Imaging

Imaging delle piccole vie aeree

Maurizio Zompatori
Cattedra di Radiologia, Università di Bologna
UO Radiologia, Policlinico S. Orsola Malpighi Bologna

Le piccole vie aeree (bronchioli) hanno un diametro inferiore a 2 mm e sono prive di strutture cartilaginee. I bronchioli non possono essere studiati con la HRCT, perché lo spessore di parete, in condizioni normali, è inferiore alla massima risoluzione spaziale della metodica (0,3 mm).
La HRCT può mostrare pochi bronchioli di conduzione extra lobulari normali mentre è in grado di evidenziare i bronchioli patologici, anche quelli intralobulari. Il termine "bronchiolite" o "small airways disease" indica uno spettro di patologie infiammatorie o fibrotiche che colpiscono le piccole vie aeree e si esprimono in HRCT con tre patterns principali [1-4]:
1. Opacità "tree in bud" o noduli centro lobulari
2. Aree geografiche di oligoemia "a mosaico", con intrappolamento aereo espiratorio (*air trapping*)
3. Quadri misti o atipici
Nella classificazione delle bronchioliti non è più compresa la Polmonite Organizzativa, oggi compresa tra le polmoniti interstiziali. I segni HRCT di bronchiolite possono anche essere suddivisi in diretti e indiretti, anche associati tra loro:
a. Diretti: come ispessimento delle pareti bronchiali, con o senza riduzione del lume (rimodellamento), bronchiolectasie (spesso associate a bronchiectasie), ostruzione del lume da parte di materiale patologico (*impaction*) e sviluppo di noduli centro lobulari o di opacità "tree in bud"
b. Indiretti: perfusione a mosaico (geografica, lobulare), con *air trapping* espiratorio.

Tree in bud

Questo segno corrisponde in genere ad una bronchiolite "cellulata", spesso infettiva [5]. Le cause più comuni sono infatti rappresentate da infezioni acute o croniche, che rappresentano il 70% dei casi (TBC, micobatteriosi, infezioni batteriche, micotiche, virali). Nel 20% si tratta di aspirazione cronica; negli altri casi si associa a Mucoviscidosi, malattia delle ciglia, Aspergillosi bronco polmonare allergica (ABPA) o cause rare (esempio: Panbronchiolite diffusa).
In più del 90% dei pazienti in cui la HRCT dimostra "tree in bud", sono anche presenti bronchiectasie, bronchiolectasie e/o ispessimento delle pareti bronchiali. In caso di infezione, il segno può essere associato ad aree consolidative, versamento pleurico, ecc.
La diagnosi differenziale del "tree in bud" bronchiolare comprende patologie dei piccoli vasi (microangiopatia trombotica metastatica, micrometastasi endobronchiali), linfoma, pseudo *tree in bud* da interstiziopatia sarcoidea con granulomi perivascolari. Il contesto clinico e radiologico consente una sicura scelta diagnostica non invasiva.

Noduli centro lobulari [6]

a. Solidi: infezioni, aspirazione, neoplasie
b. A vetro smerigliato ("ground glass"): polmonite da ipersensibilità sub-acuta (70% dei casi), bronchiolite respiratoria del fumatore, bronchiolite follicolare, infezioni atipiche, coniosi.

Aree di oligoemia a mosaico con intrappolamento aereo espiratorio [7,8]

Corrispondono ad una condizione di Bronchiolite Costrittiva o Obliterativa (BO). Possono essere associate a segni diretti di patologia delle vie aeree, come bronchiectasie, bronchiolectasie, rimodellamento delle pareti bronchiali, noduli centro lobulari. Le cause più importanti sono:
- precedenti infezioni bronco polmonari (Sindrome di Mac Leod - Swyer James)
- malattie collageno vascolari
- bronchiectasie, mucoviscidosi
- polmonite da ipersensibilità subacuta e cronica
- GVHD in trapianto allogenico di cellule staminali
- rigetto cronico di trapianto polmonare
- colite ulcerosa

- farmaci; inalazione di sostanze nocive; cocaina
- ingestione di sostanze tossiche
- iperplasia neuro endocrina con micro-carcinoidi (Sindrome di Aguayo Miller)
- pemfigo para neoplastico e Sindrome para neoplastica autoimmune multi organo
- forme idiopatiche.

Talora il quadro HRCT può consentire una diagnosi precisa, oppure è l'integrazione dei dati clinici con quelli radiologici a stabilire la diagnosi.
La diagnosi differenziale si può porre sul piano clinico con Asma bronchiale e BPCO e su quello radiologico con altre forme di perfusione a mosaico (vascolari, come nel caso dell'embolia polmonare cronica) o con aree di ground glass geografico. In queste circostanze però i segni radiologici accessori, lo studio angioTC e l'integrazione clinica consentono di risolvere il problema differenziale senza troppe difficoltà. Un altro aspetto da considerare è che, nella BO, le aree di polmone normale sono spesso iper perfuse e, specie nella espirazione, possono simulare un ground glass infiltrativo inesistente.
Nei casi di BO, la disomogeneità "geografica" è un segno diagnostico importante, che si correla con i risultati dei test funzionali ed è di regola meglio visibile (o visibile esclusivamente) nelle scansioni espiratorie (TC dinamica). Se visibile solo in espirazione, indica probabilmente una compromissione meno avanzata. La TC espiratoria può mostrare *air trapping* patologico prima che i test funzionali si positivizzino.
Nella valutazione delle bronchioliti, ed in particolare della BO, l'accuratezza diagnostica del radiogramma del torace (RX) è molto limitata. Il RX è normale nel 40% dei casi e negli altri aspecifico, mentre la HRCT dinamica è sempre patologica e consente di porre la diagnosi corretta nella maggior parte dei casi. Per la BO, in particolare, sensibilità e specificità superano il 90%.
Aree lobulari di *air trapping*, di limitata estensione e localizzate in sede declive, possono essere osservate, solo nella espirazione ed in assenza di altri aspetti patologici, anche nei soggetti sani, asintomatici, probabilmente per piccole variazioni regionali della *compliance* dinamica bronchiolare (50% circa degli adulti, con estensione visiva inferiore al 25% del volume polmonare). Nei soggetti asintomatici, la frequenza del fenomeno aumenta con l'età. L'estensione è maggiore nei fumatori o ex fumatori, rispetto ai non fumatori.

Diagnosi differenziale

1. BO versus Asma bronchiale. Esiste un certo overlap tra i segni HRCT delle due forme, come: ispessimento delle pareti bronchiali, stenosi bronchiali e bronchiectasie, pattern a mosaico con *air trapping* espiratorio, tuttavia la presenza di oligoemia a mosaico già nella inspirazione è significativamente più comune della BO; inoltre, a differenza dell'Asma, il fenomeno dell'*air trapping* nella BO è più esteso e irreversibile.
2. BO versus Enfisema polmonare. La HRCT dinamica consente di distinguere le due malattie. La presenza di esteso *air trapping* espiratorio geografico e la assenza di bolle o distorsione della architettura parenchimale orientano verso la BO con elevata probabilità. Inoltre, l'estensione delle zone patologiche nell'enfisema si correla con la compromissione della capacità di diffusione per il monossido di carbonio, a differenza della maggior parte dei casi di BO. Ulteriori miglioramenti delle capacità di diagnosi differenziale possono essere ottenute adottando programmi di *texture analysis* (specificità superiore al 90%). Singoli casi possono comunque ancora creare problemi sul piano radiologico (esempio: nella distinzione tra una BO molto estesa ed un enfisema panlobulare senza bolle macroscopiche). Nel complesso, la HRCT dinamica consente di distinguere la BO dall'enfisema, dall'Asma bronchiale o dai reperti normali e la prima scelta diagnostica è corretta in più del 70% dei casi, con buon accordo inter osservatore.

Patologia dei bronchioli e BPCO

La limitazione dei flussi aerei nella BPCO è un fenomeno multifattoriale, legato non solo alla distruzione enfisematosa ma anche alla ostruzione delle piccole vie aeree.
Stenosi e distruzione dei bronchioli di conduzione precedono e accompagnano la comparsa

dell'enfisema. La HRCT non permette di eseguire misure precise a livello dei bronchioli, tuttavia consente una valutazione indiretta [9], che può essere ottenuta in due modi principali:
1. con misure (calibro, area e spessore di parete, area del lume) eseguite sui bronchi periferici sub segmentali, il cui grado di rimodellamento rispecchia abbastanza fedelmente quanto avviene a livello bronchiolare. Va detto comunque che l'ispessimento delle pareti bronchiali e la riduzione del lume sono molto variabili, anche da zona a zona nello stesso paziente e che solo programmi automatici avanzati possono consentire di indagare adeguatamente questo aspetto. La valutazione "visiva" del rimodellamento è utile ma naturalmente è gravata da una non trascurabile variabilità inter-osservatore.
Nel complesso, l'entità del rimodellamento si correla significativamente con la limitazione funzionale nei fumatori e nei pazienti con BPCO ed è in rapporto con la frequenza degli episodi di riesacerbazione (valore prognostico). Insieme con la gravità, il tipo e la distribuzione dell'enfisema, il rimodellamento rappresenta l'elemento di valutazione più importante per capire la genesi del danno funzionale di tipo ostruttivo.
2. valutazione quantitativa delle zone di *air trapping* espiratorio. La TC dinamica a bassa dose consente questo tipo di analisi, con accuratezza superiore all'80%, evidenziando anche le differenze regionali e fornendo risultati che si correlano con i test funzionali (esempio: *single breath nitrogen test*). La valutazione "visiva" è ovviamente meno accurata e riproducibile ma ha tuttora un notevole valore. La fase espiratoria può essere documentata in diversi modi: a volume residuo (TC post espiratoria) con o senza gating spirometrico, oppure con una scansione spirale veloce dalle basi agli apici, durante una manovra di espirazione forzata. Oggi è anche possibile la co-registrazione in post processing della fase inspiratoria (CPT) e di quella espiratoria (VR) ottenute con sincronizzazione spirometrica e la rappresentazione multiparametrica quantitativa, voxel per voxel, delle densità polmonari. I voxel inspiratori con valori di densità <-950 HU sono considerati come enfisema, quantificati e rappresentati con una codifica di colore (esempio: rosso). Quelli >950 in inspirazione ma <-856 in espirazione rappresentano aree di *air trapping* (giallo) ed in verde è rappresentato (e quantificato) il polmone normale.
Questi metodi sono molto promettenti e consentono di colmare una lacuna della valutazione clinico-funzionale, in quanto la BPCO è una malattia molto eterogenea, con variabile progressione (esempio: è documentata l'estensione nel tempo dell'enfisema nei pazienti che continuano a fumare).
I test funzionali non discriminano accuratamente il tipo ed il grado delle alterazioni anatomiche presenti. Inoltre, enfisema, bronchite cronica (dei grossi bronchi), bronchiolite, bronchiectasie sono spesso e in vario grado tra loro associati.
Il VEMS (FEV_1) e le classi GOLD sono utili strumenti epidemiologici ma non sono sufficienti nella valutazione dei singoli pazienti.
La HRCT dinamica è invece in grado di fornire una valutazione multidimensionale integrata del fenotipo e facilita molto il giudizio prognostico e terapeutico. In futuro, sarà sempre più importante riuscire a coniugare le caratteristiche cliniche con il fenotipo, basato sull'imaging.
Poiché l'enfisema si definisce su base anatomica, la diagnosi in vivo dell'enfisema (e delle bronchiectasie) deve basarsi più sulla valutazione delle strutture anatomiche che sui TFR.
HRCT e TC volumetrica possono distinguere la componente enfisematosa dagli altri aspetti della BPCO, anche in casi complessi.
In generale, il fenotipo iniziale persiste nelle fasi avanzate della BPCO ma si possono osservare variazioni nel corso degli anni.
In pazienti con grave limitazione funzionale ed enfisema lieve o assente, la principale componente della BPCO è la ostruzione delle piccole vie aeree.
La cessazione del fumo, nel giro di 1-2 anni, può avere effetti paradossi: la densità polmonare diminuisce, non per progressione dell'enfisema ma per riduzione dell'infiammazione polmonare.
In conclusione, i segni HRCT diretti e indiretti di patologia delle piccole vie aeree sono semplici da riconoscere e affidabili.
In tema di BPCO, la TC rappresenta oggi il "gold standard" in vivo, è la metodica più adatta

per chiarire presenza ed entità dell'enfisema anatomico ed è in grado di fornire una valutazione complessiva, che va ben al di là della semplice determinazione della quota di distruzione enfisematosa, per comprendere anche quella di *air trapping* e gli aspetti di "rimodellamento" delle vie aeree.

Bibliografia

1. Abbott GF, Rosado de Christenson ML, Rossi SE, et al. *Imaging of small airways disease.* J Thorac Imaging 2009; 24: 285-98.
2. Devakonda A, Raoof S, Sung A, et al. *Bronchiolar disorders. A clinical Radiological diagnostic algorithm.* Chest 2010; 137: 938-51.
3. Hansell DM. *Small airways disease. Detection and insights with computed tomography.* Eur Respir J 2001; 17: 1294-1313.
4. Muller NL, Miller R. *Diseases of the bronchioles. CT and histopathologic findings.* Radiology 1995; 196:3-12.
5. Collins J, Blankenbaker D, Stern EJ. *CT patterns of bronchiolar disease. What is "tree in bud"?* AJR 1998; 171: 365-70.
6. Gruden JF, Webb WR. *Identification and evaluation of centrilobular opacities on HRCT.* Semin Ultrasound CT MR 1995; 16: 435-49.
7. Barker A, Bergeron A, Rom W, Hertz M. *Obliterative bronchiolitis.* N Engl J Med 2014; 370: 1820-8.
8. Gaeta M, Minutoli F, Girbino G, et al. *Expiratory CT scan in patients with normal inspiratory scan. A finding of obliterative bronchiolitis and other causes of bronchiolar obstruction.* Multidiscip Respir Med 2013; 8: 44.
9. Galban CJ, Han MK, Boes JL, et al. *CT based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression.* Nat Med 2012; 18: 1711-5.

Diagnostica differenziale vs interstiziopatie

Gaetano Rea
U.O.C Radiologia
Ospedale Monaldi
Azienda Ospedaliera dei Colli
Monaldi Cotugno C.T.O.
Napoli

Le alterazioni delle piccole vie aeree sono caratterizzate da un tipico pattern in tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) caratterizzato da noduli centrolobulari a localizzazione centrale nel contesto del lobulo polmonare secondario, la unità morfologica più piccola in grado di essere valutata con indagine HRCT. Esistono numerose modalità per cercare di differenziare noduli polmonari ed orientare una diagnosi con HRCT; allo stato attuale delle conoscenze il migliore algoritmo diagnostico di caratterizzazione dei noduli prevede tale classificazione: noduli random (prevalente diffusione ematogena), a distribuzione ubiquitaria (indifferenti alla pleura), a distribuzione centrolobulare, che mantengono una certa distanza dalla pleura (pavidi di pleura) ed a distribuzione perilinfatica che mostrano un tropismo per le scissure, i setti interlobulari e l'interstizio assiale (avidi di pleura) [1]. L'impegno delle piccole vie aeree può in alcune patologie essere correlato ad alterazioni da compartecipazione della architettura interstiziale e tale evidenza è possibile in diverso ordine di severità in alcune patologie collegate alla abitudine tabagica (*smoking – related interstitial lung disease*).

La classificazione delle alterazioni fumo correlate è arbitraria e nel tempo ha subito una serie di aggiornamenti e di correzioni culminate in un posizionamento a se stante nel documento ufficiale dell'ATS/ERS che le colloca a parte definendole: *smoking related interstitial lung disease* (SR-ILDs). Il documento del 2013 pubblicato su AJRCCM [2], indica alcune novità importanti rispetto all'ultima classificazione delle interstiziopatie del 2001 e cioè che la RB-ILD (*respiratory bronchiolitis interstitial lung disease*) può essere diagnosticata senza ricorso alla biopsia chirurgica esclusivamente con ausilio di HRCT e BAL concordanti che dimostrino dati morfologici di danno da fumo (bronchiolite respiratoria) accompagnati da clinica e PFT anomali, e BAL con *smoker's macrophages* in numero significativo, in assenza di linfocitosi che è potenzialmente suggestiva (nel setting clinico) di polmonite da ipersensibilità. La DIP (*desquamative interstitial pneumonia*) è stata anche individuata in soggetti non fumatori e potrebbe riflettere la estensione della malattia presente in età pediatrica in età adulta spesso per alterazioni di un gene che codifica la proteina surfactante. Inoltre una condizione chiamata AEF (*alveolar enlargement fibrosis*) dal punto di vista anatomo-patologico indica la presenza di alterazioni fibrotiche che si accompagnano ad alterazioni da danno strutturale enfisematico, laddove pazienti con CPFE (*Combined Pulmonary*