

Corso "Semplice" di Fisiopatologia Respiratoria

Indispensabile per chi vuole comprendere l' asma e curare bene i bambini che ne sono affetti

2^a puntata

Alfredo Boccaccino

U.O.S. di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Pediatrica, A.O.R.N. "G. Rummo", Benevento – E-mail: aboccac@tin.it

Isteresi polmonare e delle vie aeree

L'isteresi dell'apparato respiratorio può essere divisa in due componenti, Isteresi delle vie aeree (Hys Aw) ed Isteresi del tessuto polmonare (Hys L). Nel soggetto normale queste due componenti hanno un valore equivalente; nel paziente asmatico, a causa dell'infiammazione e della contrazione della muscolatura liscia delle piccole vie aeree vi è, al contrario, una prevalenza della Hys L sulla Hys Aw¹. In questo caso, allorché il paziente effettua un'inspirazione profonda (DI), si verifica una broncocostrizione¹⁻³. Se la condizione basale è invece quella di una prevalenza di Hys Aw si verificherà, dopo una DI, una broncodilatazione⁴. Nei casi in cui Hys Aw e Hys L sono equivalenti, come nel sano, non si avrà alcuna modificazione¹ (Fig. 1).

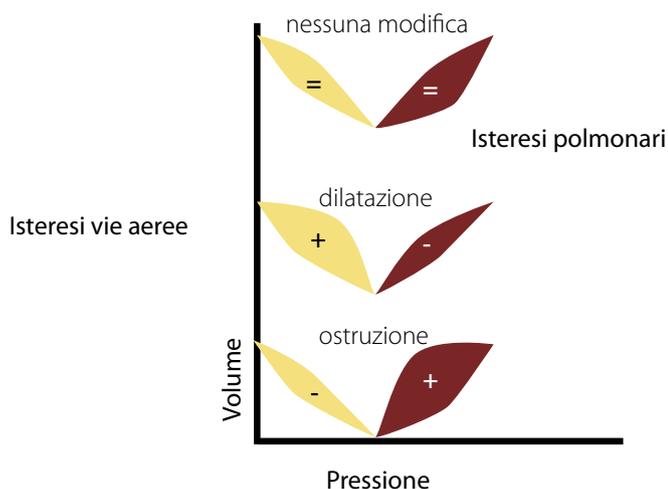


Fig. 1. Variazioni dopo inspirazione profonda.

Cosa accade allorché si pratica un test di provocazione od un test di broncodilatazione?

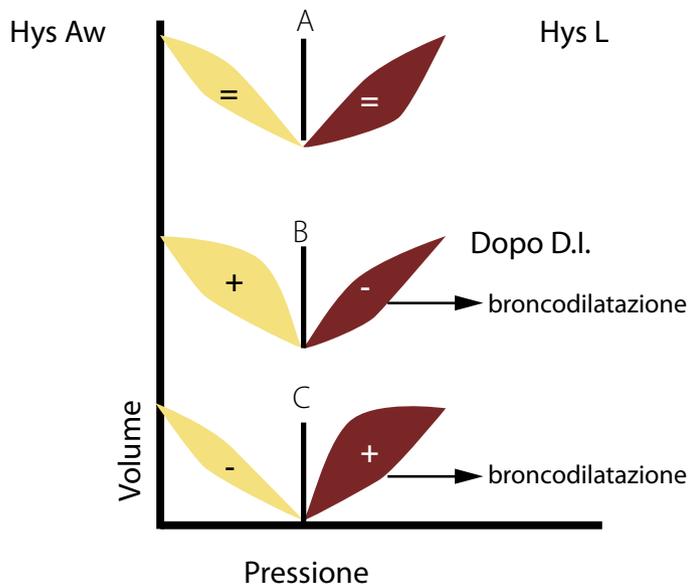
- 1) Soggetto sano
 - a) La stimolazione con metacolina causerà una prevalenza della Hys Aw, per cui dopo DI avremo broncodilatazione^{5,6}.
 - b) La somministrazione di un broncodilatante causerà un aumento della Hys L (probabilmente per una riduzione relativa di Hys Aw), per cui una DI determinerà una broncocostrizione⁷.

Questo vuol dire in termini pratici che il soggetto sano, dopo stimolazione farmacologica, non avrà alcuna modifica, poiché è sempre capace di opporre attraverso la DI un effetto contrario a quello indotto dal farmaco. Infatti egli reagirà con una broncodilatazione se gli si somministra metacolina e con una broncocostrizione se inala salbutamolo.

- 2) Soggetto asmatico
 - a) Vi è una preesistente condizione di prevalenza della HysL sulla HysAw che la somministrazione di metacolina non riesce a modificare, per cui la DI causerà una broncocostrizione e non una broncodilatazione come nel sano^{1,6,8,9}.
 - b) La somministrazione di un broncodilatante indurrà un'ulteriore prevalenza della Hys L sulla Hys Aw, per cui si avrà in seguito alla DI una broncocostrizione come nel sano¹⁰ (Fig. 2).

L'asmatico quindi con la DI non compensa, ma tende sempre alla broncocostrizione, per cui in caso di somministrazione di metacolina ne favorirà l'effetto; nel caso del salbutamolo, si opporrà a tale effetto, reagendo come il sano, cioè diminuendo la capacità broncodilatante del farmaco.

Fig. 2. A = Sano (basale); B = Sano (post-metacolina); C = Asmatico (basale, post- metacolina e post-salbutamolo) o Sano (post-salbutamolo).



Il meccanismo determinante dell'effetto broncoprotettivo della DI nel sano potrebbe essere legato ad uno stiramento passivo della fibrocellula muscolare liscia, che nel soggetto asmatico non avviene a causa del sovvertimento strutturale degli ancoraggi normalmente presenti tra fibrocellule muscolari e parete bronchiale ¹¹.

Quindi il test con metacolina, quando effettuato con metodi che sfruttano la DI (spirometria) riesce a separare meglio i sani dagli asmatici, evidenziando lo stato broncostruttivo ¹².

Al contrario, dopo somministrazione di salbutamolo, sia i sani che gli asmatici compensano allo stesso modo, determinando una broncostrizione in seguito a DI. Il test di broncodilatazione spirometrico pertanto non riuscirà a separare bene i sani dai pazienti con asma lieve.

La spirometria è un test semplice ed utile nella diagnostica differenziale delle affezioni respiratorie, ma è importante ricordare che allorché si pratica un test che sfrutta la DI, bisogna tenere ben presente la variabilità di comportamento del tessuto elastico del sistema respiratorio e soprattutto il differente comportamento elastico delle vie aeree e del tessuto polmonare.

Al contrario la misura di parametri che non richiedono l'inspirazione profonda, quali la resistenza o la conduttanza specifica delle vie aeree, aumentano la sensibilità del test di broncodilatazione, anche nel bambino, mentre risultano essere meno specifici nei

test di provocazione bronchiale farmacologica, poiché la non effettuazione di DI durante il test di provocazione bronchiale tende a rendere la curva dose-risposta all'agonista simile sia nei soggetti sani che negli asmatici.

L'inspirazione profonda

Il rapporto tra DI e variazioni dell'elasticità polmonare è molto importante. Il principale meccanismo attraverso il quale il polmone modifica e corregge la propria elasticità è lo stiramento dei tessuti e l'allungamento delle fibrocellule muscolari lisce che avviene in seguito ad un movimento di DI. Una delle caratteristiche che distingue i soggetti asmatici dai normali è proprio l'incapacità ad effettuare questa regolazione (mancanza di compenso). In un soggetto sano una DI determina una brusca riduzione delle resistenze delle vie aeree (Raw) con un lento ritorno ai valori di partenza, nell'asmatico dopo una DI la riduzione delle Raw è minima e vi è un rapido ritorno ai valori basali ¹³. Si è visto che la sensibilizzazione allergica della fibrocellula muscolare liscia determina un aumento della velocità di contrazione del muscolo liscio respiratorio, senza un aumento della sua capacità di generare forza ¹⁴. In questo modello dinamico la velocità di accorciamento, ma non la capacità di accorciamento, diventa il fattore determinante che controlla il calibro delle vie aeree ¹⁵. Una maggiore velocità di accorciamento è in grado di determinare un aumento della iperreattività bronchiale, attraverso una riduzione dell'effetto broncodilatante determinato dalla profonda inspirazione ¹⁶. A questo effetto si aggiungono tutti gli altri fenomeni dell'infiammazione che sovvertendo la normale struttura polmonare creano sia effetti ostruttivi diretti (edema della mucosa, ipersecrezione, viscosità alterata ecc.) sia riduzione dei vari meccanismi compensatori elastici.

Piccole vie aeree

Il polmone ha importanti proprietà contrattili che lo rendono un corpo ad elasticità regolabile. In passato si credeva che la porzione coinvolta in questa attività ("macchina contrattile") fosse determinata dalle sole vie aeree, oggi sappiamo che anche la struttura del tessuto polmonare (dotti alveolari, interstizio, vasi sanguigni) partecipa attivamente alla "macchina contrattile" e quindi rientra nei complessi meccanismi della regolazione elastica ¹⁷⁻¹⁹. Vi sono modelli sperimentali nei quali si è evidenziato come l'esposi-



Bergamo alta con la neve, Fabio Agostinis

zione allergenica prolungata induca rimodellamento non solo della parete delle vie aeree, ma anche del parenchima, determinando variazioni rilevabili sia in vivo (resistenza, elastanza, viscoelasticità) che *in vitro* (elastanza tissutale, isteresi, resistenza)²⁰. La possibilità di un ruolo importante nella “macchina contrattile” del tessuto polmonare ha riacceso l’interesse per le piccole vie aeree (< 2 mm di diametro) nella fisiopatologia dell’asma²¹. Esse rappresentano l’80% della superficie aerea polmonare ma intervengono solo per il 10% nelle resistenze respiratorie totali²², pertanto vengono definite zona silente²³. Un aumento delle resistenze respiratorie a livello della zona silente di solito non dà segno di sé né con sintomi né con alterazioni della funzionalità respiratoria (classica). Ma nell’asma le piccole vie aeree possono non essere completamente silenti, poiché la misurazione delle Resistenze periferiche (Rp) rivela che pazienti asmatici con valori di FEV1 e FVC normali hanno un aumento delle Rp, anche fino a 7 volte maggiore rispetto al sano²⁴. Diversi lavori dimostrano che uno scarso controllo dell’inflammatione delle piccole vie aeree nell’asma può sfociare in un declino della funzionalità respiratoria con la crescita in età²⁵⁻²⁷.

L’alveolo polmonare è la zona maggiormente vascolarizzata delle vie respiratorie (scambio gassoso), in questa sede solo una sottile lamina connettivale (0,3 micron) separa la parete vascolare dalla superficie alveolare. Questa condizione rende facile il passaggio di cellule infiammatorie. A conferma di ciò vi è la dimostrazione che l’inflammatione delle vie aeree determina un danno maggiore sulle piccole piuttosto che sulle grandi vie aeree²⁸ e che la presenza di infiltrazione eosinofila in corso di asma è maggiore nelle piccole vie aeree²⁹. Ricapitolando, le piccole vie aeree possono essere seriamente coinvolte nel processo asmatico senza che vi sia una sintomatologia eclatante,

ma possono determinare una maggiore gravità del quadro complessivo rappresentando l’80% della superficie polmonare, come dimostra il loro coinvolgimento nei casi di “Fatal Asthma”³⁰. Ai fini terapeutici la possibilità di raggiungere le zone periferiche del polmone è scarsa con la terapia aerosolica, per cui vi è la necessità di rendere più efficace la somministrazione di farmaci (via sistemica o distanziatori + propellenti idrofluoroalcanici)³¹. In questa macchina elastica complessa (polmone + vie aeree) i meccanismi coinvolti sono diversi e tutti importanti, è ormai comunemente accettato che la spirometria non è uno specchio fedele della condizione clinica asmatica, per cui a peggioramenti clinici spesso corrispondono scarse variazioni dei principali indici spirometrici³². La spirometria risente in modo indiretto dell’alterata elasticità polmonare che sfocia in una riduzione del flusso espiratorio, soprattutto nella zona sforzo-indipendente. Proprio su questo caratteristico comportamento della limitazione al flusso è basata la diagnostica spirometrica dell’asma, sia per la riduzione del FEV1, che comprende però anche la parte sforzo-dipendente, sia per la riduzione dei flussi parziali (sforzo-indipendenti).

È compito del pediatra iniziare a considerare l’asma come una malattia subdola, i cui danni possono esplicarsi inizialmente con una fase asintomatica o paucisintomatica, conseguente all’alterazione delle sole proprietà elastiche, con un aumento delle resistenze che non si evidenzia né attraverso sintomi né con le normali indagini di funzionalità respiratoria.



Roma, dai Fori Imperiali - Antonio Scorletti

Bibliografia

- 1 Brusasco V, Pellegrino R, Violante B, Crimi E. *Relationship between quasi-static pulmonary hysteresis and maximal airway narrowing in humans.* J Appl Physiol 1992;72:2075-80.
- 2 Fairshter RD. *Airway hysteresis in normal subjects and individuals with chronic airflow obstruction.* J Appl Physiol 1985;58:1505-10.
- 3 Burns CB, Taylor WR, Ingram RH Jr. *Effects of deep inhalation in asthma: relative airway and parenchymal hysteresis.* J Appl Physiol 1985;59:1590-6.
- 4 Sasaki H, Hoppin FG Jr. *Hysteresis of contracted airway smooth muscle.* J Appl Physiol 1979;47:1251-62.
- 5 Nadel JA, Tierney DF. *Effect of a previous deep inspiration on airway resistance in man.* J Appl Physiol 1961;16:717-9.
- 6 Fish JE, Ankin MG, Kelly JF, Peterman VI. *Regulation of bronchomotor tone by lung inflation in asthmatic and nonasthmatic subjects.* J Appl Physiol 1981;50:1079-86.
- 7 Wang YT, Thompson LM, Ingenito EP, Ingram RH Jr. *Effects of increasing doses of beta-agonists on airway and parenchymal hysteresis.* J Appl Physiol 1990;68:363-8.
- 8 Kapsali T, Permutt S, Laube B, Scichilone N, Toghias A. *Potent bronchoprotective effect of deep inspiration and its absence in asthma.* J Appl Physiol 2000;89:711-20.
- 9 Scichilone N, Kapsali T, Permutt S, Toghias A. *Deep inspiration-induced bronchoprotection is stronger than bronchodilation.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 910-6
- 10 Brusasco V. *Airway structure to function relationships in asthma and COPD.* Monaldi Arch Chest Dis 1997;52:597-9.
- 11 Fredberg JJ, Inouye D, Miller B, Nathan M, Jafari S, Raboudi SH, et al. *Airway smooth muscle, tidal stretches, and dynamically determined contractile states.* Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1752-9.
- 12 Brusasco V, Pellegrino R. *Complexity of factors modulating airway narrowing in vivo: relevance to assessment of airway hyperresponsiveness.* J Appl Physiol 2003;95:1305-13.
- 13 Jensen A, Atileh H, Suki B, Ingenito EP, Lutchen KR. *Airway caliber in healthy and asthmatic subjects: effects of bronchial challenge and deep inspirations.* J Appl Physiol 2001;91:506-15.
- 14 Que CL, Kenyon CM, Olivenstein R, Macklem PT, Maksym GN. *Homeokinesis and short-term variability of human airway caliber.* J Appl Physiol 2001;91:1131-41.
- 15 Seow CY, Schellenberg RR, Pare PD. *Structural and functional changes in the airway smooth muscle of asthmatic subjects.* Am J Respir Crit Care Med 1998;158:S179-86.
- 16 Solway J, Fredberg JJ. *Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all.* Am J Respir Cell Mol Biol 1997;17:144-6.
- 17 Fukui M, Yasui H, Watanabe K, Fujimoto T, Kakuma T, Yoshida R, et al. *Hypoxic contraction of contractile interstitial cells isolated from bovine lung.* Am J Physiol 1996;270:L962-72.
- 18 Fredberg JJ, Bunk D, Ingenito E, Shore SA. *Tissue resistance and the contractile state of lung parenchyma.* J Appl Physiol 1993;74:1387-97.
- 19 Dolhnikoff M, Morin J, Ludwig MS. *Human lung parenchyma responds to contractile stimulation.* Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1607-12.
- 20 Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanco MR, Amitrano D, Lapa E, et al. *Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation.* Am J Respir Crit Care Med 2005;171:829-37.
- 21 Kraft M. *The distal airways: are they important in asthma?* Eur Respir J 1999;14:1403-17.
- 22 Macklem PT, Mead J. *Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter.* J Appl Physiol 1967;22:395-401.
- 23 Mead J, Takishima T, Leith D. *Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity.* J Appl Physiol 1970;28:596-608.
- 24 Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleeker ER. *Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects.* Am Rev Respir Dis 1990;141:584-8.
- 25 Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. *A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma.* N Engl J Med 1998;339:1194-200.
- 26 Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. *Rate of decline of lung function in subjects with asthma.* Eur J Respir Dis 1987;70:171-9.
- 27 Ulrik CS, Lange P. *Decline of lung function in adults with bronchial asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1994;150:629-34.
- 28 Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC. *A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease.* Am Rev Respir Dis 1992;145:1251.
- 29 Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, Hogg JC. *Inflammation of small airways in asthma.* J Allergy Clin Immunol 1997;100:44-51.
- 30 de Medeiros Matsushita M, da Silva LF, Dos Santos MA, Fernezlian S, Schrupf JA, Roughley P, et al. *Airway proteoglycans are differentially altered in fatal asthma.* J Pathol 2005;207:102-10.
- 31 Esmailpour N, Hogger P, Rabe KF, Heitmann U, Nakashima M, Rohdewald P. *Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum in vivo.* Eur Respir J 1997;10:1496-9.
- 32 Ståhl E. *Correlation between objective measures of airway calibre and clinical symptoms in asthma: a systematic review of clinical studies.* Resp Med 2000;94:735-41.