

# Rischio di intolleranza all'aspirina (AERD) in caso di sospensione del fumo di tabacco

## *Development of aspirin-exacerbated respiratory diseases (AERD) in some cases of smoking cessation*

Gennaro D'Amato, Vincenzo Zagà, Maria D'Amato

---

### Riassunto

Il fumo è un fattore di rischio ben noto di sviluppo e peggioramento dell'asma con azione pro-infiammatoria nell'epitelio delle vie aeree nei pazienti asmatici, nonché in quelli sani.

Smettere di fumare induce, notoriamente, un miglioramento delle condizioni respiratorie. È stato però osservato da Hayashi e coll. che, in chi smette di fumare, può insorgere una patologia di intolleranza all'aspirina (ASA), l'AERD (*aspirin-exacerbated respiratory diseases*) e questa è una delle poche osservazioni di una possibile insorgenza di patologia con la cessazione del fumo. La cessazione del fumo riduce, infatti, i livelli di COX-2 e PGE2 e pertanto si potrebbe ipotizzare che l'inalazione del fumo di sigaretta, un naturale induttore di COX-2, possa sopprimere lo sviluppo dell'AERD, che compare invece quando si smette di fumare. In breve, quando medicinali come NSAID (*Non steroidal antiinflammatory drugs*) o aspirina bloccano l'enzima COX-1, la produzione di trombossano e di alcune prostaglandine (PG) antiinfiammatorie è ridotta e nei pazienti con asma da aspirina questo enzima determina una overproduzione di leucotrieni pro-infiammatori che causa gravi esacerbazioni di asma e di sintomi di intolleranza all'ASA. Comunque chi fuma non è affatto autorizzato a continuare a farlo e c'è sempre la possibilità di aiutarlo in caso di comparsa di AERD insorta con la cessazione del fumo. Il rischio di sviluppare AERD è anzi un motivo in più per non iniziare a fumare.

**Parole chiave:** AERD, smettere di fumare, effetti avversi del fumo.

### Abstract

*Epidemiological studies have confirmed that smoking is an important risk factor for the development of general asthma.*

*However, this study supports the hypothesis that smoking cessation may lead to the development of AERD (aspirin exacerbated respiratory diseases) and the findings of this study contribute towards a better understanding of the pathogenesis of AERD and the development of novel strategies to prevent its onset. In particular, this study indicated that the cessation of cigarette smoke, a natural COX-2 inducer, may be a risk factor for the development of AERD. Moreover, this study also highlights the need for further intensive investigations into the relationship between the inhalation of cigarette smoke and AERD.*

*However, in their conclusion the authors emphasize that the results of this study are not intended to have any influence on public policies regarding smoking. Because of its many adverse effects, smoking should not be recommended as a treatment option.*

**Keywords:** AERD, smoking cessation, adverse effects of smoking.

### Introduzione

È abbondantemente noto che il fumo di tabacco è responsabile di un numero incredibile di malattie

polmonari, nonché di altri organi e apparati come, in particolare quello cardiocircolatorio e nefro-urologico. Nel lavoro di Hayashi e coll. pubblicato su JACI in Practice [1], viene

osservato che in chi smette di fumare può insorgere una patologia da allergia all'aspirina, l'AERD (*aspirin-exacerbated respiratory diseases*). Da notare che questa è una delle

poche osservazioni di una possibile insorgenza di patologia con la cessazione del fumo.

Il fumo è un fattore di rischio ben noto di sviluppo e peggioramento dell'asma e di aumentata espressione di ciclossigenasi-2 (COX-2) e prostaglandin E2 (PGE2) nell'epitelio delle vie aeree e in tutto il corpo nei soggetti sani e nei pazienti asmatici [1-15]. Per contro, la cessazione del fumo riduce i livelli di COX-2 e PGE2 e pertanto si potrebbe ipotizzare che l'inalazione del fumo di sigaretta, un naturale induttore di COX-2, possa sopprimere lo sviluppo dell'AERD [1] che compare quando si smette di fumare.

Quando medicinali come NSAID (*Non steroidal antiinflammatory drugs*) o aspirina bloccano l'enzima ciclossigenasi-1 (COX-1), la produzione di trombossano e di alcune prostaglandine (PG) antiinfiammatorie è ridotta e nei pazienti con asma da aspirina (ASA) questo enzima determina una overproduzione di leucotrieni pro-infiammatori che causa gravi esacerbazioni di asma e di sintomi di intolleranza all'ASA similallergici.

L'AERD è una patologia non allergica, non IgE-mediata, anche se talvolta confusa con le reazioni allergiche-atopiche, ed è caratterizzata da una selettiva ipersensibilità agli inibitori della ciclossigenasi (COX-1) come aspirina e NSAID. La maggioranza di pazienti con AERD presenta asma grave e i sintomi tendono a svilupparsi dopo i 20 anni d'età [1-20].

Sulla base di queste osservazioni ci viene spontaneo affermare che è decisamente il caso di non iniziare a fumare per non innescare meccanismi che poi, con la sospensione del fumo, potrebbero portare all'insorgenza dell'AERD.

## Etiopatogenesi

L'AERD viene causata da un'anomalia nella cascata metabolica dell'acido arachidonico che porta a una aumentata produzione di cisteinil-leucotrieni pro-infiammatori coin-

volti nella risposta infiammatoria. La causa della patologia non è completamente conosciuta ma ci sono diverse osservazioni:

- Anormali bassi livelli di PGE2, che è protettiva per l'apparato respiratorio, sono stati trovati nei pazienti con asma da aspirina e potrebbero peggiorare l'infiammazione polmonare;
- Eosinofili possono essere fattori di produzione di mediatori chimici pro-infiammatori nei soggetti con AERD.

## I sintomi

Si manifestano pochi minuti dopo avere ingerito l'ASA o altri antiinfiammatori non steroidei (FANS). Nei casi meno gravi compare orticaria, con prurito. Se la reazione è più violenta, può comparire angioedema con tumefazione di lingua e gola (edema tipo Quincke) con rischio di soffocamento, spasmi bronchiali con respirazione difficoltosa (dispnea), fino allo shock anafilattico, con un crollo della pressione arteriosa e arresto cardiaco [20-24]. Ovviamente, in caso di sintomi gravi, occorre rivolgersi subito al 118 o al Pronto Soccorso, dove saranno impiegati l'adrenalina (in questi casi è salvavita) e altri farmaci anti-allergici. I cortisonici funzionano solo per le reazioni di media gravità, non per quelle anafilattiche.

## Terapia

L'evitare i farmaci NSAID non ferma la progressione della malattia. E il trattamento potrebbe essere la desensibilizzazione all'aspirina, ma solo in una clinica o ospedale specializzato per questi trattamenti, dotato di rianimazione.

Tra i leucotrieni antagonisti, soprattutto il montelukast è utile nel trattare i sintomi di AERD. Taluni pazienti richiedono steroidi orali per alleviare l'asma e la congestione dei pazienti che hanno ricorrenze di sinusite cronica con infiammazione nasale.

Come abbiamo detto, l'ASA nell'AERD può indurre sintomi a volte

anche gravi. Ovviamente una volta identificata questa patologia è importante evitare l'uso di ASA che potrà essere sostituito, in caso di necessità di avere un effetto preventivo sulla coagulazione, con ticlopidina.

Le reazioni respiratorie si manifestano per lo più in pazienti con sintomi inquadabili nella "ASA-triad" (associazione di asma, poliposi nasale e reazioni avverse da aspirina e altri FANS) detta anche impropriamente "asma da aspirina" perché l'asma, intrinseco, non è provocato unicamente dall'aspirina. Sono in genere casi più gravi rispetto ai precedenti e controindicano in maniera assoluta l'uso di tutti i FANS ad eccezione di alcuni (nimesulide, meloxicam) che devono essere comunque sempre valutati utilizzando test di tolleranza con cautela e in ambiente ospedaliero dotato di dipartimento di emergenza (struttura rianimatoria).

Se è presente asma, prima del test il paziente deve essere ricondotto a parametri spirometrici normali mediante trattamento farmacologico, che dovrà comunque proseguire a tempo indefinito.

Si stima che più del 19% degli adulti con asma e oltre il 40% di quelli con polipi nasali o sinusite cronica sia anche aspirino-sensibile.

Trattandosi per lo più di reazioni pseudoallergiche (non mediate da anticorpi IgE o da altri meccanismi immunologici), per la diagnosi non sono affidabili né i test cutanei (*prick test*) né quelli in vitro; l'unico metodo valido è il test di tolleranza con assunzione orale a dosi progressivamente crescenti di farmaci antiinfiammatori alternativi (generalmente sono meglio tollerati nimesulide, paracetamolo e meloxicam) per fornire al paziente un farmaco da utilizzare in caso di necessità.

Comunque, in caso di intolleranza ad ASA e altri FANS, occorre evitare l'uso di tutti i FANS, anche con struttura chimica diversa dall'aspirina (come ad esempio indometacina, diclofenac, naproxene e altri FANS, acido mefenamico, acido flufenamico, ibuprofene) se non precedentemente valutati o tollerati,

ed è importante evitare le vie di somministrazione diverse da quella orale (supposte, intramuscolare o endovena).

## Le cure alternative

In genere, chi è intollerante all'aspirina lo è anche agli altri FANS, come naprossene o indometacina. Di norma, come già detto, è ben tollerato il paracetamolo. In alternativa è possibile optare, su consiglio dello specialista, per altri farmaci antinfiammatori e antidolorifici con principi attivi diversi da quelli che hanno dato reazioni. Come analgesici si possono impiegare gli oppiacei e i loro derivati (ad esempio destropropossifene o tramadolo) e per l'emicrania il sumatriptan: essi vengono generalmente tollerati in quanto agiscono con meccanismo diverso dai FANS [3,4].

## Discussione

L'AERD si associa con insorgenza di rinosinusite, polipi nasali ed elevati livelli di cisteinil-leucotrieni nelle vie aeree e in tutto il corpo.

La patogenesi di AERD si associa a una ridotta espressione di COX-2 che stimola la produzione di PGE2 dalle cellule epiteliali. PGE2 agisce come un rilassante della muscolatura liscia nelle vie aeree e ha effetti broncoprotettivi e antiinfiammatori nei pazienti asmatici. In vari studi [3-15] è stato osservato che PGE2 è in grado di prevenire la broncostrizione indotta da aspirina nei pazienti con AERD. L'ipotesi dello studio di Hayashi e coll. [1] è che AERD venga soppressa dal fumo di tabacco continuato e compaia con la cessazione del fumo, con una relazione causale tra la cessazione del fumo e l'inizio di AERD. Prendiamo spunto da questo lavoro per focalizzare alcuni aspetti dell'AERD.

Le varie sindromi di ipersensibilità non allergiche NSAID colpiscono lo 0,5-1,9% della popolazione generale con AERD che colpisce circa il 7% di tutti gli asmatici e circa il 14% dei pazienti con asma grave. AERD è più frequente nelle donne

e in genere colpisce giovani adulti tra i 20 e i 30 anni, sebbene possano essere colpiti anche bambini che presentano un problema diagnostico in pediatria e potrebbero non avere altre allergie o ipersensibilità. Più comunemente i primi sintomi di rinite (infiammazione o NSAID irritazione della mucosa nasale) potrebbero manifestarsi con starnutazione e congestione e talvolta anche con anosmia. Successivamente questo disordine tende a progredire verso l'asma, la poliposi nasale e, per ultima, la sensibilità all'aspirina.

Le reazioni avverse all'acido acetilsalicilico e agli altri FANS, non sono allergie classiche cosiddette atopiche (IgE mediate) bensì intolleranze: simulano l'allergia nei sintomi, ma alla base non hanno l'attivazione del sistema immunitario. Le reazioni respiratorie all'aspirina variano in gravità, andando dalla lieve congestione nasale e congiuntivale ai sintomi delle basse vie aeree con tosse e attacchi asmatici e, in casi rari, anafilassi. A tal proposito è emblematico il caso di un giovane di 28 anni giunto cadavere al Cardarelli dopo l'assunzione di una compressa di aspirina al mattino prima di scendere per andare al lavoro da casa sua, non lontano dall'Ospedale. Venni chiamato in rianimazione (G.D.) mentre ero in giro visite nel mio reparto ma arrivai al Dipartimento di Emergenza quando il giovane era purtroppo già cadavere, pur avendo fatto i rianimatori tutto il possibile. Purtroppo il giovane non aveva dato peso all'orticaria che l'aveva colpito tempo prima, con l'assunzione di una compressa di ASA e che allora era regredita con un cortisonico e un antistaminico. L'AERD è infatti una patologia infida, che può esplodere all'improvviso con crisi anafilattiche a volte anche mortali.

Nella AERD, in aggiunta alle tipiche reazioni respiratorie, circa il 10% dei pazienti manifesta sintomi cutanei come orticaria e/o sintomi gastrointestinali come dolori addominali o vomito con assunzione di aspirina. Oltre all'aspirina, in genere i pazienti reagiscono anche ad altri NSAID

come ibuprofene e ogni altro medicamento che inibisce l'enzima COX-1, sebbene il paracetamolo (acetaminophen) in basse dosi sia generalmente considerato sicuro, così come il celecoxib. Ciononostante, studi recenti [3-20] hanno dimostrato che questi tipi di farmaci potrebbero indurre reazioni respiratorie in questi pazienti, soprattutto se assunti in concomitanza con piccole quantità di alcool.

## Conclusioni

In breve, chi fuma non è affatto autorizzato a continuare a farlo e c'è sempre la possibilità di aiutarlo in caso di insorgenza di intolleranza all'aspirina (AERD) insorta con la cessazione del fumo. Questo rischio di sviluppare AERD deve essere utilizzato dal medico nel percorso educativo antifumo affinché il paziente non inizi a fumare.

*[Tabaccologia 2019; 1:19-22]*

---

### Gennaro D'Amato

Pneumologo, Allergologo,  
Presidente Commissione "Climate change, aerobiology and biodiversity" della World Allergy Organization

### Vincenzo Zagà

Presidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB),  
Medico Pneumologo, Giornalista  
Medico Scientifico, Bologna

### Maria D'Amato

UOC Pneumotisiologia, Azienda Ospedaliera ad alta Specialità "V. Monaldi" e Ospedale dei Colli, Università di Medicina "Federico II" Medical School, Napoli

---

### Corresponding author:

#### Gennaro D'Amato

Pneumologo, Allergologo,  
Presidente Commissione "Climate change, aerobiology and biodiversity" della World Allergy Organization  
✉ [gdamatomail@gmail.com](mailto:gdamatomail@gmail.com)

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

## Bibliografia

1. Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Nakatani E, Watai K, Sekiya K, et al. Smoking cessation as a possible risk factor for the development of aspirin-exacerbated respiratory diseases in smokers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:116-25.
2. D'Amato G. Asma, Rinite e BPCO. *Gestione Clinica del Paziente: dal Fenotipo alla Terapia*. Mediserve Napoli, 2015.
3. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86.
4. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
5. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease – new prime suspects. *N Engl J Med* 2016;374:484-8.
6. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
7. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.
8. Gaber F, Daham K, Higashi A, Higashi N, Gulich A, Delin I, et al. Increased levels of cysteinyl-leukotrienes in saliva, induced sputum, urine and blood from patients with aspirin-intolerant asthma. *Thorax* 2008;63:1076-82.
9. Sladek K, Szczeklik A. Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J* 1993;6:391-9.
10. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy* 2011;66:818-29.
11. Corrigan CJ, Napoli RL, Meng Q, Fang C, Wu H, Tochiki K, et al. Reduced expression of the prostaglandin E2 receptor E-prostanoid 2 on bronchial mucosal leukocytes in patients with aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1636-46.
12. Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, et al. Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1084-91.
13. Pavord ID, Tattersfield AE. Bronchoprotective role for endogenous prostaglandin E2. *Lancet* 1995;345:436-8.
14. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013;41:716-26.
15. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. Prostaglandin E2 in the expired breath condensate of patients with asthma. *Eur Respir J* 2003;22:743-7.
16. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax* 2003;58:585-8.
17. Kontogianni K, Bakakos P, Kostikas K, Hillas G, Papaportfyriou A, Papis S, et al. Levels of prostaglandin E(2) and Cysteinyl-leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma: the effect of smoking. *Clin Exp Allergy* 2013;43:616-24.
18. Gross ND, Boyle JO, Morrow JD, Williams MK, Moskowitz CS, Subbaramaiah K, et al. Levels of prostaglandin E metabolite, the major urinary metabolite of prostaglandin E2, are increased in smokers. *Clin Cancer Res* 2005;11:6087-93.
19. Chang JE, Ding D, Martin-Lazaro J, White A, Stevenson DD. Smoking, environmental tobacco smoke, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:14-9.
20. Eriksson J, Ekerljung L, Bossios A, Bjerg A, Wennergren G, Ronmark E, et al. Aspirin-intolerant asthma in the population: prevalence and important determinants. *Clin Exp Allergy* 2015;45:211-9.
21. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimevska J, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA2 LEN) survey. *Allergy* 2016;71:1603-11.
22. Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, et al. The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy* 2012;67:653-60.
23. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.
24. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:341-50.