



Inflammatione bronchiale e asma: alla riscoperta delle piccole vie aeree

La definizione di asma bronchiale come quadro clinico dominato dal broncospasmo, conseguente all'iperattività della funzione contrattile del muscolo liscio delle vie aeree, è stata del tutto superata dalla maggiore attenzione attribuita negli ultimi due decenni al ruolo centrale svolto dall'inflammatione cronica delle vie aeree nella patogenesi di questa malattia. I numerosi dati provenienti da studi effettuati su biopsie bronchiali prossimali hanno migliorato enormemente le nostre conoscenze sull'asma bronchiale, ma hanno anche contribuito a fare ritenere che le vie aeree centrali avessero un ruolo prevalente nella patogenesi di questa malattia, inducendo in tal modo ad ignorare il contributo delle vie aeree più distali. Contestualmente, negli studi funzionali polmonari la misurazione, relativamente semplice, delle alterazioni meccaniche a carico delle grandi vie aeree, quale per esempio la misurazione del FEV₁, ha portato a tralasciare, in ambito clinico, le determinazioni che meglio riflettono lo stato funzionale delle piccole vie aeree, come la misurazione dei flussi aerei a volumi polmonari medio-bassi oppure il volume di chiusura polmonare, il test del *wash-out* dell'azoto a respiro singolo e la misurazione dei flussi polmonari dopo inalazione di miscele gassose a bassa densità costituite da aria/elio.

Occorre inoltre considerare che la maggior parte dei trattamenti per l'asma bronchiale è basata sulla somministrazione di farmaci topici per via inalatoria sotto forma di aerosol o polveri, che per le dimensioni delle particelle generate (3-5 µm in media) si depositano per impatto prevalentemente nelle vie aeree centrali o prossimali e solo in minima parte in quelle più periferiche o distali. A tutt'oggi, rimane quindi poco chiaro il significato delle alterazioni a livello delle piccole vie aeree nell'asma e l'importanza che esse rivestono in alcune particolari condizioni della patologia come per esempio nell'asma grave, fatale o quasi fatale.

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi con l'intento di chiarire la partecipazione delle pic-

cole vie aeree al processo infiammatorio dell'asma e il ruolo che esse potrebbero avere nella fisiopatologia dell'ostruzione bronchiale. Alcuni di questi studi utilizzando la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) polmonare hanno permesso di valutare il calibro e lo spessore delle vie aeree nei pazienti asmatici. Tuttavia i risultati non sono sempre stati concordanti, probabilmente a causa delle differenze nelle tecniche di misurazione utilizzate,¹ ed inoltre esistono limiti oggettivi che non consentono di misurare direttamente le vie aeree distali con diametro interno inferiore a 2 mm.² Pertanto per la valutazione delle "piccole vie aeree", tramite la HRCT, sono stati utilizzati metodi indiretti, come quelli basati sui cambiamenti dell'aria intrappolata nelle aree polmonari distali, che in alcuni studi si sono rivelati perfino più sensibili della spirometria nell'identificare alcune forme di asma lieve.^{3,4}

In questo numero di *CHEST Edizione Italiana* viene pubblicato un interessante studio originale riguardante il ruolo delle piccole vie aeree in un gruppo di pazienti che erano andati incontro ad asma quasi fatale.⁵ Lo studio è basato sulla valutazione delle vie aeree distali valutate non solo attraverso le dimensioni dell'aria intrappolata, ma anche tramite l'ingrandimento delle strutture centrolobulari, mentre le grandi vie aeree sono state valutate tramite la misurazione diretta dello spessore della parete bronchiale. Tra i dati rilevati con la HRCT, solo la prevalenza delle strutture centrolobulari ingrandite differiva significativamente tra il gruppo di pazienti con asma quasi fatale, e quelli con asma di grado lieve o con asma moderato-severo. Mentre nessuna differenza significativa tra i gruppi di pazienti è stata osservata per quanto riguarda l'aria intrappolata e lo spessore della parete bronchiale delle vie aeree di maggiore calibro. Queste osservazioni sembrerebbero suggerire che l'asma grave e quasi fatale potrebbe associarsi a estesi cambiamenti nella struttura delle piccole vie aeree.^{4,5} Le anomalie delle piccole vie aeree alla HRCT sono risultate essere parzialmente reversibili dopo una intensa terapia corticosteroidica per inalazione per un periodo relativamente lungo; inoltre i pazienti con asma quasi fatale hanno avuto una risposta minore al trattamento con steroidi inalatori rispetto ai pazienti asmatici che non hanno mai avuto asma quasi fatale,

suggerendo così una minore sensibilità dell'infiammazione delle vie aeree periferiche al trattamento con corticosteroidi inalatori nei pazienti con asma grave quasi fatale.

In passato si riteneva che le piccole vie aeree contribuissero solo per il 10% circa alla resistenza totale delle vie aeree, e per tale motivo vennero denominate "zona silente" dell'albero bronchiale. Oggi numerosi studi dimostrano che le piccole vie aeree distali hanno una rilevanza clinica nell'asma e che la presenza di infiammazione e di alterazioni strutturali può contribuire in maniera determinante all'aumento della resistenza totale nell'asma.^{6,7}

Anche per il trattamento dell'asma ultimamente ci si è posto come importante obiettivo il raggiungimento delle vie aeree distali. La somministrazione di aerosol-dosati che generano particelle con diametro di massa medio molto piccolo (1-2 µm), e l'utilizzazione di propellenti a base di idro-fluoro-alcane (HFA) al posto dei cloro-fluoro-carburi (CFC) sembra essere in grado di raggiungere le vie aeree distali con maggiore facilità. Inoltre, gli studi sperimentali con nuovi farmaci anti-infiammatori somministrati per via sistemica, quali gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni, hanno fornito nuovi dati sull'infiammazione bronchiale a livello delle vie aeree prossimali e distali. Recenti osservazioni hanno documentato che a livello di queste ultime è presente un numero di cellule infiammatorie superiore a quello nelle vie aeree prossimali.⁶ Questo dato assume importanza se si considera che tali siti sono poco accessibili ai farmaci somministrati per aerosol, ma sono raggiungibili attraverso la via sistemica. In tale contesto farmaci antinfiammatori di provata efficacia quali appunto gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni potrebbero risultare molto utili nel controllo del processo infiammatorio delle vie aeree più periferiche.⁷

In conclusione il contributo delle piccole vie aeree distali alla fisiopatologia dell'asma è stato chiarito meglio negli ultimi anni. L'infiammazione è estesa anche a livello distale, dove anzi sembra essere presente un numero di cellule infiammatorie maggiore rispetto a quello presente nelle vie aeree prossimali. Sebbene il contributo delle piccole vie aeree alla fisiopatologia dell'asma risulti ancora poco chiaro, le evidenze finora accumulate sembrano suggerire che l'infiammazione e le modificazioni strutturali delle vie aeree distali (rimodellamento) sono in grado di contribuire al declino funzionale osservato nei pazienti asmatici. Le alterazioni strutturali delle piccole vie aeree, documentate attraverso l'ingrandimento delle strutture controlobulari osservato nello studio oggetto del presente editoriale, sembrano contribuire in modo determinante allo sviluppo di forme di asma molto gravi fino all'asma fatale o quasi fatale. Tali alterazioni strutturali sembrano

essere scarsamente sensibili ai trattamenti di uso corrente mediante corticosteroidi e broncodilatatori per via inalatoria. Oltre 30 anni addietro McFadden e collaboratori studiando la funzione polmonare di soggetti asmatici recatisi al pronto soccorso per gravi crisi asmatiche, osservavano che il trattamento con broncodilatatori β_2 -adrenergici inalati sotto forma di aerosol era in grado di migliorare la funzione polmonare e i sintomi respiratori, ma aveva scarsi effetti sulla velocità dei flussi espiratori polmonari a bassi volumi polmonari (FEF_{25-75}), suggerendo così che le piccole vie aeree erano scarsamente sensibili a questo tipo di trattamento e rappresentavano un substrato per il sovrapporsi di successivi attacchi e esacerbazioni.⁸ Queste osservazioni, assieme a quelle più recenti, indicano che le piccole vie aeree devono rappresentare un obiettivo primario per il corretto trattamento del paziente asmatico, e in particolare dei pazienti con asma grave o che hanno subito un attacco d'asma quasi fatale.

Nicola Ciancio¹, MD
Lucia Spicuzza², MD, FCCP
Giuseppe Di Maria^{1,2}, MD, FCCP
Regent ACCP Capitolo Italiano
Catania

¹ Unità Operativa di Clinica Pneumologica, Azienda Ospedaliera Garibaldi Ascoli-Tomaselli, Catania.

² Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Catania.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Airway Wall Thickness In Asthma Assessed by Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1518-1523.
- 2 Goldin JG, McNitt-Gray MF, Johnson T, et al. Functional Helical High Resolution CT: Sensitive Test for Detecting Air Trapping Due to Reversible Airway Hyperreactivity. *Radio-logy* 1995; 197:437.
- 3 King GG, Muller NL, Pare PD. Evaluation of Airways In Obstructive Pulmonary Disease Using High-Resolution Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:992-1004.
- 4 Brown RH, Mitzner W. Understanding Airway Pathophysiology With Computed Tomography. *J. Appl. Physiol.* 2003; 95:854-862.
- 5 Lee Y-M, Park J-S, Hwang J-H, et al. High-Resolution CT Findings in Patients With Near-Fatal Asthma. *CHEST* 2004; 126:1840-1848.
- 6 Wenzel S. Mechanisms of Severe Asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33:1622-1628.
- 7 Wolsen A, Martin C, Wollmer D, et al. The Early Allergic Response In Small Airways of Human Precision-Cut Lung Slices. *Eur Respir J.* 2003; 21:1024-1032.
- 8 McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ. Acute Bronchial Asthma. Relationship Between Clinical and Physiologic Measures. *N Engl J Med* 1973; 288:221-225.