

Fisiopatologia Respiratoria

Patologia delle piccole vie aeree nell'asma e nella BPCO

Simonetta Baraldo
Marina Saetta

Dipartimento di
Scienze Cardiologiche,
Toraciche e Vascolari
Clinica di Malattie
dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi di Padova

L'asma bronchiale e la BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) sono tra le più frequenti patologie ostruttive del polmone. Le due condizioni classicamente differiscono per fattori di rischio, presentazione clinica e aspetti fisiopatologici^{1,2}. La BPCO è infatti considerata una patologia dell'età avanzata dovuta principalmente al fumo di sigaretta, mentre l'asma è una malattia che tipicamente insorge nei primi anni di vita, ha una patogenesi multifattoriale, spesso associata a manifestazioni allergiche. Dal punto di vista fisiopatologico, l'asma è caratterizzata da una broncoostruzione reversibile spontaneamente o in seguito a trattamento farmacologico, mentre la BPCO viene definita sulla base di una broncoostruzione che non è mai completamente reversibile. Tuttavia nella pratica clinica la distinzione fra le due malattie può essere notevolmente più complessa: l'asma può insorgere anche in età adulta, la BPCO in alcuni pazienti può avere un esordio precoce. Il fumo non è un fattore esclusivo per la BPCO, perché una proporzione considerevole di pazienti asmatici fuma, e le manifestazioni allergiche sono sempre più diffuse anche tra i pazienti con BPCO. Inoltre, anche i pazienti con asma possono presentarsi con broncoostruzione non completamente reversibile. Infatti, con l'età sia l'asma che la BPCO sono associate ad un accelerato declino della funzionalità respiratoria che può portare allo sviluppo di una riduzione del flusso aereo persistente. Poiché il flusso, da un punto di vista fisiopatologico, è dato dal rapporto tra la pressione di spinta che lo promuove (forza di retrazione elastica del polmone) e la resistenza che vi si oppone (dovuta all'ostruzione delle vie aeree), una riduzione del flusso può essere dovuta sia ad una riduzione della pressione di spinta che ad un aumento delle resistenze. Le alterazioni patologiche del parenchima polmonare determinano una riduzione della pressione di spinta, quelle delle vie aeree periferiche determinano un aumento delle resistenze. Va però ricordato che le alterazioni nelle vie aeree periferiche e quelle nel parenchima polmonare non agiscono in modo indipendente, perché i due distretti sono intimamente collegati l'uno all'altro. Infatti una componente fondamentale della malattia delle piccole vie aeree è dovuta alla perdita dell'interdipendenza con il circostante parenchima polmonare, dovuta alla distruzione degli attacchi alveolari, cioè delle pareti alveolari direttamente connesse alle vie aeree periferiche³. Le vie aeree periferiche sono tradizionalmente ritenute il sito responsabile della riduzione del flusso aereo nella BPCO, un sito in cui le lesioni si possono accumulare per molti anni prima di manifestarsi dal punto di vista funzionale. Queste lesioni iniziali progrediscono ulteriormente con l'instaurarsi della malattia. Infatti nelle vie aeree di pazienti con BPCO conclamata si osserva un infiltrato infiammatorio che aumenta progressivamente con la gravità della malattia, ed è caratterizzato da un'importante componente linfocitaria (linfociti T CD8+ e CD4+, linfociti B)^{4,5}. Questa risposta infiammatoria è associata a un rimodellamento delle piccole vie aeree, con metaplasia delle cellule epiteliali e delle cellule calciformi mucipare, fibrosi della parete e aumento della massa muscolare liscia⁶. Le lesioni patologiche delle piccole vie aeree si associano alle alterazioni del parenchima polmonare, il cui tratto caratteristico è l'enfisema, cioè la distruzione e l'allargamento degli spazi aerei distali ai bronchioli terminali. I fumatori possono sviluppare due principali forme di enfisema: l'enfisema centrolobulare (CLE) caratterizzato da distruzione focale ristretta ai bronchioli respiratori circondata da aree di parenchima normale, e l'enfisema panlobulare (PLE), caratterizzato da distruzione omogenea delle pareti alveolari. Le due forme di enfisema hanno distinte proprietà meccaniche e un distinto coinvolgimento delle vie aeree periferiche. In particolare, la compliance polmonare è maggiore nel PLE rispetto al CLE, mentre il grado di infiammazione nelle vie aeree periferiche è maggiore nel CLE⁷. Inoltre l'infiltrato infiammatorio nell'enfisema centrolobulare ha delle caratteristiche peculiari, come ad esempio l'infiltrazione di mastociti nella muscolatura liscia bronchiale⁸, che ricordano il quadro dell'asma bronchiale e suggeriscono l'ipotesi che il CLE possa rappresentare un link tra queste due patologie ostruttive. Nell'asma i numerosi studi condotti su biopsie bronchiali

Le piccole vie aeree

AZIONE E REAZIONE, DAL DANNO AL RIMODELLAMENTO

hanno contribuito a definire il quadro anatomopatologico della malattia. Sappiamo che questo è caratterizzato dalla presenza di un infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente da eosinofili, linfociti T CD4+ e mastociti, che si associa ad alterazioni strutturali quali l'aumento della massa del muscolo liscio bronchiale, l'ispessimento della membrana basale sottoepiteliale e la desquamazione dell'epitelio¹. Tuttavia questi studi hanno contribuito anche a far ritenere che le vie aeree centrali avessero un ruolo predominante nei meccanismi patogenetici alla base della malattia, inducendo in tal modo a trascurare il contributo delle vie aeree periferiche. Invece l'interessamento delle piccole vie aeree nell'asma bronchiale è ora maggiormente apprezzato ed è stato dimostrato da diversi studi sia funzionali che morfologici⁹. In particolare è noto che le alterazioni infiammatorie e strutturali che si osservano nelle vie aeree centrali si estendono anche alla periferia del polmone. È importante sottolineare che la distribuzione dell'infiltrato infiammatorio nelle vie aeree si modifica sostanzialmente man mano che ci muoviamo lungo l'albero tracheobronchiale¹⁰. Nelle vie aeree centrali infatti l'infiammazione si localizza prevalentemente nella parte più interna della parete bronchiale, la sottomucosa, all'interno del muscolo liscio bronchiale. Nelle vie aeree periferiche invece l'infiammazione è localizzata prevalentemente nella regione più esterna, l'avventizia. Queste differenze regionali hanno importanti effetti sulla fisiologia delle vie aeree. Infatti nella vie aeree centrali, la maggior densità di cellule infiammatorie nella sottomucosa può promuovere la broncoostruzione amplificando gli effetti della contrazione del muscolo liscio sul calibro delle vie aeree. Invece nelle vie aeree periferiche l'infiammazione localizzata soprattutto nell'area più esterna della parete, può promuovere la chiusura dei bronchioli interrompendo l'interdipendenza tra vie aeree e parenchima circostante, riducendo quindi l'effetto di ancoraggio del parenchima che normalmente contribuisce a mantenere pervie le piccole vie. Nel loro complesso questi dati forniscono due messaggi molto rilevanti con notevoli implicazioni per la diagnosi, il monitoraggio ed il trattamento di queste due patologie ostruttive:

- 1) Le vie aeree periferiche sono una sede importante di alterazioni anatomo-patologiche e funzionali sia nell'asma che nella BPCO;
- 2) Esiste una stretta correlazione tra alterazioni delle vie aeree periferiche ed effetto di ancoraggio con il parenchima polmonare circostante. La perdita di questa interdipendenza è la base fisiopatologica che spiega molti degli aspetti funzionali delle due malattie.

Bibliografia

1. GINA Report, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Updated May 2014. www.ginasthma.org
2. *Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD*. Updated January 2014. www.goldcopd.com
3. Saetta M, Ghezzo H, Kim WD, et al. *Loss of alveolar attachments in smokers. A morphometric correlate of lung function impairment*. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:894-900.
4. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. *CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-6.
5. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. *The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-53.
6. Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, et al. *The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests*. *N Engl J Med* 1978; 298:1277-81.
7. Saetta M, Kim WD, Izquierdo JL, et al. *Extent of centrilobular and panacinar emphysema in smokers' lungs: pathological and mechanical implications*. *Eur Respir J* 1994; 7:664-71.
8. Ballarin A, Bazzan E, Zenteno RH, et al. *Mast cell infiltration discriminates between histopathological phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:233-9.
9. Contoli M, Kraft M, Hamid Q, et al. *Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof*. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:1150-60.
10. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, et al. *Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:565-72.