

## Le piccole vie aeree nella Sarcoidosi

**Martina Bonifazi**

Dipartimento di  
Scienze Biomediche  
e Salute Pubblica  
Università Politecnica  
delle Marche  
S.O.D. Pneumologia,  
Azienda Ospedaliero  
Universitaria  
"Ospedali Riuniti", Ancona

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa sistemica ad eziologia sconosciuta, che si caratterizza per un'estrema eterogeneità in termini di manifestazioni cliniche, in quanto ogni organo può essere potenzialmente coinvolto. Tale eterogeneità riconosce anche un ulteriore livello, ovvero intra-organo, poiché, anche all'interno del singolo organo, l'interessamento di malattia può essere qualitativamente e quantitativamente differente. Il polmone, uno dei principali organi-bersaglio di tale patologia, non fa eccezione in questo senso, ed infatti, a livello polmonare, la sarcoidosi può coinvolgere il distretto linfatico, quello vascolare, il parenchima e le vie aeree. L'interessamento delle vie aeree in corso di sarcoidosi, seppur meno noto, è tutt'altro che infrequente ed è stato oggetto di un'approfondita revisione della letteratura che ne ha sintetizzato le caratteristiche principali<sup>1</sup>. Da tale revisione si evince come il coinvolgimento delle vie aeree in questa patologia includa una serie di diverse alterazioni, che possiamo distinguere come segue: i) alterazioni anatomiche primitive, ovvero dovute ad un processo patologico intrinseco alle vie aeree stesse; ii) alterazioni anatomiche secondarie, cioè determinate da processi patologici riguardanti strutture circostanti che coinvolgono indirettamente le vie aeree, come le bronchiectasie da trazione per interessamento parenchimale fibrotico di malattia e la compressione estrinseca da linfoadenopatia; iii) alterazioni funzionali in senso stretto, anche assenza di correlato anatomico, come l'iperresponsività bronchiale ai test di provocazione diretta<sup>2-3</sup>. Queste alterazioni nel loro insieme, o ciascuna singolarmente, possono condurre ad un deficit funzionale ostruttivo alle prove di funzionalità respiratoria, la cui prevalenza è variabile (12-63%) a seconda del cut-off di positività per ostruzione utilizzato nei diversi studi<sup>1</sup>.

Le alterazioni anatomiche primitive includono il granuloma endobronchiale, che può essere rilevato endoscopicamente o biotticamente a livello delle vie aeree sia prossimali che distali e condurre fino alla stenosi bronchiale, e la bronchiolite, spesso presente nel contesto di una bronchiolite obliterante-polmonite in organizzazione (BOOP) o come conseguenza di una flogosi peribronchiolare. Pertanto, emerge come anche le vie aeree di calibro minore siano facilmente coinvolte in corso di sarcoidosi. Evidenze suggestive di un interessamento delle piccole vie aeree in sarcoidosi derivano anche dall'osservazione in diverse casistiche di pazienti sia di un'elevata prevalenza (fino al 95%) di *air trapping* alla tomografia computerizzata (TC) del torace<sup>4</sup>, sia di alterati valori di flusso espiratorio forzato (FEF) 25-75%<sup>5</sup>, seppur tale parametro sia gravato da scarsa riproducibilità. Un ulteriore contributo in questo senso è stato apportato da un recente studio *cross-sectional* condotto al Royal Brompton Hospital (Londra, UK), il cui obiettivo principale era quello di valutare l'interessamento funzionale delle piccole vie aeree mediante oscillometria ad impulsi (IOS) in pazienti con sarcoidosi, ed identificare eventuali associazioni del parametro di interesse con le prove di funzionalità polmonare ed il punteggio al St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) relativo alla qualità di vita (manoscritto in preparazione). L'IOS è una metodica non invasiva che misura impedenza (resistenza e reattanza) delle vie aeree mediante applicazione di oscillazioni pressorie a diversa frequenza durante normale respirazione a volume corrente, già utilizzata da anni in ambito pediatrico in quanto non richiede collaborazione da parte del paziente. In particolare, i parametri ritenuti suggestivi di alterazione funzionale delle vie aeree distali sono considerati  $\Delta R5-R20$  e AX<sup>6</sup>. Seppur i risultati siano ancora preliminari, in tale studio è stata documentata un'elevata prevalenza di soggetti sia con deficit funzionale ostruttivo alle prove di funzionalità respiratoria ( $FEV_1/FVC < 0,7$  38%) sia con alterazione funzionale delle piccole vie aeree ( $\Delta R5-R20 > 0,07$  60%). All'analisi multivariata, quest'ultimo parametro è risultato significativamente correlato al SGRQ ( $p < 0,01$ ), ovvero ad una peggior qualità di vita in termini di percezione dei sintomi respiratori e limitazione funzionale delle attività quotidiane.

L'evidenza di una stretta associazione tra granuloma endobronchiale ed iperresponsività delle vie aeree in questi pazienti<sup>2</sup> rende l'interessamento granulomatoso di malattia con possibile conseguente fibrosi peribronchiolare il più probabile meccanismo patogenetico alla base di tali alterazioni, sia per diretta occupazione del lume, sia indirettamente mediante il rilascio di mediatori

# Le piccole vie aeree

## AZIONE E REAZIONE, DAL DANNO AL RIMODELLAMENTO

promuoventi la broncocostrizione. D'altra parte, l'esistenza di pazienti con interessamento delle vie aeree anche in assenza di localizzazione granulomatosa endobronchiale lascia ipotizzare il coinvolgimento anche di altri meccanismi, tra i quali una possibile disfunzione immunologica intrinseca che coinvolga non solo il dipartimento CD4 Th1, alla luce del recente riscontro di un potenziale ruolo dei Th17<sup>7</sup>.

In conclusione, esiste un significativo interessamento patologico delle piccole vie aeree in corso di sarcoidosi, la cui prevalenza è diversa a seconda del metodo di rilevazione (biottico, radiologico, funzionale), che può verificarsi in qualsiasi stadio di malattia e sembra significativamente associato ad una peggior qualità di vita e percezione dei sintomi respiratori. Di qui l'urgente necessità di ulteriori studi per meglio comprenderne i meccanismi patogenetici, l'evoluzione clinica ed i possibili risvolti terapeutici.

### Bibliografia

1. Polychronopoulos VS, Prakash UB. *Airway involvement in sarcoidosis*. Chest 2009; 136:1371-80.
2. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. *Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis*. Chest 2001; 120:881-6.
3. Young LM, Good N, Milne D, et al. *The prevalence and predictors of airway hyperresponsiveness in sarcoidosis*. Respirology 2012; 17:653-9.
4. Davies CW, Tasker AD, Padley SP, et al. *Air trapping in sarcoidosis on computed tomography: correlation with lung function*. Clin Radiol 2000; 55:217-15.
5. Wilsher ML, Fergusson W, Milne D, Wells AU. *Exhaled nitric oxide in sarcoidosis*. Thorax 2005; 60:967-70.
6. Crim C, Celli B, Edwards LD, et al. ECLIPSE investigators. *Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results*. Respir Med 2011; 105:1069-78.
7. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, et al. *Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder*. Thorax 2011; 66:144-50.

## Lavoro ventilatorio e piccole vie aeree

È dalla seconda metà degli anni '60 che si conosce l'importanza della patologia delle piccole vie aeree (quelle con diametro interno < 2 mm) nella patogenesi e nella fisiopatologia della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva<sup>1</sup>. A causa della relazione inversa delle resistenze bronchiali (R) con la quarta potenza del raggio (r) [ $R = 1/r^4$ ], diffuse alterazioni patologiche di quelle vie aeree possono coesistere con un esame spirometrico nei limiti di norma (*the lung's quiet zone*). Pertanto, quando la BPCO diviene una malattia (o condizione patologica) clinicamente conclamata con evidenza spirometrica di ostruzione al flusso aereo ( $FEV_1/FVC < 0,70$  o  $FEV_1/CV < LLN$ ), esiste già una estesa compromissione delle vie aeree periferiche di piccolo calibro. Questo spiega perché i soggetti con BPCO classificata lieve per un  $FEV_1$  ancora >80% del predetto, abbiano una risposta all'esercizio fisico diversa da quella di soggetti confrontabili per età, ma senza l'alterazione spirometrica necessaria per la definizione di BPCO. In una serie interessante di studi, il gruppo di O'Donnell ha dimostrato che soggetti con BPCO lieve presentavano: a) una maggiore ventilazione a parità di carico di lavoro; b) una maggiore dispnea a parità di ventilazione; quindi c) una maggiore dispnea a parità di carico di lavoro, associata ad iperinsufflazione polmonare dinamica, misurata con la progressiva riduzione della Capacità Inspiratoria (CI)<sup>2</sup>. Successivamente, gli stessi Autori hanno osservato che, per ogni dato carico di lavoro, i soggetti con BPCO lieve presentavano un elevato rapporto tra l'entità dello stimolo neuro-muscolare (misurato con l'elettromiografia del diaframma: Edi) e la trasformazione in pressione dello stesso (Pdi): cioè un Edi/Pdi maggiore<sup>3</sup>. In altre parole, a causa della patologia delle vie aeree periferiche, l'iperinsufflazione polmonare dinamica che si verificava nei soggetti con BPCO lieve, determinava l'aumento del lavoro respiratorio per la diversa collocazione della ventilazione sulla relazione volume-pressione, ne conseguiva così uno stimolo neuro-muscolare più elevato per ottenere la stessa variazione di pressione transdiaframmatica (Figura 1). Questo disaccoppiamento elettro-meccanico spiegava la risposta ventilatoria e la precoce insorgenza della dispnea. L'interessante conclusione degli autori è che la semplice indagine spirometrica non

**Erika Zanardi**

ULSS 20, Verona

**Andrea Rossi**

UOC Pneumologia

Università di Verona