree superiori in bambini allergici ed inoltre una significativa riduzione della sintomatologia respiratoria sia allergica che infettiva.

Il secondo studio, sempre randomizzato, controllato verso placebo e per gruppi paralleli, analizzava una popolazione di bambini allergici agli acari domestici con sintomatologia rinitica e asmatica (29). Il trattamento continuativo durava per sei mesi e la molecola studiata era la cetirizina. Obiettivo dello studio era la valutazione dell'effetto della cetirizina sulla sintomatologia respiratoria a carico delle vie aeree superiori e inferiori. Inoltre, veniva valutato l'aspetto farmacoeconomico del trattamento continuativo, che consisteva nel valutare il costo dei farmaci assunti durante il periodo di osservazione per curare le patologie respiratorie intercorrenti (sia allergiche che infettive).

Lo studio dimostrava che il trattamento continuativo con cetirizina era in grado di ridurre significativamente la sintomatologia a carico delle vie aeree superiori ed inferiori rispetto al placebo (Figure 1, 2).

Inoltre, il costo totale dei farmaci impiegati per la cura delle patologie respiratorie (antibiotici, antiinfiammatori non steroidei, corticosteroidi, broncodilatatori, eccetera) era sensibilmente inferiore (191,83 vs. 278, 54 USD nei 6 mesi considerati) nel gruppo dei bambini trattati continuativamente con cetirizina (Tabella 4).

La riduzione della sintomatologia, con il conseguente miglioramento della qualità di vita e la riduzione del ricorso a cure mediche, unitamente ai dati sulla spesa farmaceutica, suggerisce un vantaggio anche economico della strategia di profilassi a lungo termine con cetirizina, sebbene siano necessari studi farmacoeconomici *ad hoc* per confermare questa ipotesi.

Questi due studi dimostrano pertanto che il trattamento continuativo con un farmaco antiistaminico dotato di attività antiallergica è in grado di svolgere numerose attività: sintomatica, antiinfiammatoria, risparmiatrice del consumo di altri farmaci e preventiva. In particolare, per quanto concerne l'attività preventiva dobbiamo precisare che in questo caso si tratta di prevenzione terziaria: cioè delle complicità della reazione allergica.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria delle malattie allergiche, esiste un interessante studio (cosiddetto studio ETAC, acronimo significativo "trattamento precoce dell'asma in bambini") condotto sempre con l'antiistaminico cetirizina che ha dimostrato la capacità di questa molecola di prevenire l'esordio di asma in bambini a rischio di svilupparla

(30). Questo studio prevedeva infatti il reclutamento di bambini a rischio di sviluppare asma sulla base della propria familiarità atopica e soprattutto affetti da dermatite atopica in fase attiva. La dermatite atopica precede nel 50% dei casi l'esordio della malattia asmatica, per tale motivo questo studio si prefiggeva lo scopo di prevenire lo sviluppo di asma in almeno il 30% dei bambini trattati. Il trattamento durava 18 mesi confrontato con placebo ed il periodo osservazionale si protraeva per 2 anni dopo la sospensione del trattamento. I risultati di questo studio hanno dimostrato un grado di prevenzione dell'esordio di asma dell'ordine del 50% in un sottogruppo di bambini con dermatite atopica: quelli con già presente una sensibilizzazione verso le graminacee o i dermatofagoidi. Pertanto, da un lato questo studio conferma l'attività preventiva secondaria di una molecola antiistaminica e dall'altro l'importanza di selezionare adeguatamente la casistica a maggior rischio di sviluppare asma e di trattare coloro che risentiranno maggiormente della terapia preventiva. Naturalmente questi *outcome* possono essere realizzati solo attraverso un percorso clinico-diagnostico multidisciplinare.

ATTIVITÀ ANTIALLERGICA-ANTIINFIAMMATORIA DELLA CETIRIZINA

Questo argomento meriterebbe sicuramente uno spazio più ampio, il che esula però dalle finalità di questa rassegna. Riteniamo comunque di sintetizzare i principali rilievi relativi a questo interessante argomento.

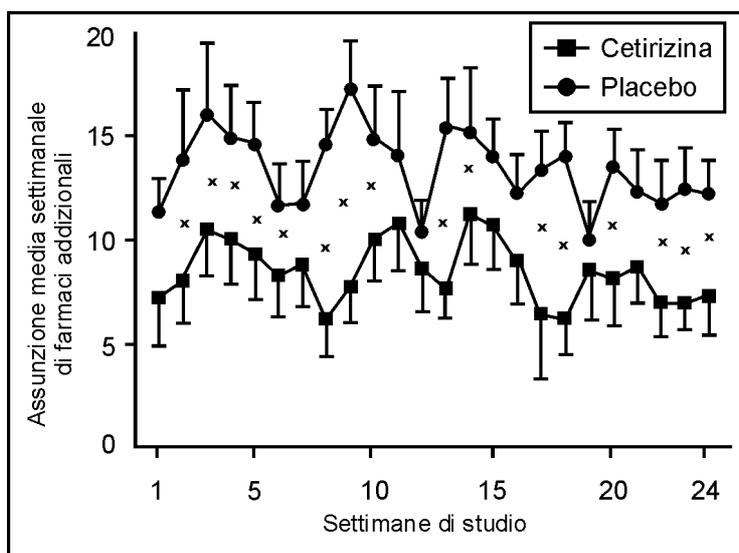


Figura 3

Assunzione settimanale media (± SEM) del farmaco nel periodo studiato. * Differenze significative ($p < 0,05$)

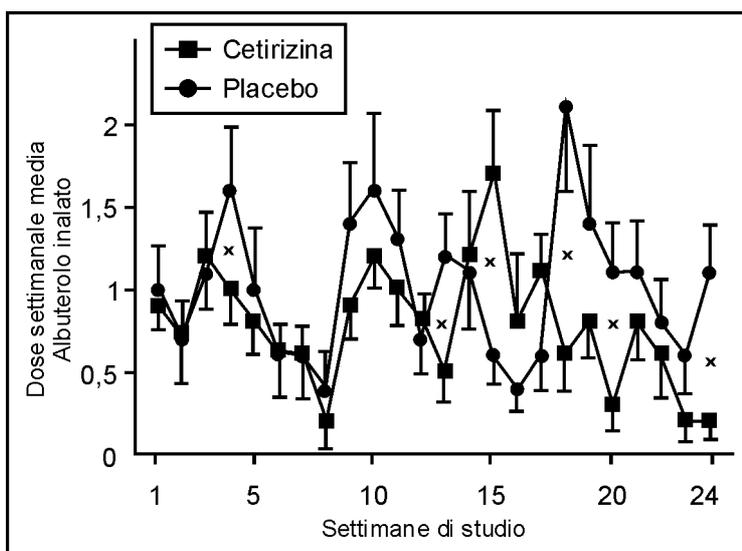
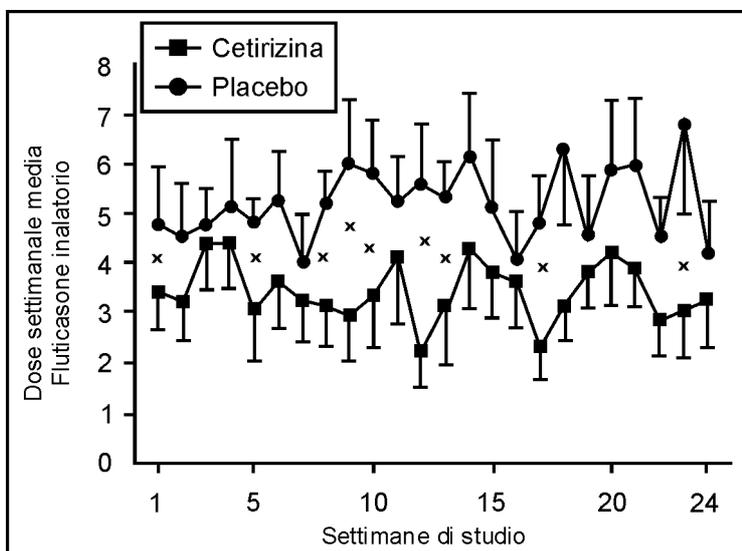
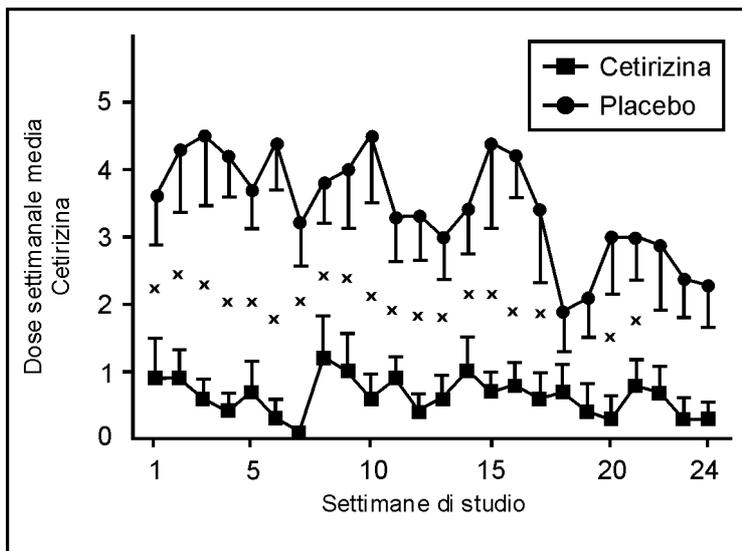


Figure 4, 5, 6
 Dosi settimanali medie (\pm SEM) di cetirizina, fluticasone inalatorio e albuterolo inalatorio nel corso dello studio.
 x Differenze significative ($p < 0,05$)

Come già riportato, è noto da tempo che alcuni antiistaminici sono in grado di svolgere una serie di attività aggiuntive al classico antagonismo recettoriale antiH1 (27). In realtà, anche il classico meccanismo d'azione è sottoposto ad una recente rivisitazione, per cui parrebbe in realtà che gli antiistaminici siano degli agonisti inversi, ma anche in questo caso non possiamo approfondire questo aspetto (31).

Questa serie di attività "extra-antiistaminiche" sono state inizialmente definite "antiallergiche". Peraltro la definizione di farmaco antiallergico non è univoca e secondo autorevoli autori si può intendere per antiallergico un farmaco in grado di modulare anche una sola componente della cascata infiammatoria allergica (per esempio un mediatore, una citochina, l'espressione di molecole d'adesione, il reclutamento cellulare).

Attualmente, si tende a considerare anche il concetto di attività antiinfiammatoria, in quanto l'insieme delle attività antiallergiche svolte da alcuni antiistaminici, tra i quali appunto la cetirizina, riveste, come vedremo in dettaglio, un tale rilievo da annoverarli appunto nella classe farmacologica degli antiflogistici. Per questo motivo appare opportuno considerare alcuni di questi farmaci dotati di attività "antiallergica-antiinfiammatoria".

L'interesse verso questo argomento è talmente intenso che oggi si conoscono in dettaglio i più fini meccanismi d'azione sottesi all'attività antiallergica-antiinfiammatoria degli antiistaminici.

Molto sinteticamente a oggi sono riconosciuti i seguenti meccanismi d'azione, consistenti nella riduzione:

- del rilascio di mediatori;
- dell'espressione di molecole d'adesione;
- della generazione di superossido;
- della chemiotassi;
- dell'espressione di citochine.

Inoltre, a livello molecolare sono conosciuti le seguenti attività modulatorie:

- interferenza con la mobilizzazione del Ca;
- modulazione dell'AMPc intracellulare;
- inibizione della protein kinasi C;
- inibizione della proteina G;
- inibizione del binding di NF-kB.

Quest'ultimo meccanismo riveste oggi un'importanza particolare.

Un recente editoriale ha esaminato l'attività antiinfiammatoria degli antiistaminici e ha proposto due meccanismi fondamentali:

- recettore-dipendenti;
- recettore-indipendenti.

I meccanismi recettore-dipendenti sono sicuramente i più importanti, in quanto si osservano a concentrazioni del farmaco pari a quelle terapeutiche, cioè *in vivo*. Essi consistono nella riduzione dell'espressione di molecole d'adesione e del rilascio di citochine, fenomeni mediati dall'attivazione del fattore di trascrizione NFkB.

Questo fattore svolge un ruolo cruciale, in quanto esso regola le seguenti attività:

- produzione di alcune citochine (IL1, IL4, IL6, GM-CSF, TNF α);
- produzione di chemochine (IL8, CXCL);
- regolazione di immunorecettori;
- sintesi di certi enzimi (iNOS, COX2);
- rilascio di proteine della fase acuta della flogosi;
- espressione di molecole d'adesione (ICAM-1).

I meccanismi recettore-indipendenti invece rivestono un interesse marginale, in quanto avvengono ad elevate concentrazioni del farmaco e quindi si osservano solo *in vitro*. Tra i possibili effetti descritti ricordiamo l'inibizione del rilascio di mediatori preformati e neoformati.

La cetirizina è in grado di svolgere numerose attività anti-allergico-antiinfiammatorie, che si sostanziano fondamentalmente in un ridotto infiltrato cellulare e un'inibizione dell'attivazione delle cellule flogistiche, in particolare degli eosinofili. A questo proposito un elegante studio ha dimostrato che la cetirizina è in grado di ridurre la sintesi di IL8 tramite una significativa inibizione del suo RNA messaggero attraverso la modulazione del fattore NFkB (32).

L'inibizione del fattore NFkB spiega inoltre la capacità della cetirizina di modulare *in vivo* l'espressione di ICAM-1. Numerosi sono infatti i lavori che hanno dimostrato questa peculiare attività antiinfiammatoria della cetirizina (33,34,35).

In questo contesto pertanto oggi conosciamo i più fini meccanismi d'azione molecolare della cetirizina e quindi disponiamo delle informazioni necessarie per una sua prescrizione razionale nel controllo della flogosi allergica. Controllo che sarà ottimale solo nell'ambito di un trattamento protratto come abbiamo precedentemente dimostrato.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Al termine di questa rassegna possiamo considerare che la reazione allergica debba essere oggi considerata eminentemente come un processo flogistico, che persiste nel tem-

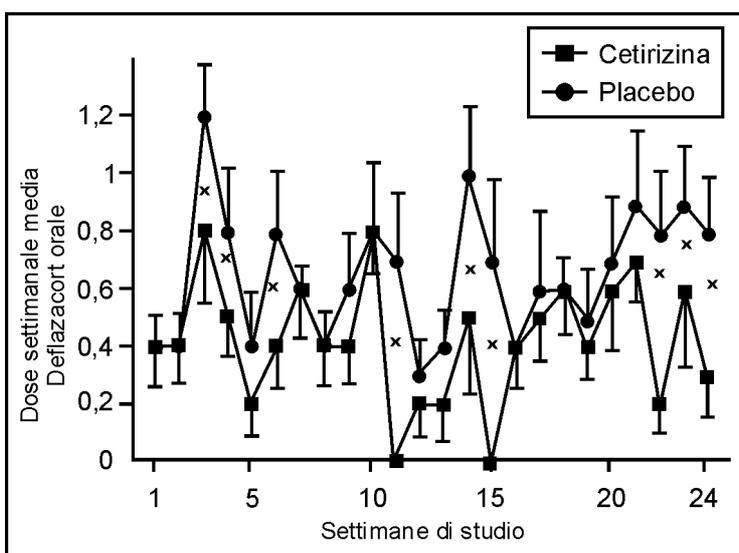
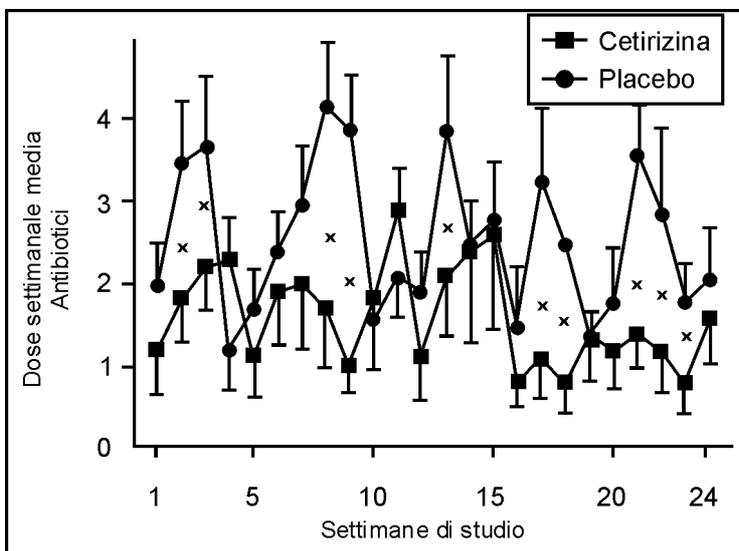
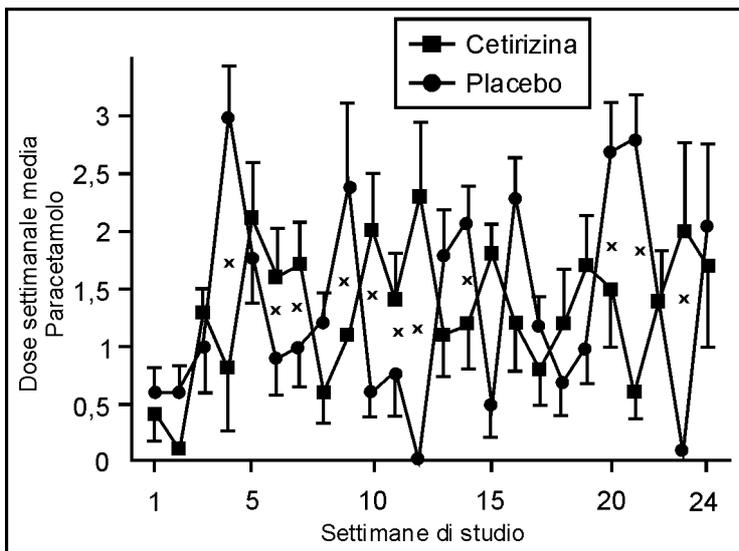


Figure 7, 8, 9

Dosi settimanali medie (\pm SEM) di paracetamolo, antibiotici e deflazacort orale nel corso dello studio.

x Differenze significative ($p < 0,05$)

	Placebo	Cetirizina
Cetirizina (addizionale)	20,01	3,5
Cetirizina (base)	-	43,7
Albuterolo inalato	0,5	0,38
Fluticasone inalato	17,38	11,55
Paracetamolo	13,8	11,2
Antibiotici	208,7	103,3
Deflazacort orale	18,06	18,2
Totale	278,54	191,83

Tabella 4

Spesa farmaceutica media per paziente (6 mesi)

po. Infatti, la durata dei fenomeni infiammatori è in funzione del tempo di esposizione all'allergene causale. Appare quindi ovvio che il trattamento delle patologie allergiche debba essere rivolto alla risoluzione della sintomatologia clinica. Al contempo appare imprescindibile il controllo della flogosi allergica da attuare, prescrivendo per periodi protratti molecole dotate di attività "antiallergico-antiinfiammatoria".

Abbiamo anche visto che esiste una stretta correlazione tra quadri immunopatologici a carico delle vie aeree superiori ed inferiori; pertanto un adeguato trattamento delle patologie delle vie aeree superiori può consentire una prevenzione delle patologie infettive e quindi anche un miglioramento della patologia asmatica.

Un'ulteriore ricaduta del trattamento antiallergico-continuativo appare essere quella di ordine farmacoeconomico, in quanto esso consente un risparmio di farmaci, una minore perdita di giornate lavorative o scolastiche e in prospettiva un miglioramento della qualità della vita del paziente e dei suoi familiari, specie in età pediatrica.

Possiamo quindi concludere, affermando che la gestione del soggetto allergico deve sempre basarsi su un approccio multidisciplinare integrato, che sia teso all'individuazione di tutte quelle patologie che concorrono al trattamento ottimale se adeguatamente riconosciute e quindi curate.

BIBLIOGRAFIA

1. Von Andrian UH, Mackay CR *T-cell function and migration*. New England J Med 200;343:1020-34
2. Kay AB *Allergy and allergic diseases* New England J Med 2001;344:30-7
3. European Allergy White Paper. *Allergic diseases as a public health problem in Europe*. The UCB Institute of Allergy 1997
4. Van Cauwenberge PB, Ciprandi G, Vermeiren JSJ *Epidemiology of allergic rhinitis*. The UCB Institute of Allergy 2001
5. Crimi P, Minale P, Tazzer C, Zanardi S, Ciprandi G *Asthma and rhinitis in schoolchildren: the impact of allergy sensitization to aeroallergens*. J Invest Allergology Clin Immunol 2001;11:103-6
6. Crimi P, Boidi M, Minale P, Tazzer C, Zanardi S, Ciprandi G *Difference in prevalence of allergic sensitization in urban and rural school children*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:252-6
7. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Cerqueti P, Canonica GW *Prevalence of allergic conjunctivitis in Italian young men*. Allergy 1996;51:517-8
8. Ciprandi G, Truffelli T, Bertolini C, Crimi P, Canonica GW *Changed allergy pattern in outpatients*. Allergy 1997;52:351-2
9. von Mutius E *Air pollution and asthma*. In: Bousquet J, Yssel H editors. Lung biology in health and disease: immunotherapy in asthma. New York: Marcel dekker; 1999 p497-534
10. Hazucha MJ *Relationship between ozone exposure and pulmonary function changes*. J Appl Physiol 1987;62:1671-80
11. Salvi S, Frew AJ, Holgate ST *Is diesel a cause for increasing allergies?* Clin Exp Allergy 1999;29:4-8
12. Wahn U, Lau S, Bergman R et al. *Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:763-9
13. Cook DG, Strachan DP *Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research*. Thorax 1999;54:357-66
14. Wahn U *What drives the allergy march?* Allergy 2000;55:591-9

15. Braun-Fahrlander CH, Gassner M, Grize I et al. *Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmers' children and their peers living in the same rural community.* Clin Exp Allergy 1999;29:28-34
16. Strachan DP, Harkins LS, Golding J ALSPAC Study Team. *Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women.* Clin Exp Allergy 1997;27:151-55
17. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L et al. *Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus.* BMJ 1997;314:999-1003
18. Alm JS, Swartz J, Lilja G et al. *Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle.* Lancet 1999;353:1485-8
19. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G et al. *Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children.* BMJ 1995;310:1225-1228
20. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW *The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma.* United airways disease Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1:7-13
21. Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. *Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance?* Pediatric Allergy & Immunology 1997; 8: 53-8.
22. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, Pronzato C, Ricca V, Bagnasco M, Canonica GW *Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitis patients with allergy due to mites.* J Allergy Clin Immunol 1995;96:971-979
23. Johnston SL *Viruses and asthma.* Allergy 1998;53:922-32.
24. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F et al. *Management of rhinosinusitis in children.* Consensus Meeting. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;124:31-4
25. Tosca A, Riccio AM, Marseglia GL et al. *Nasal endoscopy in asthmatic children: assessment of rhinosinusitis and adenoiditis incidence, correlations with cytology and microbiology.* Clin Exp Allergy 2001;31:609-15
26. Riccio AM, Tosca MA, Cosentino C et al. *Cytokine pattern in allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children* Clin Exp Allergy 2002;32:422-6
27. Church MK *H1-antihistamines and inflammation* Clin Exp Allergy 2001;31:1341-3
28. Ciprandi G, Ricca V, Tosca MA et al. *Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy.* Allergy 1999;54:358-65.
29. Ciprandi G, Tosca MA, Passalacqua G, Canonica GW *Longterm cetirizine treatment reduces allergic symptoms and supplemental medication use in children with mite allergy* Ann Allergy Asthma 2001;87:325-9
30. ETAC study group *Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC.* Ped Allergy Immunol 1998;3:116-124
31. Leurs R, Church MK, Tagliatela M *H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects* Clin Exp Allergy 2002;32:489-498
32. Arnold R, Rihoux J, Konig W *Cetirizine counter-regulates IL8 release from human epithelial cells (A5499)* Clin Exp Allergy 1999;29:1681-91
33. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, Passalacqua G, Rihoux JP, Bagnasco M, Canonica GW *Cetirizine reduces ICAM-1 (or CD54) expression both in early and late phase events following allergen-specific conjunctival challenge.* J. Allergy Clin. Immunol. 95(2): 612-621, 1995
34. Ciprandi G, Tosca MA, Ricca V, Passalacqua G, Riccio AM, Bagnasco M, Canonica GW *Cetirizine treatment of rhinitis in children with pollen allergy: evidence of its antiallergic activity.* Clin Exp Allergy 1997;27:1175-83
35. Ciprandi G, Passalacqua G, Mincarini M, Ricca V, Canonica GW. *Cetirizine continuous versus on demand treatment in allergic rhinitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:507-511