

# Le piccole vie aeree

## AZIONE E REAZIONE, DAL DANNO AL RIMODELLAMENTO

10. Bourdin A, Molinari N, Vachier I, et al. *Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes*. J Allergy Clin Immunol 2014; pii: S0091-6749(14)00664-2.
11. Prosperi MC, Sahiner UM, Belgrave D, et al. *Challenges in identify asthma subgroups using unsupervised statistical learning techniques*. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188:1303-12.
12. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. *T-helper type 2-driven inflammations defines major subphenotypes of asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180:388-95.
13. Agache IO. *From phenotypes to endotypes to asthma treatment*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013; 13:249-56.
14. Baines K, Simpson J, Wood LG, et al. *Sputum gene expression signature of 6 biomarkers discriminates asthma inflammatory phenotypes*. J Allergy Clin Immunol 2014; 133:997-1007.
15. Kau AL, Korenblat PE. *Anti-interleukin 4 and 13 for asthma treatment in the era of endotypes*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014; 14:570-5.
16. Pavrod ID, Korn S, Howarth P, et al. *Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre double blind placebo controlled trial*. Lancet 2012; 380:651-9.

## Piccole vie aeree e scarso controllo dell'asma

Molti studi condotti negli ultimi dieci anni hanno evidenziato che, nella "real life", una significativa proporzione dei pazienti asmatici, nonostante una terapia di fondo apparentemente adeguata, non raggiunge un soddisfacente controllo della malattia.

In un recente studio cross-sectional, Demoly e collaboratori (Figura 1) <sup>1</sup> hanno valutato il livello di controllo dell'asma e l'utilizzo di risorse sanitarie (visite mediche) in un lasso di tempo di 5 anni (2006-2010), riscontrando che, nonostante un trattamento di fondo, più del 50% di tutti gli asmatici risultavano non ben controllati (54% nel 2010, 57% nel 2008, e 55% nel 2006); gli autori hanno inoltre osservato che il peggioramento del controllo dell'asma si associava ad un significativo incremento di utilizzo delle risorse sanitarie negli ultimi 6 mesi di osservazione. Dati assai simili erano stati evidenziati in Asia da Lai e coll. <sup>2</sup>: il 51% dei pazienti asiatici riferiva sintomi quotidiani e solo il 34% dei pazienti con asma severo riferiva un controllo buono/ottimale. In uno studio più recente, Price e coll. <sup>3</sup> hanno preso in considerazione il controllo dell'asma in 8000 pazienti di 11 paesi Europei; il livello di controllo si conferma basso, con il 45% dei partecipanti allo studio che risulta non controllato; le riacutizzazioni appaiono assai comuni, con il 44% dei pazienti che segnalano il ricorso ad un ciclo con steroidi per os negli ultimi 12 mesi, il 24% che accede a PS ed il 12% che riferisce un ricovero per asma. Anche in pazienti con diagnosi del MMG di asma lieve, in regolare terapia con steroidi inalatori, il livello di controllo dell'asma non risulta ottimale: Caminati e coll. <sup>4</sup> hanno infatti recentemente valutato 950 asmatici mediante ACT, riscontrando uno scarso controllo nel 35% dei pazienti; negli ultimi 12 mesi il 18% riferiva la necessità di una visita specialistica, il 5,3% un accesso al PS ed il 4,5% una ospedalizzazione per asma. E' ovvio che negli studi "real life", una ridotta aderenza dei pazienti verso la terapia prescritta <sup>5</sup>, il non corretto utilizzo dei devices <sup>6</sup> ed un non ottimale controllo delle comorbidità <sup>7</sup>, 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 <sup>8,9</sup>. In un recente lavoro <sup>10</sup>, il gruppo scozzese di Lipworth, utilizzando la metodica dell'oscillometria ad impulsi, ha evidenziato la presenza di una disfunzione a carico delle piccole vie aeree in circa i 2/3 dei pazienti studiati, nonostante la terapia di fondo (ICS e ICS/LABA) "convenzionale" (non extrafine). Inoltre Perez e collaboratori <sup>11</sup> nel 2013 hanno dimostrato la presenza di una disfunzione delle piccole vie aeree, mediante misure di pletismografia corporea in circa il 50% di pazienti con asma moderato-severo in terapia con ICS/LABA e normale FEV<sub>1</sub>.

### Disfunzione/infiammazione delle piccole vie e controllo dell'asma

Molti studi hanno indagato la correlazione tra controllo dell'asma e piccole vie aeree. Takeda e collaboratori <sup>12</sup>, utilizzando l'oscillometria ad impulsi, hanno valutato 65 pazienti con asma

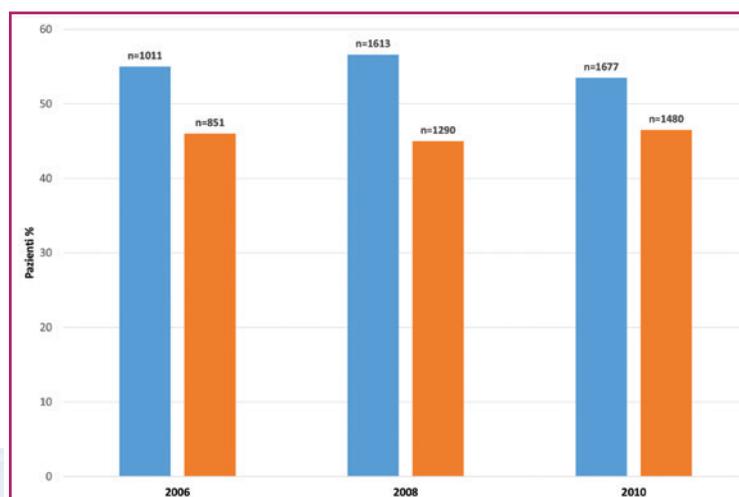
### Marcello Cottini

Specialista Allergologia  
e Immunologia Clinica,  
Specialista Malattie  
dell'Apparato Respiratorio,  
Bergamo

stabile: segni di disfunzione periferica (R5-R20 elevato ed un aumento dell'area di reattanza, AX) erano correlati ad uno scarso controllo dei sintomi, a maggior dispnea ed a perdita di controllo. In un recente studio, Shi e collaboratori<sup>13</sup> hanno evidenziato in bambini asmatici una chiara correlazione tra disfunzione periferica (aumento R5-R20 e AX), ma non centrale, e scarso controllo della malattia. Inoltre solo i parametri "periferici" discriminavano efficacemente pazienti ben controllati e non, a differenza del FEV<sub>1</sub>. Lo stesso gruppo, più recentemente<sup>14</sup>, ha evidenziato come i valori dell'area di reattanza AX predicano la perdita di controllo a tre mesi. Ad analoghe conclusioni giungono altri due studi<sup>15,16</sup>, che hanno valutato pazienti asmatici con FEV<sub>1</sub> nella norma mediante ACT: in entrambi gli studi un anomalo R5-R20 discriminava tra soggetti controllati e non (a differenza ovviamente del FEV<sub>1</sub>).

Inoltre emergeva anche chiaramente una correlazione tra un elevato R5-R20 e numero di riacutizzazioni/utilizzo steroidi per os. Ricorrendo al *multiple-breath nitrogen test* (MBNT), Farah e coll.<sup>17</sup> hanno invece dimostrato in pazienti con asma poco controllato, una disomogenea distribuzione della ventilazione nelle zone periferiche (Scond e Sacin) rispetto a pazienti ben controllati. Questi risultati sono in linea con quelli di Bourdin e collaboratori<sup>18</sup>, i quali hanno rilevato un peggior controllo dell'asma in pazienti con aumentato slope della fase III al *single breath nitrogen test* (SBNT); in questo studio lo slope della fase III si associava anche a più frequenti riacutizzazioni. Ad analoghe conclusioni giungevano anche in't Veen e collaboratori<sup>19</sup>: i pazienti con frequenti riacutizzazioni mostravano al SBNT elevati valori di CV (*closing volume*) e CC (*closing capacity*).

Sempre nei pazienti con frequenti riacutizzazioni, un parametro indiretto di disfunzione delle piccole vie aeree come l'*air trapping*, misurato mediante pletismografia o TC torace, risulta più elevato rispetto ai pazienti non riacutizzatori<sup>20,21</sup>. Per quanto riguarda i rapporti tra controllo dell'asma ed infiammazione periferica, molti studi hanno dimostrato una associazione tra peggior controllo e alte concentrazioni di ossido nitrico alveolare<sup>22-26</sup>. In uno studio condotto su 179 bimbi asmatici, Puckett e collaboratori<sup>27</sup> hanno eviden-



**FIGURA 1**

Quota di pazienti trattati con asma non ben controllato (■) e almeno ben controllato (■) (da Demoly et al. 2012, mod.<sup>1</sup>).

ziato che, indipendentemente dal FEV<sub>1</sub>, i pazienti con NO alveolare elevato presentavano un peggior controllo dell'asma, misurato con ACT, ed un rischio aumentato di severe esacerbazioni; quest'ultimo aspetto emergeva anche in uno studio di Gelb e collaboratori<sup>28</sup>. Infine, Van Vyve e coll.<sup>29</sup>, hanno evidenziato una correlazione significativa tra scarso controllo/severità dell'asma e percentuale di eosinofili nel BAL (marker di infiammazione periferica) più elevata.

Dall'insieme di questi dati appare quindi evidente l'importanza di sospettare e diagnosticare lo "small airways phenotype"; ciò può consentire di valutare una terapia mirata a raggiungere le vie aeree distali, soprattutto in considerazione del fatto 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<sup>30</sup> che, come abbiamo visto, sono assai frequentemente caratterizzate da una persistente disfunzione e infiammazione.

### Bibliografia

1. 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.
2. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, et al. *Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Steering Committee. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study.* J Allergy Clin Immunol 2003; 111:263-8.
3. Price D, Fletcher M, van der Molen T. *Asthma control in Europe: a survey of 8000 patients.* NPJ Prim Care Respir Med 2014; 24:14009.
4. Caminati M, Bettoncelli G, Magnoni MS, et al. *The level of control of mild asthma in general practice: an observational community-based study.* J Asthma 2014; 51:91-6.
5. Lasmar L, Camargos P, Champs NS. *Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control.* Allergy 2009; 64:784-9.
6. Lavorini F, Usmani OS. *Correct inhalation technique is critical in achieving good asthma control.* Prim Care Respir J 2013; 22:385-6.
7. Boulet LP. *Influence of comorbid conditions on asthma.* Eur Respir J 2009; 33:897-906.
8. Lipworth B. *Targeting the small airways asthma phenotype: if we can reach it, should we treat it?* Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 110:233-9.
9. Usmani OS. *Treating the small airways.* Respiration 2012; 84:441-53.
10. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. *Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma?* Ann Allergy Asthma Immunol 2012; 109:185-9.e2.
11. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. *Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction.* Respir Med 2013; 107:1667-74.
12. Takeda T, Oga T, Niimi A, et al. *Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma.* Respiration 2010; 80: 120-6.
13. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, et al. *Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children.* J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 671-8.
14. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. *Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children.* J Allergy Clin Immunol 2013; 131:718-23.
15. 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.
16. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, et al. *Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control.* Eur Respir J 2014; 44:1353-5.
17. Farah CS, King GG, Brown NJ, et al. *The role of the small airways in the clinical expression of asthma in adults.* J Allergy Clin Immunol 2012; 129:381-7.
18. Bourdin A, Paganin F, Prefaut C, et al. *Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma.* Allergy 2006; 61:85-9.
19. in't Veen JCC, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. *Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1902-6.
20. Mahut B, Peiffer C, Bokov P, et al. *Gas trapping is associated with severe exacerbation in asthmatic children.* Respir Med 2010; 104:1230-3.
21. Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T, et al. *A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis.* Chest 2009; 135:48-56.
22. Mahut B, Delacourt C, Zerah-Lancner F, et al. *Increase in alveolar nitric oxide in the presence of symptoms in childhood asthma.* Chest 2004; 125:1012-8.
23. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. *Peripheral inflammation in patients with asthmatic symptoms but normal lung function.* J Asthma 2005; 42:605-9.
24. Brindicci C, Ito K, Barnes PJ, Kharitonov SA. *Differential flow analysis of exhaled nitric oxide in patients with asthma of differing severity.* Chest 2007; 131:1353-62.
25. Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, et al. *Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:260-7.
26. 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.
27. Puckett JL, Taylor RW, Leu SY, et al. *Clinical patterns in asthma based on proximal and distal airway nitric oxide categories.* Respir Res 2010; 11:47.
28. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, et al. *Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics.* Chest 2006; 129:1492-9.
29. Van Vyve T, Chanez P, Lacoste JY, et al. *Comparison between bronchial and alveolar samples of bronchoalveolar lavage fluid in asthma.* Chest 1992; 102:356-61.
30. 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.