

# Fisiopatologia della BPCO

DOTT. ERNESTO CRISAFULLI

# Indice

1. Alterazioni anatomo-patologiche
2. L'ostruzione bronchiale cronica
3. Ruolo e misura della disfunzione delle piccole vie
4. Ruolo e misura della iperinflazione polmonare

# 1

## Alterazioni anatomo-patologiche

Le vie aeree periferiche (anche definite come piccole vie, con diametro inferiore ai 2 millimetri) rappresentano il sito principale dell'aumento delle resistenze; per questo motivo la BPCO viene spesso definita come una patologia respiratoria cronica con disfunzione delle piccole vie. L'infiammazione cronica, prevalentemente neutrofilica mediata dai macrofagi alveolari, si associa ad ipertrofia del muscolo liscio, ipertrofia delle cellule caliciformi mucipare e fibrosi parietale. La progressione della patologia è caratterizzata dalla presenza di essudati mucosi infiammatori nel lume con infiltrazione della parete bronchiale. Il processo di riparazione o rimodellamento provoca un assottigliamento delle pareti delle vie aeree coinvolte; il restringimento del lume causa a sua volta una ostruzione al flusso espiratorio con intrappolamento di aria.

# 1

## Alterazioni anatomo-patologiche

Sebbene la definizione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) sia unica, nei pazienti si riconoscono due distinte alterazioni anatomo-patologiche legate alla progressione della malattia. La limitazione al flusso aereo conseguenza dell'ostruzione bronchiale cronica è infatti causata sia dal rimodellamento e fibrosi delle pareti delle vie aeree, che dalla distruzione del parenchima alveolare con perdita delle vie aeree terminali e trazione elastica sui bronchioli (enfisema polmonare). Tali alterazioni possono contribuire singolarmente o associate, con differente variabilità da paziente a paziente. L'anomala risposta infiammatoria cronica agli stimoli irritanti come il fumo di sigaretta o l'inquinamento atmosferico, che si mantiene anche dopo rimozione dello stesso stimolo, sembra essere l'incipit patogenetico della BPCO.

## 2

# L'ostruzione bronchiale cronica

È la principale causa delle alterazioni della funzionalità respiratoria e delle manifestazioni cliniche; la limitazione al flusso aereo interessa prevalentemente la componente espiratoria. In condizioni di normalità il flusso espiratorio che si realizza durante una manovra forzata è determinato dal rapporto tra la forza di ritorno elastico del polmone e la resistenza delle vie aeree. Nel paziente con BPCO tale rapporto è sovvertito come conseguenza della riduzione del ritorno elastico polmonare causata dalla distruzione alveolare per l'enfisema e dall'aumento delle resistenze delle vie aeree legato alla bronchiolite e la riduzione del lume bronchiale. Tradizionalmente nel paziente con BPCO l'ostruzione bronchiale dal punto di vista funzionale è stata definita dal valore  $< 70\%$  del rapporto tra volume espiratorio forzato nel 1°secondo ( $FEV_1$ ) e la capacità vitale forzata (CVF); sarebbe comunque buona norma ottenere tale rapporto anche con la capacità vitale lenta (confrontandolo con la forzata), in quanto in alcuni pazienti l'espirazione forzata può causare il collasso delle vie aeree periferiche e l'intrappolamento d'aria, sottostimando il dato. Inoltre, negli ultimi anni evidenze scientifiche hanno documentato un fisiologico decadimento delle funzioni respiratorie nei pazienti anziani, sottolineando l'importanza di rilevare i limiti inferiori di normalità piuttosto che il valore  $<70\%$ . La severità della limitazione al flusso aereo è quindi determinata dalla compromissione progressiva del  $FEV_1$ .

## 2

# L'ostruzione bronchiale cronica

Come conseguenza dell'ostruzione bronchiale, nella dinamica respiratoria il tempo necessario per l'espiazione è maggiore e l'inizio dell'inspirazione successiva avviene prima che il polmone abbia raggiunto il punto di equilibrio elastico; questo comporta una respirazione a volumi polmonari più alti. Quest'alterazione determina uno stato di iperinflazione statica e nei casi più severi di iperdistensione, con aumento del volume residuo (VR) e riduzione della capacità inspiratoria (CI). Un rapporto tra CI e capacità polmonare totale (CPT) ( $CI/CPT < 25\%$ ) è indice di severa iperinflazione, che determina un aumento del lavoro respiratorio e condiziona la comparsa della dispnea. Questo fenomeno dell'iperinflazione (statica) può essere accentuato o rilevato durante gli sforzi fisici; si ha pertanto un'ulteriore riduzione del rapporto CI/CPT che determina un altro fenomeno fisiopatologico chiamato iperinflazione dinamica che si caratterizza dal punto sintomatico con la dispnea da sforzo. Nel paziente BPCO con prevalenza di enfisema, le alterazioni strutturali parenchimali inducono anche modificazioni vascolari con perdita del letto capillare nelle pareti alveolari distrutte. A causa dell'ostruzione cronica delle vie aeree e della distruzione della rete capillare si determina una distribuzione disomogenea polmonare con alterazioni della ventilazione/perfusione; queste alterazioni sono responsabili nelle fasi avanzate della malattia di anomalie degli scambi gassosi. Dal punto di vista funzionale, una severa riduzione del test di diffusione alveolo-capillare al monossido di carbonio (DLCO) è quindi caratteristico di questi pazienti.



# 3

## Ruolo e misura della disfunzione delle piccole vie

Le piccole vie aeree contribuiscono poco alle resistenze respiratorie totali e la comparsa di sintomi nel paziente avviene solo quando è presente un danno di notevole rilevanza delle piccole vie; per questo motivo le piccole vie sono anche definite come “la zona silente” dell’apparato respiratorio. Per lo studio delle piccole vie nonostante esistano tante tecniche funzionali (ad esempio la spirometria con i flussi espiratori forzati - FEF25-75% o la pletismografia con il rapporto tra VR/CPT, resistenze, conduttanze) e di imaging radiografico (CT torace alta risoluzione-HRCT), nel contesto delle valutazioni funzionali, l’oscillometria ad impulsi (IOS, Impulse Oscillometry System), un tipo di tecnica dell’oscillazione forzata, è stata proposta come una metodica di facile esecuzione e sforzo indipendente, idonea nell’identificare una disfunzione delle piccole vie meglio della spirometria standard. È una metodica clinicamente validata, con valori di normalità ben delineati, molti studi ne sottolineano l’utilizzo. Esistono raccomandazioni internazionali nell’esecuzione del test. In breve, a naso chiuso da clip e labbra serrate sul boccaglio, si chiede al paziente di respirare a volume corrente. Sono eseguite almeno tre prove ogni trenta secondi ed il valore medio viene scelto. Si rilevano le resistenze a 5 e 20 Hertz (Hz), misurate in  $\text{kPa}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$ , che rappresentano rispettivamente una compromissione in termini di resistenze delle vie aeree totali e prossimali.

# 3

## Ruolo e misura della disfunzione delle piccole vie

La caduta in resistenza da 5 a 20 Hz (R5-R20) è considerato essere un indice molto importante di resistenze delle vie aeree. Inoltre, la reattanza a 5 Hz (X5) in  $\text{kPa}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$  e la frequenza di risonanza (FRes) in Hz sono considerati altri indicatori di disfunzione delle vie aeree periferiche. Inerente all' R5-R20 esistono due limiti di normalità in letteratura per definire la presenza della disfunzione delle vie aeree; in generale si preferisce per i pazienti asmatici fare riferimento al limite di 0.03, mentre nel paziente con BPCO, in base ad analisi su limiti inferiori di normalità, avendo la ragionevole certezza dell'interessamento delle vie periferiche, si preferisce utilizzare il limite di 0.07. Valori superiori a 0.07 sono quindi indicativi di patologia delle piccole vie.

L'IOS è quindi utile: a) nel definire differenti sottogruppi di pazienti BPCO secondo la limitazione funzionale misurata con il FEV1; b) nel determinare le fasi precoci della malattia (riduzione dell'X5); c) nel determinare la risposta dose-dipendente a farmaci broncodilatatori a breve durata d'azione (tipo salbutamolo); d) caratterizzare quindi il fenomeno della broncoreversibilità, identificando meglio nei BPCO i pazienti volume-responders piuttosto che i flowresponders; e) nel monitorare, con accuratezza superiore al FEV1, la progressione funzionale della malattia, soprattutto in pazienti con riacutizzazioni.



# 3

## Ruolo e misura della disfunzione delle piccole vie

L'IOS è stata recentemente proposta come target terapeutico per l'associazione di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione, sia  $\beta$ 2 agonisti che anticolinergici, più sensibile rispetto alle variazioni del FEV1. Esistono inoltre evidenze della stretta correlazione tra la disfunzione delle piccole vie (R5-R20) con la qualità di vita riportata dal paziente e l'impatto di patologia, identificando i pazienti con maggior impatto. Infine, in pazienti con BPCO esiste un progressivo ed incrementale interessamento delle piccole vie che segue progressivamente la classi di rischio della classificazione GOLD.

# 4

## Ruolo e misura della iperinflazione polmonare

La fisiopatologia dell'enfisema identifica nel paziente due fenomeni: l'iperinflazione statica e l'iperinflazione dinamica. Nel primo fenomeno, alla pletismografia nei volumi statici è evidente un aumento del VR e quindi del volume polmonare di fine espirazione come conseguenza dell'intrappolamento aereo; questo comporta una riduzione del volume di riserva inspiratorio e quindi della CI. Per l'iperinflazione dinamica è invece necessario uno sforzo fisico riprodotto da una attività sub-massimale (come quella rilevata al test del cammino dei 6 minuti) o una attività massimale (come al test da sforzo cardio-polmonare). Si sviluppa come conseguenza di un'ulteriore richiesta ventilatoria rispetto a quella di base; è determinata dal grado di limitazione al flusso aereo e dal tempo di espirazione. Nella progressione dell'esercizio fisico, nel soggetto normale, il volume corrente aumenta notevolmente, acquistando spazio nel volume di riserva espiratorio e soprattutto nel volume di riserva inspiratorio; come conseguenza la CI è ancora libera di ventilare aria con manovre forzate, non raggiungendo o raggiungendo solo tardivamente la CPT. Per questo motivo spesso un soggetto normale, senza patologia respiratoria, interrompe il test da sforzo per problematiche muscolari (fatica) piuttosto che per limitazioni ventilatorie.

# 4

## Ruolo e misura della iperinflazione polmonare

Nel paziente con BPCO, a causa dell'aumento già di base del VR, la CI risulta ridotta come il volume di riserva inspiratorio; durante lo sforzo fisico, la CI non riesce ad acquistare spazio sulla riserva inspiratoria e si raggiunge precocemente la CPT, anche chiamato "tetto ventilatorio" (ventilatory ceiling). Il paziente con BPCO è quindi costretto a fermarsi per una limitazione ventilatoria, incapace di supportare volumi maggiori. Partendo dal presupposto che sia il test del cammino che il test da sforzo riproducono attività della vita di relazione, è intuitivo pensare che la dispnea esercizio-indotta (da sforzo) è un sintomo fondamentale e quotidiano della disabilità respiratoria. Sebbene in generale la CI di base (a riposo) correli con la CI (misurata durante ed al massimo sforzo dell'esercizio fisico), l'iperinflazione dinamica: a) non è predicibile dal quadro spirometrico di base in quanto è un fenomeno fisiopatologico specifico di alcuni pazienti; b) può quindi associarsi o meno all'iperinflazione statica; c) è un tratto fisiopatologico potenzialmente reversibile, prevalentemente i farmaci anticolinergici possono migliorarne la dinamica di progressione; d) è attenuata da un'eventuale concomitante obesità, in quanto i pazienti BPCO con obesità hanno VR più bassi e raggiungono livelli di CPT minori dei pazienti BPCO senza obesità.