



Può il danno meccanico delle vie aeree periferiche giocare un ruolo nella genesi della BPCO nei soggetti fumatori?

Does mechanical injury of the peripheral airways play a role in the genesis of COPD in smokers?

Joseph Milic-Emili, Marco Mura

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una condizione solitamente associata con il fumo di sigaretta. La BPCO è caratterizzata da un inizio insidioso e da un prolungato periodo durante il quale il polmone può essere considerato a metà strada tra lo stato di salute e lo stato di evidente malattia. Nei giovani fumatori,

infatti, le variazioni patologiche più precoci consistono nel denudamento dell'epitelio e nell'accumulo di cellule infiammatorie nelle pareti dei bronchioli respiratori e membranosi (1). Questa condizione viene denominata malattia delle vie aeree periferiche (MVAP). Nella MVAP i valori di FEV₁ e CVF (capacità vitale forzata) si mantengono normali. Si è quindi re-

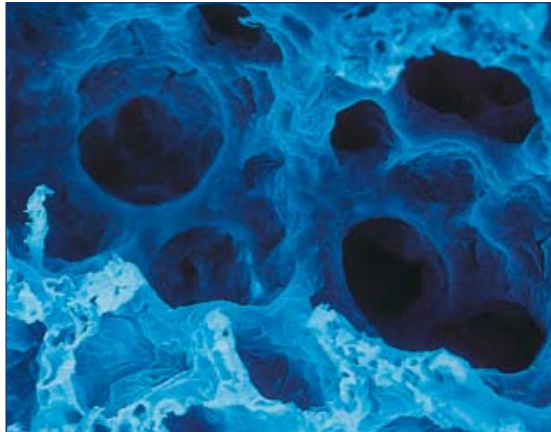
so necessario lo studio di nuovi test per mettere in evidenza tale condizione. Tra questi vi sono i flussi espiratori massimali a basso volume polmonare (FEF75) e il volume di chiusura (VC).

Bassi valori di FEF75 possono essere riscontrati in soggetti "sani", con FEV₁ e CVF normali; in tal caso è giustificata la diagnosi funzionale di ostruzione isolata delle vie aeree periferiche (VAP) (2).

Il CV viene generalmente determinato con la tecnica della diluizione dell'azoto: dopo l'inalazione di una capacità

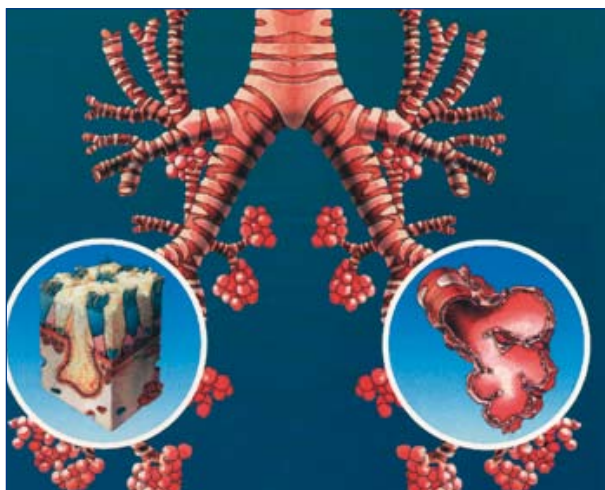
vitale di O₂ la concentrazione dell'azoto nel gas esalato viene continuamente esaminata durante una espirazione tranquilla. La diluizione dell'azoto nelle zone apicali è inferiore a quella nelle zone basali poiché gli apici sono sovradistesi rispetto alle basi e quindi una minore quantità di O₂ entrerà negli apici. Verso la fine dell'espirazione le vie aeree delle basi cominciano a chiudersi e il gas espirato proviene solo dalle zone apicali meno diluite e quindi più ricche di azoto: la concentrazione dell'azoto sale rapidamente. Il volume espirato da questo punto sino alla completa espirazione costituisce il VC (3). L'aumento della concentrazione di azoto segna quindi il punto in cui una quota significativa delle VAP comincia a chiudersi. In presenza di prove funzionali altrimenti normali, un aumento del VC può indicare lo stadio iniziale di una patologia broncopolmonare a partenza dalle VAP. Tuttavia la pervietà delle vie aeree è influenzata sia dalle loro proprietà meccaniche che dalla pressione trasmurale che le mantiene distese, per cui un aumento di CV non permette di distinguere definitivamente tra una ostruzione delle VAP ed una perdita della forza di retrazione elastica del polmone (3).

FEF75 e VC riflettono due fenomeni che sono correlati nella patogenesi della iperinflazione dinamica polmonare (IDP), la quale rappresenta la principale causa della dispnea e della ridotta capacità di esercizio nella BPCO (4,5). La IDP si verifica quando la durata dell'espirazione è insufficiente a permettere il raggiun-



gimento del volume di rilassamento del sistema respiratorio, che normalmente corrisponde alla capacità funzionale residua (CFR), prima della successiva inspirazione.

Nel giovane adulto normale la CFR è maggiore del VC, ma con l'avanzare dell'età la differenza si riduce, senza che tuttavia il VC superi la CFR, almeno nel soggetto normale.



Dal punto di vista pratico, il fumo di sigaretta può essere considerato una condizione che accelera il decadimento funzionale del polmone. Nel soggetto fumatore si possono individuare 3 stadi che segnano il passaggio dalla MVAP alla BPCO vera e propria. Tale ipotesi si basa sull'assunzione che i soggetti fumatori destinati

a sviluppare la BPCO sono quelli che presentano un danno meccanico alle VAP, dovuto alla chiusura delle vie aeree e alla presenza di flusso-limitazione espiratoria (FLE) durante la respirazione tranquilla. Questo tipo di danno è simile a quello riscontrato nei pazienti che sviluppano una ARDS (adult respiratory distress syndrome) dopo ventilazione meccanica a bassi volumi (6,7).

Il I stadio della progressione da MVAP a BPCO può essere caratterizzato dal processo infiammatorio a carico delle VAP del fumatore, che porta ad un incremento del VC rispetto alla CFR, sperimentalmente osservato (8), nonostante valori normali di FEV₁ e CVF. La presenza di una chiusura delle vie aeree durante la ventilazione tranquilla implica la chiusura sequenziale delle VAP durante l'espirazione e la loro riapertura durante l'inspirazione, col conseguente rischio di danno meccanico alle VAP stesse. L'incremento fumo-dipendente del VC accelera anche il declino del FEF75 (9), legato all'intrappolamento aereo. In questa fase alcuni sintomi cronici, come tosse e produzione di muco, possono

essere già presenti ed il volume residuo (VR) comincia ad aumentare (8).

I soggetti normali non mostrano segni di FLE nemmeno durante uno sforzo massimale, mentre nei soggetti BPCO essa è spesso presente anche a riposo. L'insorgenza di FLE dipende dalla riduzione del flusso disponibile e/o da un aumento delle richieste ventilatorie. Il fumo determina in alcuni soggetti una progressiva riduzione dei FEF (flussi espiratori massimali) nel range della ventilazione tranquilla, per cui la FLE può insorgere persino in posizione seduta (11). La presenza di FLE a riposo implica l'insorgenza di una eterogenea compressione dinamica delle VAP durante l'inspirazione e la loro riespansione durante l'inspirazione. Questo fenomeno non fa che aggravare il danno meccanico alle VAP (6,7). Durante questa fase, che può essere considerata lo stadio II del processo patogenetico a carico delle VAP, il VC e il VR tendono ad aumentare ulteriormente, mentre alla capacità vitale (CV) tende a diminuire. Dal momento che il FEV₁ è ancora normale, l'indice di Tiffeneau può persino aumentare (8). Durante lo stadio II la FLE diventa generalizzata, cosicché i flussi sono massimali anche a riposo. La FLE è la causa della IDP poiché i soggetti flusso-limitati devono respirare a volumi più alti per ottenere una ventilazione adeguata.

Con il progressivo peggioramento della IDP, i soggetti fumatori passano allo stadio III, caratterizzato da dispnea e limitazione all'esercizio, i quali possono essere considerati i marker della transizione dallo stato di salute a quello di malattia cronica ostruttiva. In questa fase si osservano nel soggetto fumatore una diminuzione della FEV₁, della CVF e dell'indice di Tiffeneau, mentre il VC può anche non essere più misurabile, a causa delle grossolane alterazioni nella distribuzione della ventilazione (8).

Nel soggetto normale a riposo, la CFR corrisponde al punto di equilibrio meccanico del sistema toraco-polmonare (11). La iperinflazione polmonare viene definita come un aumento della CFR e può essere causata da un aumento del VR, legato alla perdita di ritorno elastico nell'enfisema, od alla IDP. Nel soggetto BPCO la IDP è molto comune ed

è causata principalmente dalla FLE (4). In condizioni normali i flussi espiratori massimali sono largamente superiori a quelli durante la ventilazione a riposo, grazie alla presenza di una notevole riserva nei flussi espiratori stessi (10). Di conseguenza, nel soggetto normale la ventilazione durante esercizio aumenta a spese sia del volume di riserva inspiratorio che di quello espiratorio. Nel paziente BPCO con FLE, al contrario, i flussi espiratori sono già massimi a riposo e quindi la ventilazione può aumentare solo a spese della capacità inspiratoria (CI), che però è diminuita a causa della IDP. La capacità e la tolleranza all'esercizio in questi soggetti non possono quindi che essere diminuite. In effetti la CI è un fattore predittivo della tolleranza all'esercizio assai migliore del FEV₁ e della CVF (5,12,13). Anche la correlazione tra FEV₁ e dispnea è modesta, per cui lo score della dispnea e i test funzionali dovrebbero essere considerati come marker indipendenti della severità della BPCO (14).

L'importante studio di Cosio et al. nel 1978 dimostrò la correlazione tra la misurazione del VC e le misure morfologiche di MVAP nei soggetti fuma-

tori (15). Gli studi epidemiologici successivi, tuttavia, riportarono risultati contrastanti, in quanto considerarono il FEV₁ come parametro di riferimento per quanto riguarda il deterioramento funzionale, e la diluizione dell'azoto venne sostanzialmente abbandonata. Va però sottolineato che mentre il VC rispecchia una alterazione dei FEF a bassi volumi, il FEV₁ è una misura della funzionalità polmonare ad alti volumi, per cui non sorprende il fatto che esso rappresenti un modesto fattore predittivo della IDP, della dispnea cronica e della capacità di esercizio (4,5,13). Il FEV₁ quindi non può essere considerato un marker della transizione da MVAP a BPCO.

In conclusione, i soggetti fumatori destinati a sviluppare una sintomatologia presentano probabilmente un accelerato declino della funzionalità polmonare. Il danno meccanico a livello delle VAP, legato alla presenza di chiusura delle vie aeree e compressione dinamica, ne è la causa. Questi fenomeni incrementano l'infiammazione già presente per via del fumo, portando via via alle alterazioni funzionali e strutturali che caratterizzano la BPCO. Tale processo è reversibile soltanto allo stadio I. ■

Bibliografia

- Niewohner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291:755-758.
- Marazzini L. La ventilazione massima volontaria e i flussi massimali. In: Marazzini L. ed. *Fisiopatologia e semeiotica funzionale della respirazione*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 1991: 250.
- Marazzini L. La mescolanza e la distribuzione dei gas. In: Marazzini L. ed. *Fisiopatologia e semeiotica funzionale della respirazione*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 1991: 241.
- Eltayara L, Becklake Mr, Volta CA, Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow-limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1726-1734.
- Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, Lisboa C. Exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000; 16:269-275.
- Koutsoukou A, Armaganidis A, Stravakaki-Kallergi C, Vassilakopoulos T, Lymberis A, Roussos C, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation and intrinsic positive and end-expiratory pressure at zero positive end-expiratory pressure in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1590-1596.
- Koutsoukou A, Bekos B, Sotiropoulou C, Koulouris NG, Roussos C, Milic-Emili J. Effects of positive end-expiratory pressure on gas exchange and expiratory flow limitation in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care med* 2002; 30:1941-1949.
- McCarthy DS, Spencer R, Greene R, Milic-Emili J. Measurement of "closing volume" as a simple and sensitive test for early detection of small airway disease. *Am J Med* 1972; 52:747-753.
- Knudson RJ. Physiology of the aging lung. In: Crystal RG, West JB, et al. eds. *The Lung: Scientific Foundations*. New York: Raven Press Ltd., 1991:1749.
- Bates DV, Macklem PT, Christie RV. *Respiratory Function in Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1971:35.
- Agostoni E, Mead J. Statics of the respiratory system. In: Macklem PT, Mead J, eds. *The Respiratory System: Mechanics of Breathing*. Handbook of Physiology, Section 3. Vol. I. Bethesda: American Physiological society, 1964:387-409.
- Murariu C, Ghezzi H, Milic-Emili J, Gauthier H. Exercise limitation in obstructive lung disease. *Am rev Respir Dis* 1987; 135:1069-1074.
- O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anti-cholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:467-470.
- Mahler DA, Harver A. A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Rev Respir Dis* 1992; 145:467-470.
- Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, Macklem PT. The relations between structural change in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298:1277-1281.