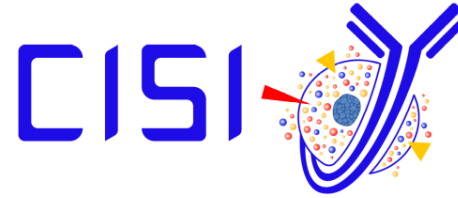




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



CENTRO INTERDIPARTIMENTALE DI RICERCA IN
SCIENZE IMMUNOLOGICHE DI BASE E CLINICHE



La diagnostica allergologica nell'asma e la terapia iposensibilizzante

Introduzione

- Le malattie allergiche colpiscono circa il 25% della popolazione generale e rappresentano un problema crescente in termini di compromissione dell'attività lavorativa, della qualità della vita e di costi (*VII Programma Quadro della Comunità Europea*)
- Le malattie allergiche sono malattie potenzialmente evolutive (*Allergy march*) con interessamento multi-organo

Prevalenza in Italia delle Malattie Allergiche in Bambini e Giovani Adulti

➤ Rinite Allergica	10 - 15 %
➤ Asma Bronchiale	5 - 10 %
➤ Dermatite Atopica	10 - 20 %
➤ Allergia a Farmaci	5 - 10 %
➤ Orticaria/Angioedema	5 - 10 %
➤ Allergia Alimentare	2 - 10 %
➤ Anafilassi	1 - 3 %

In Italia 1 persona su 4 è affetta da almeno una patologia allergica

Le Malattie Allergiche

- **Anafilassi**
- **Asma Bronchiale**
- **Rinocongiuntivite Allergica**
- **Orticaria**
- **Angioedema**
- **Dermatite Atopica**
- **Reazioni Avverse a Farmaci**
- **Allergie Alimentari**

Asma bronchiale: definizione

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da:

- Episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica
- Ostruzione bronchiale (di solito reversibile spontaneamente o dopo trattamento farmacologico)
- Iperreattività bronchiale
- Infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento strutturale delle vie aeree

Fattori di rischio di asma

Fattori individuali

Maggiori

- Predisposizione genetica
- Atopia
- Iperreattività bronchiale

Minori

- Sesso
- Etnia
- Obesità

Fattori ambientali

Maggiori

- Allergeni
- Sensibilizzanti professionali
- Fumo di tabacco
- Inquinamento atmosferico
- Infezioni delle vie respiratorie

Minori

- Fattori socio-economici
- Dimensioni del nucleo familiare
- Abitudini alimentari e farmaci
- Stile di vita prevalente in ambienti interni
- Stress e fattori psico-sociali

Fattori individuali di rischio per l'insorgenza dell'asma

- **Fattori genetici**

- Molti polimorfismi genetici sono associati alla comparsa dell'asma, ma nessuno di questi, da solo o in combinazione, è capace di predire la comparsa della malattia

- **Atopia**

- Specialmente nei casi ad insorgenza precoce (prima dei 12 anni)
- Per alcuni tipi di asma professionale

- **Età/genere**

- L'asma è più frequente nei maschi in età pediatrica, e nelle femmine in età adulta

Fattori di rischio che portano all'insorgenza di asma: allergeni

Allergeni domestici

comuni:

- acari e animali a pelo (cane e gatto)

meno comuni:

- animali a pelo (coniglio, animali domestici più rari)
- scarafaggi
- miceti

Allergeni degli ambienti esterni

- piante erbacee (graminacee, urticacee, composite, ecc..) ed arboree (oleacee, betulacee, ecc..)
- altri animali (cavallo)
- miceti (alternaria)

Fattori di rischio che portano all'insorgenza di asma: altri fattori esterni

Inquinamento esterno

- inquinanti gassosi
- particolato

Inquinamento interno

- Allergeni
- Sostanze chimiche semplici, o altri irritanti ambientali (fumi di cucina, spray domestici, cloramine delle piscine, etc)

Inquinanti di uso professionale

Fumo attivo e passivo

- Il 20% degli asmatici fuma (di più tra le donne)
- Il fumo aumenta il rischio di asma nei soggetti con rinite

Fattori di rischio che portano all'insorgenza di asma: altri fattori

Obesità

- maggiore incidenza di asma tra gli obesi
- maggiore gravità dell'asma negli obesi
- maggior declino del VEMS negli asmatici obesi

Alimentazione e Farmaci

- associazione tra alcuni tipi di alimentazione comuni nella società occidentale e maggior frequenza di atopia e/o asma
- utilizzo di antibiotici e antipiretici in età infantile associato ad aumento del rischio di asma e atopia
- la terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di asma in donne in età perimenopausale
- presente associazione tra asma e deficit di vitamina D

Altri fattori di rischio per l'insorgenza e/o aggravamento dell'asma:

Infezioni virali

- nella primissima infanzia, le infezioni virali (da rinovirus e da virus respiratorio sinciziale) sono state associate con un aumentato rischio di sviluppo di asma e respiro sibilante
- in particolare nelle popolazioni a rischio (familiarità per atopia), le infezioni nella prima infanzia costituiscono uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di asma

Variazioni climatiche

- possono potenziare l'effetto di allergeni e/o inquinanti atmosferici, sia nell'induzione dell'asma che nello scatenamento di crisi asmatiche
- variazioni del tempo possono indurre crisi asmatiche

DIAGNOSI

Giudizio clinico che consiste nel ***riconoscimento*** di un processo morboso in base ai segni/sintomi con cui si manifesta.

DIAGNOSI ALLERGOLOGICA

La diagnosi allergologica si differenzia dalla diagnosi delle altre specialità mediche in quanto non si conclude con l'accertamento della forma clinica, ma prevede la ricerca del nesso di causalità tra:

- ▶ sintomi
- ▶ esposizione all'allergene
- ▶ riscontri oggettivi di sensibilizzazione (test in vivo e in vitro positivi)

Iter diagnostico

- ✓ Anamnesi ed insieme dei sintomi
- ✓ Esame obiettivo
- ✓ Prove di funzionalità respiratoria
 - ✓ **Spirometria**
 - ✓ **Test di reversibilità**
 - ✓ **Test di provocazione bronchiale aspecifico**
- ✓ Indagini per identificare i fattori di rischio
- ✓ Ulteriori indagini al fine di accertare la presenza di patologie associate o secondarie alla patologia allergica (ad es. deviazione del setto nasale, iperreattività bronchiale).

Diagnosi di asma: sintomi

- Asma **probabile** se:
 - Più di un sintomo presente (respiro sibilante, dispnea, tosse, senso di costrizione toracica)
 - I sintomi spesso peggiorano di notte o nelle prime ore del mattino
 - I sintomi cambiano in intensità e durata
 - I sintomi sono innescati da infezioni virali, attività fisica, esposizione ad allergeni, cambiamenti climatici, risata, irritanti come fumo, cattivi odori, etc.
- Asma **meno probabile** se:
 - Tosse isolata, senza altri sintomi
 - Espettorazione persistente
 - Dolore toracico
 - Dispnea indotta da esercizio fisico con rumori respiratori (stridore)

Diagnosi di asma: Esame obiettivo

- Spesso normale
- Il reperto più frequente è la presenza di sibili all'auscultazione toracica, soprattutto in espirazione forzata
- Il respiro sibilante si ritrova anche in altre condizioni, per esempio:
 - Infezioni respiratorie
 - BPCO
 - Disfunzioni delle alte vie respiratorie
 - Ostruzione bronchiale
 - Inalazione di corpi estranei
- Il sibilo può essere assente durante le fasi di riesacerbazione asmatica (silenzio toracico)

Diagnosi di asma: prove di funzionalità respiratoria

SPIROMETRIA

```
graph TD; A[SPIROMETRIA] --> B[OSTRUZIONE PRESENTE]; A --> C[OSTRUZIONE ASSENTE]; B --> D[TEST DI REVERSIBILITA']; C --> E[TEST DI PROVOCAZIONE BRONCHIALE ASPECIFICO];
```

**OSTRUZIONE
PRESENTE**

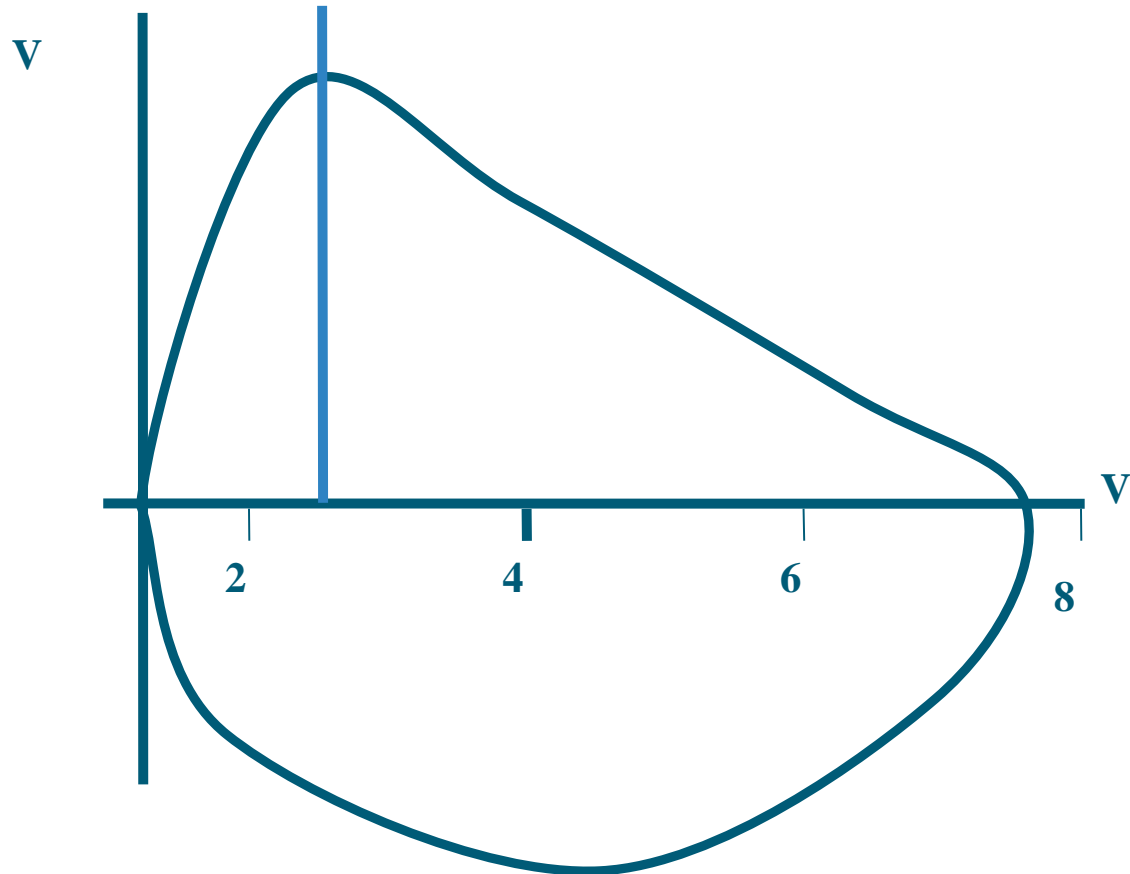
**OSTRUZIONE
ASSENTE**

TEST DI REVERSIBILITA'

**TEST DI PROVOCAZIONE
BRONCHIALE ASPECIFICO**

Curva flusso-volume

Curva flusso-volume normale

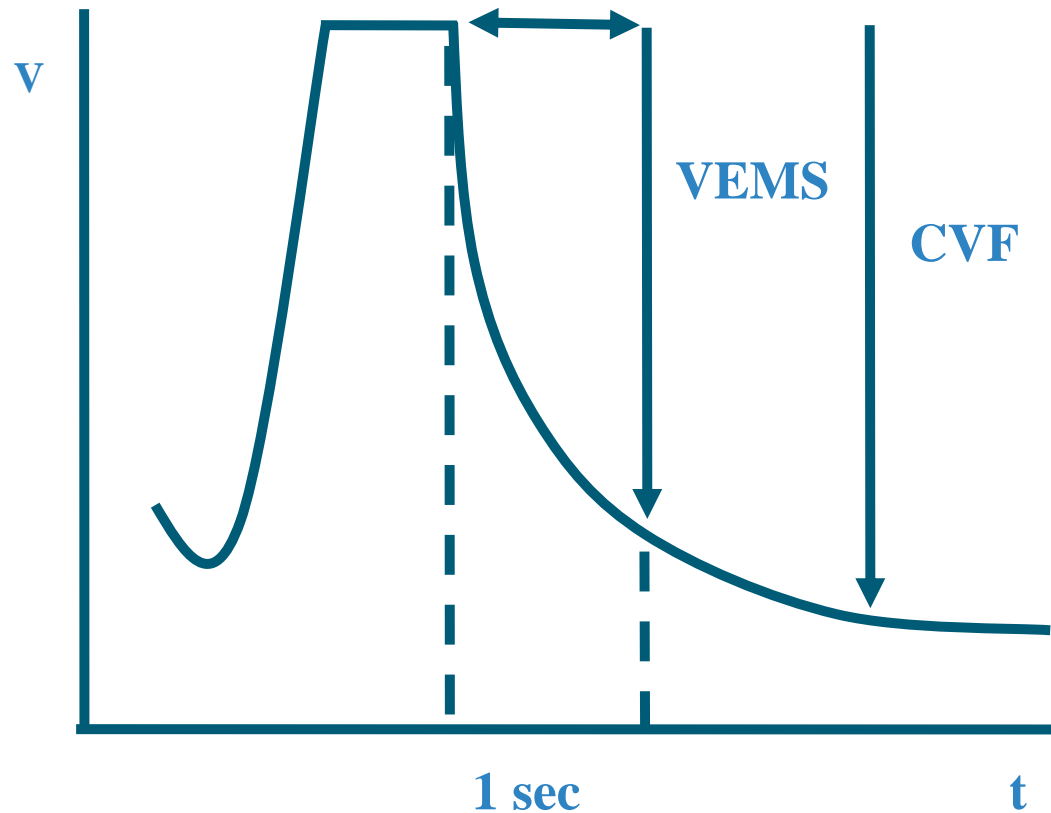


E' possibile rappresentare la manovra di espirazione forzata con una curva flusso-volume: ad ogni momento si riportano il flusso istantaneo ed il volume corrispondente

Test di espirazione forzata

Volumi polmonari dinamici

Parametri e tracciato spirometrico

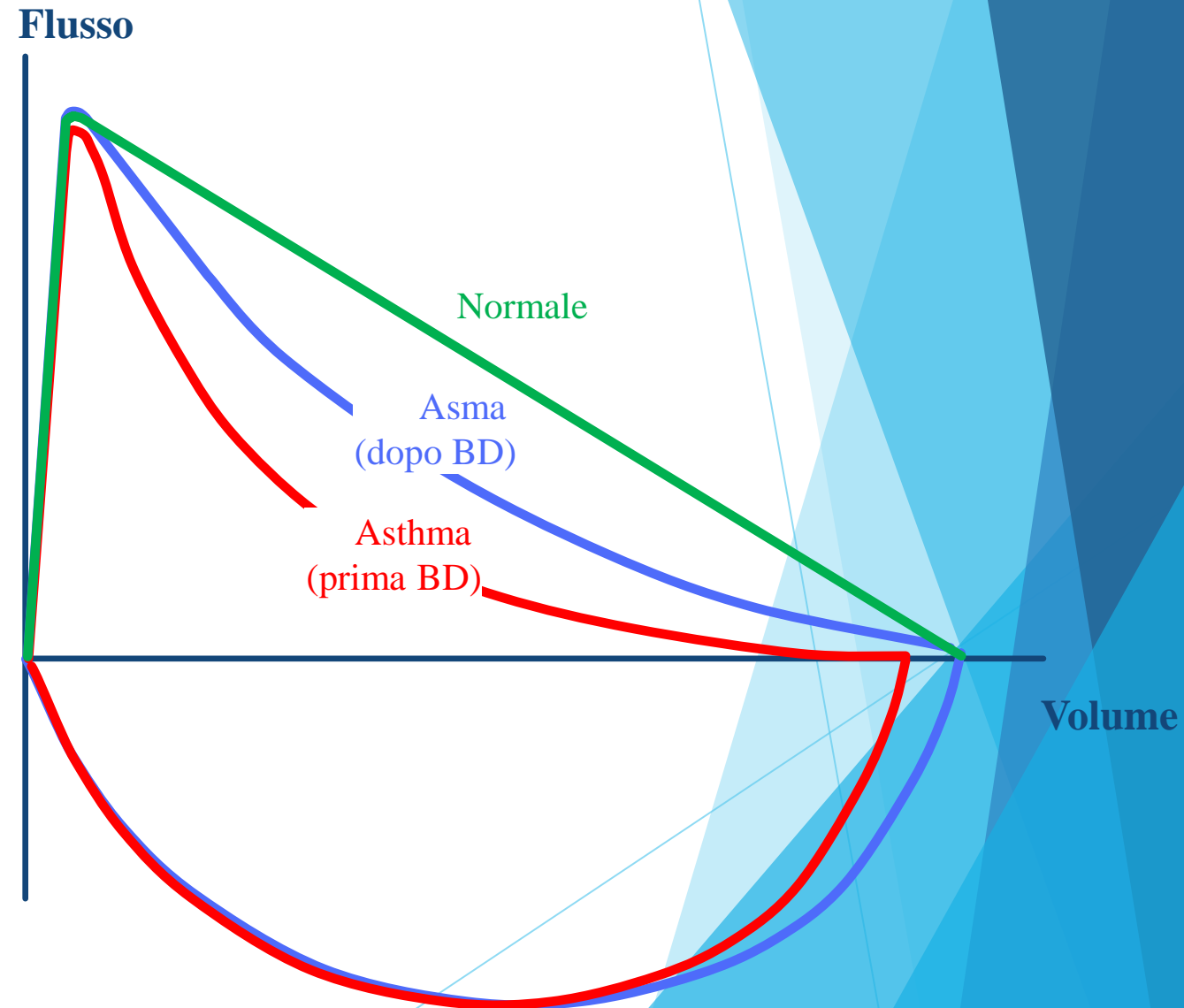
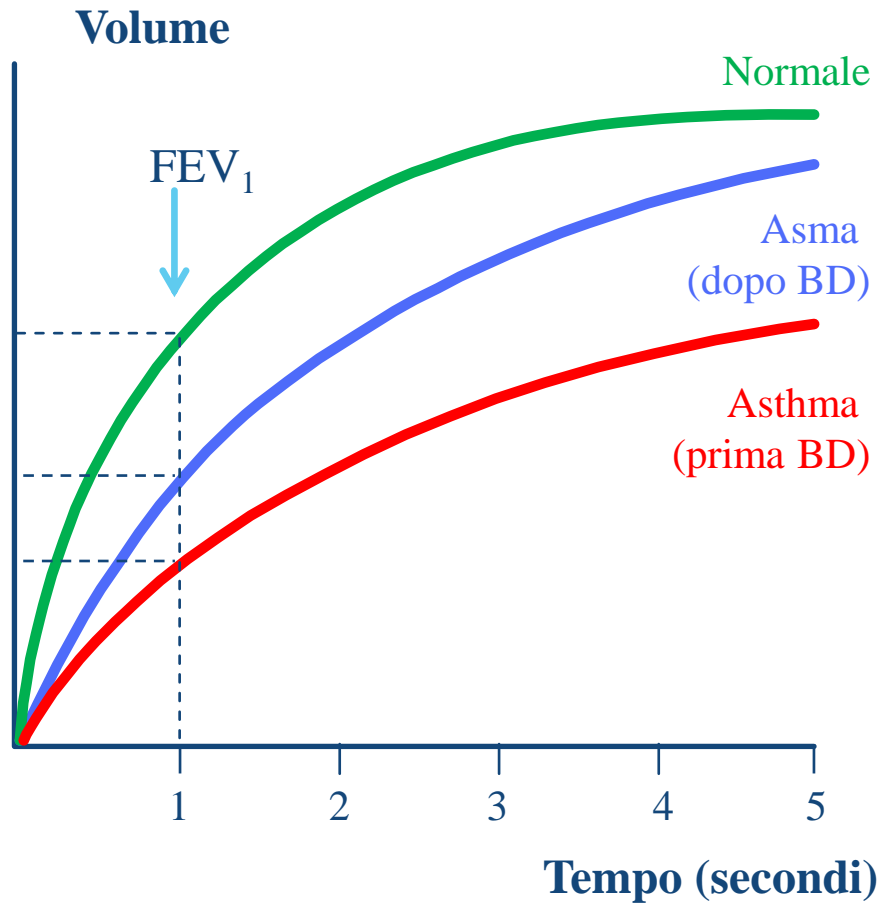


Dopo aver fatto compiere al paziente una inspirazione massimale, lo si fa espirare con la massima forza il massimo volume di aria possibile.

Misuriamo così:

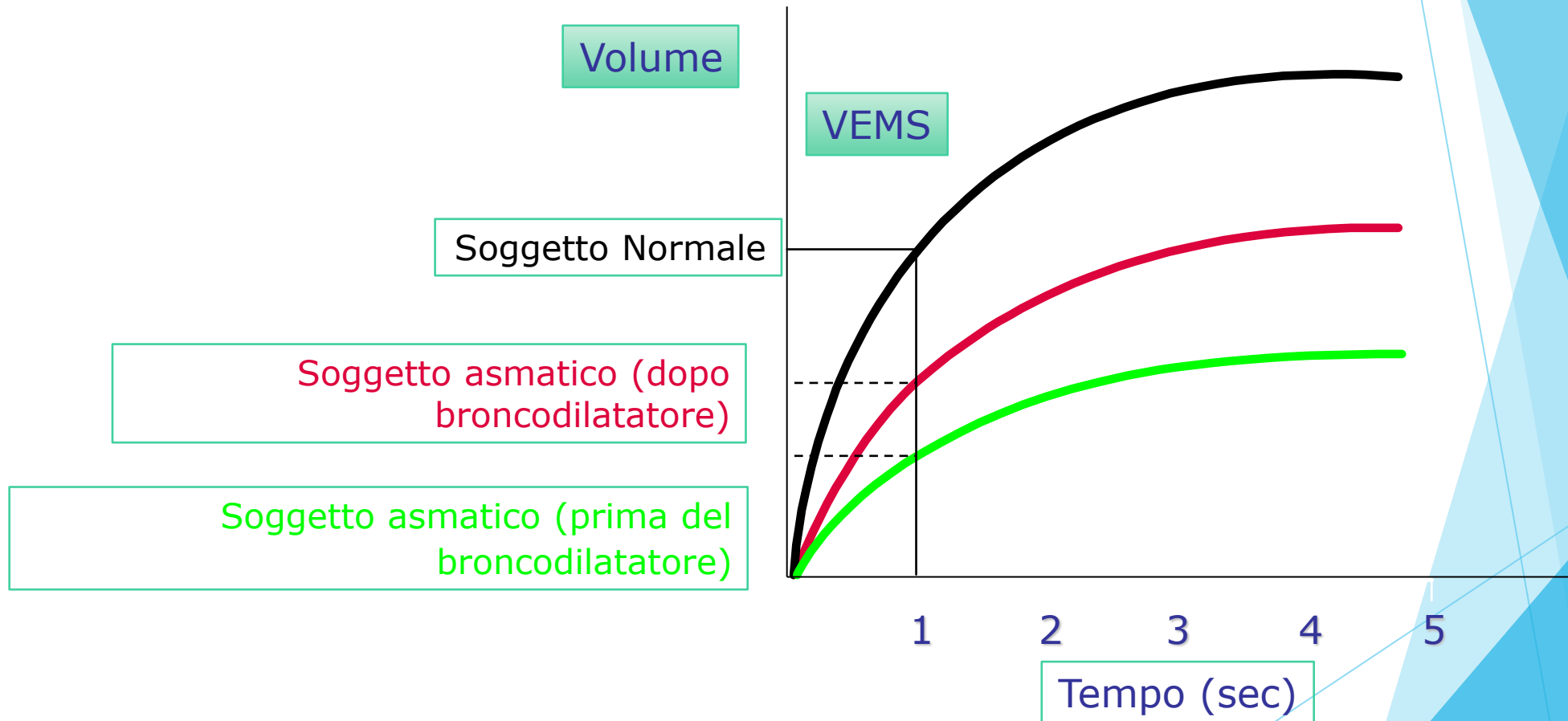
- ❖ Il volume espiratorio massimo nel primo secondo: **VEMS**
- ❖ La capacità vitale forzata: **CVF**
- ❖ Il rapporto **VEMS / CVF %**

Tipici tracciati spirometrici:



NB: Ciascun FEV₁ rappresenta il migliore (Best) tra tre test riproducibili

Curve Spirometriche (VEMS) Tipiche



Nota: Ciascuna curva di VEMS rappresenta il valore più alto tra tre misurazioni consecutive

ASMA

E' importante determinare:

- *la limitazione al flusso nelle vie aeree e la sua variabilità nel tempo*
- *se e in che misura la limitazione al flusso è reversibile*
- *la presenza di iperreattività bronchiale*

ASMA

Limitazione del flusso nelle vie aeree

La diagnosi è spirometrica

tuttavia le prove funzionali respiratorie possono essere normali
(fase intercritica)

Diagnosi di asma: prove di funzionalità respiratoria

SPIROMETRIA

```
graph TD; A[SPIROMETRIA] --> B[OSTRUZIONE PRESENTE]; A --> C[OSTRUZIONE ASSENTE]; B --> D[TEST DI REVERSIBILITA']; C --> E[TEST DI PROVOCAZIONE BRONCHIALE ASPECIFICO];
```

**OSTRUZIONE
PRESENTE**

**OSTRUZIONE
ASSENTE**

TEST DI REVERSIBILITA'

**TEST DI PROVOCAZIONE
BRONCHIALE ASPECIFICO**

ASMA: Diagnosi

Test di reversibilità

Metodica di esecuzione:

- *valutazione di VEMS e CVF 15 minuti dopo 400 microg di salbutamolo*

ASMA: Diagnosi

- **Criteri di significatività del test di reversibilità:**
- ATS (1991) VEMS 12% e CVF 12%
- NHLBI (1997) VEMS 12%
- BTS (1997) VEMS 15%
% del valore basale e aumento di 200 ml
- ERS (1993) VEMS 12% e CVF 12%
% del valore teorico e aumento di 200 ml

ASMA: Diagnosi

Misura dell'iperreattività bronchiale

- STIMOLI SPECIFICI
- STIMOLI ASPECIFICI

diretti: metacolina, istamina, propranololo

indiretti: esercizio fisico, adenosina 5'-monofosfato, tachichinine

ASMA: Diagnosi

Iperreattività bronchiale aspecifica

Il test alla metacolina (metodo dosimetrico o con aerosol in continuo)

In condizioni di stabilità clinica, si somministrano per via inalatoria dosi crescenti di soluzione di metacolina fino a determinare una riduzione del VEMS del 20% rispetto al valore basale (val. medio su 3 misurazioni)

ASMA: Diagnosi

Indagini diagnostiche complementari

- **Rx Torace**
- **TC Torace HRCT**
- **Test di diffusione del CO (DLCO)**
- **EAB**
- **ECG**
- **Prove allergometriche *in vivo* ed *in vitro* (Asma Bronchiale Allergico)**
- **pHmetria esofagea (Asma da RGE)**

Diagnosi di asma nell'adulto: altri test

- ▶ **Misura dell'ossido nitrico esalato come marker surrogato di infiammazione eosinofila**
- ▶ **Espettorato indotto per misurare e tipizzare l'infiammazione**

Come si diagnostica l'Asma?

Altre indagini

- **test di broncoprovocazione:**

indagano la reattività bronchiale in risposta a stimoli chimici (metacolina) o fisici (sforzo)

- **Test allergometrici cutanei:**

Indagano la sensibilizzazione del paziente nei confronti di aero-allergeni

- **Test in vitro**

Come si diagnostica l'Asma?

Altre indagini

- **I test di broncoprovocazione:**

indagano la reattività bronchiale in risposta a stimoli chimici (metacolina) o fisici (sforzo)

- **Test allergometrici cutanei:**

Indagano la sensibilizzazione del paziente nei confronti di aero-allergeni

- **Test in vitro**

Skin prick test

La sensibilità di questo test, se si usano estratti allergenici di alta qualità, viene stimata intorno al 95% e si ritiene che la residua percentuale, che rappresenta i falsi negativi, possa parzialmente dipendere da errori di effettuazione

ALLERGENI

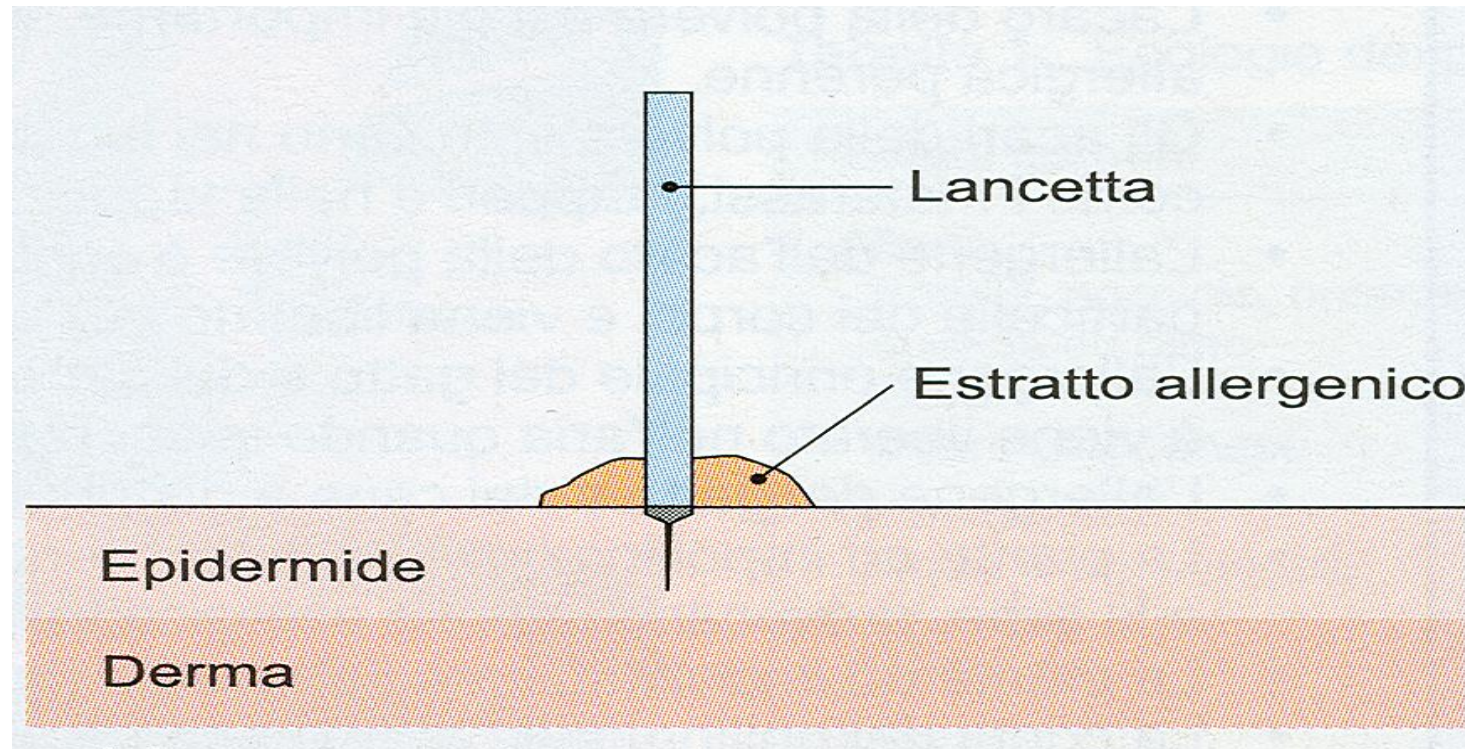
Gli allergeni sono sostanze eterologhe (di natura proteica) capaci di riprodurre, nell'organismo ad esse sensibilizzato, una reazione allergica responsabile di manifestazioni cliniche diverse

Gli allergeni (molecole proteiche) sono numerosi e derivano da varie fonti e si distinguono in stagionali e perenni in rapporto alla continuità di esposizione.

CLASSIFICAZIONE DEGLI ALLERGENI

Allergeni da inalazione	Pollini, Acari, Epiteli di animali, Spore fungine	Perenni, Stagionali
Da ingestione	Alimenti e Farmaci	Non stagionali
Da inoculazione	Farmaci e Veleni di insetti	Stagionali, Non stagionali

Esecuzione del prick test



Esecuzione del prick test

- Applicazione di una goccia dell'estratto allergenico sulla cute, in genere sulla

superficie volare dell'avambraccio e pungere, attraverso la goccia, gli strati

superficiali del derma con una lancetta sterile dotata di una punta di 1 mm; si

può avere anche un allergy pricker o un ago alla Morrow Brown.

- Esistono in commercio lancette sterili nella cui punta è già incorporato

- l'estratto allergenico

Lettura del prick test

DESCRIZIONE	GRADO
Pomfo da $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$	+
Pomfo da $\frac{1}{4}$ a 1	++
Pomfo da 1 a 2	+++
Pomfo superiore a 2	++++

Considerando = 1 il pomfo dell'istamina (almeno 3 mm di diametro)

Skin Prick test

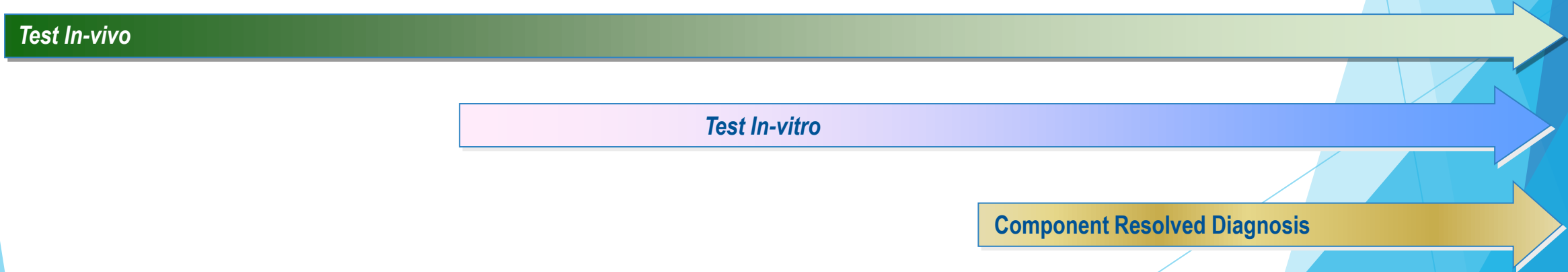
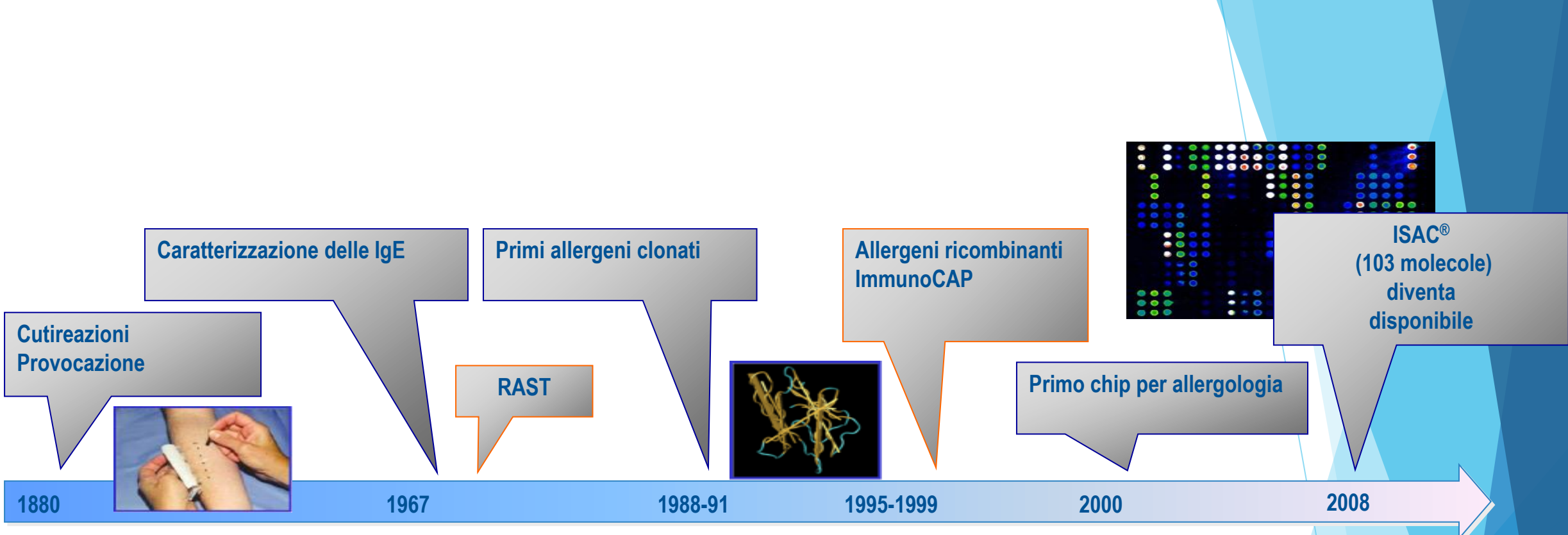


Prick by Prick

Come si diagnostica l'Asma?

Altre indagini

- **I test di broncoprovocazione:** indagano la reattività bronchiale in risposta a stimoli chimici (metacolina) o fisici (sforzo)
- **Test allergometrici cutanei:** Indagano la sensibilizzazione del paziente nei confronti di aero-allergeni
- **Test in vitro**

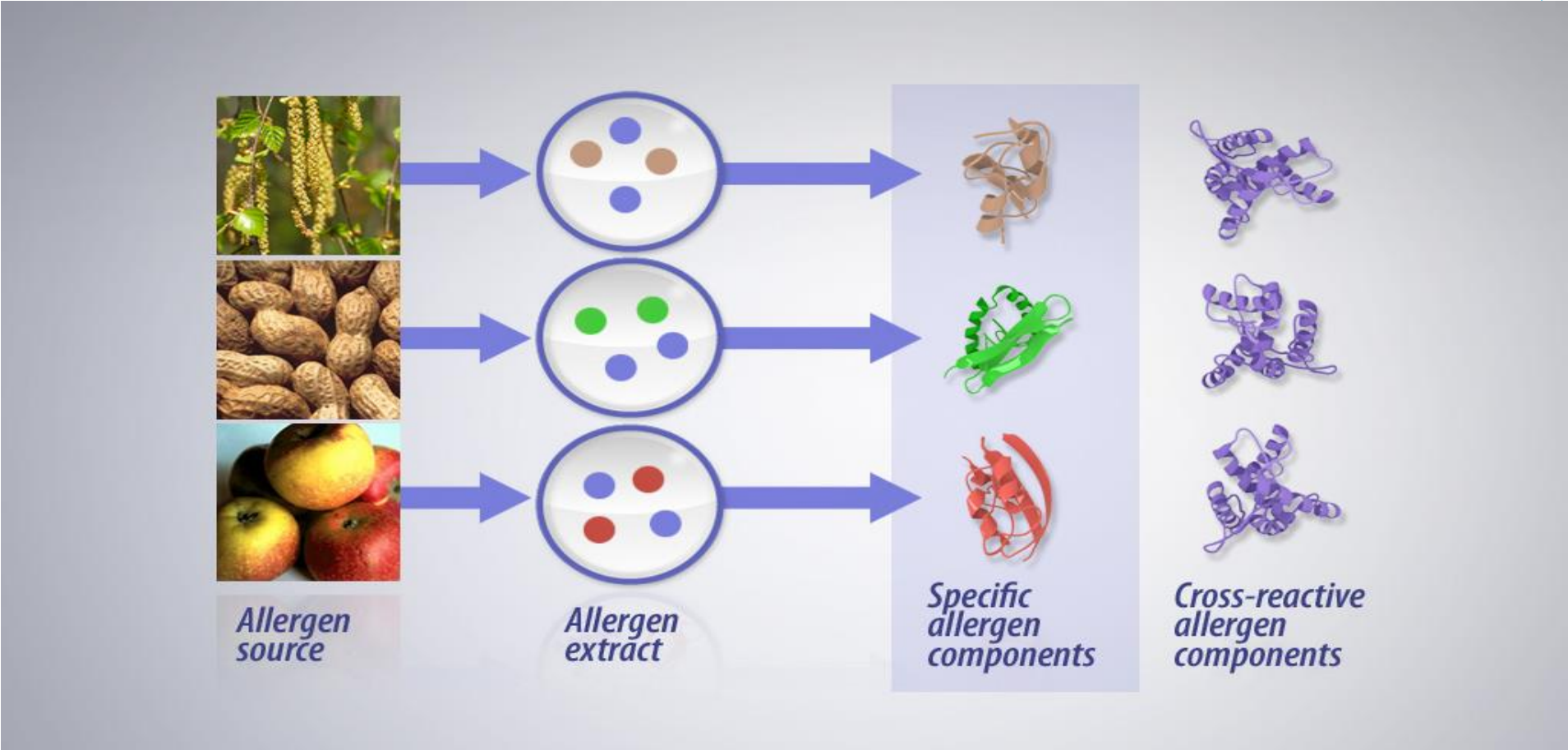


DIAGNOSTICA MOLECOLARE

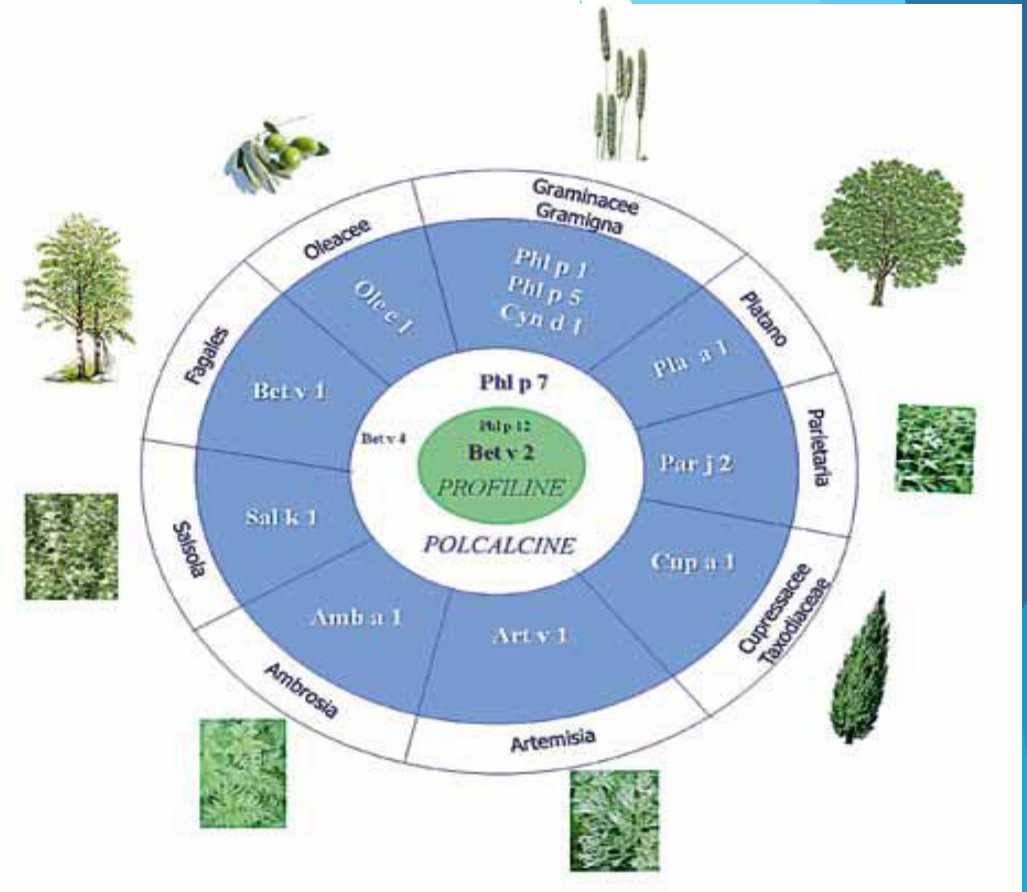
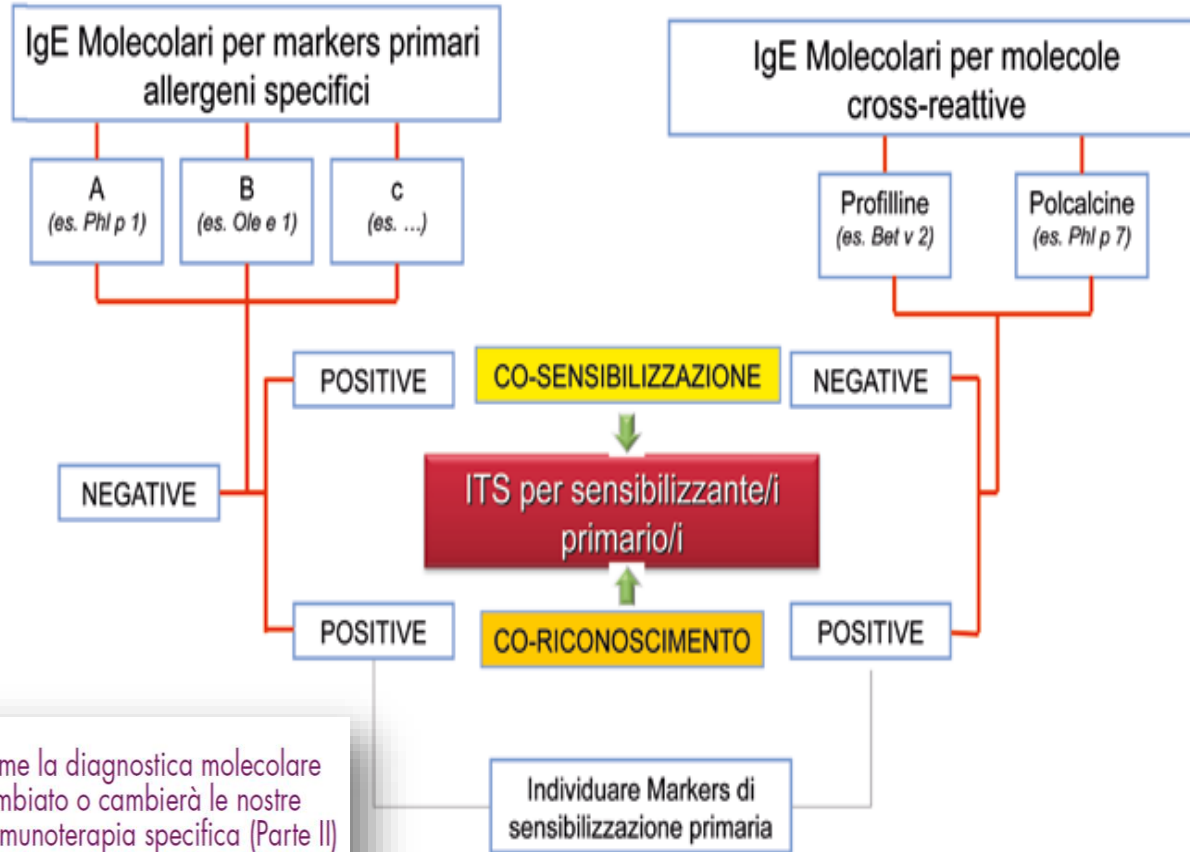
La diagnostica molecolare (con proteine allergeniche purificate/ricombinanti) consente di distinguere le sensibilizzazioni genuine da quelle dovute a cross-reattività.

**Utile nel polisensibile alla diagnostica standard, nella sensibilizzazione combinata tra alimenti ed inalanti e per la scelta della ITS appropriata.
Sempre di terzo livello.**

Dalla sorgente allergenica alla componente



La CRD, poiché consente di distinguere tra una vera ed una falsa polisensibilizzazione, permette di indirizzare meglio la scelta di una immunoterapia per gli allergeni markers primari.



Quanto e come la diagnostica molecolare (CRD) ha cambiato o cambierà le nostre scelte nell'immunoterapia specifica (Parte II)

a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Annamaria Bianchi, Sergio Arrigoni¹, Salvatore Barberi², Lucia Caminiti³, Giovanna De Castro⁴, Andrea Di Rienzo Businco⁵, Guglielmo Scala⁵, Salvatore Tripodi⁶ (coordinatore)

Algoritmo per la diagnosi di co-sensibilizzazione e/o riconoscimento nei pazienti polisensibili a pollini (SPT e/o IgEs per estratti positivi), dosando le IgEs per markers di sensibilizzazione primaria e di cross reattività

Indagini funzionali e Biologiche di Secondo Livello

- **Indagini ORL** (visita ORL, TC seni paranasali): presenza di segni di rinosinusite cronica
- **Indagini Gastroenterologiche** (EGDS, PH-metria esofagea): presenza di RGE
- **Esame dell'espettorato indotto** (cellule, mediatori solubili): presenza ed entità dell'infiammazione bronchiale
- **Misura dell'ossido nitrico (NO) nell'esalato**: presenza ed entità dell'infiammazione bronchiale

IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia allergica (AIT) è un'opzione terapeutica comprovata per il trattamento dell'asma e della rinite allergica, che viene effettuata con allergeni inalanti standardizzati per via sublinguale (SLIT) o sub-cutanea (SCIT) (1-7). Studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo (DB-PC-RCT), che hanno utilizzato dei database di prescrizione, hanno recentemente scoperto che l'efficacia dimostrata in questi studi si può estendere nella pratica clinica con pari efficacia (8). Nella maggior parte dei paesi, l'AIT essendo più costosa di altri trattamenti medici per la rinite allergica e anche per l'asma dovrebbe essere considerata nei pazienti all'interno di un approccio di medicina stratificata per rischio (9).

IMMUNOTERAPIA

Molte linee guida internazionali e nazionali sull'AIT (1-7, 10) sono state prodotte su medicina basata sull'evidenza, negli ultimi nel report di Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA,2018), si suggerisce l'opzione dell'Immunoterapia che deve essere valutata specie nelle forme lievi e moderate di asma (11).

IMMUNOTERAPIA

Nella maggior parte dei paesi, l'AIT essendo più costosa di altri trattamenti medici per la rinite allergica e anche per l'asma dovrebbe essere considerata nei pazienti all'interno di un approccio di medicina stratificata per rischio (9). Molte linee guida internazionali e nazionali sull'AIT (1-7, 10) sono state prodotte su medicina basata sull'evidenza, negli ultimi nel report di Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA,2018), si suggerisce l'opzione dell'Immunoterapia che deve essere valutata specie nelle forme lievi e moderate di asma (11)