Il mistero dell'asma

Data 21 settembre 2008
Categoria pneumologia

L'asma rimane una malattia ancora poco compresa nei suoi meccansimi fisiopatologici.

La rivista The Lancet dedica tutto il numero del 20 settembre 2008 all'asma. Di seguito cercheremo di riassumere brevemente i vari articoli.

Paracetamolo e asma
Sono stati reclutati oltre 205.000 bambini di 6-7 anni. L'analisi multivariata dei dati ottenuti tramite questionari somministrati ai genitori ha evidenziato che l'uso del paracetamolo nel primo anno di vita risultava associato con un aumentato rischio di sviluppare asma a 6-7 anni (OR 1,46; 1,36-1,56). Il rischio risultava dose-dipendente ed era aumentato di circa tre volte per dosi elevate del farmaco rispetto al non uso. Inoltre l'uso del paracetamolo nel primo anno di vita e negli anni successivi risultò associato ad un aumento del rischio di rinocongiuntivite ed eczema .

Rinite ed asma
Usando i dati provenienti da 14 paesi è stata valutata l'associazione fra rinite allergica e non allergica e sviluppo di asma in un periodo di quasi nove anni. In totale sono stati inclusi nell'analisi quasi 6500 partecipanti (età 20-44 anni), senza asma al baseline. Dopo aver controllato i risultati per vari fattori (paese d'origine, sesso, età, BMI, FEV 1, IgE totali, storia familiare di asma, fumo) i fattori di rischio associati al rischio di sviluppare la malattia furono: atopia (RR 1,63; 0,82-3,24), rinite non allergica (RR 2,7; 1,64-4,46), rinite allergica (RR 3,53; 2,11-5,91). Gli autori concludono che la rinite, allergica e non allergica, è un potente predittore del futuro rischio di asma, anche in assenza di atopia .
Un editoriale di accompagnamento suggerisce che l'immunoterapia nelle riniti allergiche potrebbe non solo migliorare i sintomi nasali, ma anche ridurre l' ipereattività bronchiale e quindi il pericolo di
svilupparel'asma.

Ipereattività bronchiale ed altri fattori che predicono lo sviluppo di asma
In questo studio sono statia arruolati 1246 neonati sani ai quali, prima che compissero i 6 anni vennero determinati: caratteristiche dei genitori, presenza di wheezing nei primi mesi ed anni di vita, funzionalità respiratoria, ipereattività bronchiale, sensibilizzazione all'alternaria. All'età di 22 anni venne registrata la presenza di asma e la funzionalità respiratoria. Il follow-up a 22 anni fu disponibile per 849 partecipanti. Fattori associati al rischio di asma cronica a 22 anni erano l'inzio dell'amsa a 6 anni, wheezing persistente precoce, sensibilizzazione all'alternaria, una ridotta funzionalità respiratoria e una ipereattività bronchiale a 6 anni. Gli autori concludono che lp'asma che inizia in giovani adulti in realtà trova le sue origini nella prima infanzia .

Nuovi target per i farmaci antiasmatici
La terapia dell'asma si basa sui beta 2 agonisti e sugli steroidi inalatori, tuttavia circa il 5-10% dei pazienti non risponde al trattamento. In effetti, ci sono differenti fenotipi di asma che possono riflettere diversi tipi di flogosi, il che spiega perchè gli antileucotrienici e l'omalizumab agiscono in alcuni pazienti e non in altri. Nuovi farmaci in via di sviluppo (antiossidanti, inibitori inalatori di p38 MAPK) vanno ad interagire con i vari mediatori chimici della flogosi e potrebbero essere sinergici agli steroidi inalatori nei casi di asma poco sensibile a questi farmaci. Altre molecole in via di sviluppo sono gli inibitori dell'interleukina 13, i modulatori dei linfociti T regolatori ed helper. In un prossimo futuro la miglior conoscenza dei vari meccanismi fisiopatologici dell'asma e l'individuazione dei vari sottotipi di malattia potranno portare a migliorare le nostre strategie terapeutiche .

Atopia ed asma
La soluzione della questione "asma" sta nella prevenzione più che nel trattamento. L'asma atopica deriva da interazioni gene-ambiente che si sviluppa in un periodo breve sia pre-natale che post-natale. Per il momento queste interazioni sono poco conosciute per cui la prevenzione primaria dell'asma rimane una chimera. Tuttavia l'identificazione precoce dei bambini con atopia, che sono ad alto rischio di sviluppare in futuro l'asma, potrebbe gettare le basi per strategie preventive efficaci .

Nuove vedute sui meccanismi patogenetici dell'asma
Si ritiene che l'asma sia la risultante di una flogosi eccessiva causata da linfociti T helper 2 aberranti.
Questa flogosi causa un rimodellamento delle vie respiratorie e una alterazione funzionale che provoca i sintomi. Tuttavia non sembra esistere molta correlazione tra il grado di infiammazione, il danno anatomico, le alterazioni funzionali e la gravità dei sintomi. La malattia mostra una elevata variabilità per cui si può parlare di vari endotipi di asma e la mancata comprensione dei meccanismi sottostanti è il limite principale ai progressi terapeutici. Però studi su animali e ricerche cliniche stanno aprendo nuove ipotesi patogenetiche, come per esempio il ruolo dei macrofagi, la presenza di una refrattorietà genetica agli steroidi, il ruolo dell'asse interleukina 17 e linficiti T regolatori o dell'EGF (epidermal growth factor), l'interleukina 18 e 33 etc. Queste nuove ricerche potrebbero portare ad apportunità terapeutiche inattese .

Fonte:

1. Beasley R et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. Lancet 2008 Sept 20; 372:1939-1048. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4255
2. Shaaban R et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet 2008 Sept 20; 372:1049-1057
3. Stern DA et al. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. Lancet 2008 Sept 20; 372:1058-1064
4. Adcock IM et al. New targets for drug development in asthma. Lancet 2008 Sept 20; 372:1073-1087.
5. Sly PD et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. Lancet 2008 Sept 20; 372:1100-1106
6. Anderson GP et al. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. Lancet 2008 Sept 20; 372:1107-1119.

Commento di Renato Rossi

Nella sua visione più semplice l'asma è vista come una malattia cronica sostenuta da una flogosi delle vie respiratorie e da una ipereattività bronchiale su base genetica. Su questo terreno vari fattori (allergeni, sostanze inalanti, virus, etc.) interagiscono provocando i classici sintomi clinici. Tuttavia gli articoli recensiti in questa pillola evidenziano che si tratta di un' interpretazione e di uno schema troppo riduttivi. Un editoriale non firmato, infatti, sottolinea che, a questo punto, gli articoli pubblicati comportano più domande ed incetezze che risposte. Si tratta di una malattia molto complessa, sia dal punto di vista patogenetico che clinico, continua l'editoriale. In effetti anche chi vive nella pratica di tutti i giorni sa da tempo che non esiste l'asma, ma esiste il singolo paziente asmatico. Se questo è vero per tutte le patologie, lo è in maniera particolare per l'asma, tanto che non si dovrebbe ormai più parlare di malattia ma di una vera e propria sindrome sotto la quale si etichettano soggetti con forme diverse: vi è l'asmatico allergico e quello non allergico, quello che va incontro a pochi e lievi episodi acuti e quello che soffre di riacutizzazioni continue, quello che risponde bene alla terapia e quello apparentememte insensibile anche alle strategie più aggressive, quello che in futuro andrà incontro ad una vera e propria broncopneumopatia cronica ostruttiva con enfisema e quello che non ci andrà. Si trova il paziente asmatico fin da bambino e quello che lo diventa durante la tarda adolescenza oppure da adulto. Insomma, un quadro molto variegato che probabilmente si spiega solo ammettendo che la patogenesi delle varie forme è molto diversa, implicando meccanismi e sostanze differenti. Si può ben dire, in accordo con l'editoriale del Lancet, che l'asma rimane ancora un mistero, nonostante su questa patologia siano stati versati fiumi di inchiosto e siano state effettuate migliaia di ricerche.
Un'ultima annotazione ci sembra doverosa a commento dello studio di Beasley e collaboratori. Questi autori concludono che l'uso del paracetamolo nei primo anno di vita e nella prima infanzia può portare ad un aumento del rischio di sviluppare asma in futuro. Tuttavia, come si è già fatto osservare, il problema di questo tipo di studi osservazionali è che non si può mai essere certi se l'associazione evidenziata sia veramente di tipo causa-effetto. Una relazione causale è tanto più probabile quanto più elevato è il valore dell'OR . Nello studio in questione però l'OR era relativamente basso, anche quando veniva considerato un uso di dosi più elevate. Rimane quindi la domanda: è l'uso precoce del paracetamolo ad essere un fattore di rischio per asma o l'associazione trovata è dovuta al fatto che assumono di più il farmaco i bambini che vanno incontro a frequenti episodi febbrili (di solito respiratori) e che notoriamente sono più predisposti ad ammalarsi di asma?

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3008