

Disfunzione delle piccole vie aeree e controllo dell'asma

Isabella Comello

Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Fibrosi Cistica – Ospedale Ca' Foncello di Treviso e Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino – Università degli studi di Padova

E-mail: comello.isabella@gmail.com

L'asma bronchiale è la malattia respiratoria cronica più frequente in età pediatrica, che colpisce circa il 10% dei bambini ed è caratterizzata da un processo infiammatorio cronico che può coinvolgere tutto l'albero bronchiale.

L'infiammazione cronica si associa a ostruzione reversibile delle vie aeree e iperreattività bronchiale e può condurre ad un rimodellamento delle vie aeree.

L'asma rappresenta un consistente onere sociale ed economico per i sistemi sanitari: secondo la Global Initiative for Asthma (GINA) sono 300 milioni le persone affette dalla malattia e la sua prevalenza è in continuo aumento. È quindi imperativo perseguire una gestione ottimale dell'asma che consenta un buon controllo della malattia. Il trattamento va adattato considerando la presenza di sintomi, i rischi di future esacerbazioni, il declino della funzionalità respiratoria e i possibili effetti avversi della terapia. Lo scarso controllo della malattia è principalmente dovuto a una storia di frequenti riacutizzazioni, scarsa aderenza al trattamento, uso scorretto degli inalatori, eterogeneità fenotipica dell'asma e comorbidità ad essa associata. Tuttavia, un crescente numero di evidenze suggerisce che l'infiammazione persistente a livello delle piccole vie aeree ha un forte impatto sul controllo dell'asma.

La recente revisione di Cottini (Cottini, *et al.*, *Clin. Mol. Allergy* 2021; 19:7.) cerca di chiarire l'influenza della disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) sul controllo dell'asma, e sottolinea che identificare precocemente una SAD, mediante tecniche diverse rispetto alla spirometria convenzionale, possa potenzialmente guidare il trattamento dell'asma.

La SAD si verifica nelle piccole vie aeree prive di strutture cartilaginee con un diametro inferiore a 2 mm, a partire dalla 8^a suddivisione bronchiale, che rappresentano più del 95% della sezione trasversale delle vie aeree. Mentre nei polmoni sani le piccole vie periferiche contribuiscono in minima parte alla resistenza totale delle vie respiratorie, nell'asma rappresentano un fattore determinante l'ostruzione del flusso aereo.

È noto che il coinvolgimento delle piccole vie aeree è comune nelle fasi iniziali dell'asma ed è correlato alla gravità di malattia. Molti studi e revisioni sistematiche hanno evidenziato che la SAD si associa ad una maggiore iperreattività bronchiale, un peggior controllo dell'asma e un maggior numero di riacutizzazioni. Inoltre, la SAD è presente in tutti gli stadi di gravità GINA, ha una prevalenza che si assesta intorno al 50-60%, e anche se esiste una variabilità a seconda del test utilizzato, rimane coerentemente più alta nell'asma di grado più severo.

Ad oggi non esiste un test che caratterizzi in maniera universale la funzione delle vie aeree periferiche. La spirometria convenzionale rappresenta la metodologia di prima scelta per la valutazione della funzionalità respiratoria. Essa però non è un marcatore affidabile per la malattia precoce o specifico per le vie aeree periferiche; infatti, è in grado di rilevare un'alterazione solo quando è presente un'ostruzione del 75% delle vie aeree distali.

Sono disponibili diversi test per la valutazione delle piccole vie aeree, riassunti nella Tabella 1 sottostante.

Tecnica	Funzione delle piccole vie aeree	Funzione delle grandi vie aeree
Spirometria	FEF _{25-75%} , FVC, FVC/SVC	FEV ₁ , FEV ₁ /FVC
Oscillometro a impulsi (IOS)	R5-R20, X5, AX, Fres	R20
Single-breath nitrogen washout (SBNW) o Multiple breath nitrogen washout (MBNW)	Slope phase III, CV, CC, Sacin, Scond	
Pletismografia corporea	RV, RV/TLC	
Tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT)	Intrappolamento aereo, inspessimento delle pareti bronchiali	Inspessimento delle pareti bronchiali
Medicina nucleare (Scintigrafia, SPECT, PET)	Difetti di ventilazione regionali	

Tecnica	Funzione delle piccole vie aeree	Funzione delle grandi vie aeree
^3He -RMN	Volume polmonare non ventilato	
Broncoscopia	Biopsia transbronchiale, BAL	
Espettorato indotto	Espettorato in fase tardiva	Espettorato in fase precoce
Ossido nitrico esalato (FeNO)	FeNO alveolare	FeNO bronchiale
TC e fluidodinamica computazionale	Variazioni del volume e della resistenza delle vie aeree	

Tab. 1: Tecniche disponibili per la valutazione delle vie respiratorie in base alle loro dimensioni (piccole vie vs grandi vie aeree)

Tra questi, il *Multiple-Breath Washout* misura l'eterogeneità della ventilazione e può di individuare alterazioni nelle vie aeree distali. In diversi studi è stata dimostrata una distribuzione anormale della ventilazione in gran parte dei pazienti asmatici, e questa si correlava ad uno scarso controllo di malattia, riacutizzazioni e necessità di una dose più elevata di corticosteroidi inalatori (ICS).

Un altro strumento utile per caratterizzare la SAD è l'*imaging* polmonare. La risonanza magnetica può rilevare alterazioni della ventilazione polmonare nei pazienti asmatici, alla tomografia assiale le aree di attenuazione a mosaico in fase inspiratoria e le zone di intrappolamento aereo in fase espiratoria sono state considerate come marcatori di SAD sia nell'asma che nella BPCO.

Nella gestione dell'asma bronchiale può risultare utile anche il test dell'ossido nitrico esalato (FeNO): un aumento dei livelli di NO alveolare si associa ad una maggior frequenza di ospedalizzazioni e attacchi severi d'asma.

Infine, l'oscillometria a impulsi (IOS) è un test semplice, non invasivo, che richiede minima collaborazione da parte del paziente e per questo risulta facilmente applicabile nei bambini anche più piccoli. Mediante la produzione di fluttuazioni di piccole pressioni trasmesse a tutto il parenchima polmonare, permette la misurazione della resistenza Rrs e della reattanza Xrs dell'intero apparato respiratorio.

I parametri utili a caratterizzare la SAD sono la resistenza a 5 Hz (R5), che riflette la resistenza di tutto l'albero bronchiale, la resistenza a 20 Hz (R20), per le vie aeree prossimali e la differenza tra R5 e R20 (R5-20), per le vie aeree periferiche. Diversi studi hanno dimostrato che un valore di R5-20 maggiore di 0,07 kPa x s x L⁻¹ è rappresentativo di SAD.

Ulteriori indici misurati da IOS sono la reattanza a 5 Hz (X5), che riflette la compliance del sistema respiratorio, la frequenza di risonanza (Fres), definita come la frequenza alla quale le proprietà inerziali delle vie aeree e la capacitanza delle vie distali sono uguali e l'area di reattanza (AX), indice delle proprietà elastiche delle vie periferiche. Anch'essi sono marcatori di alterazione delle vie aeree periferiche e si associano a R5-20 e alla SAD.

Una correlazione tra la disfunzione delle piccole vie aeree e il controllo dell'asma è stata evidenziata attraverso IOS in recenti studi clinici. La SAD definita mediante IOS, rispetto alla spirometria, meglio si correla alla presenza di sintomi, allo scarso controllo dell'asma, alla maggior prevalenza di esacerbazioni, alla severità di malattia e alla qualità di vita.

Il recente studio condotto da Cottini (Cottini, *et al. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 21:128–34.) ha dimostrato inoltre che una disfunzione più severa delle piccole vie aeree è associato ad un peggioramento del controllo della malattia, infatti la SAD definita mediante IOS era presente praticamente in tutti i pazienti con asma scarsamente controllato, due terzi di quelli con asma parzialmente controllato ed un terzo di quelli con asma ben controllato. Questo viene confermato anche nello studio internazionale ATLANTIS (Kraft M., *et al. Lancet Respir. Med.* 2022; 10: 661–68). La SAD è presente in tutti gli stadi di severità dell'asma, con una maggiore prevalenza nell'asma grave.

Oltre ad IOS esistono altri fattori che si associano a SAD nell'asma: un aumento di FeNO, il sesso femminile, il fumo, i sintomi notturni, un BMI > 25 Kg/m² e i sintomi sforzo-dipendenti possono contribuire ad individuare la SAD tra i pazienti con asma.

Nella pratica clinica esiste ancora un'ampia percentuale di pazienti in cui l'asma risulta scarsamente controllato. La SAD ha un impatto clinico notevole sul controllo della malattia, per tale ragione dovrebbe essere sempre ricercata nella gestione del paziente asmatico. La SAD definita mediante IOS, inoltre, può essere considerata un tratto identificabile e trattabile dell'asma ed aprire la strada alla medicina di precisione e una gestione terapeutica personalizzata di ogni paziente. La presenza di SAD, infatti, richiede terapie capaci di agire e penetrare fino alle vie aeree distali. Diversi studi *real-life* hanno evi-

denziato che terapie inalatorie extrafini (ICS e ICS/LABA) sono più efficaci nel migliorare il controllo dell'asma rispetto alle terapie con particelle di diametro maggiore. In maniera analoga i farmaci biologici potrebbero avere un impatto sulla SAD e il loro effetto può essere misurato attraverso IOS.

In conclusione, un sempre maggior numero di evidenze indicano un'alta prevalenza di SAD nei pazienti asmatici ed è stato ampiamente dimostrato che questa si associa ad un peggiore controllo di malattia. Per tale ragione sono necessarie tecniche più sensibili nel rilevare alterazioni anche nelle vie aeree distali e che possano complementare la spirometria convenzionale.

IOS è una metodica non invasiva, sforzo-indipendente, è capace di rilevare la SAD e può migliorare la gestione clinica del paziente con asma nella pratica clinica. Inoltre, può essere facilmente eseguita anche nei bambini più piccoli fornendo una valutazione precoce della funzionalità polmonare.

Attualmente le linee guida internazionali GINA non fanno riferimento alla prevalenza e al ruolo della SAD nei pazienti asmatici. Tuttavia, non deve essere trascurata in quanto può orientare le decisioni cliniche e le scelte terapeutiche al fine di ottimizzare il controllo dell'asma, ridurre il tasso di esacerbazioni e migliorare la qualità di vita.