



L'associazione tra ostruzione delle piccole vie aeree e fenotipi di enfisema nella BPCO*

Won-Dong Kim, MD, FCCP; Sean H. Ling, BSc; Harvey O. Coxson, PhD;
John C. English, MD, FCCP; John Yee, MD; Robert D. Levy, MD, FCCP;
Peter D. Paré, MD; James C. Hogg, MD, PhD, FCCP

Razionale: La limitazione del flusso aereo nella BPCO è dovuta ad una combinazione variabile di ostruzione delle vie aeree e di enfisema centrolobulare (CLE) e/o enfisema panlobulare (PLE), ma la relazione tra questi tre fenotipi diversi non è chiara. Questo studio confronta la gravità dell'ostruzione delle piccole vie aeree in entrambe le forme di enfisema e determina la sua relazione con il FEV₁.

Metodi: È stata confrontata l'istologia polmonare in soggetti di controllo non fumatori senza enfisema (n = 10) con quella di pazienti con CLE (n = 30) e PLE con (n = 8) e senza (n = 11) deficit di alfa₁-antitripsina (AAT). Il grado di allargamento dello spazio aereo è stato misurato tramite la distanza media delle pareti intralveolari (IAWD) [intercetta lineare media, Lm], e il grado di distruzione degli spazi aerei è stato determinato dal coefficiente di variazione (CV) dell'IAWD. La gravità dell'ostruzione delle piccole vie aeree è stata determinata dividendo l'area totale della parete per la lunghezza della membrana basale per ottenere lo spessore della parete.

Risultati: Lm è risultata maggiore in tutti e tre i sottogruppi di enfisema rispetto ai controlli, e nel deficit di AAT rispetto a PLE e CLE. La CV dell'IAWD era più alta nel deficit di AAT e in CLE rispetto ai controlli, e in CLE in confronto al deficit di AAT o PLE. Anche se lo spessore delle piccole vie aeree era maggiore in CLE e PLE con deficit di AAT rispetto ai controlli, l'associazione tra spessore della parete e sia Lm che FEV₁ è stata osservata solo in CLE.

Conclusioni: L'ispessimento delle vie aeree si verifica in CLE e PLE con deficit di AAT ma è più strettamente associato al grado di enfisema e alla limitazione del flusso aereo in CLE.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 3:3-9)

Parole chiave: deficit di alfa₁-antitripsina; enfisema centrolobulare; BPCO; enfisema; FEV₁; morfometria; enfisema panlobulare; ostruzione delle piccole vie aeree; ispessimento delle piccole vie aeree

Abbreviazioni: AAT = alfa₁-antitripsina; CLE = enfisema centrolobulare; CV = coefficiente di variazione; DLCO = capacità di diffusione del polmone del monossido di carbonio; IAWD = distanza intralveolare delle pareti; Lm = intercetta lineare media; LVRS = riduzione chirurgica del volume polmonare; PLE = enfisema panlobulare

La caratteristica fisiologica che definisce la BPCO è la limitazione del flusso aereo non completamente reversibile¹ a causa di una combinazione variabile di aumentata resistenza al flusso delle piccole vie aeree di conduzione² e/o della distruzione enfisematosa delle pareti alveolari che porta alla perdita del ritorno elastico.³ La causa principale dall'aumento della resistenza delle vie aeree è l'ostruzione delle piccole vie,² e la causa principale del ridotto ritorno elastico del polmone è l'enfisema centrolobulare (CLE) e l'enfisema panlobulare (PLE).

L'enfisema è stato scoperto essere in associazione con l'ostruzione delle vie aeree sin dai tempi di Laennec,⁴ ma la relazione tra loro è poco chiara.⁵ Studi tra la fine degli anni 50 e i primi anni 70 hanno dimostrato il restringimento dei bronchioli e cambiamenti nel calibro delle piccole vie aeree nell'enfisema.⁷ La classica descrizione del CLE ha suggerito che l'infiammazione si estende nel parenchima dai bronchioli terminali e si organizza fino ad ispessire queste strutture,⁸ e uno studio seguente⁹ ha mostrato come il CLE si associ alla stenosi bronchiolare.

Comunque, un altro studio¹⁰ ha evidenziato ispessimento delle pareti delle piccole vie aeree nel PLE ma non nel CLE. Più recentemente, un vasto studio cross-sezionale¹¹ in pazienti sottoposti a riduzione chirurgica del volume polmonare (LVRS) per stadi avanzati di enfisema ha mostrato una chiara relazione tra il FEV₁ e l'ispessimento delle pareti delle piccole vie aeree, ma senza specificare il tipo di enfi-

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Kim), Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; The James Hogg iCAPTURE Center for Cardiovascular and Pulmonary Research, St. Paul's Hospital (Mr. Ling and Drs. Coxson, Levy, Paré and Hogg), the Department of Surgery (Dr. Yee), and the Department of Pathology (Dr. English), Vancouver General Hospital, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

Il lavoro è stato eseguito a The James Hogg iCAPTURE Center of Cardiovascular and Pulmonary Research, St. Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

Drs. Kim, English, Yee, Levy e Mr. Ling dichiarano assenza di conflitto di interessi. Dr. Coxson nel 2003 ha ricevuto \$11.000 come membro del consiglio direttivo di GlaxoSmithKline. Inoltre, è co-ricercatore di due studi multicentrici sponsorizzati da GlaxoSmithKline ed è stato rimborsato delle spese sostenute per partecipare agli incontri. Ha tre accordi commerciali con GSK per quantificare le TC in soggetti con BPCO. Una percentuale del suo stipendio tra il 2003 e il 2006 (\$15.000/anno) deriva da sovvenzioni date al collega Peter D. Paré da GSK per lo sviluppo di metodiche validate per misurare l'enfisema e le malattie respiratorie mediante TC. Non sussiste rapporto finanziario tra l'azienda e il presente studio.

Dr. Paré è il principale ricercatore di un progetto realizzato da GSK per lo sviluppo di algoritmi basati su TC per quantificare enfisema e malattia respiratoria nella BPCO. Con altri collaboratori ha ricevuto circa \$300.000 per lo sviluppo e la validazione di queste tecniche. I fondi sono stati utilizzati nella ricerca per finanziare programmi e tecnici. È inoltre il primo ricercatore di un programma di ricerca di Merck Frosst per indagare l'espressione genica polmonare in pazienti con BPCO. Lui e i collaboratori hanno ricevuto circa \$200.000 per finanziare il personale e le spese necessarie al progetto.

Dr. Hogg è stato consulente di Altana Pharmaceuticals dal 2003 al 2005 e ha fatto parte del consiglio direttivo di GSK Canada nel 2003. È stato relatore di incontri scientifici e corsi organizzati e sponsorizzati da diverse società farmaceutiche, incluse AstraZeneca, Altana Pharmaceuticals e GSK. È il principale ricercatore di uno studio del Canadian Institute of Health Research, finanziato per 1/3 dall'Istituto di Ricerca e per 2/3 dall'industria. La richiesta di finanziamento è stata effettuata dall'Istituto di Ricerca e i fondi ricevuti dall'industria sono collegati direttamente ai costi operativi dello studio.

Dr. Kim è stato finanziato dal fondo n. F01-2004-10180-0 del Korea Science and Engineering Foundation, Republic of Korea. Manoscritto ricevuto il 4 settembre 2006; revisione accettata il 5 gennaio 2007.

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: Won-Dong Kim, MD, FCCP, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Republic of Korea; e-mail: wdkim@amc.seoul.kr

(CHEST 2007; 131:1372-1378)

sema in quanto i campioni di LVRS non erano gonfiati. Il concetto che le lesioni nelle piccole vie aeree sono più strettamente associate al CLE rispetto al PLE è stato reintrodotta da studi morfometrici tramite una classificazione microscopica di enfisema con misurazione dei punteggi patologici della disfunzione delle piccole vie aeree¹²⁻¹⁴ o delle dimensioni della parete delle vie aeree.^{15,16}

Comunque, gli studi passati sono basati su descrizioni osservazionali,⁸ sulla classificazione macroscopica soggettiva dell'enfisema con misura indiretta dell'ostruzione bronchiale su campioni postmortem,^{7,9,10} sulla valutazione tramite scala visiva semi-quantitativa della patologia delle piccole vie aeree¹²⁻¹⁴ o sulla misurazione dell'area della parete calcolata.¹⁵ C'è il sospetto che queste differenze nelle tecniche possano essere in parte responsabili dei risultati incoerenti riguardo la relazione tra il rimodellamento delle piccole vie aeree e il tipo di enfisema, con nessuna teoria largamente accettata.⁵

Questo studio ha cercato di confermare e di estendere queste osservazioni tramite misurazione diretta e assistita dal computer dell'area della parete e della membrana basale per meglio definire la relazione tra il rimodellamento delle piccole vie aeree e le varie forme di distruzione enfisematosa. Piuttosto che stimare le differenze nei punteggi di malattie delle piccole vie aeree^{12,13} o dell'area della parete^{15,16} tra due gruppi di CLE e PLE, si è investigato il cambiamento dello spessore della parete delle piccole vie aeree in relazione alla gravità di entrambe le forme di enfisema. Il deficit di alfa₁-antitripsina (AAT) è associato con PLE^{17,18} e occasionalmente con bronchiectasie¹⁰ ed è stato suggerito che i cambiamenti bronchiolari sono più frequenti nei pazienti con deficit di AAT rispetto a quelli con PLE senza deficit di AAT. Perciò, è stata inoltre confrontata la relazione tra lo spessore delle pareti delle piccole vie aeree e il grado di enfisema nei pazienti con PLE con e senza deficit di AAT.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

Il gruppo in studio era formato da 10 soggetti di controllo con valori spirometrici nella norma e senza enfisema microscopico, e 49 soggetti con una diagnosi microscopica di enfisema. Tutti i soggetti hanno subito una resezione polmonare per piccoli tumori polmonari (n = 38), LVRD (n = 3) o trapianto polmonare per BPCO avanzata (n = 18) a Vancouver, in Canada. Tutti i soggetti hanno fornito il proprio consenso informato alla partecipazione allo studio,²¹ e il protocollo è stato approvato dal comitato etico della Hospital and University of British Columbia.

La Tabella 1 riassume età, sesso, abitudine al fumo, FEV₁, stadio GOLD,¹ volumi polmonari e DLCO nel gruppo di controllo (n = 10), deficit di AAT (n = 8), PLE (n = 11) e CLE (n = 30). I pazienti con deficit di AAT erano più giovani e mostravano una

Tabella 1—Caratteristiche cliniche dei soggetti*

Variabili	Controlli non fumatori	Deficit di AAT	PLE	CLE	Valore di p (confronti multipli)
Soggetti, N.	10	8	11	30	
Età, aa	56,0 ± 16,7	47,8 ± 7,2†	60,8 ± 9,7	63,5 ± 8,7	0,002
Sesso, m/f, N.	4/6	3/5	7/4	17/13	
Fumatori, N.	0	7	10	30	
Abitudine al fumo, pacchetti-anno	0	24,9 ± 14,2	26,4 ± 20,8	44,0 ± 20,0	0,018
FEV ₁ % pred.	103,6 ± 13,3‡	22,4 ± 13,4§	72,6 ± 39,8	63,6 ± 34,5	0,000
Stadio GOLD					
I	0	0	2	7	
II	0	0	2	7	
III	0	2	0	0	
IV	0	5	4	10	
Capacità polmonare totale, % pred.	99,9 ± 9,4	145,0 ± 25,8	128,1 ± 28,3	117,4 ± 20,4	0,000
Capacità inspiratoria, % pred.	109,2 ± 18,7	52,2 ± 20,4	94,6 ± 24,1	88,6 ± 24,3	0,002
Volume residuo, % pred.	98,0 ± 16,1	336,0 ± 80,4§	176,8 ± 102,3	174,4 ± 92,1	0,000
DLCO, % pred.	92,3 ± 14,9	32,3 ± 11,7	80,5 ± 50,5	68,9 ± 27,8	0,001

*I dati sono mostrati come media ± DS a meno che diversamente indicato. GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Disease.

†p < 0,05 vs. controlli non fumatori, PLE o CLE.

‡p < 0,001 vs. deficit di AAT o CLE.

§p < 0,001 vs. PLE o CLE.

||p < 0,05 vs. CLE.

tendenza ad uno stadio più avanzato, con il più basso FEV₁ e con i peggiori volumi polmonari e DLCO. I pazienti con CLE erano forti fumatori.

Test di funzionalità polmonare

Tutti i test di funzionalità polmonare sono stati eseguiti tramite apparecchiature che rispettano i criteri dell'American Thoracic Society.

Preparazione dei campioni resecati

I campioni di tessuto polmonare con deficit di AAT provenivano da 3 polmoni destri interi e da 5 lobi inferiori, quelli di PLE da 2 polmoni interi destro o sinistro, 5 lobi superiori e 4 lobi inferiori, e quelli di CLE da 11 polmoni interi destro o sinistro, 13 lobi superiori, 5 lobi inferiori e 1 lobo medio. I campioni dei 41 pazienti del St. Paul's Hospital sono stati fissati con infusione intrabronchiale di formalina al 10%, e i polmoni o i lobi dei 18 pazienti provenienti dal Vancouver General Hospital sono stati fissati tramite insufflazione con fissante Bouin; entrambi i gruppi sono stati tenuti ad una pressione di distensione del fissante da 20 a 25 cm per 24 ore. I campioni fissati sono stati tagliati sagittalmente in pezzi spessi 1 cm al Vancouver General Hospital e in sezioni trasverse spesse 2 cm al St. Paul's Hospital. Blocchi di tessuto di 2,5 × 2 cm sono stati selezionati a caso e presi dai pezzi, in pratica 5 per un lobo e 10 per un polmone intero. I campioni del tessuto fissato sono stati processati in blocchi di paraffina, tagliati in sezioni spesse da 4 a 5 µm, posizionati su vetrini e colorati con la tecnica pentacromatica Movat.¹¹

Criteri microscopici di classificazione dell'enfisema

Il PLE è stato diagnosticato microscopicamente quando i lobuli secondari erano coinvolti dal centro alla periferia in maniera omogenea,²² ma l'allargamento focale degli alveoli non è stato considerato come prova di PLE. Il CLE è stato diagnosticato microscopicamente quando spazi enfisematosi precisamente demarcati al centro del lobulo secondario erano associati a dotti alveo-

lari intatti e sacchi alveolari di normale grandezza alla periferia.⁸ Questa classificazione microscopica dei campioni è stata concordata da 2 degli autori (W.K., J.C.H.).

Misurazione delle dimensioni alveolari e delle vie aeree

Le immagini digitali delle vie aeree e del parenchima polmonare sono state ottenute separatamente.¹¹ La misurazione della distanza intralveolare delle pareti (IAWD) è stata calcolata su immagini prese dai campi microscopici ottenute da un monocolo × 10 e un obiettivo × 0,6 con un software di analisi di immagini digitali (Media Cybernetics; Carlsbad; CA) tramite un metodo descritto da Thurlbeck.²³ La IAWD è stata misurata in almeno 20 campi per ogni vetrino tramite una singola griglia ruotata di 90 gradi (10 campi in ogni direzione). I valori ottenuti in ogni campo sono stati usati per calcolare il coefficiente di variazione (CV) [DS/media] di IAWD, che è stato usato per definire l'omogeneità o la disomogeneità della distruzione polmonare.¹² Il valore medio della IAWD, espresso come intercetta lineare media (Lm) è stato utilizzato come una misura del grado di enfisema.

Sono state esaminate immagini delle sezioni trasversali delle vie aeree < 2 mm. L'area della parete, che includeva l'area prossima alla superficie epiteliale luminale e il tessuto connettivo ai limiti estremi dell'avventizia, è stata misurata con un software di analisi digitale delle immagini. Lo spessore delle vie aeree è stato utilizzato come misura dell'ostruzione delle vie aeree ed è stato messo in relazione col diametro delle vie aeree dividendo l'area della parete per il perimetro della membrana basale.²⁴

Analisi statistica

I risultati sono espressi come media ± DS. È stata utilizzata un'analisi non parametrica della varianza (test di Kruskal-Wallis) per valutare differenze significative tra i gruppi; quando veniva trovata una significatività, un'analisi *post hoc* tra gruppi veniva eseguita tramite l'utilizzo del test non parametrico di Mann-Whitney. La correlazione tra le variabili è stata determinata con l'uso della correlazione non parametrica secondo Spearman. Inoltre, è stata utilizzata la regressione lineare semplice per determinare se

Tabella 2—Risultati della misurazione morfometrica del parenchima e delle piccole vie aeree*

Variabili	Controlli non fumatori (n = 10)	Deficit di AAT (n = 8)	PLE (n = 11)	CLE (n = 30)	Valore di p (confronti multipli)
Campi esaminati	95,6 ± 15,2	128,8 ± 78,0	168,4 ± 86,2	162,4 ± 60,0	
Lm, mm	0,147 ± 0,023‡	0,296 ± 0,040§	0,225 ± 0,055	0,229 ± 0,051	0,000
CV di IAWD	0,294 ± 0,055	0,446 ± 0,097	0,411 ± 0,213	0,755 ± 0,258¶	0,000
Vie aeree esaminate per caso clinico	8,8 ± 2,1	7,6 ± 1,8	5,6 ± 2,7	9,5 ± 4,6	
Spessore della parete†	0,080 ± 0,022#	0,114 ± 0,026	0,102 ± 0,022	0,117 ± 0,040	0,025

*I dati sono mostrati come media ± DS.

†Area/perimetro della membrana basale della parete delle vie aeree.

‡p < 0,002 vs. deficit di AAT, PLE o CLE.

§p < 0,001 vs. PLE o CLE.

||p < 0,002 vs. deficit di AAT o CLE.

¶p < 0,002 vs. deficit di AAT o PLE.

#p < 0,01 vs. deficit di AAT o CLE.

il FEV₁ fosse dipendente dallo spessore delle pareti. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite tramite software (SPSS, versione 12.0.1; SPSS; Chicago, IL); valori di p < 0,05 sono stati considerati significativi.

RISULTATI

La Tabella 2 riassume le misurazioni delle dimensioni alveolari e lo spessore della parete delle piccole vie aeree nei quattro gruppi. Lm era più elevato nel deficit di AAT, PLE e CLE rispetto ai controlli non fumatori (p < 0,002, rispettivamente) e anche nel deficit di AAT rispetto a CLE e PLE (p < 0,01, rispettivamente). Il CV della IAWD è risultato maggiore nel deficit di AAT e in CLE (p < 0,002, rispettivamente) in confronto ai controlli e in CLE rispetto al gruppo

con deficit di AAT o PLE (p < 0,002, rispettivamente). Lo spessore della parete delle piccole vie aeree era maggiore nel deficit di AAT e in CLE in confronto ai controlli (p < 0,01, rispettivamente), ma non si è vista una differenza tra deficit di AAT, PLE e CLE.

La Figura 1 mostra una correlazione tra lo spessore delle piccole vie aeree e il grado di enfisema nel CLE (Spearman r = 0,580, p = 0,001) ma non nel deficit di AAT (Spearman r = 0,143, p = 0,736) o nel gruppo PLE (Spearman r = 0,264, p = 0,433). Questa correlazione tra lo spessore della parete delle piccole vie aeree e il grado di enfisema non è risultata significativa nemmeno nel gruppo combinato di PLE con e senza deficit di AAT (Spearman r = 0,416, p = 0,077). La Figura 2 mostra un maggiore spessore della parete delle piccole vie aeree in CLE (0,160 ±

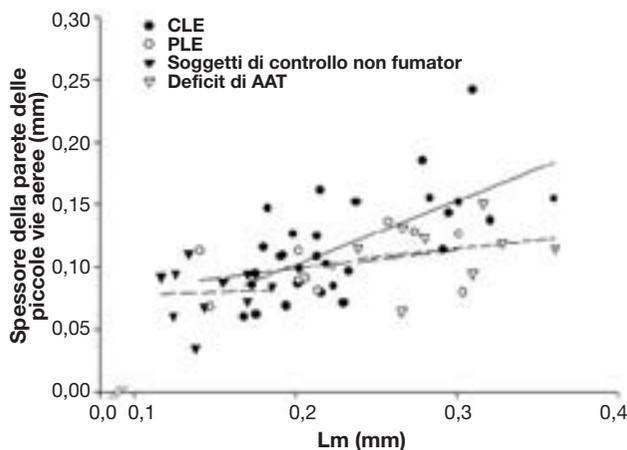


FIGURA 1. Correlazione tra lo spessore della parete delle piccole vie aeree e il grado di enfisema misurato come Lm in CLE e PLE con e senza deficit di AAT. La linea continua indica la linea di regressione per CLE, la linea lunga tratteggiata indica la linea di regressione per PLE, la linea corta tratteggiata indica la linea di regressione per il deficit di AAT e la linea media tratteggiata indica la linea di regressione per i soggetti di controllo non fumatori. C'è una forte correlazione in CLE (Spearman r = 0,580, p = 0,001) rispetto al gruppo con deficit di AAT (Spearman r = 0,143, p = 0,736) o PLE (Spearman r = 0,264, p = 0,433).

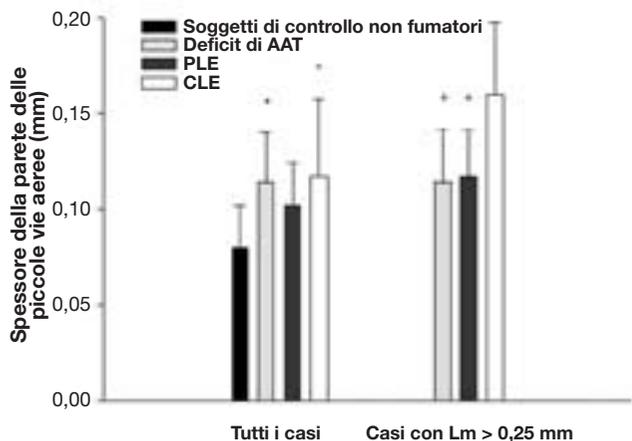


FIGURA 2. Spessore della parete delle piccole vie aeree in tutti i soggetti e in un sottogruppo di pazienti con grave enfisema con Lm > 0,25 mm. Lo spessore della parete delle piccole vie aeree è maggiore nel deficit di AAT e CLE rispetto ai controlli non fumatori (*p < 0,01, rispettivamente), ma non vi è differenza tra deficit di AAT, PLE e CLE in tutti i casi. Lo spessore della parete delle piccole vie aeree in CLE è maggiore rispetto al gruppo con deficit di AAT o PLE (+p < 0,03, rispettivamente) in pazienti con enfisema grave.

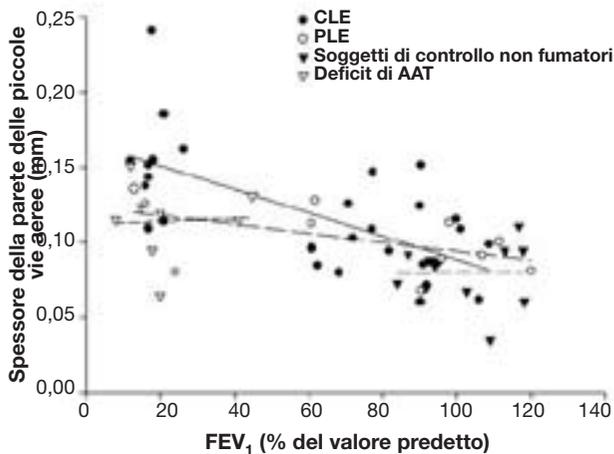


FIGURA 3. Relazione tra lo spessore della parete delle piccole vie aeree e il FEV₁ nei tre tipi di enfisema. La linea continua indica la linea di regressione per CLE, la linea lunga tratteggiata indica la linea di regressione per PLE, la linea corta tratteggiata indica la linea di regressione per il deficit di AAT e la linea media tratteggiata indica la linea di regressione per i soggetti di controllo non fumatori. C'è una forte relazione tra lo spessore della parete delle piccole vie aeree e il FEV₁ in CLE ($R^2 = 0,443$, $p < 0,001$) rispetto al deficit di AAT ($R^2 = 0,002$, $p = 0,910$) o PLE ($R^2 = 0,285$, $p = 0,091$).

0,038 mm) rispetto al gruppo con deficit di AAT ($0,114 \pm 0,028$ mm) o PLE ($0,117 \pm 0,025$ mm) [$p < 0,03$, rispettivamente] nei pazienti con enfisema grave, definiti arbitrariamente come $L_m > 0,25$ mm. La Figura 3 mostra una relazione tra lo spessore della parete delle piccole vie aeree e il FEV₁ in CLE ($R^2 = 0,433$, $p < 0,001$) ma non nel gruppo con deficit di AAT ($R^2 = 0,910$) o nel PLE ($R^2 = 0,285$, $p = 0,910$). Questa relazione tra lo spessore della parete delle piccole vie aeree e il FEV₁ non è risultata significativa nemmeno nel gruppo combinato di PLE senza e con deficit di AAT ($R^2 = 0,186$, $p = 0,065$).

A causa delle differenze lobari nella distribuzione dell'enfisema e per il fatto che a volte era disponibile solo un lobo, è stato confrontato lo spessore di parete tra lobi superiori e lobi inferiori. I risultati non hanno mostrato differenze nello spessore della parete delle piccole vie aeree tra lobi superiori e inferiori nel PLE con e senza deficit di AAT ($0,093 \pm 0,027$ e $0,125 \pm 0,042$ mm, rispettivamente; $p = 0,232$) e in CLE ($0,129 \pm 0,049$ e $0,118 \pm 0,032$ mm, rispettivamente; $p = 0,711$).

DISCUSSIONE

L'enfisema contribuisce all'abbassamento del flusso espiratorio perché riduce il ritorno elastico che fornisce la pressione necessaria a portare l'aria fuori dai polmoni,³ mentre l'ostruzione nelle piccole vie aeree è più strettamente associata ad un rimodellamento che ispessisce le pareti delle vie aeree.¹¹ C'è da dire

che sebbene nei soggetti con BPCO siano presenti sia l'ostruzione delle piccole vie aeree che l'enfisema, è difficile determinare quale componente della patologia fornisca il più appropriato target terapeutico.

Questi risultati mostrano che le pareti delle piccole vie aeree sono più spesse nelle distruzioni polmonari enfisematose sia centrolobulari che panlobulari. Inoltre, mostrano un'associazione tra l'ispessimento della parete delle piccole vie aeree e la gravità dell'enfisema nel CLE, la quale suggerisce che il rimodellamento della parete delle piccole vie aeree potrebbe progredire ad una distruzione enfisematosa centrolobulare. Noi abbiamo esteso questi dati mostrando che, nonostante le vie aeree siano ispessite nei pazienti con PLE che hanno deficit di AAT, non c'è relazione tra questo ispessimento e la gravità dell'enfisema. Inoltre, questa differenza tra le due forme di enfisema era la stessa per PLE senza deficit di AAT. Lo studio mostra anche una più forte relazione tra l'ispessimento delle pareti delle piccole vie aeree e la limitazione del flusso nel CLE, la cui cosa suggerisce che l'ostruzione delle piccole vie aeree possa essere la causa dominante di limitazione del flusso¹² nella forma panlobulare di enfisema.

Questi risultati sono anche rilevanti per quanto riguarda uno studio²⁵ che ha dimostrato che il collagene è aumentato nel tessuto polmonare di soggetti con CLE e l'elastina è diminuita nel PLE, e che quindi suggerisce l'ipotesi che il processo riparativo infiammatorio che coinvolge i bronchioli respiratori e terminali dei fumatori abbia un ruolo nell'ostruzione delle piccole vie aeree e nella distruzione dei bronchioli respiratori nella forma centrolobulare di enfisema; mentre lo squilibrio proteasi-antiproteasi basato sull'elastasi neutrofila e l'AAT potrebbe meglio spiegare la distruzione più uniforme dell'intero acino nel PLE. Il fatto che questo squilibrio biochimico sia presente nel sangue circolante²⁶ è anche compatibile con una localizzazione preferenziale del PLE nei lobi inferiori, perché essi ricevono un maggior flusso ematico in ortostasi.

Non sono state rilevate differenze nello spessore della parete delle piccole vie aeree tra lobi superiori e inferiori in entrambe le forme di enfisema. Questo dato è simile a quello riscontrato in un lavoro precedente,⁹ dove è stato visto che la stenosi bronchiale associata con la forma centrolobulare è diffusa in tutto il polmone, e non sono state riscontrate differenze nei punteggi di patologia delle piccole vie aeree tra lobi superiori e inferiori.¹⁴ Il fatto che la patologia delle vie aeree sia uniformemente distribuita in tutti i lobi e che siano favoriti i lobi superiori nel CLE e quelli inferiori nel PLE suggerisce che le vie aeree possano rispondere diversamente rispetto al parenchima in entrambe le forme di enfisema, ma sono necessari ulteriori studi in quest'area. Alcuni dei no-

stri pazienti con entrambe le forme di enfisema avevano valori di funzionalità polmonare e Lm che potevano essere sovrapposti a quelli dei controlli non fumatori senza enfisema. È possibile attribuire tutto ciò al fatto che la diagnosi di enfisema fosse basata su criteri microscopici osservati in campioni di polmone, rispetto alla quantità totale di enfisema presente nei polmoni. Studi precedenti indicano che alcuni pazienti con enfisema relativamente grave hanno solo una lieve ostruzione del flusso aereo²⁷ e che alcuni non fumatori anziani hanno polmoni senili,²⁸ in cui la dilatazione dei dotti alveolari può avere un ruolo per la sovrapposizione dell'Lm con i soggetti con patologia lieve. Non si può però escludere la possibilità che le differenze nei fissanti usati nei due ospedali abbiano introdotto una fonte di errore in questi studi.

Sono state riportate piccole differenze nella quantità di restrizione del tessuto associate all'uso di diversi fissanti, ma si pensa che questo possa essere non rilevante nei tessuti solidi.²⁹ I polmoni sono stati gonfiati ad una pressione di distensione da 20 a 25 cm di fissante in entrambi gli ospedali, i cui valori sono nel normale intervallo di normale pressione transpolmonare.³⁰ Due fattori possono aver influenzato il grado di inflazione a cui le misurazioni sono state effettuate. Il primo è che siccome si sa che la pressione massima di ritorno elastico diminuisce con l'età³¹ e nell'enfisema, in certi casi la pressione di insufflazione del fissante può avere in alcuni casi eccessivamente gonfiato dei campioni di tessuto polmonare. Il secondo è che il fissaggio con formalina può aver permesso un grado più alto di collasso del tessuto rispetto al fissativo Bouin quando il tessuto viene tagliato per ottenere il campione istologico. Non crediamo che alcuno di questi fattori possa avere introdotto una fonte di errore perché studi con modelli animali hanno mostrato che l'area di superficie aumenta solo in maniera modesta oltre l'intervallo di media insufflazione³² e perché la porzione terminale della curva pressione-volume nel polmone è abbastanza piatta nel polmone umano. La Figura 3 mostra che lo spessore delle pareti delle vie aeree in alcuni pazienti con un FEV₁ ridotto è sovrapponibile a quello di soggetti con un FEV₁ più elevato. Anche se questo è attribuibile alla disomogenea e casuale distribuzione dell'ostruzione delle piccole vie aeree tra i singoli polmoni^{9,33} e ad un possibile errore sistematico nell'ottenimento dei campioni quando non è disponibile il polmone intero, esso può essere dovuto al fatto che alcuni soggetti con enfisema grave possono avere dei valori spirometrici quasi nella norma.²⁷ La presenza di un tumore può influenzare la funzionalità polmonare, ma questo è stato minimizzato nel nostro studio scegliendo casi dove i tumori erano piccoli e situati in periferia. L'uso di farmaci da parte dei pazienti

non è stato considerato nello studio, ma recentemente è stato dimostrato che il trattamento con corticosteroidi inalatori e sistemici non influisce sul rimodellamento delle piccole vie aeree nella BPCO grave.³⁴

Riassumendo, i nostri dati confermano che le piccole vie aeree sono ispessite nel CLE e nel PLE con deficit di AAT, e che l'entità del rimodellamento è maggiore nel CLE rispetto al PLE. Inoltre, abbiamo stabilito che non vi è associazione tra l'ispessimento della parete delle piccole vie aeree e la gravità dell'enfisema nel PLE osservato in pazienti con e senza deficit di AAT. In base a questi risultati, è possibile che la stretta associazione tra l'ispessimento delle piccole vie aeree e la forma centrolobulare di enfisema possa giustificare la loro combinazione come un bersaglio unico nello sviluppo di nuove terapie per la BPCO, mentre le piccole vie aeree rappresentano un bersaglio secondario quando l'enfisema panlobulare è il fenotipo di malattia predominante.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report; MCR Vision 2006. Available at: www.goldcopd.org. Accessed December 1, 2006
- 2 Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278:1355-1360
- 3 Mead J, Turner JM, Macklem PT, et al. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22:95-108
- 4 Laennec RTH. A treatise on diseases of the chest and on mediate auscultation. 4th ed. London, UK: Longmans, 1834
- 5 Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32:367-372
- 6 McLean KH. The pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am J Med* 1958; 25:62-74
- 7 Matsuba K, Thurlbeck WM. The number and dimensions of small airways in emphysematous lungs. *Am J Pathol* 1972; 67:265-275
- 8 Leopold JG, Gough J. The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax* 1957; 12:219-235
- 9 Bignon J, Andre-Bougaran, Brouet G. Parenchymal, bronchiolar, and bronchial measurements in centrilobular emphysema. *Thorax* 1970; 25:556-567
- 10 Linhartova A, Anderson AE Jr. Small airways in severe panlobular emphysema: mural thickening and premature closure. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:42-45
- 11 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-2653
- 12 Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, et al. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers: two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1385-1390
- 13 Saetta M, Kim WD, Izquierdo JL, et al. Extent of centrilobular and panlobular emphysema in smokers' lungs: pathological and mechanical implications. *Eur Respir J* 1994; 7:664-671

- 14 Williams LNA, Kramps JA, Stijnen T, et al. Relation between small airways disease and parenchymal destruction in surgical lung specimens. *Thorax* 1990; 45:89–94
- 15 Finkelstein R, Ma H, Ghezzi H, et al. Morphometry of small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:267–276
- 16 Hernandez-Zenteno RJ, Ghezzi H, Cosio MG. Morphometry and mast cells inflammation in COPD small airways according to emphysema type [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:A391
- 17 Talamo RC, Blennerhassett JB, Austen KF. Familial emphysema and α 1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1966; 275:1301–1304
- 18 American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with α -1 antitrypsin deficiency lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 823–854
- 19 King MA, Stone JA, Diaz PT, et al. α 1-Antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology* 1996; 199:137–141
- 20 Theegarten D, Teschler H, Stamatis G, et al. Pathologico-anatomical results in surgical lung volume reduction of advanced emphysema [in German]. *Pneumologie* 1998; 52: 702–706
- 21 Ding L, Quinlan KB, Hamodat M, et al. A lung tissue bank for gene expression studies in chronic obstructive pulmonary disease. *J COPD* 2004; 1:191–204
- 22 Thurlbeck WM. The pathology of pulmonary emphysema. In: Gordon BL, ed. *Clinical cardiopulmonary physiology*. New York, NY: Grune & Stratton, 1969; 555–564
- 23 Thurlbeck WM. The internal surface area of nonemphysematous lungs. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:765–773
- 24 James AL, Hogg JC, Dunn LA, et al. The use of the internal perimeter to compare airway size and to calculate smooth muscle shortening. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:136–139
- 25 Cardoso WV, Sekhon HS, Hyde DM, et al. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:975–981
- 26 Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic α -globulin pattern of serum in α -antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Invest* 1963; 15:132–140
- 27 Colp C, Park SS, Williams MH. Emphysema with little airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101:615–619
- 28 Ryan SF, Vincent TN. Ductectasia: an asymptomatic pulmonary change related to age. *Med Thorac* 1965; 22:181–187
- 29 Deneff JF, Cordier AC, Mesquita M, et al. The influence of fixation procedure, embedding medium and section thickness on morphometric data in thyroid gland. *Histochemistry* 1979; 63:163–171
- 30 Cotes JE. Lung function throughout life; determinants and reference values. In: *Lung function assessment and application in medicine*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications, 1979; 329–387
- 31 Turner JM, Mead J, Wohl ME. Elasticity of human lungs in relation to age. *J Appl Physiol* 1968; 25:664–671
- 32 Forrest JB. The effect of changes in lung volume on the size and shape of alveoli. *J Physiol* 1970; 210:533–547
- 33 Bosken CH, Hards J, Gatter K, et al. Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunocytochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:911–917
- 34 Tan WC, Elliott M, Chu F, et al. Impact of systemic and inhaled corticosteroids on peripheral airways in severe COPD [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:A135