

Rinite allergica e asma, due patologie strettamente correlate

Copiose evidenze segnalano che le vie aeree superiori e inferiori interagiscono con varie modalità, sì che la rinopatia allergica cronica può influenzare, peggiorandole, le manifestazioni cliniche dell'asma. Inoltre si osserva che la rinopatia negli asmatici tende a manifestarsi con una gravità maggiore rispetto a quella dei pazienti che non hanno asma. Comunque, dal momento che le malattie allergiche interessano più di un organo, sia in concomitanza che in successione, è importante affrontarle in termini globali, anche dal punto di vista terapeutico

Gennaro D'Amato

*Chairman Committee on "Climate change, air pollution and Respiratory Diseases", World Allergy Organization
Già Direttore Divisione di Malattie Respiratorie e Allergiche, Dipartimento Malattie Respiratorie AOSRN A. Cardarelli, Napoli*

*con la collaborazione di **Carolina Vitale** e **Maria D'Amato***

Divisione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Clinica Pneumologica, Università Federico II - Ospedale dei Colli-V. Monaldi, Napoli

L'osservazione relativa all'esistenza di interazioni patologiche tra vie aeree superiori e inferiori in presenza di patologia asmatica non è recente. Già Ippocrate (460-370 aC), descrivendo le crisi di asma, sosteneva l'esistenza di componenti umorali che, originando nel cervello, discendevano poi nel naso e nei bronchi, ostruendo le vie aeree inferiori. Questa teoria venne poi ripresa da Galeno (128-201 dC), il quale riteneva che la componente umorale di Ippocrate fosse costituita da "umori densi e vischiosi" che, discendendo dal cervello prima nel naso e poi nei bronchi, andavano ad ostruire le vie aeree inferiori, per cui gli asmatici "vengono soffocati dall'asma, che si manifesta come fame d'aria, dilatazione toracica e dispnea prevalentemente espiratoria". Studi successivi consentirono di osservare però che il cervello era anatomicamente separato dalle vie aeree superiori, sì che non era pos-

sibile il passaggio dei suddetti umori. Quello che è possibile invece, anche se non tutti sono d'accordo su ciò, è che il drenaggio retronasale di muco, ricco di cellule e di mediatori chimici dell'infiammazione, tra cui istamina, leucotrieni ecc, discendendo, per gravità, verso il laringe, contribuisca a stimolare l'insorgenza e ad amplificare la flogosi delle vie aeree inferiori.

Negli anni recenti si sono approfondite le nostre conoscenze relative all'esistenza di correlazioni tra vie aeree superiori ed inferiori relativamente ad affezioni come quelle allergiche che interessano, in concomitanza o in successione, i due tratti dell'apparato respiratorio. È stato osservato che una percentuale molto elevata di soggetti affetti da asma bronchiale presenta anche rinite. Viceversa anche molti soggetti affetti da rinite presentano un coinvolgimento manifesto o anche solo latente delle vie aeree inferiori.

Vari anni fa venne coniato il termine di "sindrome rino-bronchiale" per etichettare quadri patologici con caratteristiche prevalentemente infettive, rappresentate in genere da rinosinusiti croniche associate o seguite da tracheobronchiti ricorrenti.

► Approfondimenti nel tempo

Numerosi dibattiti si sono poi succeduti nel tentativo di focalizzare tale problematica, su come cioè l'infiammazione nasale, semplice o con sovrapposta infezione batterica, potesse indurre eventi patologici sulle vie aeree inferiori. Se cioè ci fosse dipendenza tra i due settori o non si trattasse piuttosto di una unica patologia con espressioni flogistiche a vari livelli. Ebbene le concezioni sulla "sindrome rino-bronchiale" sono state progressivamente modificate sulla base delle migliorate conoscenze, oltre che di fisiopatologia e di farmacologia clinica applicate a

tale contesto, anche di biochimica e di biologia molecolare, con studi effettuati su prelievi bioptici o sui reperti ottenuti con lavaggi endonasali e broncoalveolari.

Sono state così approfondite le conoscenze relative ai meccanismi di regolazione neurorecettoriale delle vie aeree e sono stati identificati numerosi mediatori chimici che agiscono su entrambi i settori delle vie aeree o prevalentemente su uno di essi. In altri termini le conoscenze precedenti sono state integrate e/o sostituite da ricerche sperimentali e cliniche sui rapporti tra patologie nasali ed ostruzione bronchiale, siano esse manifesti che latenti, tra depurazione mucociliare nasale e bronchiale e quindi tra coinvolgimento flogistico delle due parti, superiore ed inferiore, dell'apparato respiratorio. È stato ad esempio osservato che l'innervazione e la regolazione neurovegetativa del naso e delle vie aeree inferiori sono molto simili, ma le rilevanti differenze dei substrati anatomici fanno sì che il risultato degli stimoli sia molto diverso nei due settori.

Se negli animali il naso ha principalmente il ruolo di organo dell'olfatto, nell'uomo la sua funzione principale è di condizionamento dell'aria inalata. In particolare, esso riscalda, umidifica e depura l'aria. Per la sua posizione anatomica il naso costituisce, in condizioni di respirazione fisiologica, il primo filtro dell'aria inspirata ed il luogo di deposito prevalente delle particelle in esso contenute. La funzione di filtro del contenuto aereo inalato avviene nel naso grazie a vari meccanismi, come presenza di vibrisse, strato mucoso, variazioni di calibro delle cavità, clearance mucociliare, impatto inerziale, precipitazione elettrostatica nonché mediante il sistema immunitario, che è attivo a livello delle vie

aeree sia con la componente umorale che con quella cellulare.

Grazie a questi e ad altri meccanismi, in condizioni fisiologiche avviene la protezione delle vie aeree inferiori. In condizioni patologiche invece, le vie aeree superiori coinvolgono quelle inferiori, peggiorandone le condizioni.

► Osservazioni dalla real life

Diversi studi hanno dimostrato che la rinite e l'asma frequentemente si manifestano insieme e sintomi nasali sono stati segnalati tra il 30% e l'80% dei pazienti asmatici, mentre essi sono presenti in circa il 20% della popolazione generale. È difficile stabilire se la rinite costituisca la prima manifestazione di una allergopatia respiratoria in un paziente che successivamente sviluppa asma o se la patologia nasale rappresenta l'espressione di una sindrome che coinvolge sia le vie aeree superiori che quelle inferiori. Un paziente con ostruzione nasale derivante da una rinite allergica non curata adeguatamente è comunque obbligato a respirare per via orale e ciò potrebbe influenzare negativamente le basse vie aeree per il venir meno della funzione nasale di condizionamento e di filtrazione dell'aria inspirata. L'infiammazione nasale, come abbiamo già accennato in precedenza, potrebbe inoltre propagarsi nelle più basse vie aeree.

È stato poi osservato che pazienti con rinite allergica senza evidenza clinica di asma presentano frequentemente una iperresponsività bronchiale cosiddetta aspecifica, perché evidenziabile utilizzando test definiti appunto aspecifici, come quelli con la metacolina. In altri termini questi soggetti rinomatici sono a rischio di sviluppare asma. Una volta che entrambe le vie aeree, superiore ed in-

feriore, sono coinvolte, lo stato delle vie aeree superiori influenza quello delle vie inferiori e la rinite del paziente con asma tende a peggiorare maggiormente che non quella dei pazienti senza patologia respiratoria inferiore. Occorre anche dire che la iperresponsività delle vie aeree nei riguardi di stimoli vari (allergeni solo nei soggetti atopici; stimoli aspecifici come ad esempio gli irritanti chimici gassosi sia negli atopici che nei non allergici o intrinseci) è presente ed evidenziabile non solo a livello bronchiale ma anche a livello nasale.

Nei pazienti asmatici che presentano anche rinite la qualità della vita è notevolmente peggiorata dai sintomi nasali, costituiti da ostruzione nasale, starnutazione e rinorrea e da problemi connessi come la difficoltà nell'addormentamento, il peggioramento nella concentrazione e la conseguente limitata interazione sociale. La rinosinusite cronica nell'asma severa rappresenta un importante fattore di rischio, che determina esacerbazioni più frequenti, infiammazione delle vie aeree inferiori ed un deterioramento più rapido della funzione respiratoria.

Un paziente con asma incontrollata nonostante la somministrazione di terapia antinfiammatoria con dosi adeguate di steroidi e di antileucotrieni dovrebbe essere sottoposto a endoscopia nasale per valutare le condizioni dei seni. Se si valuta l'opportunità di un intervento chirurgico per la rimozione dei polipi, questo va eseguito una sola volta e deve essere poi seguito dalla somministrazione di steroidi endonasali per via inalatoria e di antileucotrieni e antistaminici antiH1 per via orale. L'associazione di questi farmaci garantisce un controllo razionale del processo flogistico che altrimenti riprenderebbe a svilupparsi. Talune osservazioni fanno ritenere

Tabella 1

Possibili meccanismi di interazione tra vie aeree superiori ed inferiori

- A causa dell'ostruzione nasale e della conseguente difficoltà nella respirazione nasale l'aria inalata non depurata, non riscaldata, non umidificata e non arricchita in NO penetra direttamente nelle vie aeree inferiori.
- La stimolazione delle terminazioni neurosensoriali delle vie aeree superiori, che nella rinite allergica sono caratterizzate da iper-reattività a vari stimoli, può indurre l'insorgenza di riflessi nervosi con effetto broncospastico.
- Prodotti infiammatori di provenienza dalle vie aeree superiori possono penetrare nelle vie aeree inferiori per via retronasale con il muco che cola per gravità.

che il trattamento della rinite induca miglioramenti non solo nasali ma anche dei sintomi asmatici.

► Rapporti e interazioni tra vie aeree superiori ed inferiori

Le malattie allergiche respiratorie interessano più di un singolo organo ed è importante considerarle in termini globali. Diversi studi hanno suggerito che la rinite precede frequentemente l'asma e che una disfunzione delle vie aeree superiori potrebbe essere un fattore predittivo per un successivo sviluppo di patologie delle vie aeree inferiori. La rinite e l'asma a substrato allergico sono collegate da diverse caratteristiche come quelle di ordine fisiopatologico, immunologico e terapeutico.

► Fisiopatologia

Il meccanismo fisiopatologico delle reazioni allergiche e le conseguenti espressioni cliniche acute e croniche favorite dal substrato infiammatorio nelle vie aeree nasali dei soggetti che soffrono di rinite allergica sono simili a quelle delle basse vie aeree negli asmatici.

Il naso è però caratterizzato da una abbondanza di strutture ghiandolari e terminazioni sensoriali nervose che sono meno evidenti nelle vie

aeree inferiori. Inoltre, mentre l'ostruzione delle vie aeree al livello nasale è il risultato di un afflusso di sangue nei sinusoidi cavernosi, un elemento importante della interazione tra infiammazione allergica e ostruzione bronchiale nelle vie aeree inferiori è determinato dalla presenza di muscolatura liscia.

La stimolazione nasale con stimoli ambientali come l'aria fredda o con stimoli chimici come la metacolina può indurre l'insorgenza di broncocostrizione. Molti pazienti con rinite allergica che non hanno mai avvertito sintomi asmatici presentano, alle indagini laboratoristiche, iper-reattività bronchiale alla stimolazione bronchiale con metacolina, specialmente durante le esacerbazioni della rinite allergica. È stato anche osser-

vato che l'infiammazione delle vie aeree superiori aumenta la reattività bronchiale verso stimoli non specifici attraverso vari meccanismi (tabelle 1 e 2), tra cui si può annoverare anche l'aspirazione retronasale di muco.

L'aumento nella reattività delle vie aeree inferiori è infatti ridotta anche quando si utilizzano strategie che inibiscono o almeno riducono il passaggio delle secrezioni di provenienza dalle vie aeree superiori in quelle inferiori.

► Immunopatologia

Mentre la rinite allergica è caratterizzata da integrità dell'epitelio respiratorio e da assenza di ispessimento della membrana basale, nell'asma possono essere rinvenute alterazioni epiteliali e subepiteliali con deposizione di collagene al di sotto della membrana basale.

A parte queste differenze immunopatologiche entrambi i disordini sono caratterizzati da una risposta allergica simile e da una simile infiammazione allergica dell'epitelio e della sottomucosa. In altri termini l'infiammazione delle mucose che si sviluppa dopo l'esposizione allergenica non è differente tra le vie aeree superiori ed inferiori. Il processo flogistico allergico coinvolge le cellule dell'epitelio respiratorio, le cellule che presentano l'antigene, e tra

Tabella 2

Ipotesi avanzate per spiegare l'insorgenza di sintomi allergici nelle vie aeree inferiori nei soggetti pollinosici

- Gli allergeni liberati dai pollini vengono catturati dalle cellule dendritiche presenti, nelle vie aeree, anche a livello sopralaringeo.
- Riflessi nasobronchiali. Prodotti infiammatori di provenienza dalle vie aeree superiori possono penetrare in quelle inferiori (drenaggio retronasale di muco).
- Componenti paucimicroniche veicolanti allergeni, di derivazione vegetale o meno (ad esempio il particolato dell'inquinamento atmosferico) possono penetrare nelle vie aeree inferiori con l'aria inalata.

queste *in primis* le cellule dendritiche, e le cellule effettrici della infiammazione allergica, in particolare mastociti, eosinofili e linfociti.

Le reazioni di ipersensibilità immediata sono basate sulla interazione immunologica specifica tra anticorpi IgE ed antigeni che, nel caso della rinite e dell'asma, sono in gran parte inalati (aeroallergeni) e sono costituiti da proteine che derivano dalla fauna e dalla flora ambientale. In un soggetto con predisposizione ad una risposta immune IgE-mediata il contatto della mucosa delle vie aeree con un aeroallergene conduce alla sensibilizzazione immunologica. In generale l'allergene viene estratto, grazie all'attività biochimica delle secrezioni, da strutture organiche più complesse, quali granuli pollinici o materiale fecale degli acari.

L'allergene è quindi captato dalle cellule dendritiche o da altre cellule presentanti l'antigene ed è internalizzato e processato. Queste cellule presentano quindi piccoli peptidi dell'allergene sulla loro superficie, in associazione con molecole proprie che appartengono alla classe II del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Le cellule T helper che trasportano i recettori T cellulari identificano specificamente il complesso peptide/complesso MHC e quindi si legano al complesso attraverso questo recettore. Questo evento porta all'attivazione della cellula T helper e quindi alla produzione di un ampio spettro di molecole con ruoli di immunoregolazione. Le tappe successive sono costituite dall'attivazione delle cellule B che sono in grado di produrre anticorpi IgE. Schematicamente questo può avvenire sia per una adeguata produzione di IL-4 e IL-13, che promuovono specificamente lo "switching" dell'isotipo IgE o perché c'è una inadeguata produzione

di interferon gamma, che inibisce la produzione di IgE. Le molecole di IgE rilasciate in circolo da cellule B si legano a recettori ad alta affinità sulla superficie di mastociti e basofili ed a recettori a bassa affinità sulla superficie di varie altre cellule.

Le IgE legate ai mastociti incontrano l'allergene a questa porta di entrata delle vie aeree.

Nel caso di rinite allergica ciò avviene nella parte molto superficiale della mucosa nasale, con i mastociti ubicati tra le cellule epiteliali. L'attivazione dei mastociti induce il rilascio di sostanze preformate come l'istamina, così come di sostanze infiammatorie di neosintesi, quali i cisteinileucotrieni, le prostaglandine ed altre.

Queste sostanze sono responsabili patogeneticamente dei sintomi di rinite allergica che insorgono in seguito al contatto con l'allergene; è però l'infiammazione cronica a costituire l'anomalia centrale nel favorire l'insorgenza e/o l'incremento della iperreattività delle vie aeree, sia superiori che inferiori, che si osserva nella rinite allergica e nell'asma.

► Farmacologia e trattamento

Una differenza importante tra i trattamenti farmacologici della rinite allergica e dell'asma è da ricondurre alle differenze nel controllo adrenergico nelle vie aeree superiori ed inferiori, con gli agonisti alfa-adrenergici che agiscono come vasocostrittori nella rinite allergica e gli agonisti beta-2-adrenergici che agiscono come broncodilatatori nell'asma. È stato comunque osservato che il trattamento della rinite allergica usando i glucocorticoidi inalatori migliora in maniera indiretta i sintomi di asma e riduce la iperreattività bronchiale. Tale azione viene potenziata dal trattamento associato con un antileuco-

trienico come il montelukast.

In particolare è stato evidenziato che il montelukast è attivo anche nel ridurre l'ostruzione delle vie nasali su cui generalmente gli antistaminici antiH1 sono scarsamente attivi. Comunque l'associazione di anti-H1 e di montelukast induce un effetto sinergico con potenziamento della risposta terapeutica. È stato anche osservato che il montelukast, in associazione con gli antistaminici, presenta un effetto aggiuntivo di broncodilatazione.

► Conclusioni

La rinite allergica costituisce una patologia molto frequente, che è spesso non adeguatamente diagnosticata e trattata. C'è inoltre attualmente abbondante evidenza che le vie aeree superiori e inferiori interagiscono con varie modalità, sì che la rinopatia allergica cronica possa influenzare, peggiorandole, le manifestazioni cliniche dell'asma. D'altra parte la rinopatia presente nei soggetti asmatici tende a manifestarsi con una gravità maggiore rispetto a quella dei pazienti che non hanno asma. Comunque, dal momento che le malattie allergiche interessano più di un organo, sia in concomitanza che in successione, è importante considerarle in termini globali. È stato infatti osservato che il trattamento adeguato della flogosi nasale con antinfiammatori topici come i corticosteroidi inalatori, in associazione con un antileucotrienico come il montelukast e con un antistaminico antiH1 è in grado di controllare la sintomatologia rinitica e di fornire una protezione anche sulla concomitante sintomatologia asmatica.

Bibliografia disponibile a richiesta