e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva:
- $FEV_1/VC<LLN$ e FEV_1 <80% del teorico non completamente reversibile
- Atopia (positività all'allergometria cutanea)
- Significativa abitudine al fumo di sigaretta
- Ampia reversibilità dell'ostruzione: $\Delta FEV_1>400$ ml
- Significativa riduzione della DL_{CO} <70% del teorico

Bibliografia

1. http://www.ginasthma.org/
2. Postma DS, Reddel HK, ten Hacken NH, van den Berge M. *Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences.* Clin Chest Med 2014; 35:143-56.
3. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. *The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population.* N Engl J Med 1987; 317:1309-14.
4. Murray CJ, Lopez AD. *Measuring the global burden of disease.* N Engl J Med 2013; 369:448-57.
5. Bel EH, ten Brinke A, Sorkness RL. *Fixed airway obstruction in severe asthma. Difficult-to-Treat Severe Asthma.* Eur Respir Mon 2011; pp. 148-60.
6. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. *Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:418-24.
7. Contoli M, Baraldo S, Marku B, et al. *Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up.* J Allergy Clin Immunol 2010; 125:830-7.

Piccole vie aeree: target terapeutico nelle patologie ostruttive

Marco Contoli
Sezione di Medicina Interna e Cardio-Respiratoria Dipartimento di Scienze Mediche Università di Ferrara

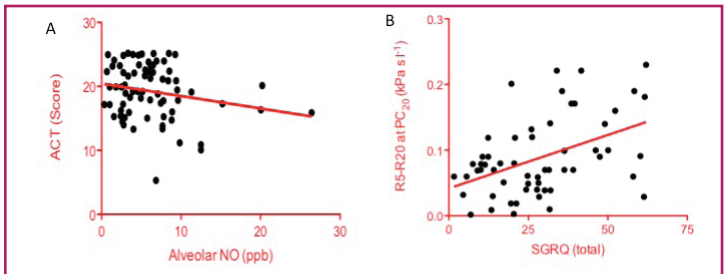
Asma bronchiale: alterazioni delle piccole vie aeree ed espressione clinica

L'asma è una patologia solitamente infiammatoria delle vie aeree [1]. L'infiammazione bronchiale nell'asma interessa l'intero albero bronchiale; sia le vie aeree centrali che le piccole vie aeree, ovvero le vie aeree con diametro interno <2 mm. Alterazioni anatomopatologiche ed infiammatorie delle piccole vie aeree sono documentabili in tutti i livelli di severità dell'asma: ovvero dalle manifestazioni più lievi fino alle forme più severe e nei pazienti deceduti per asma bronchiale [2,3]. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato una correlazione inversa tra l'intensità delle alterazioni a carico delle piccole vie aeree (sia valutata con parametri funzionali che infiammatori) ed i livelli di controllo della patologia [4-6] (Figura 1). Inoltre sono stati identificati alcuni gruppi di pazienti asmatici in cui si può evidenziare uno spiccato interessamento delle piccole vie aeree ovvero nei pazienti con asma severo, asma di lunga durata, asma con ostruzione fissa al flusso aereo e asmatici fumatori [7]. Questi ultimi gruppi di pazienti asmatici sono clinicamente accumunati da una scarsa risposta alla terapia inalatoria cronica [8]. Nel loro insieme questi dati evidenziano un rapporto tra alterazioni a carico delle piccole vie aeree ed espressione clinica di malattia ed in particolare come il maggior coinvolgimento delle vie aeree si associ ad una maggiore severità dell'espressione clinica dell'asma.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO): alterazioni delle piccole vie aeree ed espressione clinica

La BPCO è una patologia cronica dell'apparato respiratorio caratterizzata da una ostruzione persistente al flusso aereo e da una infiammazione cronica delle vie aeree dovuta il più delle volte all'esposizione cronica al fumo di sigaretta [9]. Dal punto di vista anatomopatologico la BPCO è caratterizzata da alterazioni strutturali, occlusione del lume ed interessamento infiammatorio a carico delle piccole vie aeree e da distruzione del parenchima polmonare [9]. Studi suggeriscono che le alterazioni a carico delle piccole vie aeree precedano in senso temporale, in soggetti fumatori, la comparsa di ostruzione al flusso aereo [10]. Non solo le piccole vie aeree sono sede elettiva di alterazioni anatomopatologiche nella BPCO [11], ma l'intensità di tali alterazioni correla negativamente con la severità dell'ostruzione al flusso aereo, con la qualità di vita dei pazienti con BPCO e anche con la prognosi in termini di sopravvivenza a lungo

termine. Anche in questo caso quindi si configura uno stretto rapporto tra l'entità della alterazioni a carico delle piccole vie aeree e la severità dell'espressione clinica della patologia cronica respiratoria.



Le alterazioni a carico delle piccole vie aeree (misurate tramite i livelli di ossido nitrico alveolare nell'aria esalata, Pannello A; oppure tramite le resistenze periferiche mediante oscillometria ad impulsi, Pannello B) correlano inversamente con il controllo dell'asma (Pannello A) e con la qualità di vita dei pazienti con BPCO (Pannello B)

(A): 1. Scichilone N, Battaglia S, Taormina S, Modica V, Pozzecco E, Bellia V. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jun 1;131(6):1513–7.

(B): 1. Haruna A, Oga T, Muro S, Ohara T, Sato S, Marumo S, et al. Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. BMC Pulm Med. 2010;10(1):10.

FIGURA 1
Correlazione tra alterazioni delle piccole vie aeree e outcomes clinici in Asma e BPCO

Alterazioni delle piccole vie aeree: target farmacologico di intervento in asma e BPCO

Grazie all'evoluzione dei dispositivi per l'erogazione dei farmaci per via inalatoria e della formulazione dei principi attivi, sono stati introdotti sul mercato farmaci definiti "extrafine" ovvero in grado di erogare farmaci sotto forma di particelle con diametro aerodinamico mediano di massa <2 µm. Questi farmaci garantiscono un'aumentata deposizione di farmaco attraverso tutto l'albero bronchiale: dalle vie aeree centrali a quelle periferiche [12]. Numerosi studi disponibili in letteratura hanno evidenziato come aumentare la deposizione di farmaco lungo tutte le vie aeree, raggiungendo in maniera significativa anche le piccole vie aeree, sia clinicamente rilevante. È stato infatti dimostrato che tali formulazioni hanno un impatto più significativo rispetto alle formulazioni non extrafine sulle alterazioni a carico delle piccole vie aeree e che possono essere raggiunti analoghi risultati clinici (controllo, funzione) con dosi più basse di farmaco rispetto a formulazioni non extrafine [2].

Conclusione

Le piccole vie aeree sono una sede di importanti alterazioni anatomopatologiche/infiammatorie sia nei pazienti asmatici che con BPCO e pertanto rappresentano un importante target di intervento farmacologico in tali patologie. Garantire un'adeguata deposizione del farmaco lungo tutte le vie aeree, dalle centrali alle periferiche ha rilevanti ripercussioni funzionali e cliniche.

Bibliografia

1. *Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014*. Available from: www.ginasthma.org
2. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, et al. *The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal*. Allergy 2010; 65:141–51.
3. Van den Berge M, Hacken Ten NHT, Cohen J, et al. *Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications*. Chest 2011; 139:412–23.
4. Scichilone N, Battaglia S, Taormina S, et al. *Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma*. J Allergy Clin Immunol 2013; 131:1513–7.
5. Bourdin A, Paganin F, Préfaut C, et al. *Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma*. Allergy 2006; 61:85–9.
6. Pisi R, Tzani P, Aiello M, et al. *Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values*. Allergy Asthma Proc 2013; 34:e14–20.
7. 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.
8. Wenzel SE. *Complex phenotypes in asthma: Current definitions*. Pulm Pharmacol Ther 2013; doi:10.1016/j.pupt.2013.07.003.
9. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. Available from: www.goldcopd.org 2014; 1–102.
10. Stănescu D, Sanna A, Veriter C, Robert A. *Identification of smokers susceptible to development of chronic airflow limitation: a 13-year follow-up*. Chest 1998; 114:416–25.
11. Hogg J, 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.
12. Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S, et al. *Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations*. J Asthma Allergy 2013; 6:11–21.