

# Risultati della TC ad alta risoluzione in pazienti con asma quasi fatale\*

## Confronto tra pazienti con asma di grado da lieve a severo e soggetti normali di controllo e modificazioni delle vie aeree dopo trattamento steroideo

Young-Mok Lee, MD, PhD; Jai-Soung Park, MD, PhD;  
Jung-Hwa Hwang, MD, PhD; Sung-Woo Park, MD; Soo-taek Uh, MD, PhD;  
Yong-Hoon Kim, MD, PhD; Choon-Sik Park, MD, PhD

**Obiettivi dello studio:** L'estesa infiammazione delle vie aeree e l'eccessiva produzione di muco sono coinvolte nei casi di morte per asma. La TC ad alta risoluzione (HRCT) può essere usata per visualizzare le anomalie nelle piccole e grosse vie aeree negli asmatici. Lo scopo di questo studio è quello di chiarire la differenza delle caratteristiche della HRCT nell'asma quasi fatale (NFA) e in quello non NFA, e di valutare periodici controlli HRCT di pazienti con NFA.

**Pazienti e disegno:** Le anomalie delle grosse vie aeree (lo spessore delle pareti bronchiali) e delle piccole vie aeree (l'ingrandimento delle strutture centrolobulari e la presenza di air trapping) sono state valutate semi-quantitativamente con scansioni HRCT in 24 pazienti non-NFA, 16 NFA e 16 gruppi controllo. In più, queste anomalie sono state rivalutate dopo trattamento continuativo e relativamente lungo (oltre 6 mesi) con corticosteroidi inalatori.

**Risultati:** L'ingrandimento delle strutture centrolobulari è stato riscontrato nel 36% dei casi di asma leggero, nel 70% dei casi di asma moderato-severo, nel 100% dei casi di NFA. L'ingrandimento delle dimensioni delle strutture centrolobulari, ma non dello spessore della parete bronchiale né dell'area di air trapping, è stato significativamente maggiore nel NFA, a confronto con l'asma leggero o con quello moderato-severo ( $p < 0,05$ ). In 7 pazienti non NFA e in 5 pazienti NFA, che sono stati sottoposti a follow-up con HRCT, solamente lo spessore della parete bronchiale si è mostrato ridotto significativamente nei casi di NFA ( $p < 0,05$ ), mentre lo spessore delle vie aeree e l'ingrandimento delle strutture centrolobulari sono risultati significativamente ridotti nei casi di non NFA. Queste anomalie delle piccole vie aeree sono state parzialmente reversibili in entrambi i gruppi. La residua prevalenza delle strutture centrolobulari dopo trattamento corticosteroidico continuativo è stata significativamente maggiore nei NFA che nei non NFA.

**Conclusioni:** Questi risultati del nostro studio suggeriscono che le estese anomalie delle piccole vie aeree possano essere associate con NFA, e che queste anomalie siano parzialmente reversibili dopo il controllo efficace dei sintomi di asma.

(*CHEST Edizione Italiana 2005; 1:9-17*)

**Parole chiave:** ispessimento delle vie aeree; TC; asma quasi fatale; piccole vie aeree

**Abbreviazioni:** BWI = indice della parete bronchiale; HRCT = TC ad alta risoluzione; HU = unità Hounsfield; NFA = asma non fatale

**L**e morti per asma continuano ad accadere a dispetto della nostra aumentata conoscenza dei

meccanismi fisiopatologici dell'asma, della disponibilità di farmaci più efficaci per il controllo della flo-

\*Dall'Asthma and Allergy Research Group (Dott. Lee, S-W Park, Uh, Kim, C-S Park), Department of Radiology (Dott. J-S Park e Hwang), Soonchunhyang University Hospital, Seoul e Bucheon, Corea.

I Dott. Lee e J-S Park hanno contribuito alla realizzazione di questo lavoro in modo equanimo.

Questo lavoro è stato finanziato con un grant (01-PJ10-PG6-01GN14-0003) del Korean Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Repubblica di Corea.

Manoscritto ricevuto il 5 marzo 2004; revisione accettata il 14 luglio 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

*Corrispondenza:* Choon-Sik Park, MD, Professor, Division of Allergy and Respiratory Medicine, Soonchunhyang University Hospital, 1174 Jung-Dong, Wonmi-Gu, Bucheon, Gyeonggi-Do 420-767, Republic of Korea; e-mail: schalr@schbc.ac.kr

(*CHEST 2004; 126:1840-1848*)

gosi delle vie aeree e della migliorata educazione sull'asma nella popolazione.<sup>1,2</sup> Per ridurre le percentuali di mortalità per asma è importante avere una chiara definizione dei fattori che predispongono all'asma fatale. Vari fattori collegati all'asma fatale sono stati riportati, ed includono una storia di precedenti gravi riacutizzazioni, ricoveri ospedalieri nell'anno precedente, terapia inadeguata e mancanza di accesso a cure mediche.<sup>3</sup> Tuttavia, non c'è attualmente nessuna indagine diagnostica sensibile o specifica che identifichi i pazienti più a rischio per asma fatale. Una delle ragioni di ciò è che gli studi sulla mortalità per asma sono caratterizzati da un bassa incidenza di morti per asma e da un'informazione incompleta riguardo il decorso della malattia immediatamente precedente al decesso. Tra i numerosi fattori che sono potenzialmente correlati alla morte, una delle caratteristiche prevalenti è un precedente attacco grave, come evidenziato ad esempio, da una visita in un pronto soccorso dovuta ad un'insufficienza respiratoria acuta o a convulsioni dovute all'ipossia.<sup>4,5</sup> Quindi, l'asma quasi fatale (NFA) sembra essere un buon modello per l'identificazione di fattori patologici e biologici che rappresentino una predisposizione all'asma fatale.

Nei pazienti che muoiono per stato di male asmatico è stato dimostrato un aumento nella massa muscolare liscia, un aumento delle secrezioni mucose e una flogosi delle vie aeree nelle grandi e nelle piccole vie aeree.<sup>6,7</sup> Questi cambiamenti si crede che riflettano la gravità dell'asma e sono presenti maggiormente in pazienti che progrediscono verso l'attacco fatale.<sup>8,9</sup> Poiché la NFA è strettamente correlata alle morti per asma, si presume che i pazienti con NFA abbiano modificazioni morfologiche uguali ai pazienti con asma fatale. Tuttavia, dato che è difficile dimostrare queste modificazioni con l'approccio istopatologico, si preferisce l'uso di strumenti non invasivi. La TC ad alta risoluzione (HRCT) è un ottimo mezzo non invasivo per lo studio del parenchima e delle vie aeree nei pazienti con asma. Le modificazioni nelle grandi vie aeree (assottigliamento della parete bronchiale e bronchiectasie), nelle piccole vie aeree (predominanza di struttura centrolobulare, bronchiolectasie e air trapping) e nel parenchima polmonare (enfisema od opacità a vetro smerigliato) sono spesso scoperte con l'HRCT nei pazienti con asma da lieve a severo.<sup>10</sup> Questi reperti HRCT riflettono accuratamente le modificazioni anatomiche e fisiologiche delle vie aeree e del parenchima dei pazienti con asma.<sup>11</sup> Riguardo l'ispessimento della parete bronchiale visto con HRCT, è stato dimostrato che i pazienti con storia di NFA hanno lo stesso grado di ispessimento rispetto a quelli con asma moderato o severo.<sup>12</sup> Tuttavia, non è stato condotto alcuno studio comparativo sulle anor-

malità delle piccole vie aeree, quali la predominanza di strutture centrolobulari o l'air trapping, tra pazienti con NFA e pazienti non con NFA con lo stesso grado di ostruzione al flusso aereo. In aggiunta, non è mai stato condotto uno studio longitudinale riguardo la reversibilità di queste modificazioni delle vie aeree con trattamenti a lungo termine.

Lo scopo di questo studio è di identificare i reperti HRCT che possono essere usati per caratterizzare la NFA. I parametri di ispessimento della parete bronchiale, la predominanza di struttura centrolobulare, l'air trapping, le bronchiectasie, l'enfisema e le opacità a vetro smerigliato sono stati valutati sia quantitativamente che qualitativamente nei pazienti con NFA e non-NFA. Inoltre, modificazioni in queste alterazioni, valutate con HRCT, sono state osservate longitudinalmente dopo almeno 6 mesi di terapia steroidea inalatoria.

## MATERIALI E METODI

### *Soggetti*

Abbiamo valutato 40 pazienti con asma e 16 soggetti normali. Tutti i soggetti asmatici sono stati definiti in base alle linee guida dell'American Thoracic Society.<sup>13</sup> Ogni paziente ha mostrato reversibilità dell'ostruzione, come documentato da un'inalazione di un broncodilatatore che migliorava il FEV<sub>1</sub> del 15% e/o da iperreattività delle vie aeree minore di 10 mg/ml (la metacolina provocava una caduta del FEV<sub>1</sub> del 20%). La gravità dell'asma è stata classificata da lieve intermittente a severa persistente, basandosi sui quadri clinici e sui farmaci necessari per il controllo sintomatico.<sup>14</sup> Questo studio ha incluso pazienti con asma lieve (gruppo 1, n = 14), definendo tali pazienti classificati con asma lieve intermittente o lieve persistente, e pazienti con asma moderato-severo (gruppo 2, n = 10), includendo in questo gruppo i pazienti classificati con asma moderato o severo secondo le linee guida per la diagnosi ed il trattamento dell'asma.<sup>14</sup> La NFA (gruppo 3, n = 16) è stata definita per quei pazienti che erano stati ricoverati in UTI con insufficienza respiratoria acuta, e che avevano i seguenti criteri: presenza di ipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 45 mm Hg, 5,9 kPa; range normale da 38 a 42 mm Hg) e segni di ipossia (cianosi o PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, 7,9 kPa, range normale da 80 a 100 mm Hg)<sup>3,14</sup> durata della riacutizzazione < 7 giorni. Durante i primi 7 giorni di terapia per la NFA, sono stati somministrati per endovena steroidi (2 mg/kg/die di prednisolone o dose equivalente di metilprednisolone) e aminofillina (5 mg/kg/die) con una concomitante inalazione di β<sub>2</sub> agonisti (salbutamolo). Al settimo giorno di terapia, gli steroidi sistemici sono stati sostituiti con steroidi inalatori. Pazienti con NFA sono stati sottoposti a HRCT e test di funzionalità polmonare dopo essere stati guariti dall'insufficienza respiratoria ed essere stati svezzati dal ventilatore meccanico. I test di funzionalità polmonare sono stati eseguiti lo stesso giorno della HRCT, e almeno 4 ore dopo l'ultima inalazione di broncodilatatori. L'iperreattività delle vie aeree è stata misurata con il test di provocazione alla metacolina, che è stato effettuato usando il metodo di Chai e coll.<sup>15</sup> I risultati sono stati espressi come la concentrazione di metacolina che provoca una caduta del 20% del FEV<sub>1</sub> che veniva misurato 6 settimane dopo la comparsa di NFA, eccetto che nei casi in cui era stato misurato prima. I soggetti di

controllo includevano personale sanitario, (studenti di medicina e medici dello staff), che avevano una spirometria normale e normali reperti radiografici. Né il gruppo di controllo, né il gruppo di asmatici avevano avuto una storia di infezione respiratoria per almeno 4 settimane prima dello studio, e nessuno dei partecipanti fumava. Lo studio è stato condotto con l'approvazione del comitato etico dell'Ospedale Universitario e il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti arruolati.

#### HRCT e valutazione radiologica

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad HRCT del torace (CT-W2000, Hitachi Medical, Tokio, Giappone), usando sezioni sottili (1 mm di collimazione e 10 mm di incremento tra uno strato ed il successivo), picco di 120 kilovolt, 200 mA, tempo di scansione di 1s, campo di visione da 250 a 350 mm e un algoritmo di alta frequenza spaziale. Il paziente è stato istruito per eseguire una completa espirazione e trattenere il respiro al termine di questa. Le spiegazioni sono state date da personale tecnico ed è stato fatto un training prima dell'esame. Le immagini sono state viste a due livelli di - 450 unità di Hounsfield (HU) per una misura accurata del diametro bronchiale e di - 700 HU per l'analisi delle altre immagini. È stata usata una finestra da 1350 a 1700 HU.

L'HRCT è stata valutata per la presenza e/o l'estensione dei seguenti quadri: 1) indice di parete bronchiale (BWI) per l'ispessimento della parete bronchiale, 2) predominanza di strutture centrolobulari per struttura lineare che si ramifica in maniera centrolobulare e per nodulo centrolobulare, 3) air trapping nelle scansioni espiratorie, 4) bronchiectasie, 5) enfisema, 6) opacità vetro smerigliato. Questi reperti sono stati definiti in accordo con il glossario della società Fleischner.<sup>16</sup> L'air trapping è stato definito come un'anomala ritenzione di gas (< 100 HU comparato col parenchima normale) nelle unità polmonari dopo l'espira-

zione. Le bronchiectasie sono state diagnosticate come cilindriche, varicose e cistiche. Per la diagnosi di bronchiectasie è stato usato non solo il metodo classico di comparazione del diametro bronchiale con l'omologa arteria polmonare, ma anche l'assenza di normale lume distale a punta, come valutato con successive sezioni TC, e visualizzazione di bronchi fino a 1 cm dalla pleura. L'enfisema era definito come un'area focale di bassissima attenuazione, usualmente senza parete definita, che era circondata da una più alta attenuazione del parenchima polmonare normale. L'opacità a vetro smerigliato era definita come un'area di opacità indistinta parenchimale che non oscurava le sottostanti vie aeree ed i vasi.

Il BWI (diametro esterno - interno/diametro esterno) era usato per comparare l'ispessimento della parete bronchiale tra i vari gruppi.<sup>17</sup> I diametri interno ed esterno sono stati misurati per i bronchi segmentali e sub-segmentali con un diametro > o uguale ad 1,5 mm. Solo i bronchi visti in sezione trasversa sono stati analizzati. Abbiamo misurato i bronchi che avevano un rapporto tra diametro esterno massimo e minimo < 1,5 mm, perché il rapporto tra il più grande e il più piccolo diametro delle vie aeree è il modo usuale per predire la sfericità.<sup>18</sup> Le immagini CT sono state ingrandite cinque volte usando un proiettore e le misure sono state eseguite con un calibratore. Tutte le misure sono state eseguite 4 volte in un bronco da due radiologi che non conoscevano a quale gruppo appartenessero i soggetti e ne sono state registrate le medie.

Il polmone era diviso in sei zone - superiore, media, inferiore, destra e sinistra - da un terzo e i due terzi della distanza verticale tra gli apici polmonari e le cupole diaframmatiche di ogni paziente. Ognuna di queste zone è stata valutata e le è stato assegnato un punteggio separatamente per la presenza e/o l'estensione dei quadri HRCT. Alla predominanza di strutture centrolobulari e all'air trapping sono stati assegnati dei punteggi in base all'area di sezione trasversa coinvolta in ciascuna zona (0 = nes-

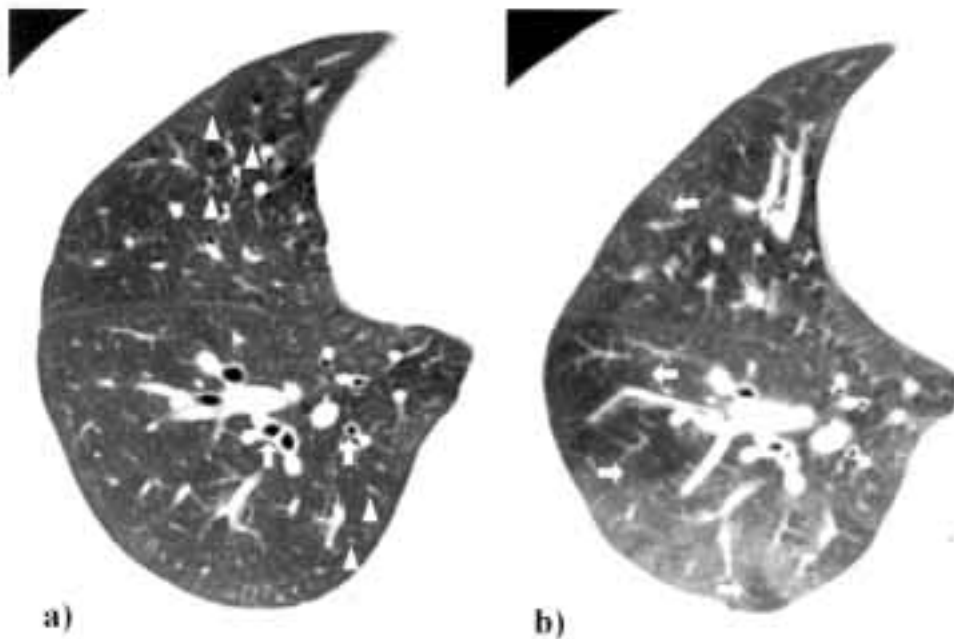


FIGURA 1. Una donna di 29 anni con asma bronchiale (gruppo 1). *Sinistra, a*: la scansione HRCT eseguita in massima inspirazione, mostra un diffuso ispessimento delle pareti bronchiali (freccie) e l'ingrandimento delle dimensioni delle strutture centrolobulari (punta di freccia, punteggio 1) nel lobo inferiore destro. *Destra, b*: la scansione HRCT eseguita in espirazione mostra la presenza di air trapping a mappa geografica (freccia, punteggio 2) alla stessa scansione del lobo inferiore destro.

sun coinvolgimento, 1 = da 1 al 25%, 2 = dal 26 al 50%, 3 = dal 51% al 75%, e 4 = dal 76 al 100% dell'area di sezione trasversa).<sup>19,20</sup> I punteggi sono stati poi tabulati. La predominanza di strutture centrolobulari e dell'air trapping aveva un punteggio che andava da 0 a 24 e il grado era derivato dal punteggio medio di ogni zona di polmone. Grado 1 aveva un punteggio < 6. Gradi 2, 3 e 4 avevano punteggi tra 6 e 12, tra 13 e 18 e > 18, rispettivamente. L'air trapping nei segmenti superiori dei lobi inferiori e dei lobuli polmonari non è stato considerato nel punteggio perché veniva considerato fisiologico. I rimanenti quadri HRCT di enfisema, vetro smerigliato e bronchiectasie sono stati valutati in termini di assenza o presenza.

#### Analisi statistica

Tutte le analisi statistiche sono state realizzate tramite l'utilizzo di un pacchetto di software (SPSS/PC WIN 8.0 package; SPSS; Chicago, USA). I risultati sono stati espressi come media  $\pm$  errore standard. Le differenze tra le alterazioni riscontrate alla TC e i parametri clinici sono state valutate tramite l'utilizzo dell'analisi della varianza. Quando sono state osservate differenze significative tra i due gruppi, è stato effettuato il test U di Mann-Whitney. Il test di Wilcoxon per ranghi è stato usato per campioni appaiati. Inoltre, per analizzare la relazione tra il FEV<sub>1</sub>, il BWI, la predominanza delle strutture centrolobulari e l'air trapping nei pazienti con asma è stato calcolato il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman. Le differenze sono state considerate significative quando la p era < 0,05.

## RISULTATI

### Relazione tra le alterazioni delle vie aeree riscontrate alla HRCT e i parametri clinici e i test di funzionalità polmonare

Le caratteristiche dei soggetti in studio sono riassunte in Tabella 1. I valori di FEV<sub>1</sub> (percentuale del predetto) erano ridotti nei gruppi 2 e 3 rispetto al primo gruppo (p < 0,05, rispettivamente). I pazienti con asma quasi fatale presentavano all'emogasanalisi in aria ambiente i seguenti parametri: 67,6  $\pm$  11,1 mmHg (9,1  $\pm$  1,5 kPa) di PaCO<sub>2</sub> (range: da 45,2 a

84,0 mmHg; da 6,1 a 11,2 kPa) e 47,9  $\pm$  8,4 mmHg (6,4  $\pm$  1,2 kPa) di PaO<sub>2</sub> (range, da 34,2 a 55,6 mmHg; da 4,6 a 7,4 kPa). I valori osservati analizzando la HRCT erano del 76% per la predominanza delle strutture centrolobulari, del 71% per l'air trapping, dell'84% per le bronchiectasie, del 76% per l'enfisema e del 75% per le opacità a vetro smerigliato. I valori di  $\kappa$  sono stati valutati > 0,75 per la predominanza delle strutture centrolobulari, le bronchiectasie, le opacità a vetro smerigliato e l'enfisema centrolobulare che rappresenta un eccellente risultato. Invece il  $\kappa$  riscontrato per l'air trapping era compreso tra 0,40 e 0,75, che rappresenta un risultato quasi sufficiente.<sup>21</sup>

Nessuna differenza è stata trovata nella media della dimensione dei bronchi (20,5  $\pm$  6,3) tra i gruppi in studio. I valori medi di BWI erano di 0,46  $\pm$  0,03 per il gruppo 1; 0,53  $\pm$  0,01 per il gruppo 2; 0,55  $\pm$  0,02 per il gruppo 3. Tutti questi risultati ottenuti sono significativamente aumentati (p < 0,05) rispetto ai soggetti di controllo (0,40  $\pm$  0,08) [Figura 2, sinistra, A].

Una predominanza delle strutture centrolobulari è stata osservata in tutti i pazienti con NFA (100%), ma non è stata riscontrata nei soggetti normali di controllo. La predominanza delle strutture centrolobulari è stata osservata nel 36% dei pazienti appartenenti al primo gruppo e nel 70% dei pazienti appartenenti al secondo gruppo; il valore medio era più alto invece nel terzo gruppo rispetto agli altri due e molto simile fra i gruppi 1 e 2 (1,81  $\pm$  0,2 nel gruppo 3; 0,5  $\pm$  0,3 nel gruppo 1 e 1,0  $\pm$  0,3 nel gruppo 2, p < 0,05) (Figura 2, centro B). La frequenza dell'air trapping era del 78,6% nei pazienti appartenenti al primo gruppo (11 su 14 pazienti); dell'80,6% nel secondo gruppo (8 su 10 pazienti); dell'81,3% nel terzo gruppo (13 su 16 pazienti) e dello 0% nel gruppo di controllo. Sebbene il grado medio dell'air trapping aumentasse gradualmente in accordo con

Tabella 1—Caratteristiche demografiche dei soggetti studiati\*

Caratteristiche	Gruppo 1 (lieve)	Gruppo 2 (da moderato a severo)	Gruppo 3 (quasi fatale)	Soggetti di controllo normali
Soggetti	14	10	16	16
Età, aa	54,1 $\pm$ 3,1	51,1 $\pm$ 5,4	59,2 $\pm$ 4,6	49,8 $\pm$ 2,3
Maschi/femmine	7/7	7/3	5/11	11/5
Durata della malattia, aa	12,3 $\pm$ 5,3	14,0 $\pm$ 3,5	10,7 $\pm$ 2,5	
FEV <sub>1</sub> iniziale, % predetto	71,9 $\pm$ 6,3†	57,6 $\pm$ 7,6	56,2 $\pm$ 7,5	91,2 $\pm$ 3,4
Follow-up pazienti	3	4	5	Non eseguito
Follow-up FEV <sub>1</sub> , % predetto	97,6 $\pm$ 3,1†	85,2 $\pm$ 9,8	84,6 $\pm$ 5,6	Non eseguito
Dose giornaliera degli steroidi inalati	257,4 $\pm$ 85,3	1342,8 $\pm$ 121,2	1300 $\pm$ 412,3	Non eseguito

\*I dati sono presentati come numero o media  $\pm$  ES.

†p < 0,05 rispetto al gruppo 2 o al gruppo 3.

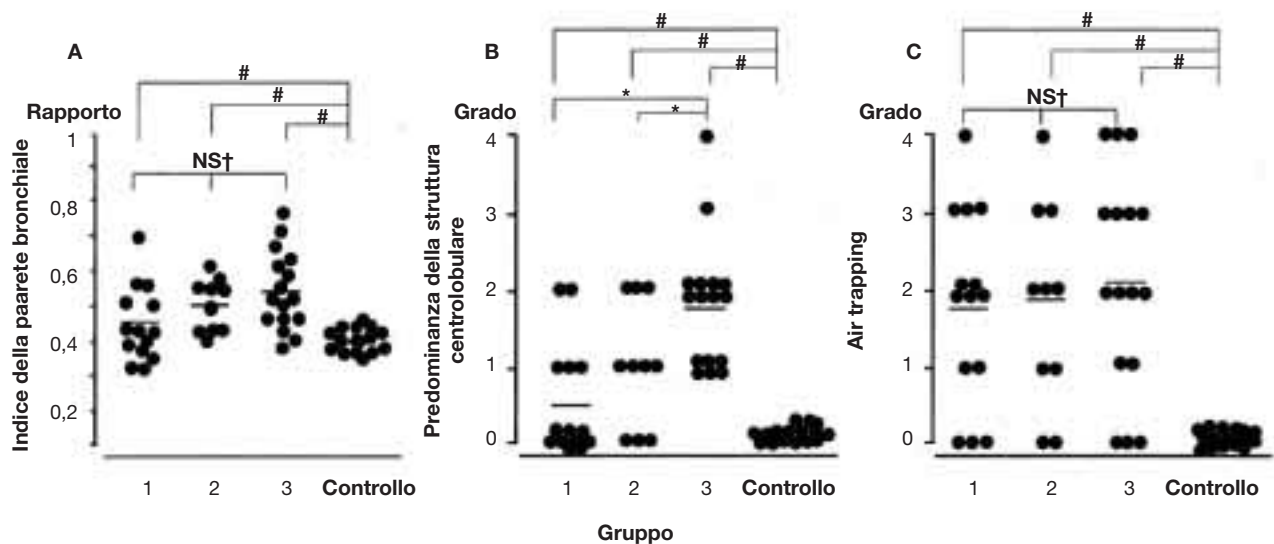


FIGURA 2. Confronto tra lo spessore della parete bronchiale (*sinistra*, A), le dimensioni della struttura centrolobulare (*centro*, B) e l'air trapping (*destra*, C) nei pazienti con asma leggero (gruppo 1), asma moderato-severo (gruppo 2) e NFA (gruppo 3). Il gruppo di controllo è rappresentato da soggetti normali di controllo. NS indica  $p > 0,05$ . \*  $p < 0,05$  rispetto al gruppo 1 o al gruppo 2. #  $p < 0,05$  rispetto al controllo.

la severità dell'asma ( $1,78 \pm 0,4$  nel primo gruppo,  $1,8 \pm 0,3$  nel secondo gruppo e  $2,12 \pm 0,2$  nel terzo gruppo) non sono state riscontrate differenze tra i gruppi (Figura 2, *destra*, C). Le bronchiectasie erano presenti in un caso nel terzo gruppo, mentre l'enfisema era presente in un solo caso nel secondo gruppo e in due casi nel terzo gruppo. Inoltre, in nessun soggetto erano presenti opacità a vetro smerigliato all'esame TC.

La correlazione tra le alterazioni delle vie aeree all'esame TC ad alta risoluzione e il grado di FEV<sub>1</sub> (percentuale del predetto) è stata valutata nei tre gruppi. Per quanto concerne invece la valutazione del BWI, della predominanza delle strutture centrolobulari e dell'air trapping, solo il BWI era correlato inversamente con il FEV<sub>1</sub> (percentuale del predetto) nei gruppi 1 e 2 ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,01$ ). Tuttavia, nessuna correlazione è stata riscontrata tra BWI e

FEV<sub>1</sub> nel gruppo 3; mentre nel gruppo a cui appartenevano i soggetti asmatici non è stata evidenziata alcuna correlazione tra l'air trapping e la predominanza delle strutture centrolobulari con il FEV<sub>1</sub> (percentuale del predetto) (Tabella 2).

#### *Variazioni nelle alterazioni delle vie aeree in seguito al trattamento a lungo termine con steroidi per via inalatoria*

L'HRCT è stato ripetuto a 5 pazienti del terzo gruppo, a 4 pazienti del secondo gruppo e a 3 pazienti del primo gruppo, dopo aver tenuto sotto controllo i sintomi clinici dell'asma da sei a dodici mesi. Dopo aver eseguito un esame TC ad alta risoluzione iniziale, i pazienti sono stati controllati periodicamente ad intervalli da 7 a 24 mesi (media di 16,8 mesi). Allo stesso tempo del follow-up per l'HRCT, i pazienti del primo, secondo e terzo gruppo effettuavano terapia inalatoria con budesonide o con l'equivalente dosaggio di fluticasone pari a  $257 \pm 85$  µg/die,  $1342 \pm 121$  µg/die e  $1300 \pm 412$  µg/die rispettivamente. Tutti i soggetti non avevano sintomi e il picco di flusso espiratorio presentava una variabilità < al 20%.

Il BWI ( $0,56 \pm 0,03$  vs  $0,48 \pm 0,01$ ) e i livelli di predominanza delle strutture centrolobulari ( $1,14 \pm 0,3$  vs  $0,43 \pm 0,3$ ) erano ridotti significativamente dopo il trattamento con steroidi nei gruppi 1 e 2 ( $p < 0,05$ , rispettivamente; Fig. 3 in *alto a sinistra*, A e in *alto al centro*, B) nonostante l'air trapping non fosse presente in questi gruppi ( $2,0 \pm 0,4$  vs  $1,57 \pm 0,3$ ,  $p < 0,05$ ; Fig. 3, in *alto a destra*, C). Nel terzo gruppo solo il

**Tabella 2—Coefficiente di correlazione tra alterazioni delle vie aeree all'HRCT e FEV<sub>1</sub> percentuale del predetto**

Variabili	Gruppi 1 e 2	Gruppo 3	Totale
Numero	24	16	40
BWI	-0,78*	-0,44	-0,42
Predominanza della struttura centrolobulare (grado)	0,04	0,51	0,06
Air trapping (grado)	-0,26	0,26	-0,05

\* $p < 0,01$ .

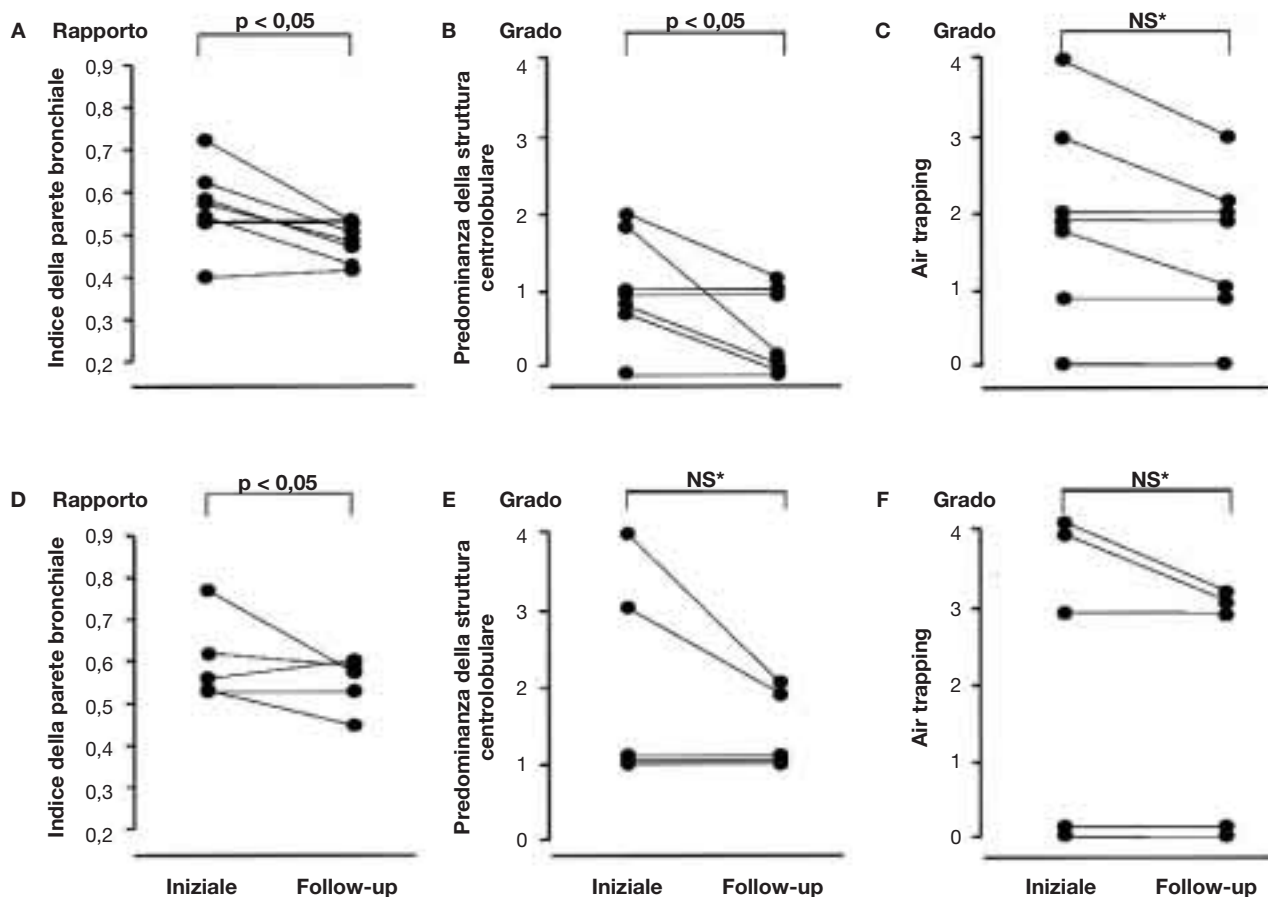


FIGURA 3. Variazioni del BWI, della predominanza di struttura centrolobulare e dell'air trapping alla HRCT in un intervallo di tempo di 16,8 mesi (range: 7-24 mesi) in pazienti in trattamento con steroidi inalatori appartenenti ai gruppi 1 e 2 (in alto a sinistra, A; in alto al centro B; in alto a destra, C) e al gruppo 3 (in basso a sinistra, D; in basso al centro, E; e in basso a destra, F). NS indica  $p > 0,05$ .

BWI ( $0,6 \pm 0,04$  vs  $0,54 \pm 0,02$ ) era ridotto significativamente ( $p < 0,05$ ; Fig. 3 in basso a sinistra, D), mentre i livelli di predominanza delle strutture centrolobulari ( $2,0 \pm 0,3$  vs  $1,4 \pm 0,4$ ) e l'air trapping ( $2,2 \pm 0,2$  vs  $1,8 \pm 0,3$ ) erano immutati ( $p > 0,05$ , rispettivamente; Fig. 3 in basso al centro, E, e in basso a destra, F).

Durante il follow-up, i valori di BWI erano notevolmente aumentati nei gruppi 1 e 2 rispetto al gruppo di controllo ( $p < 0,05$ ). Tutti i pazienti del terzo gruppo avevano elevati livelli di predominanza delle strutture centrolobulari rispetto al grado 1 durante il follow-up eseguito con HRCT (Figura 3, in basso al centro, E); inoltre tre dei sette pazienti appartenenti al primo e al secondo gruppo presentavano un grado 1 mentre i rimanenti quattro soggetti avevano un grado 0 (Figura 3, in alto al centro, B). In tutti i soggetti asmatici, l'iniziale innalzamento della percentuale di air trapping non si era normalizzato, nonostante il trattamento iniziale con steroidi, indipendentemente dalla gravità della malattia (Figura 3, in alto a destra, F).

## DISCUSSIONE

Il nostro studio dimostra che le alterazioni viste alla TC ad alta risoluzione, come l'ispessimento della parete bronchiale e l'air trapping, la prominente delle strutture centrolobulari, sono più estese nei gruppi di persone con asma che nei normali soggetti di controllo, indipendentemente dalla gravità della malattia. Una scoperta interessante è che i pazienti con NFA manifestavano una più severa preminenza delle strutture centrolobulari rispetto ai pazienti con asma da moderato a severo con gli stessi valori di FEV<sub>1</sub> sebbene non ci fossero differenze significative nel BWI e nei parametri di air trapping. La scoperta con TC ad alta risoluzione della preminenza delle strutture centrolobulari in pazienti asmatici non ha ricevuto molta attenzione. Linch e coll.<sup>22</sup> hanno riportato che il 10% dei pazienti asmatici aveva una preminenza della struttura centrolobulare, mentre Gremer e coll.<sup>23</sup> e Harmanch e coll.<sup>24</sup> hanno riportato che meno del 25% dei pazienti asmatici rientrava in questa categoria. Nel presente studio il 36%

dei pazienti con asma di grado lieve e il 70% dei pazienti con asma di grado da moderato a severo aveva una predominanza delle strutture centrolobulari. L'incidenza della prominente delle strutture centrolobulari nel nostro studio è più alta di quella riportata precedentemente.<sup>22-24</sup> Ciò potrebbe essere dovuto a differenti metodi di scansione ed analisi della TC ad alta risoluzione. Noi abbiamo analizzato quantitativamente le scansioni TC con intervalli di 10 mm lungo l'intero polmone, e ciò ci ha permesso di analizzare un'area polmonare maggiore rispetto a quella analizzata negli altri studi. La predominanza delle strutture centrolobulari alla TC ad alta risoluzione potrebbe essere dovuta alla compressione mucoide, all'infiammazione peribronchiale, al rimodellamento della parete bronchiale che include l'ipertrofia muscolare. A supporto di questi concetti, gli studi patologici dei pazienti con asma che stavano per morire per lo stato asmatico mostrarono un severo air trapping ed atelettasia, i quali sono correlati al riempimento di piccoli bronchi e bronchioli con essudato infiammatorio viscoso. In aggiunta, l'essudato infiammatorio consisteva in essudati plasmatici e cellule infiammatorie, in particolare gli eosinofili e le cellule epiteliali che erano esfoliate dalla superficie di scambio.<sup>25,26</sup> Biopsie mucose dimostrarono la presenza di marcatori della flogosi eosinofila nelle piccole vie aeree di pazienti con asma di grado moderato.<sup>27,28</sup> In aggiunta alla flogosi delle vie aeree, al rimodellamento e soprattutto alla deposizione di collagene, l'ipertrofia è stata spesso trovata a livello delle vie aeree periferiche.<sup>8,28,29</sup> Generalmente si credeva che le variazioni di struttura delle vie aeree viste nel post-mortem o in polmoni chirurgicamente resecati di pazienti con asma di grado severo avessero più profonde conseguenze fisiologiche nelle ampie vie aeree distali che nelle larghe vie aeree prossimali.<sup>30</sup> Queste alterazioni patologiche sono più evidenti in caso di progressione verso attacchi fatali.<sup>8</sup> In questo studio, tutti i pazienti con NFA hanno manifestato una predominanza delle strutture centrolobulari alle scansioni HRCT. Per nostra conoscenza, la predominanza delle strutture centrolobulari alle scansioni HRCT non è stata analizzata preventivamente nei pazienti con NFA. I risultati di questo studio suggeriscono che le grandi variazioni nelle strutture delle piccole vie aeree potrebbero essere associate a NFA e che tali variazioni sono evidenziati dalla predominanza delle strutture centrolobulari alle scansioni HRCT.

Abbiamo osservato inoltre incrementi in air trapping e BWI in pazienti con asma di grado moderato-severo e in quelli di grado lieve rispetto ai normali soggetti di controllo. L'air trapping è stato anche riscontrato in soggetti normali, sebbene l'estensione sia limitata. Aree focali di relativa luminosità pos-

sono essere viste in soggetti normali alle scansioni espiratorie nei segmenti superiori dei lobi inferiori.<sup>31</sup> In uno studio di Lucidarme e coll.<sup>32</sup> su dieci soggetti sani non fumatori, escludendo i segmenti superiori dei lobi inferiori ed isolando i lobuli polmonari, non era visibile air trapping nelle vie aeree. È stato ipotizzato che i segmenti superiori potrebbero essere meno ventilati del polmone adiacente avendo una tendenza ad intrappolare l'aria durante l'espiazione.

Comunque, non ci sono differenze significative nel BWI tra i pazienti con NFA e quelli con asma di grado moderato-severo, il che conferma le scoperte di Awadh e coll.<sup>12</sup> Il BWI era misurato principalmente nelle grandi vie aeree tra le quali venivano compresi i "bronchi segmentali e subsegmentali". L'ispessimento di parete delle grandi vie aeree era attribuito all'ispessimento della membrana basale, all'iperplasia delle cellule caliciformi, all'ipertrofia delle ghiandole della sottomucosa, all'iperplasia della muscolatura liscia bronchiale.<sup>33</sup> Dunill e coll.<sup>6,34</sup> hanno mostrato delle differenze quantitative nell'ispessimento della parete bronchiale tra pazienti asmatici e pazienti affetti da bronchite cronica. L'ingrandimento delle ghiandole mucose è stato osservato in entrambi i gruppi ma solo nei pazienti con stato asmatico è stato riscontrato un marcato incremento del volume della muscolatura liscia, che in certi casi arrivava al 20% della parete bronchiale.<sup>35</sup> L'ispessimento della parete delle vie aeree potrebbe essere la maggiore causa di ostruzione delle vie aeree, di limitazione del flusso aereo, di severità dei sintomi in pazienti asmatici.<sup>10,35,36</sup> Nel nostro studio, le variazioni del FEV<sub>1</sub> correlano strettamente con il BWI nei pazienti con asma di grado moderato-severo persistente, e ciò è in accordo con i risultati degli studi precedenti.<sup>11,37</sup> Comunque, noi potremmo non trovare una significativa differenza nei valori di BWI tra i diversi gruppi di pazienti con asma, e ciò indica che l'ispessimento della parete bronchiale non è un fattore che contribuisce alla NFA, ma è un cambiamento di base in tutti i gruppi asmatici, includendo gli asmatici di grado lieve. Nel nostro studio, il FEV<sub>1</sub> non è correlato con la prevalenza delle strutture centrolobulari o con l'estensione dell'intrappolamento dell'aria nei pazienti con NFA, il che suggerisce che la limitazione del flusso aereo nei casi di NFA non sia probabilmente dovuta a singole alterazioni come l'ispessimento della parete bronchiale ma invece appaia essere determinata da alterazioni multifattoriali delle vie aeree.<sup>7-9</sup>

Paganin e coll.<sup>10,35</sup> hanno considerato l'ispessimento della parete bronchiale nei pazienti asmatici come un danno strutturale irreversibile, sebbene l'ispessimento della parete bronchiale sia stato spesso descritto come reversibile.<sup>38</sup> La reversibilità dell'ispes-

simento della parete bronchiale dipende dalle caratteristiche patologiche sottostanti. Sembra essere reversibile quando l'infiammazione della submucosa o l'edema predominano ed irreversibile quando le vie aeree sono ampiamente rimodellate. Paganin e coll.<sup>10,35</sup> hanno descritto anche modificazioni delle alterazioni TC dopo terapia antiasmatica. Al controllo in prima o seconda settimana, il tappo mucoso, il disegno acinare e il collasso lobare erano reversibili, mentre l'ispessimento della parete bronchiale, le bronchiecasi e l'enfisema erano immutati. La reversibilità del rimodellamento delle vie aeree è supportata in parte da uno studio patologico<sup>39</sup>, il quale mostra che la deposizione di collagene subepiteliale, che è una componente dell'ispessimento della parete bronchiale, si riduceva significativamente in pazienti sottoposti ad un trattamento intensivo con farmaci anti-infiammatori. Comunque, nessun studio è stato fatto sulle modificazioni delle alterazioni nelle vie aeree per periodi relativamente lunghi (6 mesi) seguendo un trattamento con terapia anti-infiammatoria. I nostri risultati rivelano che l'ispessimento della parete bronchiale è parzialmente reversibile in pazienti asmatici, indipendentemente dalla gravità della patologia. Comunque, l'intrappolamento dell'aria non migliora in pazienti non-NFA ed NFA, il che suggerisce che l'air trapping è più refrattario alla terapia steroidea rispetto all'ispessimento della parete bronchiale. Le differenti risposte delle alterazioni delle vie aeree alla terapia inalatoria steroidea potrebbero essere dovute alle differenze nei siti interessati, per esempio, bronchi e bronchioli. La mancata risposta alla terapia steroidea inalatoria dell'air trapping potrebbe non essere dovuta alla durata della terapia ma sembra essere dovuta alla profondità della penetrazione degli steroidi inalatori nelle vie aeree periferiche.<sup>40,41</sup> In questo studio, l'estensione della predominanza delle strutture centrolobulari diminuiva durante il periodo di trattamento ma non raggiungeva il livello normale (grado 0) nel 43% dei pazienti non-NFA e nel 100% dei pazienti con NFA. L'estensione della residua predominanza delle strutture centrolobulari era significativamente più pronunciata nei pazienti con NFA rispetto ai pazienti non-NFA. Il fattore limitante del nostro studio dovrebbe essere poi sottolineato. Poiché solo i bronchi visti in sezione sono stati analizzati, e solo il 10% dei polmoni è stato indagato, molti bronchi non sono stati analizzati.

In conclusione, tra i dati osservati con la HRCT riguardo le alterazioni delle vie aeree, solo la gravità della predominanza delle strutture centrolobulari differisce significativamente tra il gruppo di pazienti con NFA, asma di grado lieve e asma moderato-severo. Le alterazioni delle piccole vie aeree alla HRCT potrebbero essere parzialmente reversibili seguendo un'intensa terapia per un periodo relativa-

mente lungo. Comunque queste scoperte non sono ugualmente applicabili ai pazienti non-NFA e ai pazienti NFA. I pazienti con NFA hanno una risposta minore al trattamento con steroidi rispetto ai pazienti non-NFA. L'esatta natura delle alterazioni delle piccole vie aeree rimane da essere chiarita nei pazienti asmatici, specialmente nei pazienti con una precedente storia di NFA.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Sly RM, O'Donnell R. Stabilization of asthma mortality. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:347-354
- 2 McFadden ER Jr, Warren EL. Observations on asthma mortality. *Ann Intern Med* 1997; 127:142-147
- 3 Molino NA. Near-fatal asthma. In: Hall JB, Corbridge TC, Rodrigo C, et al, eds. *Acute asthma: assessment and management*. New York, NY: McGraw-Hill, 2000; 29-47
- 4 Strunk RC, Mrazek DA, Fuhrmann GS, et al. Physiologic and psychological characteristics associated with deaths due to asthma in childhood: a case-controlled study. *JAMA* 1985; 254:1193-1198
- 5 Castro M, Schechtman KB, Halstead J, et al. Risk factors for asthma morbidity and mortality in a large metropolitan city. *J Asthma* 2001; 38:625-635
- 6 Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13:27-33
- 7 James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:242-246
- 8 Carroll N, Elliot J, Morton A, et al. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:405-410
- 9 Carroll N, Carello S, Cooke C, et al. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:709-715
- 10 Paganin F, Trussard V, Seneterre E, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1084-1087
- 11 Kasahara K, Shiba K, Ozawa T, et al. Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. *Thorax* 2002; 57:242-246
- 12 Awadh N, Müller NL, Park CS, et al. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control group: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998; 53:248-253
- 13 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-244
- 14 National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO workshop report, Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002; publication No. 02-3659
- 15 Chai H, Farr RS, Froehlich LA, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56:323-327
- 16 Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996; 200: 327-331
- 17 Boulet LP, Belanger M, Carrier G. Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma with or without fixed airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:865-871

- 18 McNamara AE, Muller NL, Okazawa M, et al. Airway narrowing in excised canine lungs measured by high-resolution computed tomography. *J Appl Physiol* 1992; 73:307-316
- 19 Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, et al. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol* 2002; 57:1078-1085
- 20 Hansell DM, Wells AU, Rubens MB, et al. Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT. *Radiology* 1994; 193:369-374
- 21 Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and clinical biostatistics. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1990; 58-59
- 22 Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, et al. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993; 188:829-833
- 23 Grenier P, Mourey-Gerosa I, Benali K, et al. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observations in 50 patients and inter- and intraobserver variability. *Eur Radiol* 1996; 6:199-206
- 24 Harmanci E, Kebapci M, Metintas M, et al. High-resolution computed tomography findings are correlated with disease severity in asthma. *Respiration* 2002; 69:420-426
- 25 Hogg JC, Hegele RG. Postmortem pathology. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, et al, eds. *Asthma*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997; 201-220
- 26 Jeffery P. Morphology of the airway wall in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1152-1158
- 27 Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:44-51
- 28 Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J* 1999; 14:1403-1417
- 29 Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, et al. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1220-1225
- 30 Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, et al. A model of airway narrowing in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1251-1258
- 31 Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High resolution computed tomography findings of lung disease. In: Webb WR, Muller NL, Naidich DP, eds. *High resolution computed tomography of the lung*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins, 2001; 175-177
- 32 Lucidarme O, Grenier PA, Cadi M, et al. Evaluation of air trapping at CT: comparison of continuous-versus suspended-expiration CT techniques. *Radiology* 2000; 216:768-772
- 33 Molet S, Hamid Q. Role of airway remodeling in severe asthma. In: Szefer SJ, Leung DYM, eds. *Severe asthma: pathogenesis and clinical management*. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, 2001; 89-124
- 34 Dunnill MS, Massarella GR, Anderson JA. A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis and in emphysema. *Thorax* 1969; 24:176-179
- 35 Paganin F, Seneterre E, Chanez P, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:110-114
- 36 James A, Carroll N. Theoretic effects of mucus gland discharge on airway resistance in asthma [abstract]. *Chest* 1995; 107(3 suppl):110S
- 37 Gono H, Fujimoto K, Kawakami S, et al. Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:965-971
- 38 Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1720-1745
- 39 Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, et al. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:356-363
- 40 Claman DM, Boushey HA, Liu J, et al. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:861-869
- 41 Fahy JV, Boushey HA. Effect of low-dose beclomethasone dipropionate on asthma control and airway inflammation. *Eur Respir J* 1998; 11:1240-1247

## ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale

**4-6 maggio 2006**

**Napoli**

**Città della Scienza**



**Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - E-mail: [gp.congress@tin.it](mailto:gp.congress@tin.it)**