

Asma: coinvolgimento delle piccole vie aeree e declino funzionale

Molti studi hanno evidenziato nelle piccole vie aeree lesioni simili a quelle che si riscontrano nelle grandi e medie vie aeree. Il coinvolgimento delle vie aeree periferiche si associa ad una maggiore severità dell'espressione clinica dell'asma

L'asma bronchiale è una eterogenea malattia cronica delle vie aeree, caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessionale, solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia; l'asma si associa ad ampia variabilità nel tempo della funzione polmonare, di solito concordante con l'andamento dei sintomi; ad iperreattività bronchiale e ad un accelerato declino della funzionalità respiratoria (decisamente più evidente nei pazienti con frequenti riacutizzazioni). Nella patogenesi di queste alterazioni partecipano numerosi meccanismi, in particolare infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree. La combinazione di fenomeni infiammatori, spasmo bronchiale e ipersecrezione della mucosa, porta a un disturbo respiratorio ostruttivo delle vie aeree generalmente reversibile, anche se la presenza di fibrosi sub-epiteliale con deposizione di collagene può comportare una diminuzione della reversibilità che può evolvere, in alcuni casi, in una ostruzione irreversibile delle vie aeree. Clinicamente, l'asma si manifesta con dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica, la cui intensità varia in rapporto all'entità dell'ostruzione bronchiale e al grado della sua percezione da parte del paziente (1-3). L'asma bronchiale cronica è una patologia che colpisce, nel mondo, oltre 300 milioni di persone (4) e, in Italia, circa il 6-7% degli adulti, determinando, in molti casi, un impatto decisamente negativo sulla qualità di vita dei pazienti. Negli ultimi anni, grande attenzione è stata data alle piccole vie aeree (5). L'infiammazione e la disfunzione bronchiale nell'asma interessano infatti l'intero albero bronchiale e quindi sia le vie aeree centrali che le piccole vie aeree. Le piccole vie aeree sono i rami bronchiali con diametro inferiore ai 2 mm, che si diramano in genere dalla 8^a generazione in poi (6). Essendo poste in parallelo, rappresentano solo dal 10 al 20% delle resistenze totali al flusso aereo e sono così definite la parte funzionalmente silente del polmone (7). Sono prive di cartilagine e nel corso di una espirazione completa e massimale tendono al collasso fino alla completa chiusura, determinando quell'intrappolamento fisiologico d'aria, noto come Volume Residuo (VR). 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).

L'analisi anatomico-patologica delle piccole vie aeree su campioni autoptici o derivanti da biopsie transbronchiali di pazienti asmatici mostrato nelle piccole vie aeree lesioni simili a quelle che si riscontrano nelle grandi e medie vie aeree, tipo iperplasia delle cellule ghiandolari, infiltrazione di cellule infiammatorie (eosinofili, linfociti), iperplasia dei muscoli lisci bronchiali e ispessimento della membrana basale (2,3,8). La valutazione del ruolo delle piccole vie aeree nell'asma affronta una serie di ostacoli, tra cui la difficoltà di accesso diretto alle vie aeree distali e la mancanza di sensibilità dei metodi di esame di routine delle vie respiratorie. La "convenzionale" prova di funzionalità respiratoria (spirometria semplice) non consente infatti di valutare al meglio questa importante area del polmone e può assai frequentemente risultare anomala solo in presenza di una patologia "avanzata" (9). La spirometria forzata con l'analisi della curva flusso/volume fornisce altri parametri, classicamente considerati come misure della funzione delle piccole vie, quali i flussi istantanei a bassi volumi ed il flusso medio tra il 25 ed il 75% della CVF (FEF_{25-75}). Sono parametri semplici da ottenere, ma dotati di una notevole variabilità spontanea. Inoltre persistono molte perplessità sul ruolo del FEF_{25-75} nella valutazione delle piccole vie aeree (10-12).

Diverso è certamente il ruolo della spirometria globale; infatti una prima misura del buon funzionamento delle piccole vie aeree è evidenziata da un valore di volume residuo (VR), sia in assoluto, che espresso in rapporto alla Capacità Polmonare Totale (CPT), nella norma. Un aumento del VR ("*air trapping*") o del rapporto VR/CPT sta quindi ad indicare una chiusura precoce delle piccole vie aeree, sia come conseguenza di una loro ostruzione o di una loro compromessa pervietà in seguito ad alterazione del telaio elastico circostante di sostegno (13). La misura del VR richiede la tecnica pletismografica o quella che si basa sulla diluizione dei gas.

Negli ultimi anni diverse metodiche sono state introdotte, consentendo di valutare con più precisione la patologia delle piccole vie aeree. Una tecnica semplice, che permette di misurare l'impedenza del polmone, cioè sia le resistenze al flusso che la reattanza, è l'oscillometria ad impulsi (IOS, Impulse Oscillometry System). Questa tecnica, basata sulla respirazione a volume corrente contro vibrazioni a diverse frequenze, permette la misura delle resistenze al flusso delle vie aeree totali (R5) e prossimali (R20) e per differenza di quello delle distali (R5-R20). Valori elevati di R5-R20 stanno ad indicare una disfunzione delle piccole vie nel paziente asmatico e sono stati riscontrati in pazienti con normale spirometria ma con frequenti riacutizzazioni e non ottimale controllo della malattia (14,15). Molti studi condotti negli ultimi dieci anni hanno evidenziato che, soprattutto nella "real life", una

significativa proporzione dei pazienti asmatici, nonostante una terapia di fondo apparentemente adeguata, non raggiunge un soddisfacente controllo della malattia (16-20). E' ovvio che, come dimostrato da i studi "real life", una ridotta aderenza dei pazienti verso la terapia prescritta , il non corretto utilizzo dei devices ed un non ottimale controllo delle comorbilità , rappresentano fattori di importanza cruciale nello scarso controllo. Negli ultimi anni è stata però avanzata l'ipotesi che, nel mancato controllo dell'asma, giochi un ruolo assai importante anche la presenza di uno "small airways phenotype": tale fenotipo appare caratterizzato dalla persistenza di infiammazione/disfunzione delle piccole vie aeree, non ben controllata dalle terapie convenzionali, anche per l'impossibilità della maggior parte delle terapie inalatorie utilizzate nella pratica clinica di raggiungere le regioni più distali dell'apparato respiratorio (21). A questo proposito, va ricordato che numerosi studi, sia randomizzati/controllati che "real life" hanno dimostrato una correlazione inversa tra l'intensità delle alterazioni a carico delle piccole vie aeree (valutata con parametri funzionali ed infiammatori) ed i livelli di controllo della patologia (21-23) . Inoltre sono stati identificati alcuni gruppi di pazienti asmatici (fenotipi clinici) in cui si può evidenziare uno spiccato interessamento delle piccole vie aeree ovvero pazienti con asma severo, asma di lunga durata, asma con ostruzione fissa al flusso aereo, asmatici fumatori e pazienti con asma da sforzo e sintomi notturni (22,24). Questi fenotipi di pazienti asmatici sono clinicamente accomunati da una scarsa risposta alla terapia inalatoria cronica. 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 coinvolgimento delle vie aeree periferiche si associ ad una maggiore severità dell'espressione clinica dell'asma (21,22).

Le piccole vie aeree rappresentano pertanto un obiettivo assai importante nel trattamento dell'asma, giustificando lo sviluppo di appropriati dispositivi di inalazione che consentano ai farmaci antiinfiammatori/broncodilatatori di raggiungere le vie aeree più distali. Va a tale proposito ricordato che la grande maggioranza dei devices utilizzati nella corrente pratica clinica rilascia particelle di farmaco dall'elevato diametro di massa media; ciò non consente una corretta deposizione del farmaco inalatorio nelle vie periferiche che, come abbiamo visto, sono assai frequentemente caratterizzate da una persistente disfunzione e infiammazione (25-27). Non sorprendentemente, una recente revisione sistematica di studi "real life" ha evidenziato che l'uso di steroidi inalatori "extrafine" si associa a miglior controllo dell'asma e a riduzione delle riacutizzazioni, nonostante dosi significativamente inferiori (28). Ciò appare in linea con diversi studi "real-life"

(29-31), nei quali l'utilizzo di una terapia di combinazione extra-fine (beclometasone/formoterolo) si associa ad un buon controllo dell'asma in un numero più elevato di pazienti (score ACT e ACQ) rispetto alle terapie non extra-fini.

Conclusione

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

1) 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org.

2). Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, Hogg JC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(1):44–51.

3). Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(3):236–45.

4). Vos T, Barber R. M, Bell B. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; Volume 386: No. 9995, 743–800.

5) Braido F, Scichilone N, Lavorini F, Usmani OS, Dubuske L, Boulet LP, et al. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). *Asthma Res Pract*. 2016 Oct 28;2:12.

6) Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol*. 1967;22:395–401.

7) Mead J. The lung's "quiet zone". *N Engl J Med* 1970;282:1318–1319.

8) Kraft M. The distal airways : are they important in asthma ? *Eur Respir J* 1999 ; 14: 1403-17.

9. Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, Macklem PT. The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med*. 1978;298:1277–81.

- 10). P H. Quanjer, D J. Weiner, J J. Pretto, DJ. Brazzale, PW. Boros Measurement of FEF25–75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making European Respiratory Journal 2014;43: 1051-1058
- 11). Gelb AF, Williams AJ, Zamel N. Spirometry. fev1 vs. fef25–75 percent. Chest J. 1983;84:473–4.
- 12). Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. J Appl Physiol. 2008;104:394–403.
- 13) McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. Eur Clin Respir J. 2014
- 14). Bickel S, Popler J , Lesnick B , and Nemr E . Impulse Oscillometry. Interpretation and Practical Applications. CHEST 2014; 146(3):841- 84
- 15).H.J. Smith. P. Reinhold, M.D. Goldman. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. Eur Respir Mon, 2005, 31, 72–105.
- 16). Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. Eur Respir Rev. 2012;21:66–74.
- 17). Price D, Ali M, Burden A, Chisholm A, Lee AJ, Kemp L, et al. Effectiveness of combination therapies: real-world versus randomized controlled trials. Prim Care Respir J. 2010;19:A13.
- 18). Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm Med. 2006;6:13.
- 19). Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. Respir Med. 2008;102:1681–93.
- 20). Caminati M, Bettoncelli G, Magnoni MS, Rizzi A, Testi R, Passalacqua G, et al. The level of control of mild asthma in general practice: an observational community-based study. J Asthma 2014;51(1):91–6.
- 21) van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:646–57.
- 22) Cottini M, Lombardi C, Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. Asthma Research and Practice (2015) 1:13.

- 23) Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med.* 2016 Jul;116:19-27.
- 24) Contoli M, Kraft M, Hamid Q, Bousquet J, Rabe KF, Fabbri LM, et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(8):1150–60.
- 25) Leach CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med.* 1998;92(suppl A):3–8.
- 26) Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT) Dilemmas, Confusion, and Misconceptions Related to Small Airways Directed Therapy. *Chest.* 2017 Jun;151(6):1345-1355.
- 27) Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1497-504
- 28) Sonnappa S, McQueen B, Postma DS, Martin RJ, Roche N, Grigg J et al. Extrafine Versus Fine Inhaled Corticosteroids in Relation to Asthma Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Real-Life Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 May - Jun;6(3):907-915.e7
- 29) Brusselle G, Peché R, Van den Brande P, Verhulst A, Hollanders W, Bruhwyler J, et al. Real-life effectiveness of extrafine beclometasone dipropionate/ formoterol in adults with persistent asthma according to smoking status. *Respir Med.* 2012;106(6):811–9.
- 30) Müller V, Gálffy G, Eszes N, Losonczy G, Bizzi A, Nicolini G, et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med.* 2011;11:40.
- 31) Allegra L, Cremonesi G, Girbino G, Ingrassia E, Marsico S, Nicolini G, Terzano C; PRISMA (PRospective Study on asthMA control) Study Group. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med.* 2012;106:205–14.