La "zona silente" del polmone e lo sviluppo della BPCO

Manuel G. Cosio
Graziella Turato
Lucia Cestelli
Marina Saetta
Università di Padova e McGill University, Montreal

Introduzione

Poiché i principali fattori che determinano il flusso aereo sono la pressione di spinta che lo genera (richiamo elastico del polmone) e le resistenze che vi si oppongono (ostruzione delle vie aeree), una riduzione di flusso può essere determinata o da una diminuzione della pressione di spinta o da un aumento delle resistenze. Nei fumatori, l'aumento delle resistenze è dovuto soprattutto all'infiammazione delle vie aeree periferiche che, aumentando lo spessore della parete bronchiale, genera un restringimento del lume. La diminuzione della pressione di spinta invece è determinata principalmente dalla distruzione parenchimale caratteristica dell'enfisema.
La distruzione parenchimale può contribuire alla riduzione al flusso anche attraverso la distruzione degli attacchi alveolari, ovvero di quelle pareti alveolari, che ancorandosi alle vie aeree, contribuiscono a mantenerle aperte.
Poiché nel polmone dei fumatori sono presenti sia alterazioni delle vie aeree periferiche che enfisema, la loro complessa interazione regola la fisiopatologia della BPCO.

Evoluzione nella comprensione della BPCO

I primi tentativi di correlare le malattie polmonari alle alterazioni della funzionalità respiratoria nei soggetti fumatori si sono concentrate prevalentemente sull'enfisema, malattia molto comune in questi soggetti. Tuttavia la correlazione tra grado di enfisema e alterazioni della funzionalità respiratoria era scarsa. Un passo importante fu compiuto dal Dr. Thurlbeck che, percorrendo i tempi, in un suo libro cercò di interpretare la notevole riduzione di flusso riscontrata in alcuni pazienti con enfisema lieve [1]. "Originariamente abbiamo attribuito questa riduzione alla bronchite cronica perchè ci sembrava impossibile che un enfisema di grado così lieve potesse ridurre così tanto il flusso aereo. Tuttavia, pazienti con un enfisema lieve ma senza bronchite cronica avevano la stessa marcata riduzione di flusso dei pazienti con bronchite cronica, indicando che l'enfisema anche quando presente in forma lieve è associato ad una marcata riduzione del flusso aereo". Soltanto qualche anno dopo, quando Macklem e Mead e più tardi Hogg reintrodussero il concetto di disfunzione delle piccole vie aeree, la spiegazione ai commenti di Thurlbeck iniziò ad assumere significato.

La relazione struttura-funzione nelle vie aeree normali

Contrariamente alle precedenti convinzioni, Macklem [2], applicando la nuova tecnica del catetere retrogrado al polmone di cane, dimostrò che le vie aeree di diametro < 2 mm (piccole vie aeree o vie aeree periferiche) contribuivano alla resistenza totale delle vie aeree per non più di un quarto. Hogg e colleghi [3], applicando la stessa tecnica ai polmoni umani sani, riscontrarono che anche nell'uomo solo il 25% della resistenza totale delle vie aeree era dovuta al contributo delle piccole vie. Tuttavia osservarono che nei soggetti fumatori con enfisema lieve la resistenza delle vie aeree periferiche aumentava di quattro volte, mentre la resistenza totale rimaneva invariata. Nell'enfisema grave invece si osservava un aumento della resistenza totale dovuto quasi interamente all'aumento della componente periferica delle vie aeree. Questi studi hanno condotto al concetto che le vie aeree periferiche sono il sito responsabile dell'aumento delle resistenze nelle malattie polmonari indotte dal fumo di sigaretta, e che un aumento delle resistenze periferiche non comporta necessariamente un aumento della resistenza totale del polmone. Questo spiega perché Mead [4] ha coniato il termine "zona silente del polmone", per indicare le vie aeree periferiche. Queste piccole vie comprendono i bronchioli membranosi (< 2 mm di diametro) e i bronchioli respiratori e quando sono coinvolte nei processi infiammatori, le loro alterazioni vengono denominate bronchioliti e bronchioliti respiratorie rispettivamente.
L'osservazione che alterazioni precoci delle vie aeree periferiche sono responsabili dell'aumento delle resistenze e quindi della riduzione di flusso nei soggetti fumatori ha creato un notevole entusiasmo verso i test di funzionalità delle piccole vie aeree. Si confidava sul fatto che tali test sarebbero risultati anomali prima della comparsa della riduzione al flusso evidenziabile come

diminuzione del FEV_1, e ciò avrebbe permesso di identificare tra i fumatori quelli più predisposti allo sviluppo di una riduzione al flusso cronica. Queste aspettative si basavano sull'ipotesi che modifiche strutturali delle piccole vie aeree precedessero lo sviluppo di BPCO.
Studiando soggetti fumatori sottoposti a resezione polmonare che avevano eseguito test di funzionalità delle piccole vie aeree, Cosio et al. [5] hanno sviluppato un metodo che consentiva di descrivere il grado di alterazione anatomo patologica delle piccole vie aeree e di indagare quanto queste alterazioni (malattia delle piccole vie) si riflettessero sulla funzionalità polmonare. I risultati hanno evidenziato una forte correlazione tra progressione del danno funzionale e grado di malattia delle piccole vie, facendo ipotizzare che le alterazioni delle vie aeree periferiche, in particolare l'infiammazione, avessero un ruolo determinante nel deterioramento funzionale caratteristico della BPCO, anche in presenza di enfisema.

Sviluppo di anomalie delle piccole vie aeree nella BPCO

Infine Cosio et al. [6] e Hale et al. [7] hanno studiato le alterazioni delle piccole vie aeree nei polmoni autoptici di pazienti con BPCO confrontandole con quelle presenti in una popolazione di fumatori e di non fumatori e hanno dimostrato che le alterazioni delle piccole vie aeree erano più evidenti nei fumatori rispetto ai non fumatori e progredivano ulteriormente nei fumatori con BPCO. Come conseguenza, il diametro delle vie aeree diminuiva con il loro deterioramento anatomo-patologico determinando un aumento del numero di vie aeree di diametro <400 micron.
Il grado di enfisema nei pazienti con BPCO era correlato con le alterazioni anatomo-patologiche delle piccole vie aeree mentre il grado di riduzione al flusso aereo era correlato non solo con il grado di enfisema ma anche con la frazione di vie aeree di diametro inferiore a 400 micron, uno degli indici di malattia delle piccole vie aeree.
È ormai chiaro che per lo stesso grado di riduzione di flusso i fumatori con un minor grado di enfisema hanno un maggior deterioramento delle piccole vie, indicando che l'effetto combinato della perdita di ritorno elastico causata dall'enfisema e dell'aumento delle resistenze dovuto alle alterazioni delle piccole vie aeree produce la riduzione di flusso aereo che caratterizza la BPCO.
Dovrebbe essere evidente da ora che la fisiopatologia della BPCO dipende dalla complessa interazione tra alterazioni anatomo patologiche delle vie aeree e del parenchima polmonare. Pertanto, per comprendere le alterazioni funzionali nella BPCO è fondamentale considerare le alterazioni anatomo patologiche delle vie aeree e del parenchima come corresponsabili e studiarle insieme.

Bibliografia

1. Thurlbeck WM. *Chronic airflow obstruction in lung disease.* In: L Bennington (ed.). *Major problems in pathology,* Vol. 5. Philadelphia: W.B. Saunders 1976.
2. Macklem PT, Mead J. *Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter.* J Appl Physiol 1968; 22:395-401.
3. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. *Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease.* N Engl J Med 1968; 278:1355-60.
4. Mead J. *The lung's "quiet zone".* N Engl J Med 1970; 282:1318-9.
5. 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.
6. Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE. *Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways.* Am Rev Respir Dis 1980; 122:265-71.
7. Hale KA, Ewing SL, Gosnell BA, Niewoehner DB. *Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic air-flow obstruction.* Am Rev Respir Dis 1984; 130:718-21.