

Ispessimento della parete delle vie aeree in pazienti con tosse come variante di asma e tosse cronica non asmatica*

Hisako Matsumoto, MD, PhD; Akio Niimi, MD, PhD; Rollin P. Tabuena, MD; Masaya Takemura, MD; Tetsuya Ueda, MD; Masafumi Yamaguchi, MD; Hirofumi Matsuoka, MD; Makiko Jinnai, MD; Kazuo Chin, MD, PhD; Michiaki Mishima, MD, PhD

Introduzione: La tosse cronica, che può essere di natura asmatica e non asmatica, è un importante problema clinico. L'infiammazione delle vie aeree e il rimodellamento dimostrati da un ispessimento della membrana sottobasale sono stati associati alla tosse come variante di asma (Cough Variant Asthma: CVA) così come alla tosse cronica non asmatica (Nonasthmatic Chronic Cough: NAC). Studi TC hanno dimostrato che vi è ispessimento della parete in pazienti asmatici con sibili. Abbiamo esaminato lo spessore della parete delle vie aeree tramite CT in pazienti adulti con tosse cronica e abbiamo valutato le implicazioni fisiopatologiche connesse.

Metodi: Sono stati presi in considerazione pazienti non fumatori, non in trattamento steroideo con CVA (n = 27), NAC (n = 26) e soggetti sani di controllo (n = 15). Le dimensioni delle vie aeree sono state valutate tramite una tecnica TC convalidata, con cui abbiamo misurato l'area della parete delle vie aeree (WA) corretta per l'area della superficie corporea (BSA), il rapporto tra la WA e l'area parietale esterna (in percento dell'area parietale [WA%]), lo spessore assoluto della parete T/\sqrt{BSA} , e l'area luminale delle vie aeree/BSA di un bronco segmentale. Sono inoltre state misurate le correlazioni tra i parametri TC e gli indici clinici come la durata di malattia e la sensibilità alla tosse.

Risultati: In pazienti con CVA, i valori di WA/BSA, WA% e T/\sqrt{BSA} erano significativamente maggiori rispetto a quelli dei soggetti controllo. In pazienti con NAC, invece, lo erano i valori di WA/BSA e T/\sqrt{BSA} . L'aumento di WA/BSA e T/\sqrt{BSA} nei pazienti con NAC era inferiore rispetto ai pazienti con CVA. In un substrato di pazienti con NAC, il WA% correlava con la sensibilità della tosse alla capsaina (n = 9, r = 0,75, p = 0,034).

Conclusioni: Le pareti delle vie aeree centrali sono ispessite nei pazienti con CVA ed anche nei pazienti con NAC, sebbene ad un grado minore. L'ispessimento della parete delle vie aeree nella NAC potrebbe essere associato a tosse da ipersensibilità.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 2:8-15)

Parole chiave: ispessimento della parete delle vie aeree; sensibilità della tosse; tosse come variante di asma; TC; tosse cronica non asmatica

Abbreviazioni: Ai = area luminale; BSA = area della superficie corporea; C5 = soglia della tosse, la più bassa concentrazione di capsaina capace di indurre cinque o più colpi di tosse; CVA = tosse come variante di asma; Dmin = dose cumulativa di maticolina inalata al punto di inflessione in cui la resistenza respiratoria inizia ad aumentare; GERD = malattia da reflusso gastroesofageo; NAC = tosse cronica non asmatica; PICC = tosse cronica postinfettiva; SBS = sindrome senobronchiale; T = spessore assoluto delle vie aeree; WA = area della parete delle vie aeree; WA% = percentuale dell'area della parete

L'ispessimento della parete delle vie aeree è stato osservato in studi post-mortem di pazienti con stato asmatico. L'ispessimento della parete è accompagnato da cambiamenti strutturali delle vie aeree,

come l'ispessimento della membrana sottobasale, l'iperplasia delle ghiandole mucose e delle cellule caliciformi, l'aumento della vascolarizzazione, e l'ipertrofia e l'iperplasia della muscolatura liscia, proprio

come accade nell'inflammatione cronica, in cui si hanno edema della mucosa e infiltrazione di cellule infiammatorie.¹⁻⁴ Questi cambiamenti sono stati in seguito confermati da studi⁵⁻⁷ su biopsie bronchiali in pazienti viventi. Con l'arrivo della TC ad alta risoluzione, sono state possibili valutazioni non invasive delle dimensioni delle vie aeree.⁸ Noi ed altri⁹⁻¹³ abbiamo valutato da un punto di vista quantitativo l'ispessimento della parete delle vie aeree e le sue implicazioni cliniche nell'asma.

La tosse cronica è un problema comune per il quale i pazienti richiedono cure da parte dei medici di medicina generale o pneumologi.¹⁴ Sebbene la tosse cronica di per sé non sia fatale, essa peggiora considerevolmente la qualità della vita.¹⁵ Una delle cause più comuni della tosse cronica è la tosse come variante dell'asma (Cough Variant Asthma: CVA),¹⁶ che si manifesta con le tipiche caratteristiche dell'asma come i sibili o la dispnea ma presenta iperresponsività delle vie aeree e tosse in seguito ai broncodilatatori.¹⁷ La CVA è considerata clinicamente come un tipo di variante asmatica alla stessa stregua di un precursore dell'asma classico come i sibili.^{18,19} Patologicamente, la CVA condivide con l'asma classico alcune caratteristiche comuni come l'inflammatione eosinofila e il rimodellamento, che comprende ispessimento della membrana sottobasale e iperplasia delle cellule calciformi.²⁰⁻²³

La tosse cronica dovuta ad altre cause, come la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e la sindrome da gocciolamento retronasale, anche chiamata *sindrome della tosse delle alte vie aeree*,¹⁶ è solitamente raggruppata tra le tossi croniche non asmatiche (Nonasthmatic Chronic Coughs: NAC).²² Anche i pazienti con NAC presentano caratteristiche dell'inflammatione e del rimodellamento delle vie aeree. In uno studio,²⁴ che ha esaminato il liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) di pazienti con NAC, i livelli di mastociti, eosinofili e di istamina erano au-

mentati; mentre in un altro studio²⁵ si è visto che i neutrofili nell'espettorato e i livelli di interleuchina-8 e di *tumor necrosis factor-alfa* erano aumentati. È anche riportato un aumento dei linfociti broncoalveolari nella tosse cronica idiopatica.²⁶ In termini di rimodellamento, la presenza di fibrosi sottomucosa nelle vie aeree di pazienti con NAC è stata descritta per la prima volta da Boulet e coll.²⁷ Uno studio bioptico²² della NAC ha in seguito dimostrato un aumento dei mastociti della sottomucosa, dello spessore della membrana sottobasale, dell'area delle cellule calciformi, della vascolarizzazione e dell'area di muscolatura liscia. Nella bronchite eosinofila non asmatica, altra causa di tosse cronica caratterizzata da eosinofilia e assenza di iperresponsività delle vie aeree, pure troviamo un ispessimento della membrana sottobasale.²⁸ Nonostante sia sempre più evidente che esiste un rimodellamento delle vie aeree, sulla base di biopsie bronchiali in pazienti con tosse cronica, solo uno studio²⁹ delle bronchiti eosinofili che non asmatiche ha esaminato l'ispessimento dell'intera parete delle vie aeree utilizzando le scansioni TC ed ha dimostrato che, contrariamente allo studio bioptico,²⁸ l'area della parete delle grosse vie aeree nei pazienti con bronchite eosinofila non asmatica non è differente da quella dei soggetti sani di controllo ed è inferiore rispetto a quella di pazienti con asma lieve o intermittente con eosinofili nell'espettorato,²⁹ il che suggerisce l'importanza dell'utilizzo della TC, la quale potrebbe estendere e completare le informazioni ottenute dagli studi bioptici della tosse cronica.

In questo studio, abbiamo esaminato le dimensioni delle vie aeree tramite TC in pazienti con CVA ed in altri con NAC. Sono state anche studiate le correlazioni tra parametri TC e indici clinici, come l'età, la durata di malattia, la funzione polmonare, la sensibilità alla tosse e le differenze tra cellule nell'espettorato.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Abbiamo studiato pazienti adulti con CVA (n = 27) ed altri con NAC (n = 26) dall'Asthma and Cough Clinic of Kyoto University Hospital, e soggetti di controllo sani (n = 15). Nessuno di questi era fumatore attivo. Venivano inclusi tutti i pazienti che avevano avuto una diagnosi recente, non erano in trattamento steroideo, e avevano una normale radiografia del torace. La tosse si presentava da più di 8 settimane.

La diagnosi di CVA si basava sui seguenti criteri:²⁰ tosse cronica isolata senza sibili o dispnea, iperresponsività delle vie aeree alla metacolina, e aumento sintomatico della tosse dopo utilizzo di β_2 -agonisti inalatori, teofillina a lento rilascio, o entrambi. I sibili o i ronchi non erano udibili all'auscultazione del torace, nemmeno con espirazioni forzate. I soggetti non avevano storia di asma o di infezioni delle alte vie aeree nelle precedenti 8 settimane.

*Dai Departments of Respiratory Medicine (Drs. Matsumoto, Niimi, Takemura, Ueda, Yamaguchi, Matsuoka, Jinnai, Chin and Mishima), Kyoto University, Kyoto, Japan; e Iloilo Mission Hospital (Dr. Tabuena), Department of Internal Medicine, Iloilo City, Philippines.

Questo lavoro è stato effettuato al Kyoto University Hospital. Dr. Rollin Tabuena ha ricevuto una borsa di studio di Monbukagakusho.

Gli autori non hanno alcun conflitto d'interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto il 16 aprile 2006; revisione accettata il 18 dicembre 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Hisako Matsumoto, MD, PhD, Department of Respiratory Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507, Japan; e-mail: hmatsumo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

(CHEST 2007; 131:1042-1049)

Non vi erano cause apparenti di tosse come la GERD, la sindrome senobronchiale (SBS) o trattamento con ACE-inibitori.

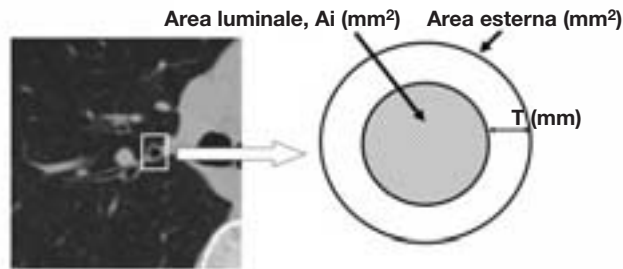
Le cause di NAC erano le seguenti: SBS (n = 8), la cui diagnosi era stata fatta sulla base di positività all'imaging dei seni e aumento della tosse, e sulla base dei sintomi relativi alla sinusite cronica, dopo utilizzo di macrolidi;³⁰ GERD (n = 3), sulla base di un pHmetria esofagea nelle 24 ore positiva (pH Digitrapper Mark II Gold 6200; Synetics Medical Company; Stoccolma, Svezia) e risposta al trattamento con inibitori di pompa protonica;³¹ tosse cronica postinfettiva (PICC) [n = 3]; e tosse idiopatica o inspiegabile (n = 11), in cui non erano serviti esami a tappeto e trial terapeutici intensivi per CVA, GERD e SBS inclusi gli steroidi inalatori e il trattamento antireflusso. Nella rimanente parte dei pazienti, sia la GERD che l'SBS erano state considerate le cause della tosse cronica. Cinque pazienti con CVA, tre con SBS, uno con PICC e due con tosse cronica inspiegabile avevano espettorato. Gli altri pazienti non producevano espettorato o ne producevano poco. In un paziente con SBS sono state osservate bronchiectasie grazie a scansioni TC. Il Comitato Etico della nostra istituzione ha approvato il protocollo di studio ed ogni paziente ci ha dato il proprio consenso informato scritto.

Misurazioni cliniche

I pazienti si sono sottoposti ad un workup che includeva un questionario, un esame fisico, le analisi del sangue, radiografie dei seni e del torace, test di funzionalità respiratoria e di reattività delle vie aeree, induzione dell'espettorato, test di sensibilità della tosse e valutazione con TC. Questi esami sono stati fatti in quest'ordine nell'arco di un mese. Il FEV₁ e l'FVC sono stati ricavati utilizzando uno spirometro (Chestac-65V; Chest, Tokyo, Giappone).

La reattività delle vie aeree è stata testata utilizzando un metodo di inalazione continua di metacolina con misurazione simultanea della resistenza respiratoria (Astograph; Chest).^{13,32} I broncodilatatori, qualora utilizzati, venivano sospesi 24 ore prima del test. Ciascuna delle due concentrazioni crescenti di metacolina veniva inalata completamente con respirazione a volume corrente per un minuto. È stata anche misurata la dose cumulativa di metacolina inalata al punto di inflessione in cui le resistenze respiratorie iniziavano ad aumentare (Dmin), come indice di sensibilità delle vie aeree. Se le resistenze respiratorie non aumentavano nonostante l'inalazione delle più alte concentrazioni di metacolina, Dmin veniva espresso, ai fini di calcolo, come 50 U. La sensibilità della tosse è stata testata tramite un metodo di inalazione continua di una soluzione di capsicina. Dieci concentrazioni al raddoppio di soluzione di capsicina (da 0,61 a 312 µmol/L) venivano inalate fin quando non si provocavano cinque o più colpi di tosse (soglia della tosse [C5]). Ciascuna concentrazione di capsicina veniva inalata per 15 s ogni 60 s di respirazione corrente.³³ Sette pazienti con NAC non si sono sottoposti al test alla metacolina, ed a 16 pazienti con CVA e 17 con NAC non è stato effettuato il test di sensibilità della tosse alla capsicina perché non si era ottenuto il consenso informato, specialmente per motivi di tempo.

L'induzione dell'espettorato e la sua analisi sono stati effettuati secondo i metodi di Pin e coll.,³⁴ con una piccola modifica.¹² In breve, i soggetti hanno inalato una soluzione salina ipertonica (3%) da un nebulizzatore ultrasonico (MU-32; Azwell; Osaka, Giappone) per 15 min, e adeguati campioni di espettorato sono stati separati dalla saliva. Dopo trattamento con ditiotreitolo allo 0,1% (Sputasol; OXOID Ltd; Hampshire, Regno Unito), il campione è stato citocentrifugato e le cellule sono state colorate con metodo May-Grunwald-Giemsa. Le differenze tra cellule infiammatorie sono state evidenziate contando almeno 400 cellule non squamose su ciascuno striscio di espettorato.



Misure dello spessore della parete delle vie aeree

T* (mm)

WA* = Area esterna - Ai (mm²)

WA% = WA/Outer area (%)

*** Normalizzati utilizzando l'area della superficie corporea**

FIGURA 1. Diagramma schematico della misurazione delle dimensioni delle vie aeree.

I titoli anticorpali di IgE totali e sierospecifiche sono stati misurati tramite test immunoassorbente (Pharmacia; Upjohn; Tokyo, Giappone). I pazienti venivano considerati atopici quando uno o più anticorpi IgE specifici erano positivi per pelo di gatto e di cane, parietaria, pollini di graminacee o cedro, muffe e polvere di casa.

Analisi delle dimensioni delle vie aeree tramite TC

Abbiamo utilizzato una TC spirale a strato sottile (X-Vigor; Toshiba; Tokyo, Giappone) per quantificare, come detto in precedenza, le dimensioni delle vie aeree.^{9,12,13,35,36} Brevemente, le scansioni TC erano ottenute dopo una inspirazione profonda. Le scansioni con la TC spirale erano effettuate ad un massimo di 120 kilovolt, 50 mA, collimazione di 3 mm e inclinazione di 1 mm. Le immagini venivano ricostruite utilizzando l'algoritmo FC 10 e intervalli di 2 mm. È stata effettuata una ricostruzione mirata del polmone destro utilizzando un campo di vista specifico a tal proposito. Utilizzando una sezione perpendicolare del bronco apicale del lobo superiore destro alla sua origine, un pixel dentro il lume del bronco è stato chiamato "pixel iniziale". L'area luminale (AI) è stata determinata automaticamente basandosi sull'area dei pixel contigui al pixel iniziale e che avevano numeri TC sottosoglia nei diversi passaggi. Inoltre, sono state misurate automaticamente le seguenti dimensioni: lungo e breve raggio del lume, e spessore assoluto delle vie aeree (T) utilizzando il principio della massima ampiezza, a metà del massimo.³⁵ Sono state calcolate le aree esterne ai bronchi, l'area della parete delle vie aeree (WA) e la percentuale di area della parete (WA%) [WA / area esterna al bronco X 100]. Dal momento che la dimensione delle vie aeree può essere influenzata dalla dimensione corporea, WA, T, e Ai sono stati normalizzati utilizzando l'area della superficie corporea (BSA). Lo spessore della parete delle vie aeree è stato calcolato come WA/BSA, WA% e T/BSA (Figura 1).

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando un software statistico (GraphPad Prism 4.00; GraphPad Software; San Diego, CA; e StatView 5.0; SAS Institute; Cary, NC). L'analisi della varianza e la Fisher protected least-significant difference *post hoc* sono state utilizzate per confrontare i gruppi di controllo, CVA e NAC

Tabella 1—Caratteristiche dei tre gruppi di soggetti di controllo*

	CVA (n = 27)	NAC (n = 26)	Healthy Control (n = 15)	Valore di p#
Sesso maschile/femminile, N.	8/19	7/19	7/8	NS
Età, anni	58 ± 14	55 ± 15	52 ± 13	NS**
Durata della malattia, anni	5,2 ± 8,2	2,6 ± 3,6		
Ex-fumatori†	4 (15)	5 (19)	2 (13)	NS
IgE, IU/mL	218 ± 419	64 ± 88	NE	NS
Atopici/Non atopici, N.	12/15	9/16¶	NE	NS
Cellule nell'espettorato, %‡				
Eosinofili	3,5 ± 6,2	0,4 ± 0,6		NS
Neutrofilo	70,9 ± 15,7	67,4 ± 21,6		NS
Linfociti	0,26 ± 0,32	0,18 ± 0,21	NS	
Macrofagi	24,6 ± 17,0	30,5 ± 22,4		NS
FEV ₁ /FVC, %	80 ± 8,2	81 ± 6,8	81 ± 5,8	NS**
FEV ₁ , % del predetto	107 ± 17	108 ± 13	108 ± 11	NS**
Log C5, µmol/L				
Uomini§	1,37 ± 0,75	1,52 ± 0,90	NE	NS
Donne	1,00 ± 0,80	0,51 ± 0,62	NE	NS

*I dati sono presentati in termini di media ± DS o N. (%) eccetto dove indicato diversamente. NE = non esaminato; NS = non significativo.

†Soggetti che avevano fumato < 10 pacchetti-anno e avevano smesso di fumare almeno 1 anno prima dello studio.

‡Esaminato in 16 pazienti con CVA e 10 con NAC.

§Esaminato in quattro pazienti con CVA; quattro pazienti con NAC incluso GERD, SBS, PICC e tosse cronica inspiegabile.

||Esaminato in sette pazienti con CVA; cinque pazienti con NAC, incluso GERD, n = 2; tosse cronica inspiegabile, n = 2; e SBS, n = 1.

¶Un paziente non esaminato.

#Non significativo al test U di Mann-Whitney, test χ^2 o test esatto di Fisher.

**Non significativo all'analisi della varianza.

riguardo alle funzioni polmonari e, dopo distribuzione normale dei dati, sono stati esaminati gli indici TC. Un test χ^2 o un test esatto di Fisher sono stati utilizzati per l'analisi dei dati dicoto-

mici. Per confrontare le variabili non parametriche tra gruppi multipli tra cui il controllo, la CVA e il NAC o i suoi sottogruppi, è stato utilizzato un test di Kruskal-Wallis seguito dal test di Dunn o dal test U di Mann-Whitney. Per l'analisi delle correlazioni, è stato applicato il test di Spearman. I dati sono stati presentati sottoforma di media ± DS. Un valore $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche dei tre gruppi di soggetti sono mostrate nella Tabella 1. Gli eosinofili nell'espettorato erano aumentati in modo non importante nei pazienti con CVA rispetto a quelli con NAC ($p = 0,076$). Log Dmin era significativamente più basso nel gruppo CVA rispetto al gruppo NAC ($0,23 \pm 0,73$ U vs $1,40 \pm 0,49$ U, $p < 0,0001$). Log C5 non era di molto differente tra gli 11 pazienti con CVA e i 9 pazienti con NAC (GERD, n = 3; SBS, n = 2; PICC, n = 1; tosse inspiegabile, n = 3) [Tabella 1].

Le immagini TC rappresentative sono mostrate in Figura 2. Nel gruppo CVA, tutti e tre gli indici di spessore della parete delle vie aeree erano significativamente maggiori rispetto ai soggetti di controllo (Tabella 2). WA/BSA e T/ \sqrt BSA nel gruppo NAC erano di molto maggiori rispetto ai soggetti controllo, e WA% non era aumentata in modo importante. WA/SBA (Figura 3) e T/ \sqrt BSA nel gruppo NAC erano inferiori rispetto al gruppo CVA (Tabella 2). Non

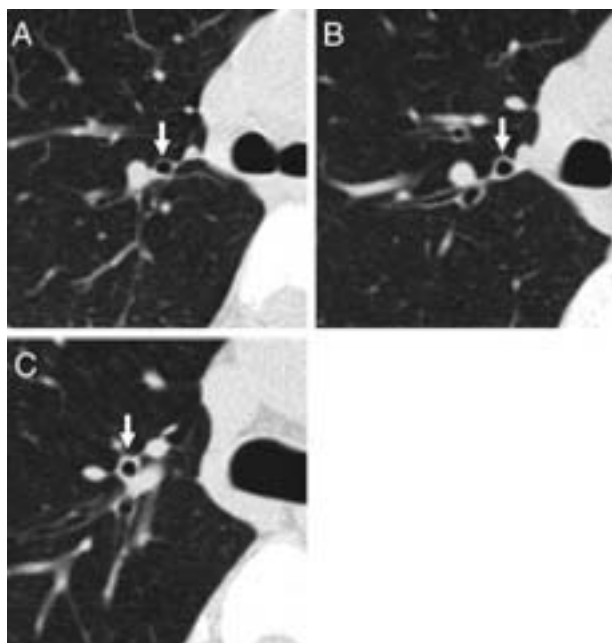


FIGURA 2. Immagini TC rappresentative di bronchi selezionati (freccie). In alto a sinistra, A: soggetto sano di controllo. In alto a destra, B: Tosse cronica dovuta a GERD. In basso, C: CVA.

Tabella 2—Risultati degli indici TC*

Variabili	CVA (n = 27)	NAC (n = 26)	Controlli sani (n = 15)	Valore di p			
				Analisi della varianza	Confronti multipli		
					CVA vs controlli sani	NAC vs controlli sani	CVA vs NAC
WA/BSA, mm ² /m ²	22,8 ± 6,7	19,7 ± 4,8	14,8 ± 3,8	0,0002	< 0,0001†	0,008†	0,048†
WA%, %	65,0 ± 8,1	62,0 ± 5,7	58,1 ± 7,5	0,023	0,004†	0,099	0,12
T/√BSA, mm/m	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2	< 0,0001	< 0,0001†	0,001†	0,006†
Ai/BSA, mm ² /m ²	12,9 ± 6,4	11,0 ± 3,8	12,5 ± 4,5	0,74			

*I dati sono presentati in termini di media ± DS.

†Statisticamente significativo alle analisi post hoc.

vi era alcuna differenza nell'Ai/BSA tra i tre gruppi. Quando i pazienti NAC venivano analizzati separatamente a seconda della causa della tosse, vi era una differenza significativa nel WA/SBA e T/√BSA tra i soggetti controllo e i sottogruppi di NAC ($p = 0,016$ e $p = 0,003$, test di Kruskal-Wallis). I sottogruppi di SBS e di coloro che avevano tosse inspiegabile presentavano un significativo aumento nel WA/SBA (Figura 4) e T/√BSA ($p < 0,01$ e $p < 0,05$, test di Dunn) se paragonati ai soggetti controlli sani. I sottogruppi PICC e GERD non differivano dai soggetti di controllo.

Nei pazienti con NAC che si erano sottoposti al test di sensibilità della tosse alla capsaicina, C5 era inversamente correlato con WA% ($n = 9$, $r = -0,75$, $p = 0,034$) [Figura 5; Tabella 3]. Altri indici clinici, come l'età, la durata di malattia, la funzione polmonare e le differenze tra cellule dell'espettorato, non correlavano con nessuno degli indici TC in nessuno dei gruppi di pazienti con tosse (Tabella 3).

DISCUSSIONE

Questo è il primo studio ad aver valutato da un punto di vista quantitativo lo spessore parietale delle vie aeree utilizzando la TC in pazienti con CVA ed in altri con NAC. Le pareti delle vie aeree sono risultate, a paragone coi soggetti controlli sani, più spesse nei pazienti con CVA e con NAC, sebbene in misura leggermente inferiore in questi ultimi. La sensibilità della tosse era correlata in modo significativo ad un indice di spessore di parete nei pazienti con NAC.

Il nostro risultato, che ci ha portato ad affermare che l'intera parete delle vie aeree è ispessita in pazienti con CVA rispetto ai soggetti di controllo, è in accordo con i precedenti nostri studi su biopsie endobronchiali, i quali hanno dimostrato un'inflamazione eosinofila²⁰ ed ispessimento della membrana sottobasale delle vie aeree in pazienti con CVA.²¹ Inoltre, dal momento che abbiamo visto²² che vi è un aumento della vascolarizzazione, della dimensio-

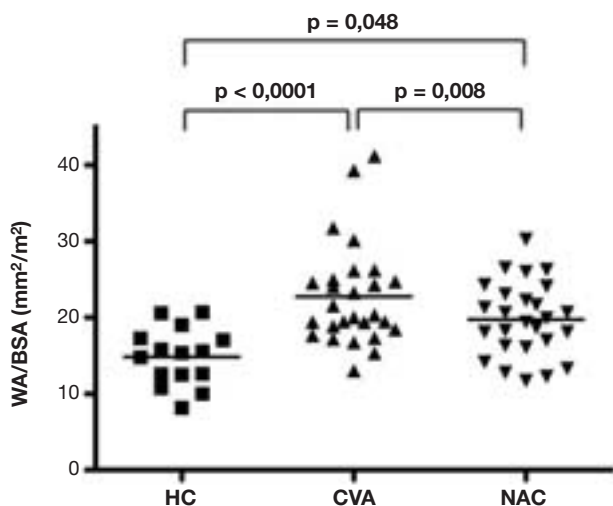


FIGURA 3. WA/BSA in soggetti sani di controllo (HC), pazienti con CVA e pazienti con NAC. Le linee indicano le medie.

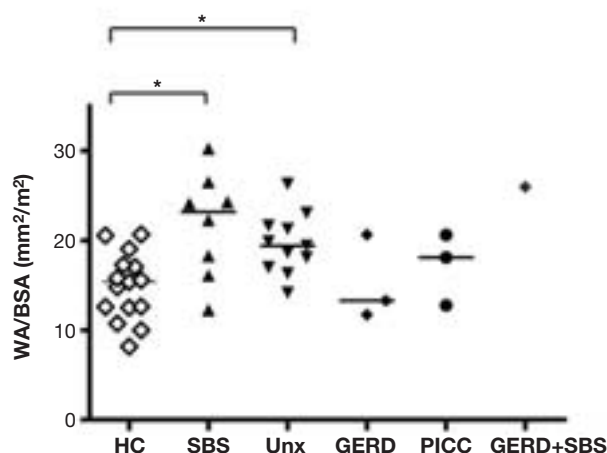


FIGURA 4. WA/BSA in soggetti sani di controllo e in sottogruppi di NAC; $p = 0,016$, test di Kruskal-Wallis; $*p < 0,05$, test di Dunn. Le linee indicano le medie. Unx = tosse cronica inspiegabile. Vedere la legenda della Figura 3 per la spiegazione delle abbreviazioni.

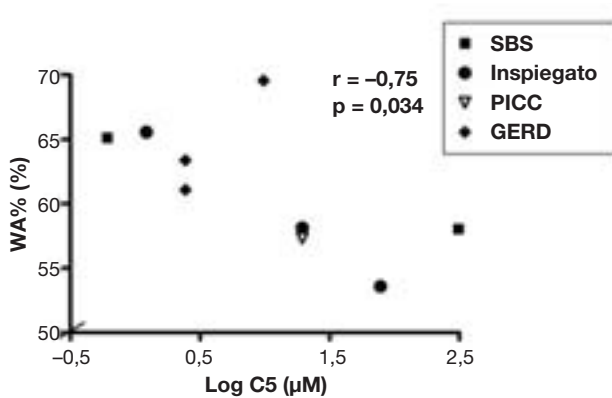


FIGURA 5. Correlazioni tra WA% e sensibilità della tosse in pazienti con NAC.

ne dei vasi e dell'area delle cellule caliciformi nel CVA rispetto ai soggetti sani di controllo, l'ispessimento dell'intera parete delle vie aeree in pazienti con CVA potrebbe essere dovuto a questi cambiamenti strutturali.

Anche le pareti delle vie aeree di pazienti con NAC [SBS, n = 8; GERD, n = 3; PICC, n = 3; GERD e SBS, n = 1; e tosse cronica inspiegabile (idiopatica), n = 11] erano ispessite se paragonate a quelle dei soggetti sani di controllo coinvolti in questo studio. Precedenti studi biotipici^{22,27} hanno riscontrato la presenza di infiammazione e rimodellamento delle vie aeree in pazienti con NAC. Boulet e coll.²⁷ hanno descritto un aumento della perdita della componente epiteliale, un aumento delle cellule mononucleate e fibrosi sottomucosa in campioni di biopsie bronchiali fatte a pazienti con NAC verosimilmente dovuto a GERD (n = 6), sindrome del gocciolamento retronasale (n = 4) o entrambe le condizioni (n = 5), e ad una condizione non diagnosticata (n = 4). Il nostro studio²² ha rivelato aumento dei mastociti sottomucosi, ispessimento della membrana sottoba-

sale, ipervascolarizzazione, iperplasia delle cellule caliciformi e aumento dell'area del muscolo liscio in pazienti con NAC (gocciolamento retronasale/rinite, n = 6; GERD, n = 5; bronchiectasie, n = 3; condizione non identificata, n = 19). Il nostro rilievo di un ispessimento della parete delle vie aeree nel NAC è probabilmente spiegabile come un netto risultato di questi cambiamenti patologici, come nel CVA. Oltre all'ispessimento delle pareti nel gruppo NAC nell'insieme, i pazienti con SBS e quelli con tosse cronica inspiegabile hanno mostrato pareti delle vie aeree ispessite rispetto ai soggetti sani di controllo. Il fatto che non vi sia una significativa differenza nell'ispessimento delle vie aeree tra soggetti di controllo e sottogruppi GERD o PICC potrebbe essere dovuta alla piccola dimensione del campione. Per quel che ne sappiamo, questo è il primo tentativo di chiarire le dimensioni delle pareti delle vie aeree valutandole tramite TC in individui con tosse cronica di varie cause. Sebbene i sottogruppi PICC e GERD fossero piccoli, non abbiamo escluso questi sottogruppi o altri pazienti che dalle analisi risultassero avere sia GERD sia SBS, dal momento che sono state considerate importanti cause di NAC. È necessario che vengano effettuati ulteriori studi che coinvolgano un numero più esteso di pazienti.

L'ipersensibilità della tosse è una componente caratteristica della tosse secca cronica, specialmente in pazienti senza ipersensibilità delle vie aeree.³⁷ C'è da dire che solo uno studio²² finora ha esplorato l'associazione tra cambiamenti strutturali delle vie aeree e sensibilità della tosse. In tale studio, l'iperplasia delle cellule caliciformi e la perdita di epitelio sono stati associati all'ipersensibilità della tosse in pazienti con NAC. Nel presente studio, il log C5 è stato inversamente correlato in modo significativo al WA% in pazienti con NAC che si erano sottoposti al test di sensibilità della tosse (n = 9, r = -0,75, p = 0,034). Sebbene non possiamo trarre conclusioni definitive dal momento che la metà dei pazienti con NAC non si sono sottoposti all'analisi, e non si è osservata una simile correlazione nel gruppo CVA, questa associazione nel gruppo NAC potrebbe prospettare la possibilità che la tosse di per sé possa provocare l'ispessimento delle pareti delle vie aeree, o viceversa che l'ispessimento delle pareti delle vie aeree e i fattori di crescita coinvolti nel processo possano portare all'ipersensibilità della tosse nel NAC. Consideriamo che la mancanza di associazione nel CVA possa essere dovuta al minor coinvolgimento dell'ipersensibilità della tosse nella fisiopatologia del CVA rispetto al NAC, come è stato suggerito da precedenti studi.^{37,38}

Da quanto ne sappiamo, abbiamo dimostrato per la prima volta che l'aumento dello spessore delle pareti delle vie aeree nel gruppo CVA è maggiore rispetto al gruppo NAC. L'area luminale delle vie

Tabella 3—Coefficienti di correlazione (r) tra TC e indici clinici

Variabili	CVA		NAC	
	WA/BSA	WA%	WA/BSA	WA%
Età	0,28	0,02	0,13	0,08
Durata della malattia	0,19	-0,22	-0,20	0,05
Eosinofili nell'espettorato*	-0,10	-0,40	0,34	-0,08
FEV ₁ /FVC	-0,31	0,03	-0,18	0,13
Log Dmin	-0,31	-0,27	-0,06†	-0,03†
Log C5‡	-0,06	-0,16	0,11	-0,75§

*Risultati da 16 pazienti con CVA e 10 con NAC.

†Risultati da 19 pazienti.

‡Risultati da 11 pazienti con CVA e 0 pazienti con NAC.

§p = 0,034.

aeree non era diversa tra i due gruppi. Il maggior spessore della parete delle vie aeree nel CVA potrebbe essere il risultato dell'ispessimento delle pareti esterne delle vie aeree, che è presente in caso di asma fatale ma non può essere valutato da biopsie endobronchiali.^{1,4} Ciò non è comunque plausibile nel CVA, che è un fenotipo più lieve di asma. La differenza, tra le due condizioni, nello spessore dell'intera parete delle vie aeree non può essere spiegata dal nostro studio biptico nel quale la maggior parte delle componenti delle vie aeree di pazienti asmatici con tosse e pazienti NAC mostrava simili gradi di cambiamenti del rimodellamento. Sebbene dobbiamo considerare che vi siano eventuali differenze tra il precedente studio biptico e l'attuale studio TC, così come le cause, la durata e la gravità della tosse, questa differenza tra i due gruppi diviene importante quando consideriamo lo sviluppo di un rimodellamento delle vie aeree nell'asma, dal momento che i due gruppi di tosse cronica potrebbero essere indistinguibili da un punto di vista sintomatologico e funzionale, se non per l'assenza o la presenza di iperresponsività delle vie aeree.

I valori di WA/BSA dei soggetti sani di controllo ($14,8 \pm 3,8 \text{ mm}^2/\text{m}^2$) nell'attuale studio sono risultati più alti di quelli che abbiamo riscontrato nei soggetti controllo nel nostro studio precedente ($11,2 \pm 3,0 \text{ mm}^2/\text{m}^2$).⁹ Nello studio attuale, abbiamo utilizzato un programma automatico che iniziava col contrassegnare un pixel nel lume della via aerea e poi utilizzava un metodo denominato *full-width, half-maximum*.³⁵ In alcuni dei nostri studi precedenti,^{9,36} i margini interni ed esterni delle pareti delle vie aeree venivano tracciati manualmente per ottenere l'area esterna delle vie aeree e Ai su un piano di lavoro. La discrepanza tra l'attuale studio e il precedente potrebbe essere dovuta per la maggior parte a differenze metodologiche. Abbiamo precedentemente messo a confronto il WA/BSA misurato automaticamente e quello misurato manualmente in 26 pazienti asmatici (13 uomini; età, 55 ± 15 anni; FEV₁ $90,7 \pm 20,6\%$ del teorico). La correlazione tra WA/BSA automatizzato e quello manuale era forte ($r = 0,898$, $p < 0,0001$). Comunque, vi era una differenza tra le due misurazioni (WA/BSA automatizzato, $20,8 \pm 6,9 \text{ mm}^2/\text{m}^2$; WA/BSA manuale, $17,3 \pm 5,9 \text{ mm}^2/\text{m}^2$), che potrebbe giustificare la differenza nel WA/BSA nell'attuale studio e nel precedente. Quando viene utilizzato lo stesso programma automatico, i pazienti con CVA nello studio attuale che erano tutti sintomatici e non trattati mostravano valori simili di WA/BSA ($22,8 \pm 6,7 \text{ mm}^2/\text{m}^2$) a quei pazienti con asma lieve non in trattamento steroideo ($21,1 \pm 7,6 \text{ mm}^2/\text{m}^2$).¹³

Un limite di questo studio è che non sono stati chiariti i meccanismi con cui si verifica l'ispessimen-

to della parete delle vie aeree nel CVA e nel NAC. In uno studio recente²⁹ di pazienti con bronchite eosinofila non asmatica, non sono state dimostrate associazioni tra l'infiammazione eosinofila delle vie aeree e l'ispessimento della parete delle grosse vie aeree. Tali associazioni non sono state dimostrate neanche nel nostro studio, in cui la conta degli eosinofili nell'espettorato non correlava con le dimensioni della parete delle vie aeree in nessun gruppo di pazienti. Inoltre, non è chiaro fino a che punto vi siano componenti reversibili che contribuiscano all'ispessimento dell'intera parete delle vie aeree in entrambe le condizioni. È necessario che vengano effettuati studi successivi, ad esempio sui cambiamenti dello spessore della parete in risposta a terapia corticosteroidica inalatoria,³⁶ per poter chiarire la nostra visione sull'argomento. Infine, come possibile meccanismo comune di ispessimento di parete delle vie aeree in pazienti con tosse cronica, potrebbero essere coinvolti periodi di tosse frequente, come detto prima. Molteplici evidenze suggeriscono che l'esposizione a diverse forze meccaniche stimoli la crescita cellulare e moduli la deposizione di matrice extracellulare.³⁹

Concludiamo dicendo che la parete delle vie aeree centrali è ispessita in pazienti con CVA e, in misura inferiore, in quelli con NAC. L'ispessimento della parete potrebbe essere associata a ipersensibilità alla tosse nel NAC. Le attuali scoperte danno dei ragguagli circa lo sviluppo di rimodellamento delle vie aeree e sulle sue conseguenze fisiologiche nella tosse e nell'asma.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, et al. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:663–669
- 2 James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics in airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:242–246
- 3 Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, et al. Small airways dimensions in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1220–1225
- 4 Carroll N, Elliott 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
- 5 Roche WR, Beasley J, Williams H, et al. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989;i:520–524
- 6 Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:229–233
- 7 Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1360–1368
- 8 King GG, Müller NL, Paré PD, et al. Evaluation of airways in obstructive pulmonary disease using high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:992–1004

- 9 Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography: relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1518–1523
- 10 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
- 11 Little SA, Sproule MW, Cowan MD, et al. High resolution computed tomographic assessment of airway thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax* 2002; 57:247–253
- 12 Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthma. *Thorax* 2005; 60:277–281
- 13 Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, et al. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:983–988
- 14 Niimi A. Geography and cough aetiology. *Pulm Pharmacol Ther* 2006. Epub ahead of print.
- 15 Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:1S–23S
- 16 Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:59S–62S
- 17 Corrao WM, Braman SS, Irvin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300:633–637
- 18 Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, et al. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003; 58:14–18
- 19 Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Prognostic factors of cough variant asthma: a retrospective analysis. *J Asthma* 2006; 43:131–135
- 20 Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998; 11:1064–1069
- 21 Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, et al. Airway remodeling in cough variant asthma. *Lancet* 2000; 356:564–565
- 22 Niimi A, Torrego A, Nicholson AG, et al. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:565–570
- 23 Niimi A, Chung KF. Airway inflammation and remodeling changes in patients with chronic cough: do they tell us about the cause of cough? *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17:441–446
- 24 McGarvey LPA, Forsythe P, Heaney LG, et al. Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic nonproductive cough. *Eur Respir J* 1999; 13:59–65
- 25 Jatakanon A, Laloo UG, Lim S, et al. Increased neutrophils and cytokines, TNF- α and IL-8, in induced sputum of nonasthmatic patients with chronic dry cough. *Thorax* 1999; 54:234–237
- 26 Birring SS, Brightling CE, Symon FA, et al. Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax* 2003; 58:1066–1070
- 27 Boulet LP, Milot J, Boutet M, et al. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:482–489
- 28 Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346:1699–1705
- 29 Park SW, Park JS, Lee YM, et al. Differences in radiological/HRCT findings in eosinophilic bronchitis compared to asthma: implication for bronchial responsiveness. *Thorax* 2006; 61:41–47
- 30 Fujimura M, Mizuguchi M, Nakatsumi Y, et al. Addition of a 2-month low-dose course of levofloxacin to long-term erythromycin therapy in sinobronchial syndrome. *Respirology* 2002; 7:317–324
- 31 McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53:738–743
- 32 Takishima T, Hida W, Sasaki H, et al. Direct-writing recorder of the dose-response curves of the airway to methacholine. *Chest* 1981; 80:600–606
- 33 Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, et al. Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia. *Thorax* 2003; 58:152–153
- 34 Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, et al. Use of the induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47:25–29
- 35 Nakano Y, Muro S, Sakai H, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers: correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1102–1108
- 36 Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma. *Am J Med* 2004; 116:725–731
- 37 Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, et al. Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1935–1939
- 38 Fujimura M, Hara J, Myo S. Change in bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in patients with cough variant asthma: effect of inhaled corticosteroids. *Cough* 2005; 1:5
- 39 Tschumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force. *Annu Rev Physiol* 2006; 68:15.1–15.21