



Focus On

Il volume di chiusura nella valutazione dell'ostruzione delle piccole vie aeree nel fumatore

Marco Mura, Roberto Torchio, Edgardo D'angelo, Joseph Milic-Emili

LE VIE AEREE PERIFERICHE

Le vie aeree periferiche (VAP), dette anche "piccole vie", sono state prese per la prima volta in considerazione quando si sono constatate in soggetti fumatori alterazioni meccaniche ventilatorie e della ripartizione intrapolmonare dei gas in presenza di prove funzionali altrimenti del tutto normali. La resistenza delle VAP, che presentano un diametro di <2 mm, rappresenta il 20% circa delle resistenze polmonari a bassi volumi di riempimento, e non è più misurabile a volumi polmonari superiori all'80%. Dato che il 59% della resistenza al flusso si trova a livello delle vie aeree superiori, prossimali alla trachea, le VAP contribuiscono solo al 9% delle resistenze polmonari totali. Questo spiega come una alterazione patologica a carico delle VAP possa per lungo tempo passare inosservata se si eseguono solo le comuni prove funzionali respiratorie¹.

IL VOLUME DI CHIUSURA

Le VAP non sono sostenute da strutture cartilaginee ed in condizioni statiche sono sottoposte alla stessa pressione che distende gli alveoli ad esse circostanti, ovvero alla pressione pleurica. A capacità residua funzionale (CFR) tutte le vie aeree sono aperte, come lo sono tutti gli alveoli polmonari, in base al gradiente verticale di pressione transpolmonare. In posizione eretta, infatti, gli alveoli delle regioni apicali sono sottoposti ad una pressione pleurica più subatmosferica e sono quindi più espansi rispetto a quelli delle regioni basali, sottoposti ad una pressione meno negativa. Man mano che il volume polmonare diminuisce in condizioni semistatiche, anche il calibro delle piccole vie aeree si riduce fino a che a livello del volume residuo (RV), quelle delle regioni basali si chiudono e non è più possibile lo svuotamento ulteriore degli alveoli corrispondenti. Le vie aeree delle zone apicali, sostenute da una pressione subatmosferica di valore più negativo, sono invece del tutto aperte. **Il volume polmonare a cui le piccole vie**

aeree delle regioni basali comincia a chiudersi è indicato come volume di chiusura (VC) e viene espresso come percentuale della capacità vitale. La capacità di chiusura (CC) equivale alla somma di VC e RV. Nei soggetti normali, il fenomeno della chiusura e quindi dell'intrappolamento gassoso avvengono a livello del RV, mentre con l'aumentare dell'età aumenta fino a raggiungere la CFR; questo avviene a causa della diminuzione senile della forza di retrazione elastica del polmone. In condizioni patologiche, come nell'enfisema, esso può ulteriormente aumentare fino a superare il valore di CFR e costituisce una riserva di aria intrappolata in grado di provocare alterazioni dello scambio gassoso e della ventilazione alveolare².

LA MALATTIA DELLE VIE AERE PERIFERICHE

Il fumo di sigaretta è la causa principale di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO); la BPCO ha un esordio subdolo, ed è preceduta da una lunga fase durante la quale il polmone si trova in condizione intermedia tra la salute e la malattia vera e propria. È questa la fase caratterizzata dalla malattia delle vie aeree periferiche (MVAP), durante la quale il volume espirato massimo al primo secondo (FEV_1) e la capacità vitale forzata (FVC) si mantengono normali³.

La determinazione precoce della MVAP può identificare i soggetti che svilupperanno la BPCO in futuro. Le tecniche di misurazione del VC possono non solo evidenziare un danno alle vie aeree periferiche, ma anche alterazioni della distribuzione della ventilazione e dello scambio gassoso⁴.

LA TECNICA DELLA DILUIZIONE DELL'AZOTO

Nel volume polmonare l'azoto (N_2) è contenuto alla concentrazione dell'80%, conoscendo quindi la quantità di azoto nei polmoni si può ricavare il volume. Se il soggetto respira ossigeno puro e l'aria espirata viene interamente raccolta in uno



spirometro di capacità nota, al termine di questo "lavaggio" polmonare si potrà conoscere la quantità di azoto presente nei polmoni. Se, per esempio, dopo 7 minuti l'aria espirata ha un volume di 30 l ed una concentrazione di azoto dell'8%, l'azoto lavato dai polmoni sarà pari a $30 \times 0,08 = 2,4$ l di azoto. Essendo la percentuale di azoto polmonare pari all'80%, ne conseguirà che il volume del polmone sarà $(2,4 \times 100) / 80 = 3,0$ l. La durata della prova è solitamente di 7 minuti, anche se può essere prolungata fino a quando la concentrazione di azoto nell'aria espirata sia scesa all'1%; nel soggetto normale questo avviene comunque dopo 1-2 minuti di respirazione di ossigeno puro⁵.

Utilizzando questa tecnica è possibile determinare il VC. Dopo l'inalazione di una capacità vitale di ossigeno al 100% la diluizione dell'azoto nelle zone apicali è inferiore alla diluizione delle zone basali. Questo avviene perché gli apici sono sovradistesi rispetto alle basi e hanno un rapporto RV/capacità polmonare totale (TLC) superiore; di conseguenza una minore quantità di azoto entrerà nelle regioni apicali rispetto a quelle basali. Verso la fine dell'espirazione, quando le vie aeree delle basi cominciano a chiudersi, il gas espirato proviene solo dalle zone apicali meno diluite e quindi più ricche di azoto. La curva N_2/VC presenterà pertanto un netto incremento della concentrazione di azoto, ed il volume espirato a partire da questo punto fino alla completa espirazione (RV) costituisce il VC. Come la espirazione procede verso il VR, infatti, la chiusura delle vie aeree si estende ai campi medi, determinando un aumento della concentrazione del tracciante nell'aria espirata. La misurazione del VC è pertanto caratterizzata da 4 fasi:

- Fase I: libera da tracciante, ed equivalente allo spazio morto (0,1-0,2 l)
- Fase II: gas alveolare, e mostra un rapido incremento della concentrazione del tracciante espirato, fino a raggiungere un plateau
- Fase III: fase di plateau della concentrazione di tracciante esalato
- Fase IV: incremento finale della concentrazione di tracciante, fino a che l'espirazione raggiunge il RV

LE FASI III E IV DENOTANO IL VC

Nell'adulto sano il VC aumenta pressoché linearmente con l'età, variando dal 5 al 10% nel giovane e nell'anziano dal 25 al 30%.

Quanjer propose la seguente equazione di riferimento per il calcolo del VC⁶:

$$VC/VCV\% = 0,42 \times \text{età (anni)} - 0,86$$

La tecnica della diluizione dell'azoto presenta alcune limitazioni. La pervietà delle vie aeree è influenzata sia dalle loro

proprietà meccaniche che dalla pressione trasmurale che le mantiene distese. Poiché quest'ultima è simile alla pressione transpolmonare, un aumento del VC non permette di distinguere tra una perdita di forza di retrazione elastica del polmone ed una ostruzione delle piccole vie aeree. Inoltre secondo alcuni studiosi la diminuzione dello svuotamento delle regioni basali, che corrisponde all'aumento della concentrazione di azoto, potrebbe essere causata non solo dalla chiusura delle vie aeree, ma anche a una semplice ostruzione bronchiolare⁷.

In ogni caso, il riscontro di un aumento del VC in presenza di prove funzionali altrimenti normali può essere ritenuto espressione di uno stadio iniziale di patologia broncopolmonare a partenza dalle vie aeree periferiche.

La tecnica della diluizione dell'azoto non è più valida negli stadi avanzati di patologia bronco-ostruttiva. In tali casi, infatti, la chiusura delle vie aeree può avvenire ad un volume polmonare superiore alla CFR, e le regioni basali possono essere

escluse dalla ventilazione già durante la normale respirazione. Dal momento che queste zone sono anche quelle meglio perfuse, il danno si rifletterà sullo scambio gassoso come una diminuzione del rapporto ventilazione/perfusione e comparsa di ipoossimemia arteriosa. A causa della ineguale distribuzione della ventilazione, quindi, l'inizio della fase di chiusura delle vie aeree nelle regioni basali e dell'aumento della concentrazione dell'azoto avverrà così rapidamente da non poter essere più riconoscibile⁸.

LA CAPACITÀ "APERTA"

La chiusura delle vie aeree si verifica quando il VC è maggiore del volume di riserva espiratorio. La misurazione del VC è indagativa in quanto richiede apparecchiature specifiche e può essere difficoltosa per i pazienti in condizioni più compromesse. Una utile alternativa è rappresentata dalla misurazione della capacità aperta, che equivale alla differenza tra TLC e CC. La misurazione della capacità aperta non richiede che l'espirazione venga continuata fino al raggiungimento del RV, in quanto il passaggio dalla fase III alla fase IV avviene solitamente per volumi superiori al RV. Il volume espirato dalla TLC alla CC (giunzione tra fase III e IV) denota il range di volume con vie aeree aperte, mentre la differenza tra CC e RV denota il range di volume con vie aeree chiuse, dal momento che la chiusura aumenta progressivamente mano a mano che il RV viene raggiunto⁴.

SIGNIFICATO FISIOPATOLOGICO E CLINICO

Il fumo accelera il decadimento funzionale del polmone. Lo studio di Cosio et al. nel 1978 ha dimostrato una correlazione





tra la misurazione del VC e le misure morfologiche delle VAP in soggetti fumatori⁹. Olofsson e coll. eseguendo il test di diluizione dell'azoto su 460 soggetti tra i 50 e i 60 anni a 7 mesi di distanza, hanno dimostrato che la pendenza (*slope*) della curva N_2/VC è in grado di predire il declino del FEV_1 in soggetti moderati fumatori¹⁰. Tuttavia, Buist ha osservato che molti soggetti fumatori con modeste alterazioni del test di diluizione dell'elio non andavano incontro allo sviluppo di limitazione al flusso aereo durante un follow-up di almeno nove anni¹¹. Da ultimo, in uno studio condotto su 82 soggetti forti fumatori e seguiti per 13 anni, Stanescu e coll. hanno dimostrato che il test di diluizione dell'elio è in grado di predire quali soggetti fumatori andranno incontro a declino funzionale solo se una alterazione dello *slope* della curva N_2/VC si accompagna ad una contemporanea alterazione del rapporto FEV_1/FVC ; se invece solo il test sulle piccole vie aeree, è alterato, il soggetto non svilupperà ostruzione bronchiale¹².

CONCLUSIONI

Nonostante i promettenti risultati degli studi suddetti, la tecnica di misurazione del VC viene scarsamente utilizzata nella pratica clinica e altrettanto scarsamente considerata nella ricerca clinica.

La misura del VC potrebbe invece, in aggiunta alle tradizionali prove funzionali, fornire informazioni utili nel follow-up dei soggetti fumatori, indicando quelli che hanno già sviluppato una patologia ostruttiva bronchiolare e che potranno in futuro sviluppare BPCO³. L'utilizzo della diluizione dell'azoto potrebbe quindi essere utile nel guidare il processo di dissuefazione dal fumo, ma sono necessari studi di follow-up per validare definitivamente la sensibilità e la specificità della tecnica nell'individuare la MVAP e nel predire lo sviluppo di BPCO vera e propria. ■

Disclosure: gli Autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

Marco Mura

(marcomura@hotmail.com)

Malattie Respiratorie, Policlinico Tor Vergata, Roma

Roberto Torchio

Laboratorio Indagini Funzionali Cardio-Respiratorie, Fisiopatologia Respiratoria, ASO San Luigi Gonzaga, Orbassano

Edgardo D'angelo

Istituto di Fisiologia Umana I, Università degli Studi di Milano, Milano

Joseph Milic-Emili

Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Canada

Bibliografia

1. Marazzini, L. 1992. Valutazione delle resistenze dinamiche. In L. Marazzini, editor. Fisiopatologia e semeiotica funzionale della respirazione. Raffaello Cortina Editore, Milano.
2. Marazzini, L. 1992. La meccanica ventilatoria. In L. Marazzini, editor. Fisiopatologia e semeiotica funzionale della respirazione. Raffaello Cortina Editore, Milano.
3. Milic-Emili, J., Mura M. 2005. Può il danno meccanico delle vie aeree periferiche giocare un ruolo nella patogenesi della BPCO nei fumatori? *Tabaccologia*(1):18-20.
4. Milic-Emili, J., Torchio, R, D'Angelo, E. 2007. Closing volume: a reappraisal (1967-2007). *European Journal of Applied Physiology* 99:567-583.
5. Marazzini, L. 1992. Volumi e capacità polmonari. In L. Marazzini, editor. Fisiopatologia e semeiotica funzionale della respirazione. Raffaello Cortina Editore, Milano.
6. Quanjer, H., Berkenbosch, A, Visser, BF, Van der Lende, R. 1973. Aging of the lung and closing volume. *Bull Physiopathol Resp* 9:1238-1239.
7. Hyatt, R., Okeson, GL, Rodarte, JR. 1973. Influence of expiratory flow limitation on the pattern of lung emptying in normal man. *J Appl Physiol*(35):411-419.
8. Marazzini, L. 1992. La mescolanza e la distribuzione dei gas. In L. Marazzini, editor. Fisiopatologia e semeiotica funzionale della respirazione. Raffaello Cortina Editore, Milano.
9. Cosio, M., Ghezzi, H, Hogg, JC, Corbin, R, Loveland, M, Dosman, J, Macklem, PT. 1978. the relations between structural change in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med* 298:1277-1281.
10. Olofsson, J., Bake, B, Svärdsudd, K, Skoogh, BE. 1986. The single breath N2-test predicts the rate of decline in FEV1. The study of men born in 1913 and 1923. *Eur J Respir Dis* 69:46-56.
11. Buist, A., Vollmer, WM, Johnson, LR, McCamant, LE. 1988. Does the single-breath N2 test identify the smoker who will develop chronic airflow limitation? *Am Rev Respir Dis* 137:293-301.
12. Stanescu, D., Sanna, A, Veriter, C, Robert, A. 1998. Identification of Smokers Susceptible to Development of Chronic Airflow Limitation. *Chest* 114:416-425.

