



La citologia nasale: un modello di medicina di precisione

Massimo Landi¹
Matteo Gelardi²
Giorgio Ciprandi³

¹ *Pediatra di Famiglia Torino, Collaboratore di Ricerca Allergologia e Pneumologia Pediatrica IBIM, CNR Palermo;*

² *Responsabile Centro Rinologico, Policlinico Universitario, Bari;*

³ *Ambulatorio di Allergologia, Casa di Cura Villa Montallegro, Genova*

Abstract

La medicina di precisione è una recente strategia finalizzata all'individuazione di meccanismi fisiopatologici precisi: è pertanto alla base della medicina personalizzata, in quanto cerca di definire il trattamento più appropriato per ciascun paziente. Le classificazioni proposte per le riniti allergiche e non allergiche hanno una impostazione, ove possibile patogenetica, che se da un lato può soddisfare per le forme allergiche lascia ampi vuoti nelle forme non allergiche.

La citologia nasale, metodica semplice e non invasiva è in grado di rilevare gli aspetti infiammatori e pertanto, al di là della patogenesi, può essere utile per inquadrare terapia e prognosi.

Parole chiave: medicina di precisione, citologia nasale, riniti allergiche non allergiche e sovrapposte

Gli argomenti della citologia nasale e della medicina di precisione (riferita all'AIT) hanno già trovato spazio in passato sulle pagine della nostra rivista ¹⁻³. L'occasione di scrivere dei due argomenti insieme ci viene fornita dalla recente pubblicazione di due linee guida sulle riniti allergiche e non allergiche ^{4,5}.

I due documenti, peraltro, sono rivolti alla popolazione adulta; per trovare una classificazione pediatrica dobbiamo tornare al 2013 ⁶.

Tutti i documenti tengono ovviamente distinte le forme allergiche da quelle non allergiche, sulla base della positività o meno ai test diagnostici, cioè della presenza o assenza di sensibilizzazione. Una certa incongruenza si ritrova nel posizionamento della rinite locale allergica, argomento peraltro ancora controverso, che viene posizionata talvolta nelle forme allergiche, talvolta in quelle non allergiche ⁵ e talvolta associata o identificata con la Rinite non allergica eosinofila (NARES) ^{4,7}.

Risulta pertanto evidente che gli aspetti più complicati dal punto di vista della classificazione e, conseguentemente della terapia, sono quelli delle forme non allergiche.

La *non allergic rhinitis* (NAR) infatti è caratterizzata da un aspetto epidemiologico molto importante: il notevole impatto clinico, cioè fino al 50% dei pazienti che riferiscono sintomi nasali cronici, compreso prurito, starnutazione, rinorrea acquosa e/o congestione nasale, possono avere questo disturbo. Nelle recenti classificazioni ^{4,5,7} fino al 50% di questi pazienti viene etichettato come idiopatico con una diagnosi basata su criteri di esclusione. Inoltre, come precedentemente scritto, si tende a confondere un aspetto infiammatorio (NARES) con un aspetto patogenetico (produzione locale di IgE: Rinite locale allergica LAR). La riflessione viene spontanea: non possiamo diagnosticare una NARES, che per definizione ha un infiltrato eosinofilo, senza aver "trovato" l'eosinofilo e la presenza di IgE locali evidenzia solo un marker, così come il prick test. È ovviamente possibile avere una rinite locale, sintomatica, con conseguente infiltrato eosinofilo; se consideriamo la facilità e la non invasività della citologia nasale, come abbiamo

Corrispondenza

Massimo Landi
E-mail: landi@alma.it



avuto modo di ribadire più volte, sulle pagine di questa rivista, ne risulta che è più probabile pensare ad una LAR partendo dal riscontro degli eosinofili che viceversa. Ma, al di là delle "pulsioni" classificative, quello che deve essere rimarcato, in particolare nell'ottica della Medicina di Precisione, è l'aspetto della ricerca e della documentazione dell'infiltrato infiammatorio: la citologia nasale rappresenta certamente un "tool" importante per evidenziarlo⁸. Alla ben più nota e datata NARES, si sono aggiunte in tempi più recenti la NARESMA (eosinofila mastocitaria), la NARNE (neutrofila) e la NARMA (mastocitaria) (Fig. 1). La patogenesi di queste forme rimane di non facile inquadramento nosografico, ma costituisce un dato

infiammatorio oggettivo su cui riflettere, che può modificare la nostra strategia terapeutica.

D'altro canto nella più "nobile" e studiata asma, la ricerca di biomarker infiammatori, FeNO su tutti, è un obiettivo importante della ricerca, e l'asma neutrofilica rappresenta una delle sfide più complicate nel management di un paziente asmatico.

Ricordiamo inoltre, nell'ambito del concetto di biomarker infiammatorio, che quando l'esposizione allergenica è di bassa intensità, ma persistente nel tempo, come è tipico delle riniti perenni (ad esempio da dermatofagoidi), si realizza quella condizione di infiltrato cellulare, definita "Flogosi allergica minima persistente"⁹ caratterizzata da una persistente infiltrazione di neu-

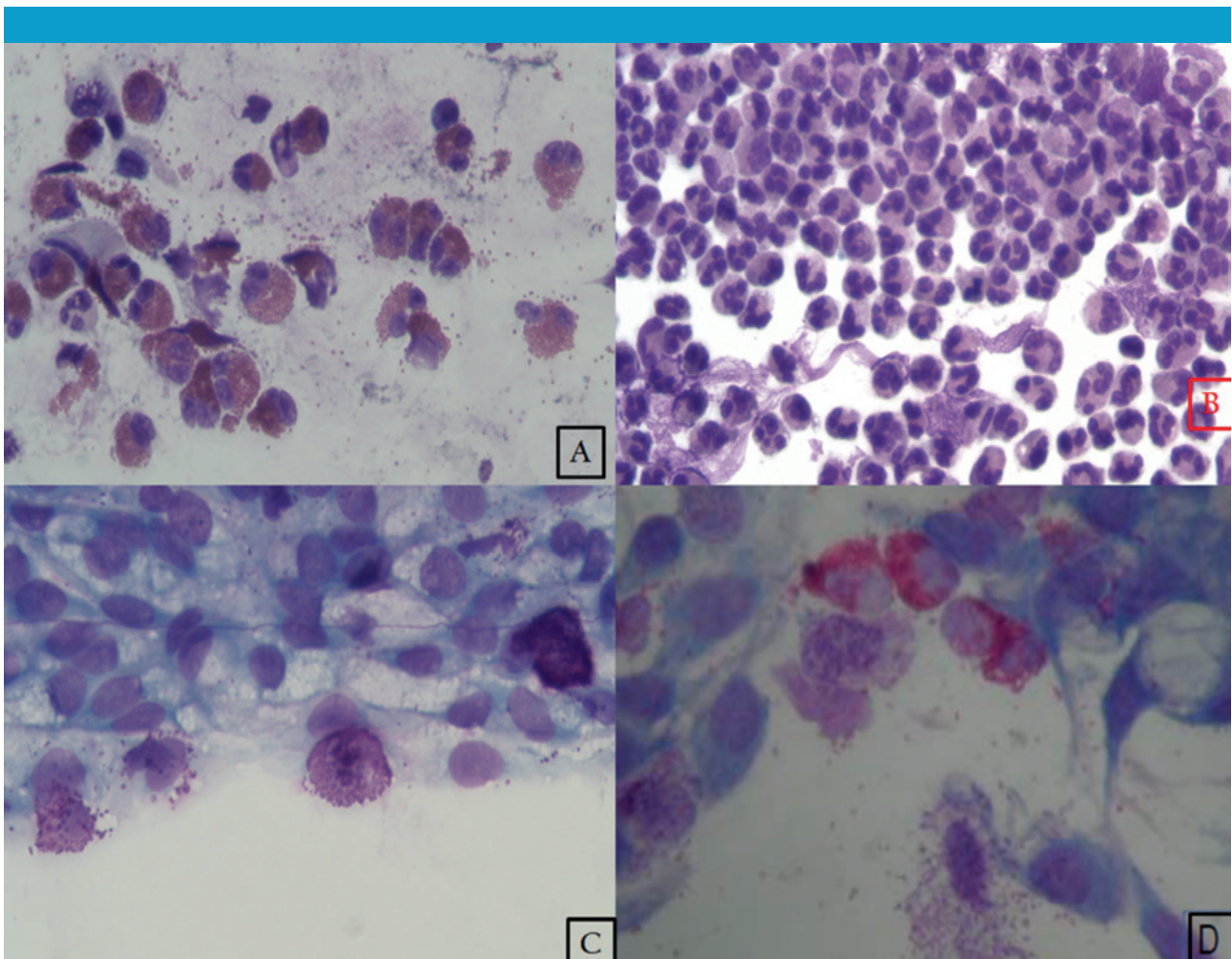


Figura 1. (A) NARES; (B) NARNE; (C) NARMA; (D) NARESMA (con degranolazione mastocitaria) (da Gelardi et al., 2018¹², mod.).

trofili e, solo in minima parte, da eosinofili. Raramente si riscontrano mastcellule e importanti segni di degranulazione eosinofilo-mastocitaria. Questa condizione cellulare si traduce clinicamente in un quadro cronico caratteristico, dove i sintomi dominanti sono l'ostruzione nasale e la rinorrea mucosa.

Dobbiamo inoltre considerare l'evoluzione di queste forme di rinite: il pediatra ha un orizzonte temporale definito in parte dall'età e in parte dalle normative di legge, ma è un dato di fatto che l'età in cui iniziano queste patologie è quella di nostra competenza. Recenti pubblicazioni evidenziano le origini fetali della BPCO: le patologie croniche del naso sono le rinosinusiti con e senza poliposi, argomento complesso e affascinante in cui lo studio citologico rappresenta un aspetto importante per l'iter diagnostico terapeutico ¹⁰.

Una delle critiche che viene posta alla citologia nasale è quella di un difetto di standardizzazione: recentemente sono stati pubblicati i "landmarks" della metodica ¹¹ in cui si definiscono in dettaglio: il campionamento, i tempi, la colorazione, la lettura e l'interpretazione. In conclusione, la Citologia Nasale rappresenta una metodica standardizzata, non invasiva e di basso costo, che è in grado di definire un fenotipo/endotipo infiammatorio del paziente con rinite, consentendo, non solo, una terapia più mirata, ma fornendo anche una valutazione prognostica, in quanto può essere ripetuta più volte nel tempo (Fig. 2).

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

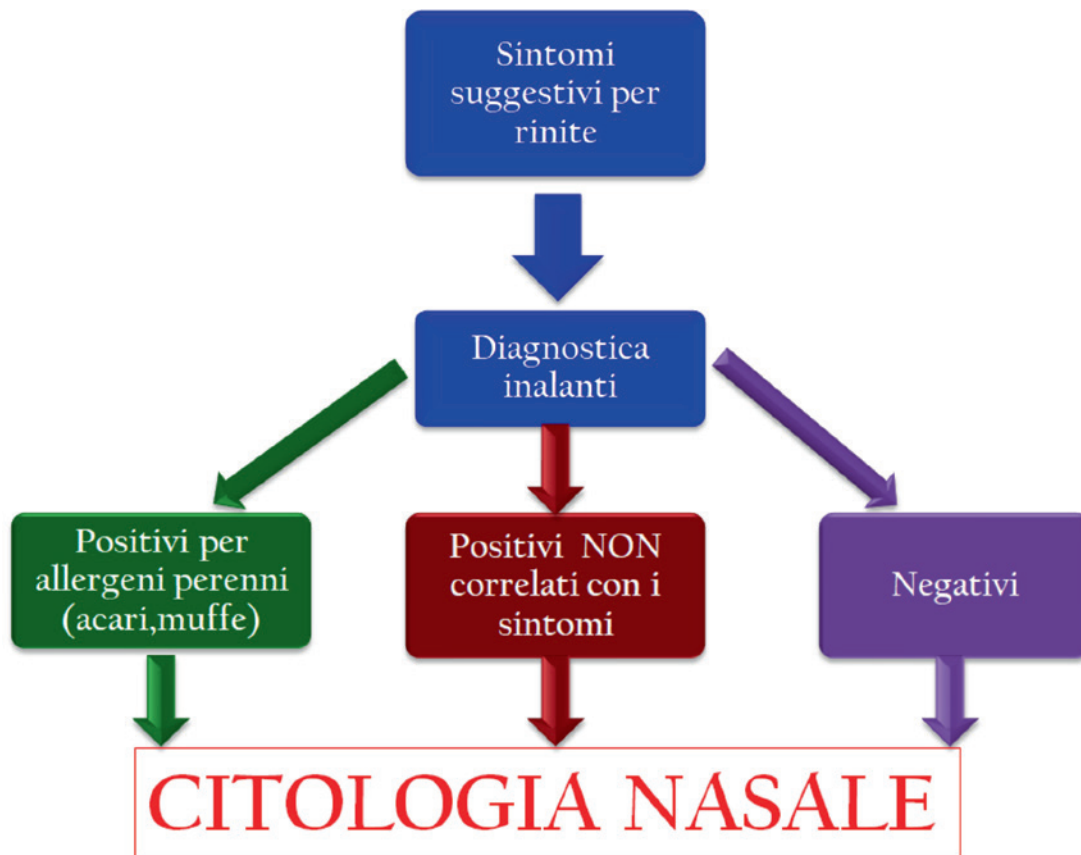


Figura 2. Algoritmo diagnostico

Bibliografia

- ¹ Gelardi M, Landi M. La citologia nasale nell'approccio diagnostico-Terapeutico delle riniti vasomotorie in età pediatrica. *RIAP* 2011;25(05):28-34.
- ² Gelardi M, Landi M. Le riniti sovrapposte ovvero non solo rinite allergica. Ruolo fondamentale della citologia nasale. *RIAP* 2013;(02):3-6.
- ³ Commissione AIT della SIAIP. L'immunoterapia specifica: un modello di medicina di precisione. Luci ed ombre dei piani terapeutici. *RIAP* 2016;30(04)12-4.
- ⁴ Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017;72(11):1657-65.
- ⁵ Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017;47:856-9.
- ⁶ Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013;68:1102-16.
- ⁷ Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015;70:474-94.
- ⁸ Gelardi M, Landi M, Ciprandi G. Nasal cytology: a precision medicine tool in clinical practice. *Clin Exp Allergy* 2018;48:96-7.
- ⁹ Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitis patients with allergy due to mites. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:971-9.
- ¹⁰ Gelardi M, Iannuzzi L, De-Giosa M, et al. Non-surgical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on clinical cytological grading: a precision medicinebased approach. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017;37:38-45.
- ¹¹ Heffler E, Landi M, Gelardi M, et al. Nasal cytology: methodology with application to clinical practice and research. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1092-1106.
- ¹² Gelardi M, Landi M, Ciprandi G. The pragmatic role of nasal cytology: a point of care testing to implement precision Medicine in clinical practice. *Rev Alerg Mexico* 2018;65:179-83.