

EGPA Phenotyping: Not Only ANCA but Also Eosinophils

Matucci, Vivarelli et al., *Biomedicines* 2023

Recensione a cura di Eleonora Piano, Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica - Università degli Studi di Cagliari

La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) è una malattia infiammatoria sistemica rara classificata tra le vasculiti ANCA associate (AAV). La fenotipizzazione attuale si basa principalmente sullo status anticorpale (presenza o assenza degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, "ANCA") ma considerando che solo il 35-40% dei pazienti EGPA presentano ANCA positività e che, d'altro canto, l'ipereosinofilia sia invece un tratto distintivo di questa patologia, in questo studio ci si propone di indagare il potenziale ruolo della BEC (conta degli eosinofili nel sangue periferico) come biomarker da utilizzare nella fenotipizzazione dei pazienti con EGPA e le sue possibili applicazioni nella pratica clinica.

Tipicamente, l'EGPA si sviluppa in tre fasi sequenziali: una prima fase "allergica", caratterizzata da asma intrinseco con esordio in età adulta, spesso associato a rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP), che può durare diversi anni prima che si manifesti, la seconda fase "eosinofila" in cui prevale appunto l'infiltrazione da parte degli eosinofili a carico di vari organi, quali cuore, intestino, rene; infine troviamo la fase vasculitica, di cui la porpora palpabile è il sintomo principale. Non necessariamente le tre fasi si susseguono l'una dopo l'altra ordinatamente, ma possono presentarsi anche condizioni di overlap.

Classicamente vengono distinti due fenotipi sulla base della positività agli ANCA, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, che svolgono un ruolo importante nella patogenesi della malattia ma che si riscontrano in una limitata parte di pazienti (circa un terzo del totale). Nei pazienti *ANCA-positivi* prevale clinicamente un pattern vasculitico, con coinvolgimento sistemico e le cui manifestazioni principali sono rappresentate da neuropatia periferica, glomerulonefrite, porpora. Nei pazienti invece *ANCA-negativi* il quadro clinico è strettamente influenzato dall'infiltrazione eosinofila: può manifestarsi cardiomiopatia (fino a quadri di scompenso cardiaco franco), infiltrati polmonari e coinvolgimento gastrointestinale.

Gli eosinofili sono le cellule predominanti coinvolte nell'infiammazione dell'EGPA: infatti, l'eosinofilia periferica e tissutale è un segno distintivo che si manifesta sin dall'esordio di malattia ed è presente in qualsiasi fase. Gli eosinofili rilasciano un gran numero di mediatori capaci di indurre danno tissutale, tra cui proteine basiche (proteina cationica degli eosinofili *ECP*, neurotossina eosinofila *EDN*, proteina basica maggiore *MBP*) ma un ruolo importante è svolto anche da citochine e chemochine che possono amplificare il processo infiammatorio, come l'eotassina 3, in gioco nella migrazione e degranolazione degli eosinofili con il conseguente danno tissutale che ne deriva. La capacità tossica esercitata dagli eosinofili in particolare su cardiomiociti e fibre nervose è nota ed è stata evidenziata da numerosi studi in vitro e in vivo. Queste cellule hanno inoltre la capacità di indurre la produzione di citochine fibrogeniche, come il TGF- β , IL-1 α e IL-1 β , che hanno un ruolo nella fibrosi endomiocardica e nel rimodellamento delle vie aeree nei pazienti con EGPA.

Lo scopo principale di questo studio è di identificare un biomarcatore facilmente ottenibile, in grado di definire i diversi fenotipi della malattia: nello specifico si è posto il focus sul ruolo degli eosinofili nella definizione dei fenotipi EGPA e come potenziale biomarcatore prognostico. Sono stati arruolati 168

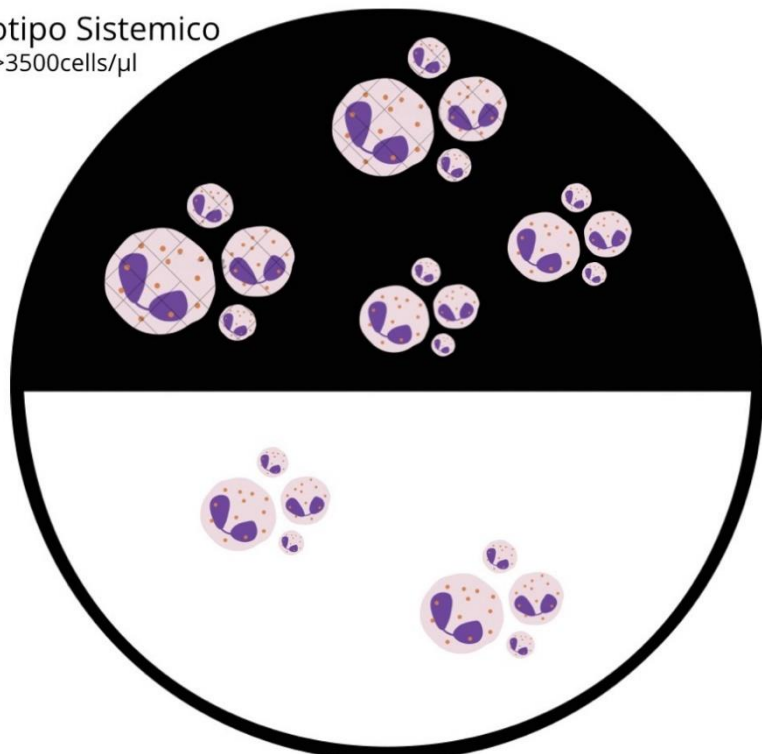
pazienti, e analizzati BEC, IgE, ANCA al basale e scelti come predittori per la regressione logistica. Tutti i pazienti sono stati valutati al basale con endoscopia nasale e TC del massiccio facciale, TC del torace, ecocardiografia transtoracica, analisi della creatinina sierica, analisi delle urine ed ecografia renale. I medici curanti hanno inoltre valutato il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, della cute e delle articolazioni durante la prima visita e in ciascuna visita di follow-up. Valutazioni più avanzate come studi di conduzione nervosa, risonanza magnetica cardiaca (MRI) o angiografia coronarica sono state eseguite in base alle esigenze cliniche. È stato applicato un modello di regressione logistica con diverse variabili, tra cui BEC e ANCA, per valutare il loro potere predittivo sul coinvolgimento clinico, ed è stato applicato un p-value inferiore a 0,05 per selezionare le variabili significative.

È stata divisa la coorte di pazienti in quattro gruppi in base al BEC: **(A)** ≤ 1500 cellule/ μL ; **(B)** 1500–2500 cellule/ μL ; **(C)** 2500–3500 cellule/ μL ; **(D)** > 3500 cellule/ μL . Si è osservato che il gruppo **A** ($\text{BEC} \leq 1500$ cellule/ μL) era maggiormente associato a un fenotipo “*respiratory-limited*” caratterizzato da coinvolgimento esclusivamente respiratorio con infiltrati polmonari, alveolite eosinofila, oltre ad asma e CRSwNP. Al contrario, una conta degli eosinofili superiore a 3500 cellule/ μL (gruppo **D**) sembrerebbe predittiva del “fenotipo sistemico” che include, oltre all’asma e alla CRSwNP, almeno un organo o apparato extra-polmonare coinvolto quali il sistema nervoso centrale, il rene, il cuore. Altro dato che emerge è che al crescere del BEC sembra associarsi un aumentato coinvolgimento del sistema nervoso periferico. Inoltre, i pazienti con livelli di BEC più elevati sembrano avere anche una probabilità maggiore di risultare positivi per ANCA (sebbene in questo studio tale risultato non abbia raggiunto la significatività statistica). Viene inoltre confermato, in accordo con quanto ritroviamo in letteratura, che nei pazienti ANCA positivi osserviamo un interessamento sistemico extra-polmonare più spiccato come la glomerulonefrite, il coinvolgimento gastrointestinale e neurologico, associati a sintomi costituzionali quali febbre, sudorazioni notturne e perdita di peso.

In conclusione, attraverso l’ utilizzo della conta eosinofila periferica come marker di fenotipizzazione di malattia si sono identificati due fenotipi: da un lato un fenotipo “*respiratory-limited*” caratterizzato dal coinvolgimento pressoché esclusivo del parenchima polmonare ($\text{BEC} < 1500$ cells/ μL) e dall’altro il fenotipo sistemico altamente associato a malattia extrapolmonare ($\text{BEC} > 3500$ cells/ μL). Osservazione che riteniamo fondamentale fare è che l’ asma e la CRSwNP sono risultate manifestazioni comuni a entrambi i fenotipi, così come è un elemento costante l’ incremento degli eosinofili nei pazienti con EGPA a prescindere dalla fase di malattia di fronte alla quale ci troviamo. Queste considerazioni rafforzano l’affidabilità e l’efficacia della BEC come biomarker: in questo lavoro viene proposto sia come diagnostico ma anche potenzialmente come predittore di risposta alle terapie biologiche che hanno come target IL5/IL5R. Attualmente è approvato il Mepolizumab in quei pazienti che in accordo a questo studio definiremmo ‘*respiratory limited*’ in cui prevale il coinvolgimento respiratorio, con asma e CRSwNP, ma non escludiamo che possa avere una sua efficacia anche nei pazienti con coinvolgimento extra-polmonare, considerato il ruolo centrale che gli eosinofili hanno nel danno d’organo nei pazienti con EGPA. È interessante questa proposta di utilizzo del BEC, marker facilmente rilevabile e a basso costo, che può trovare un suo spazio sia nella stratificazione del rischio e della gravità di malattia, sia per personalizzare le scelte terapeutiche, nell’ottica di quella che auspichiamo diventi sempre più una medicina di precisione modellata sul paziente e sul suo fenotipo di malattia.

(Immagine nella pagina seguente)

Fenotipo Sistemico
BEC > 3500 cells/ μ l



Fenotipo respiratory-limited
BEC < 1500 cells/ μ l