("a ciocca", lamellari, misti), con buona correlazione tra il pattern lamellare e il FEV_1 dopo broncodilatazione, facendo ipotizzare che la MCF possa diventare un sistema di imaging in grado di stimare l'entità del rimodellamento nelle patologie croniche ostruttive [6]. In uno studio su 63 soggetti di cui 23 affetti da BPCO, la MCF ha evidenziato la destrutturazione del pattern lamellare con una frequenza tre volte superiore nei pazienti affetti da BPCO rispetto al gruppo di controllo [7].
In conclusione, si può affermare che nuove tecnologie aprono la strada allo studio broncoscopico delle piccole vie aeree in vivo. Il campo più promettente appare la valutazione del rimodellamento nelle patologie croniche ostruttive (BPCO, asma) e la valutazione delle modificazioni morfologiche indotte da trattamenti farmacologici.
La OCT e la MCF possono ritenersi al momento attuale strumenti di ricerca ed il loro impiego nella pratica clinica è ancora limitato dalla difficoltà di standardizzare e riprodurre le misure e di valutare l'eterogeneità delle alterazioni nelle varie zone del polmone.
Le metodiche broncoscopiche per lo studio delle piccole vie aeree restano quindi ancora in ambito sperimentale, ma i risultati degli studi preliminari riportati lasciano intravedere interessanti potenzialità, facendo presagire che in un prossimo futuro la broncoscopia amplierà ulteriormente le proprie indicazioni e potrà diventare strumento rilevante nel percorso diagnostico delle patologie bronchiali croniche ostruttive.

Bibliografia

1. Coxson HO, Quiney B, Sin DD, et al. *Airway wall thickness assessed using computed tomography and optical coherence tomography.* Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:1201-6.
2. Coxson HO, Mayo J, Lam S, et al. *New and current clinical imaging techniques to study chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 588-97.
3. Noble PB, McLaughlin RA, West AR, et al. *Distribution of airway narrowing responses across generations and at branching points, assessed in vitro by anatomical optical coherence tomography.* Respiratory Research 2010; 11:9.
4. Oldenburg AL, Chhetri RK, Hill DB, et al. *Monitoring airway mucus flow and ciliary activity with optical coherence tomography.* Biomedical Optics Express 2012; 3:1978-92.
5. Ohtani K, Lee AMD, Lam S. *Frontiers in bronchoscopic imaging.* Respirology 2012; 17:261-9.
6. Yick CY, von der Thusen JH, Bel EH, et al. *In vivo imaging of the airway wall in asthma: fibered confocal fluorescence microscopy in relation to histology and lung function.* Respir Res 2011; 12:85.
7. Cosio BG, Shafiek H, Fiorentino F, et al. *Structure-function relationship in COPD revisited: an in vivo microscopic view.* Thorax 2014; 69:724-30.

La termoplastica bronchiale: terapia emergente per il trattamento dell'asma severo-refrattario

Lina Zuccatosta
SOD Pneumologia
Dipartimento di Medicina Interna
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Ancona

I pazienti con asma severo-refrattario rappresentano circa il 5-10% della popolazione asmatica e sono caratterizzati dalla persistente sintomaticità che induce al continuo ricorso a terapia al bisogno oltre a quella di mantenimento, presentano notevole limitazione al flusso aereo, frequenti esacerbazioni, riduzione dell'attività fisica, necessità di frequenti visite mediche ed ammissioni al Pronto Soccorso [1,2]. Tutto ciò si traduce in un impatto negativo sulla qualità della vita, in un aumento significativo della morbilità nonché della spesa sanitaria.
Nel trattamento dell'asma severo oltre alle opzioni terapeutiche attualmente disponibili (ICS, LABA, SABA, antileucotrienici, xantine metilate, steroidi per via sistemica, anticorpi monoclonali anti-IgE), stanno emergendo nuove possibilità terapeutiche che interagiscono con i meccanismi del rimodellamento delle vie aeree. Il muscolo liscio svolge un ruolo determinante nell'asma, sia inducendo la broncocostrizione che partecipando attivamente al mantenimento della flogosi (rilascio di chemochine e citochine) ed è ipertrofico ed iperplastico [3].
La termoplastica riduce il muscolo liscio attraverso il rilascio nelle vie aeree di energia termica controllata sotto forma di radiofrequenze ed il razionale su cui si basa la metodica è che riducendo

la massa muscolare si riduce di conseguenza la broncocostrizione e potenzialmente si può migliorare il controllo dei sintomi e la qualità della vita. Il trattamento di termoplastica prevede il rilascio di energia termica nell'albero bronchiale in tre sedute broncoscopiche con intervallo di tre settimane l'una dall'altra mediante il sistema Alair (Boston Scientific, Natick, MA), costituito da 2 elementi fondamentali: un catetere che viene inserito nel canale di lavoro del broncoscopio ed un generatore di radiofrequenze (Figura 1).

Il catetere è monouso ed è composto da quattro elettrodi a cestello, ciascuno con una termocoppia all'estremo distale, che aderiscono alle pareti bronchiali (Figura 2) e la cui espandibilità è regolata dall'impugnatura posta prossimalmente.

Il generatore (rilascio di 460 kHz di energia termica a radiofrequenze monopolare) è stato progettato con algoritmi e parametri tali da garantire l'erogazione in modo costante, regolando l'intensità e la durata dell'energia termica sufficienti a ridurre la massa muscolare senza alterare i tessuti circostanti. Ogni singola attivazione del catetere eroga energia termica a 65 gradi centigradi per 10 secondi con una potenza di 18 W.

La procedura può essere effettuata in anestesia locale e sedazione conscia o in anestesia generale. Le controindicazioni includono la presenza di device impiantabili (pace-maker, defibrillatori), allergia verso i farmaci utilizzati in corso di broncoscopia e la presenza di comorbilità che possano rendere ad altissimo rischio l'esame broncoscopico. I pazienti candidati al trattamento vengono premedicati i tre giorni antecedenti la procedura con prednisone 50 mg per os, assunto anche il giorno stesso e quello seguente. Si effettuano in media 40-60 attivazioni per seduta, per una durata complessiva della procedura di circa 45-60 minuti. Nella prima seduta si tratta il bronco lobare inferiore destro, poi il bronco lobare inferiore sinistro e nell'ultima seduta entrambi i bronchi superiori con le rispettive diramazioni segmentarie e subsegmentarie. Il bronco lobare medio non viene trattato in ragione della sua conformazione allungata e ristretta, per il rischio di indurre la sindrome del lobo medio. Nel 2010 l'FDA (US Food and Drug Administration) [4] ha approvato la termoplastica nel trattamento dell'asma severo-refrattario nel soggetto adulto sulla base di studi clinici randomizzati che hanno dimostrato un complessivo miglioramento dell'*asthma-related questionnaire scores* (AQLQ) e dell'*asthma quality of life* (AQL) nei pazienti trattati rispetto ai gruppi di controllo, in termini di riduzione delle esacerbazioni, riduzione nel consumo di terapia al bisogno, aumento del numero dei giorni liberi da malattia, riduzione degli accessi al Pronto Soccorso [5-7]. I trials suddetti erano stati preceduti da studi su animale che avevano evidenziato ridotta riposta alla metacolina nei bronchi trattati, scomparsa

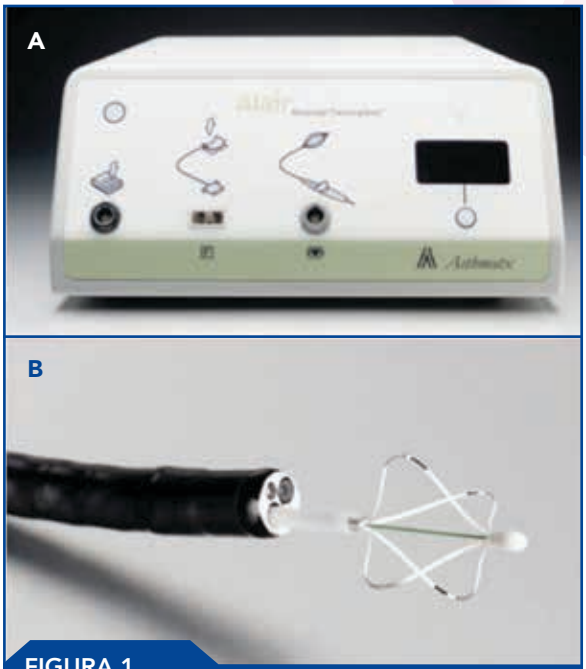

FIGURA 1
Alair system per la termoplastica bronchiale.
A) generatore di radiofrequenze;
B) catetere inserito nel broncoscopio (dettaglio del cestello aperto con elettrodi a termocoppia).

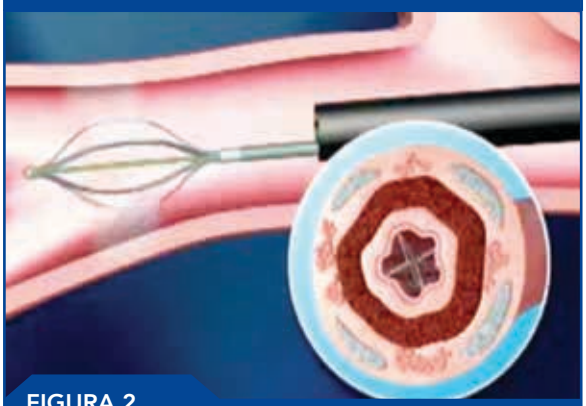

FIGURA 2
Termoplastica bronchiale: il cestello viene aperto nella via aerea e attraverso gli elettrodi a contatto con le pareti del bronco si eroga energia termica sotto forma di radiofrequenze.

all'esame istologico post-mortem del muscolo liscio dopo 12 settimane dal trattamento, sostituito da connnettivo senza rigenerazione del muscolo liscio dopo tre anni [8]. I pazienti arruolati nei maggiori studi hanno proseguito il follow up ed i risultati pubblicati sottolineano la persistenza degli effetti favorevoli della termoplastica nel tempo (44% riduzione delle esacerbazioni, 78% riduzione delle ospedalizzazioni, riduzione della terapia al bisogno) e la sicurezza della metodica (nessuna evidenza di comparsa alla TCHR di bronchiectasie, bronchiolite obliterante, nessuna aritmia sopraggiunta, nessun decesso, nessun deterioramento del FEV_1) [9].

In conclusione, i trials clinici hanno evidenziato che la termoplastica si è dimostrata una procedura fattibile, con un limitato numero di effetti avversi e con un favorevole outcome clinico nel trattamento dell'asma severo nell'adulto, non controllato con il massimo della terapia medica. Tuttavia, come per ogni nuova terapia per la quale non si disponga di un lungo follow up e di esperienza su grandi numeri di pazienti trattati, rimangono alcune questioni aperte. In primo luogo va sottolineato che la termoplastica bronchiale non deve essere considerata una alternativa alla terapia farmacologica (steroidi inalatori, LABA, steroidi per os, omalizumab) e che non elimina completamente i sintomi. È essenziale una rigorosa selezione dei pazienti, identificando coloro che effettivamente non controllano la malattia nonostante la piena aderenza al trattamento a sua volta adeguato, che non abbiano comorbilità, stimoli ambientali e/o occupazionali che possano inficiare la terapia in atto. Appurata la fattibilità e sicurezza della termoplastica bronchiale, va chiarito se nell'asmatico la distruzione della massa muscolare sia effettivamente presente e sia l'unica causa del beneficio clinico, o se l'effetto termico possa indurre anche modificazioni della matrice extracellulare con effetto di rendere più stabili le vie aeree, possa ridurre la componente secretiva attraverso la distruzione delle ghiandole mucipare o influenzi il tono broncomotore. L'asma è una malattia che coinvolge le piccole vie aeree (il 75% delle resistenze delle basse vie aeree si verifica a livello dei bronchi di 6°-8° generazione). Dal momento che la termoplastica raggiunge solo i bronchi > 3 mm, è stato postulato che la contrattilità delle vie aeree distali sia regolata da pace-maker posti a livello delle vie aeree prossimali e che la distruzione di questi per effetto della termoplastica si rifletta a livello delle piccole vie [10]. Sono comunque necessari nei pazienti candidati al trattamento studi funzionali più approfonditi (*maximal expiratory flow breathing air and helium oxigen mixture*, oscillometria, FeNO), per definire la sede dell'ostruzione ed identificare quali pazienti possano effettivamente giovarsi della termoplastica. A tal riguardo, poiché l'AIR 2 ha mostrato un outcome favorevole non uniforme nei pazienti trattati, sono necessari ulteriori studi per indentificare le caratteristiche fenotipiche dei pazienti potenzialmente responders e quindi candidabili alla termoplastica con ragionevole aspettativa di beneficio.

Bibliografia

1. Moore WC, Bleeker ER, Curran-Everett D, et al. *Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119:405-13.
2. *Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations and unanswered questions.* American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:2341-51.
3. Broide DH. *Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodelling.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:560-70.
4. US Food and Drug Administation (FDA). *Approval of Alair Bronchial Thermoplasty System: Alair catheter and Alair RF Controller.* 2010 www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080032a.pdf. Accessed June 1, 2011.
5. Cox G., Thomson NC, Rubin AS, et al. *Asthma control during the year after bronchial thermoplasty (AIR) Trial.* N Eng J Med 2007;356:1327-37.
6. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. the RISA Trial Study Group. *Safety and efficacy of thermoplasty in symptomatic, severe asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1185-91.
7. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. *Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma. A multicenter, randomized, double-blint, sham-controlled clinical trial.* Am J Respir Crit Care Med 2010;181:116-24.
8. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, et al. *Reduction in airway hyperresponsiveness to methacoline by the application of RF energy in dogs.* J Appl Physiol 2004;97:1946-53.
9. Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. *Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:65-70.
10. Kraft M. *The distal airways: are they important in asthma?* Eur Respir J 1999;14:1403-17.