



Focus On

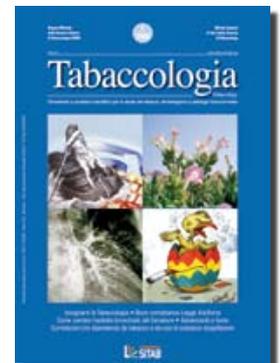
Come cambia l'epitelio bronchiale del fumatore

Il fumo di sigaretta conduce a broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) clinicamente riconosciuta nel 15-20% dei soggetti fumatori (1). Esso è in grado di produrre uno squilibrio tra la produzione di radicali tossici e i meccanismi di difesa che operano normalmente nel polmone e nell'organismo. L'epitelio delle vie aeree è la prima linea di difesa dei polmoni nei confronti delle sostanze tossiche inalate. Nei soggetti normali, le vie aeree contengono poche cellule caliciformi, produttrici di muco, e non contengono infiltrato infiammatorio. Nei soggetti fumatori, a livello delle vie aeree fino a un diametro >3 mm l'infiammazione è costituita prevalentemente da elementi mononucleati, quali linfociti, plasmacellule e macrofagi; la sottopopolazione linfocitaria predominante nella parete dei bronchioli è quella CD8+ (2). Allo stesso livello, le alterazioni dominanti a carico dell'epitelio sono rappresentate da una metaplasia cellulare con riduzione delle cellule di Clara, che vengono rimpiazzate da cellule caliciformi mucipare, e dalla metaplasia squamosa dell'epitelio bronchiale.

La metaplasia squamosa delle cellule caliciformi mucipare intraepiteliali nei fumatori si accompagna ad aumentata degranolazione, con conseguente iperproduzione di muco (3), che è poi alla base della sintomatologia propria della bronchite cronica. Tuttavia la presenza dei sintomi di bronchite cronica sembra attualmente legata più all'infiammazione ed alla metaplasia delle vie aeree che non all'ipertrofia ghiandola (4). A questo proposito è utile

ricordare che nell'epitelio bronchiale dei fumatori l'incremento delle cellule caliciformi mucipare si associa ad un aumento del numero di granulociti neutrofili; dal momento che l'elastasi neutrofila può svolgere una potente azione secretagoga, è ipotizzabile che la presenza dei neutrofili nell'epitelio sia rilevante ai fini dell'attivazione della funzione secretoria delle cellule caliciformi mucipare (4).

Marco Mura



Broncografia sistema bronchiale sinistro: quadro di bronchite cronica bronchiectasica in fumatore

L'altra conseguenza della metaplasia delle cellule caliciformi è legata alla riduzione delle cellule di Clara, che nor-



malmente producono una antiproteasi a basso peso molecolare (antileucoproteasi) ed una componente del surfattante polmonare. La deplezione della loro popolazione determina quindi sia un incremento dell'attività proteasica nei tessuti delle vie aeree, sia un aumento della tensione superficiale, con instabilità meccanica delle piccole vie aeree

chiale e bronchiolare, ed in particolare l'ipertrofia del tessuto muscolo liscio bronchiolare, edema murale e fibrosi peribronchiolare; con incremento del loro spessore (8).

Tuttavia l'iperplasia delle cellule caliciformi è ben presente anche a livello dei bronchioli (vie aeree senza parete cartilaginea), i quali non contengono

	BRONCHITE CRONICA	BRONCHIOLITE
Alterazioni Strutturali	Ipertrofie e iperplasia ghiandole mucose (↑ indice di Reid)	↓ cellule di Clara ↑ cellule mucipare Ipertrofia muscolo liscio Edema intramurale Fibrosi peribronchiolare ↑ n° di vie aeree di diametro < 400 μ
Infiammazione	Linfociti T CD8+ Macrofagi Plasmacellule	Macrofagi Neutrofili Linfociti T CD8+

Tabella comparativa dei quadri morfologici della bronchite cronica e della bronchiolite nel fumatore (modificato da Fabbri M.)

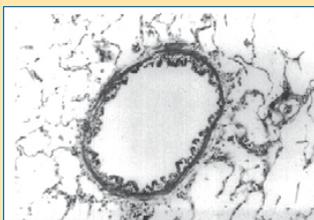
che le predispone a una precoce chiusura durante l'espiazione (5).

La metaplasia rappresenta una risposta adattativa che produce cellule meglio «equipaggiate» per far fronte alle mutate condizioni ambientali; nei bronchi dei fumatori l'epitelio respiratorio viene sostituito dall'epitelio squamoso sotto l'influenza dell'irritazione cronica da fumo di sigaretta; tale processo va sotto il nome di metaplasia squamosa (6).

ghiandole sottomucose (7). Anche nelle piccole vie aeree è inoltre presente l'infiltrato infiammatorio caratterizzato da una prevalenza dei linfociti CD8+, anche se nelle severe riacutizzazioni i neutrofili infiltrano anche la parete dei bronchioli (5).

L'infiammazione cronica determina pertanto a questo livello un danno, a cui conseguono processi riparativi della parete bronchiale e bronchiolare costituiscono un «rimodellamento» delle vie aeree. Il calibro dei bronchioli nei fumatori può essere ristretto da zaffi mucosi intraluminali, edema della mucosa, ipertrofia della muscolatura liscia, infiltrazione di cellule infiammatorie nella parete e fibrosi peribronchiale. È probabile che le modificazioni strutturali delle piccole vie aeree contribuiscano maggiormente all'ostruzione ed alla maldistribuzione dei gas ispirati rispetto alle grandi vie aeree, nonché alla progressione patogenetica della malattia, secondo l'ipotesi presentata da Milic-Emili sulle pagine di Tabaccologia (9).

Naturalmente rimane tuttora da capire perchè soltanto relativamente pochi fumatori sviluppino BPCO. Stress ossidativo, infiammazione, danno tessutale



Bronco normale in non fumatore



Quadro di bronchite cronica in fumatore

A questa si accompagna una desquamazione della mucosa e delle regioni dell'epitelio che hanno subito la metaplasia squamosa stessa (7).

A livello delle vie aeree di calibro compreso tra 2 e 4 mm, prevalgono le alterazioni strutturali della parete bron-



e rimodellamento delle vie aeree sono parte del complesso processo patogenetico che conduce alla BPCO. Ma quale fumatore è «suscettibile»? Varie ipotesi sono state fatte, chiamando in causa di volta in volta l'infezione da adenovirus in età infantile, differenze nello stato nutrizionale, che potrebbe proteggere dallo stress ossidativo, l'iperresponsività delle vie aeree, differenze genetiche che potrebbero riguardare, oltre alla ben nota alfa-1-antitripsina, l'alfa-1-antichimotripsina, la proteina legante la vitamina D, la macroglobulina alfa 2, la superossido dismutasi extracellulare, la catepsina G, etc [10].

tro un'ora dall'esposizione, era inibita dallo scavenger tetrametilurea [12]. Il rimodellamento delle piccole vie aeree sembra quindi essere causato da una reazione scatenata dallo stress ossidativo e coinvolgente il potente fattore profibrotico TGF-1 [12]. Lo stesso gruppo ha dimostrato che il fumo di sigaretta inibisce la capacità riparativa delle cellule bronchiali epiteliali, ed in particolare la chemiotassi, la proliferazione, la capacità di rimodellare la matrice extracellulare e la produzione di fibronectina [13].

Un altro studio ha utilizzato come modello delle grandi vie aeree il palato

Solo due studi hanno investigato l'impatto della cessazione del fumo sulle alterazioni epiteliali nelle vie aeree negli ex-fumatori asintomatici [15, 16]. L'iperplasia delle cellule mucipare era indubbiamente ridotta negli ex-fumatori, mentre la metaplasia squamosa nelle vie centrali non era significativamente differente, mentre era ridotta nelle vie periferiche [15, 16]. Il volume delle ghiandole mucose, del tessuto muscolare liscio e della fibrosi non differivano tra fumatori ed ex-fumatori [15, 16].

Per quanto riguarda i soggetti affetti da bronchite cronica o BPCO, gli ex-fumatori mostravano rispetto ai fumatori meno iperplasia delle cellule caliciformi mucipare, ma presentavano una quota maggiore di metaplasia squamosa nelle grandi vie aeree [16]; nelle piccole vie aeree invece iperplasia delle cellule mucipare e metaplasia squamosa si equivalevano tra fumatori ed ex-fumatori. Quando quindi si è instaurata la malattia ostruttiva, la maggior parte delle alterazioni a carico dell'epitelio bronchiale e bronchiolare non sono reversibili. ■

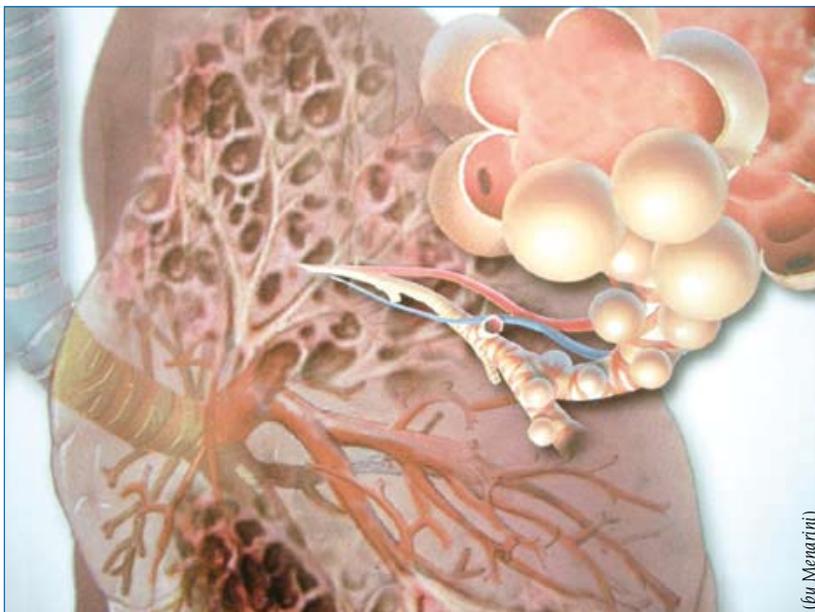


Illustrazione di **sovradistensione polmonare** di tipo enfisematoso

La suscettibilità genetica potrebbe essere legata a molteplici geni.

Le evidenze sperimentali mostrano che il fumo di tabacco può causare alterazioni strutturali delle vie aeree, quali fibrosi sottoepiteliale, senza la presenza di cellule infiammatorie, come dimostrato da Wang e coll. su sezioni di trachea di ratto mantenute in terreno di coltura ed esposte al fumo per 7 giorni [11]. Il fumo determina sull'epitelio il rilascio di Transforming Growth Factor-beta1 (TGF-1) e l'espressione dei geni del connective tissue growth factor e del procollagene [12]. L'espressione di TGF-1, che avviene en-

di rana e ha dimostrato che l'esposizione al fumo determina direttamente distruzione dell'epitelio ciliato e della matrice extracellulare andando a danneggiare «l'ancoraggio» alla membrana basale, causando così una vera e propria esfoliazione epiteliale [14]. La clearance del muco era pertanto ridotta già dopo l'esposizione ad una singola sigaretta, ed ulteriormente ridotta dopo 5 [14]. A questo stadio il muco non mostrava caratteristiche alterate, anche se veniva dimostrata una aumentata attività della metallo proteinasi 9, segno del danno a carico della matrice extracellulare [14].

Marco Mura

(marcomura@hotmail.com)
Dipartimento di Medicina Interna,
Sez. di Malattie Respiratorie,
Università di Roma "Tor Vergata"



Bibliografia

1. Willemse, B. W., D. S. Postma, W. Timens, and N. H. ten Hacken. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004, 23(3):464-76.
2. Saetta, M., A. Di Stefano, G. Turato, F. M. Facchini, L. Corbino, C. E. Mapp, P. Maestrelli, A. Ciaccia, and L. M. Fabbri. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157(3 Pt 1):822-6.
3. Maestrelli, P., M. Saetta, C. E. Mapp, and L. M. Fabbri. Remodeling in response to infection and injury. Airway inflammation and hypersecretion of mucus in smoking subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164(10 Pt 2):S76-80.
4. Turato, G., Baraldo S, Beghè B, Zuin R, Saetta M. Anatomia Patologica. In M. De Palma, Fabbri, LM. Rapporto sulla Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) 2005. Federazione Italiana contro le Malattie Polmonari Sociali e la Tubercolosi, Milano, 2005.
5. Fabbri, M. Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. In *Malattie dell'Apparato Respiratorio*, Bologna, Clueb, Bologna, 2003.
6. Burkitt, H., Stevens, A, Lowe JS, Young B. Accrescimento patologico. In *Istopatologia Essenziale*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1995.
7. Netter, F. Malattia polmonare ostruttiva cronica. In *Apparato Respiratorio*, Ciba-Geigy, Apparato Respiratorio, Varese, 1980.
8. Jeffery, P. 2000. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and Asthma. *Chest*(117):251S-260S.
9. Milic-Emili, J., Mura, M. Può il danno meccanico delle vie aeree periferiche contribuire alla patogenesi della BPCO nei fumatori? *Tabaccologia* 2005; 1:18-20.
10. Siafakas, N. M., and E. G. Tzortzaki. Few smokers develop COPD. Why? *Respir Med* 2002, 96(8):615-24.
11. Wang, R. D., H. Tai, C. Xie, X. Wang, J. L. Wright, and A. Churg. Cigarette smoke produces airway wall remodeling in rat tracheal explants. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168(10):1232-6.
12. Wang, R. D., J. L. Wright, and A. Churg. Transforming growth factor-beta1 drives airway remodeling in cigarette smoke-exposed tracheal explants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005, 33(4):387-93.
13. Wang, H., X. Liu, T. Umino, C. M. Skold, Y. Zhu, T. Kohyama, J. R. Spurzem, D. J. Romberger, and S. I. Rennard. Cigarette smoke inhibits human bronchial epithelial cell repair processes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001, 25(6):772-9.
14. Zayas, J. G., D. W. O'Brien, S. Tai, J. Ding, L. Lim, and M. King. Adaptation of an amphibian mucociliary clearance model to evaluate early effects of tobacco smoke exposure. *Respir Res* 2004, 5(1):9.
15. Wright, J. L., J. E. Hobson, B. Wiggs, P. D. Pare, and J. C. Hogg. Airway inflammation and peribronchiolar attachments in the lungs of nonsmokers, current and ex-smokers. *Lung* 1988, 166(5):277-86.
16. Mullen, J. B., J. L. Wright, B. R. Wiggs, P. D. Pare, and J. C. Hogg. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 42(11): 1987, 843-8.

