



## CONOSCERE L'ASMA GRAVE

### Numeri, cause e sintomi di una patologia limitante

Aggressiva e con un impatto importante sulla qualità di vita dei pazienti: l'asma è una patologia complessa, associata a un'inflammatione delle vie aeree che rende difficoltosa la respirazione.

Se la maggior parte delle persone che vivono con l'asma riesce a gestire la propria condizione, in alcuni casi - **dal 3,5% al 10%** - la patologia diventa più problematica, con sintomi che rimangono non controllati nonostante l'aderenza alla massima terapia ottimizzata.<sup>1</sup> È in questi casi che si parla di **asma grave**, che nel nostro Paese si stima riguardi circa **300.000 persone**.

L'asma grave è causata da un'inflammatione cronica delle vie respiratorie, con sintomi persistenti, difficili da controllare con la terapia standard a base di corticosteroidi inalatori, e che possono compromettere le attività quotidiane, il sonno e la qualità di vita. Caratterizzata da senso di costrizione toracica, mancanza di respiro, limitazione della funzionalità polmonare, aumento delle riacutizzazioni e utilizzo cronico di cortisonici sistemici, **l'asma grave** può mettere a rischio la vita di chi ne soffre e comportare frequenti visite al pronto soccorso e ricoveri in emergenza.

Nonostante il suo impatto, l'asma grave spesso non è riconosciuta: i pazienti potrebbero non essere consapevoli della reale gravità della propria condizione.

Proprio per questa ragione, grazie ai progressi della ricerca scientifica e alle nuove terapie che consentono di migliorare la qualità di vita dei pazienti con asma grave, è importante aumentare la loro conoscenza sulla patologia, sui sintomi e sull'impatto che questa malattia determina.

### L'inflammatione di tipo 2

Nel **50-70%** dei casi, **l'asma grave** è associata a un'inflammatione di tipo 2,<sup>2</sup> dovuta alla reazione del sistema immunitario a fattori scatenanti, quali allergeni, virus o batteri:<sup>3,4</sup> agire su questa inflammatione può aiutare a controllare i sintomi dell'asma.<sup>5</sup>

Si tratta di un tipo di inflammatione caratterizzata dal rilascio, da parte delle cellule del sistema immunitario innato (ILC2) e adattativo (T helper 2), delle citochine IL4, IL-13 e IL-5,<sup>6,7,8,9,10,11</sup> proteine che fungono da segnali di comunicazione fra le cellule del sistema immunitario e fra queste e diversi organi e tessuti. Il rilascio di queste citochine causa una vera e propria **cascata infiammatoria** alla base dei principali sintomi dell'asma grave, e anche di **patologie correlate**, caratterizzate sempre da un'inflammatione di tipo 2, che si presentano spesso come **comorbidità** nei pazienti con asma grave (rinosinusite cronica con poliposi nasale, dermatite atopica, rinite allergica, BPCO, esofagite eosinofila).

L'inflammatione di tipo 2 è caratterizzata da un aumento di alcuni marker biologici: le **immunoglobuline E (IgE)**, gli **eosinofili** e la **frazione espiratoria dell'ossido nitrico (FeNO)**.<sup>12</sup>

**L'inflammatione di tipo 2 sottende ai diversi fenotipi di asma: l'asma allergico** – associato prevalentemente a livelli elevati di IgE –, **l'asma eosinofilo** – caratterizzato da una pronunciata attività degli eosinofili – oppure il **fenotipo misto, allergico ed eosinofilo** insieme.<sup>13,14,15,16</sup>

Si tratta di un'inflammatione spesso refrattaria alla terapia con corticosteroidi inalatori. Potrebbe rispondere ai corticosteroidi orali, ma i loro effetti collaterali gravi suggeriscono l'esplorazione di alternative terapeutiche.<sup>17</sup>

**Agire sulle interleuchine IL-4 e IL-13** coinvolte nel processo infiammatorio si è dimostrata una strategia terapeutica efficace per **tenere sotto controllo i tre fenotipi di asma grave**, nonché le

patologie di tipo 2 correlate (dermatite atopica, rinite e poliposi nasale), che spesso si manifestano come **comorbidità** nel paziente con asma grave, aggravandone il quadro clinico.

Si stima che l'**asma grave con infiammazione di tipo 2 non controllato** riguardi in Italia **circa 20.000 persone**.<sup>18</sup>

## **Fattori di rischio**

**Fattori ambientali come il polline, il fumo, i cambiamenti climatici e l'esercizio fisico** possono scatenare questa infiammazione, provocando o peggiorando i sintomi dell'asma. Ma anche un sistema immunitario iperattivo può causare **l'infiammazione delle vie respiratorie**, restringendole e rendendo più difficile la respirazione.

L'asma grave inoltre richiede una gestione a lungo termine, focalizzata sull'attenuazione dei sintomi e dei fenomeni di riacutizzazione. La ridotta funzionalità polmonare contribuisce al rischio di future riacutizzazioni e a uno scarso controllo dei sintomi dell'asma. Le persone con frequenti riacutizzazioni presentano un calo annuo di volume espiratorio – ovvero la quantità di aria che si riesce ad emettere durante il primo secondo di respirazione forzata – significativamente maggiore. Un miglioramento precoce e prolungato della funzione polmonare è necessario per ridurre la frequenza e la severità delle riacutizzazioni future.<sup>19</sup>

- <sup>1</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management. A GINA pocket guide for health professionals, V2.0 April 2019. <https://ginasthma.org/severeasthma/>
- <sup>2</sup> *Idem*
- <sup>3</sup> Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma management and prevention, 2018
- <sup>4</sup> von Bülow A et al. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):759-67
- <sup>5</sup> Paggiaro P e gruppo GINA Italia. Linee guida GINA italiane. Versione 2016 – 2017
- <sup>6</sup> Fajt ML, et al. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(1):3-14
- <sup>7</sup> Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50.
- <sup>8</sup> Brusselle GG, et al. *Nat Med*. 2013;19(8):977-979.
- <sup>9</sup> Santini G, et al. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(3):357-366.
- <sup>10</sup> Paul WE, et al. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(4):225-235.
- <sup>11</sup> Israel E, Reddel HK. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976.
- <sup>12</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management. A GINA pocket guide for health professionals, V2.0 April 2019. <https://ginasthma.org/severeasthma/>
- <sup>13</sup> Ray A, TB Oriss, SE Wenzel. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;308(2):L130-40.
- <sup>14</sup> Muraro A, RF Lemanske, PW Hellings, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1347-58.
- <sup>15</sup> Matsusaka M, K Fukunaga, H Kabata, et al. Subphenotypes of type 2 severe asthma in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(1):274-276.e2.
- <sup>16</sup> Corren J. Asthma Phenotypes and Endotypes: An Evolving Paradigm for Classification. *Discovery Medicine* 2013;15(83):243-9
- <sup>17</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management. A GINA pocket guide for health professionals, V2.0 April 2019. <https://ginasthma.org/severeasthma/>
- <sup>18</sup> *Idem*
- <sup>19</sup> Di Marco F et al. Close correlation between anxiety, depression, and asthma control. *Respir Med*. 2010;104(1):22-8.