

# **CAPITOLO**

## **1**

### **DEFINIZIONE**

## MESSAGGI PRINCIPALI

- L'asma bronchiale, indipendentemente dalla gravità, è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree.
- L'infiammazione delle vie aeree è associata ad un aumento della reattività bronchiale, a broncoostruzione ed alla presenza di sintomi respiratori.
- L'infiammazione delle vie aeree può contribuire alla broncoostruzione con almeno quattro meccanismi: contrazione del muscolo liscio delle vie aeree, edema della parete bronchiale, formazione di tappi di muco che occludono il lume ed alterazioni strutturali (rimodellamento) della parete delle vie aeree.
- L'atopia, cioè la predisposizione a sviluppare un'eccessiva risposta immunitaria IgE-mediata in risposta a comuni allergeni ambientali, è il maggior fattore di rischio individuale per lo sviluppo di asma bronchiale.
- Considerare l'infiammazione come punto chiave nella definizione della patologia ha importanti ricadute sulla diagnosi, sulla prevenzione e sul trattamento dell'asma bronchiale.

Quando non è sotto controllo, l'asma bronchiale è caratterizzato da episodi ricorrenti di broncoostruzione, in genere reversibile spontaneamente o con trattamento farmacologico<sup>1</sup>. A seconda della gravità, la broncoostruzione si accompagna a dispnea, respiro sibilante, senso di costrizione toracica e tosse. In alcuni pazienti asmatici, in particolare durante le riacutizzazioni della malattia o nell'asma cronico persistente, vi è una caratteristica produzione di espettorato. Poiché l'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree in cui i sintomi respiratori e la broncoostruzione variano nel tempo, è importante distinguere le condizioni di base dalle frequenti riacutizzazioni. Le riacutizzazioni della malattia (o attacchi) sono caratterizzate da un aggravamento dei sintomi e della funzionalità respiratoria, e possono insorgere improvvisamente o manifestarsi in modo più graduale. In entrambi i casi, le riacutizzazioni possono essere gravi fino a provocare la morte, qualora non sia eseguito un trattamento adeguato. Nella maggior parte dei pazienti, tuttavia, i sintomi sono meno gravi, ed a volte sono completamente assenti.

## DEFINIZIONE DI ASMA

In passato l'asma bronchiale veniva definito in base al suo impatto sulla funzionalità respiratoria, cioè alla presenza di broncoostruzione reversibile o di iperresponsività bronchiale<sup>1</sup>. Queste definizioni risultavano tuttavia insoddisfacenti per la mancanza di una completa conoscenza dei meccanismi che portano all'insorgere della malattia. Il riconoscimento del ruolo

fondamentale svolto dalla risposta infiammatoria cronica nello sviluppo dell'asma bronchiale ha portato ad una definizione più completa<sup>2</sup>. Tenendo conto degli effetti dell'infiammazione delle vie aeree sulla funzionalità respiratoria, una definizione operativa di asma potrebbe essere la seguente:

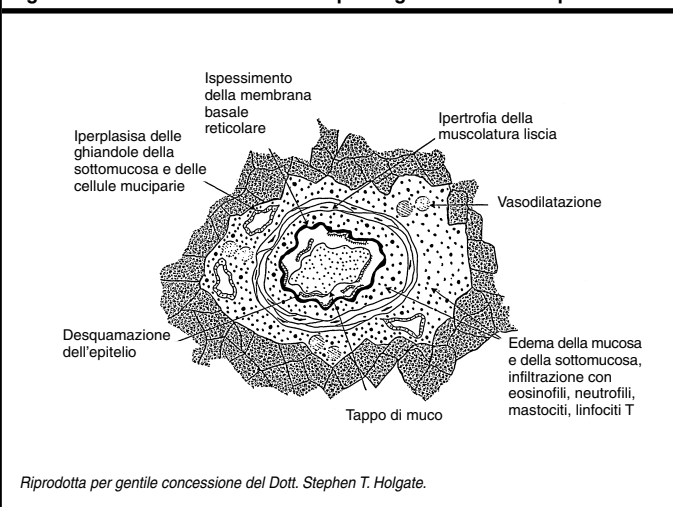
*L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, in cui svolgono un ruolo molte cellule e componenti cellulari. L'infiammazione cronica determina un aumento della reattività bronchiale che, a sua volta, causa episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, senso di costrizione toracica e tosse, specialmente di notte e/o al mattino presto. Questi sintomi sono di solito associati ad una variabile broncoostruzione, spesso reversibile spontaneamente o col trattamento farmacologico.*

Questo capitolo descrive il quadro che sta alla base di questa definizione operativa ed in particolare si sofferma sul rapporto tra la risposta infiammatoria presente nelle vie aeree e le alterazioni funzionali respiratorie<sup>3</sup>. Questa nuova definizione ha importanti ricadute per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento di questa patologia. L'aver introdotto il concetto che alla base dell'asma vi è la persistenza di una risposta infiammatoria cronica, la cui intensità è correlata alle manifestazioni cliniche, ha portato ad una migliore gestione della malattia.

## ANATOMIA PATOLOGICA DELLE VIE AEREE NELL'ASMA

Fino a pochi anni fa gli studi anatomopatologici sull'asma bronchiale venivano eseguiti post-mortem, in pazienti deceduti per la malattia. Dal punto di vista macroscopico, nei pazienti deceduti per asma, il polmone appare iperespanso, e sia i bronchi che i bronchioli sono ostruiti da tappi di materiale composto da muco, proteine sieriche, cellule infiammatorie e

Figura 1-1. Caratteristiche anatomo-patologiche della morte per asma.



Riprodotta per gentile concessione del Dott. Stephen T. Holgate.

detriti cellulari. All'esame microscopico, nel lume e nella parete dei bronchi e dei bronchioli si riscontra la presenza di un'intensa infiltrazione di eosinofili e linfociti, accompagnata da vasodilatazione, stravasamento proteico a livello microvascolare e distruzione della superficie epiteliale (**Figura 1.1**)<sup>4</sup>. Sono inoltre presenti cambiamenti strutturali, quali un aumento della massa del muscolo liscio, angiogenesi, un aumento del numero delle cellule mucipare calciformi nell'epitelio bronchiale e una deposizione di collagene nella regione immediatamente sottostante l'epitelio (ispessimento della membrana basale subepiteliale); tali alterazioni potrebbero rappresentare un rimodellamento strutturale volto a riparare gli effetti di una lesione. Il processo infiammatorio è sia acuto che cronico, è irregolarmente distribuito lungo l'albero bronchiale ed arriva ad interessare anche le vie aeree periferiche (<2 mm di diametro) ed il parenchima polmonare<sup>5</sup>. Questa variabilità nella distribuzione del processo infiammatorio ha importanti conseguenze per il rilascio dei farmaci inalatori nei siti più appropriati.

La maggior parte degli studi anatomopatologici condotti in pazienti con asma lieve si sono avvalsi dell'utilizzo di biopsie endobronchiali. In genere nelle biopsie è presente un'infiammazione che riflette quella osservata nei reperti autoptici. È di particolare interesse l'osservazione che in pazienti con asma grave, sia durante un episodio acuto che nella fase cronica, oltre ad eosinofili e linfociti sono presenti anche neutrofili, e questo avvalorava l'ipotesi che queste cellule potrebbero svolgere un ruolo nell'asma bronchiale, soprattutto quando si aggrava<sup>6</sup>. Questi risultati sono in linea con quelli di studi precedenti, che dimostravano che il neutrofilo era il tipo cellulare predominante nei polmoni di pazienti morti per un attacco improvviso d'asma<sup>7</sup>.

La relazione tra il quadro anatomopatologico e le manifestazioni cliniche rimane comunque problematica. Poiché non sono disponibili metodi non invasivi per misurare in modo accurato l'infiammazione nelle vie aeree, si ricorre ad indici indiretti, come il numero di eosinofili nell'espettorato indotto e l'ossido nitrico espirato. Già da tempo le osservazioni cliniche avevano dimostrato la presenza di eosinofilia nel sangue e nell'espettorato di pazienti asmatici<sup>8</sup>, tuttavia questi reperti sono di limitata utilità diagnostica, soprattutto in quelle aree del mondo dove le parassitosi (accompagnate sempre da eosinofilia) sono endemiche. L'avvento della fibrobroncoscopia, e quindi l'analisi del lavaggio broncoalveolare e delle biopsie endobronchiali, ha fornito le prove più convincenti della relazione tra lo specifico quadro anatomopatologico ed le alterazioni della funzionalità respiratoria<sup>9</sup>. In tutte le forme d'asma, i mastociti e gli eosinofili svolgono il ruolo di cellule effettrici nella risposta infiammatoria, poiché sono in grado di secernere numerosi mediatori infiammatori preformati o neoformati che possono agire sulle vie aeree sia direttamente che indirettamente, per esempio attraverso meccanismi neurogeni<sup>10</sup>. Recentemente l'uso di metodiche di biologia cellulare e molecolare ha permesso di dimostrare che i linfociti T sono le cellule che orchestrano la risposta infiammatoria attraverso il rilascio di diverse citochine multifunzionali<sup>11</sup>. Non è

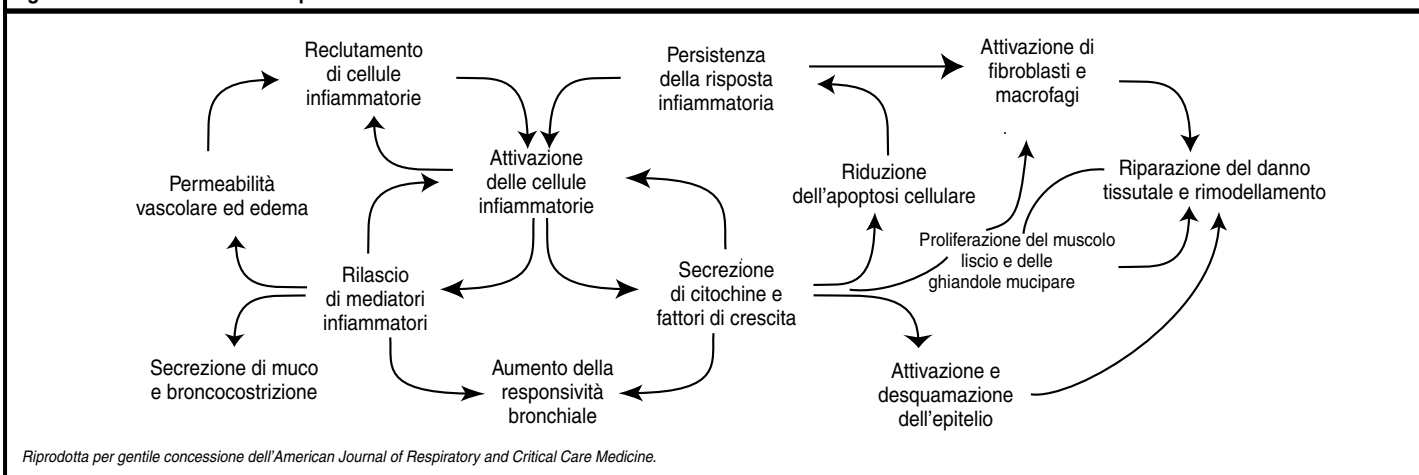
ancora chiaro se l'attivazione dei linfociti T osservata nell'asma sia caratteristica esclusiva di questa patologia, ma quest'ipotesi sembra alquanto improbabile, dato che altre malattie infiammatorie croniche delle vie aeree, come la bronchite cronica e le bronchiectasie, sono caratterizzate da una notevole infiltrazione linfocitaria<sup>12</sup>. Inoltre, il ruolo delle cellule "strutturali" delle vie aeree (in particolare fibroblasti, cellule epiteliali e cellule endoteliali, che sono in grado di produrre un'ampia gamma di citochine)<sup>5</sup> nel processo di mantenimento della risposta infiammatoria è considerato sempre più importante<sup>13</sup>. Sebbene alcune tecniche quali l'analisi delle cellule infiammatorie nell'espettorato ed il dosaggio dei mediatori infiammatori nei fluidi biologici siano usate per stimare il grado di infiammazione nelle vie aeree, non è attualmente disponibile alcun metodo diretto proponibile per il monitoraggio clinico<sup>14</sup>.

Oltre al rilascio di potenti mediatori infiammatori che inducono contrazione del muscolo liscio delle vie aeree, aumentano la permeabilità del microcircolo bronchiale, attivano alcuni tipi di neuroni sensitivi e stimolano le cellule mucosecernenti, vengono secrete anche diverse citochine in grado sia di indurre alterazioni strutturali che di attrarre cellule infiammatorie, che possono a loro volta danneggiare le vie aeree. In particolare, l'epitelio viene specificamente danneggiato, desquamato, e trasformato da ciliato pseudostratificato a monostrato di cellule basali<sup>15</sup>. Nel tentativo di riparare il danno subito, le cellule epiteliali basali ed i miofibroblasti direttamente sottostanti l'epitelio possono proliferare e deporre collagene interstiziali a livello della *lamina reticularis* della membrana basale. La lesione ed il successivo processo di riparazione, con un'abnorme risposta delle cellule strutturali, forniscono un meccanismo plausibile per l'ispessimento della membrana basale subepiteliale che si osserva nell'asma<sup>16</sup>.

Altre alterazioni strutturali dell'asma bronchiale sono l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule muscolari lisce delle vie aeree, l'aumento delle cellule calciformi mucosecernenti, l'aumento di volume delle ghiandole della sottomucosa bronchiale e il rimodellamento del tessuto connettivo nella parete bronchiale. Sebbene i mediatori coinvolti in questi processi di rimodellamento strutturale a carico della parete bronchiale non siano ancora noti, le citochine, le chemochine e i fattori di crescita sembrano giocare un ruolo importante. Queste proteine possono essere prodotte nelle vie aeree da un'ampia gamma di cellule, sia infiammatorie che residenti, quali mastociti, linfociti, eosinofili, basofili, cellule epiteliali, cellule dendritiche e cellule muscolari lisce.

Le chemochine sono citochine che svolgono un ruolo importante nel reclutamento delle cellule infiammatorie nella parete delle vie aeree. I linfociti T, soprattutto di tipo Th2 (cioè linfociti che producono citochine appartenenti al raggruppamento genico di IL-4 sul cromosoma 5q), svolgono funzioni fondamentali nell'organizzare e mantenere la risposta infiammatoria nelle vie aeree. Il rilascio di mediatori e la regolazione del processo infiammatorio avvengono attraverso meccanismi estremamente complessi, ridondanti e che, una volta instaurati, sono in grado di auto-mantenersi. In **Figura 1.2**

Figura 1-2. Meccanismi della risposta infiammatoria cronica ed acuta e del rimodellamento<sup>9</sup>.



sono illustrati alcuni dei meccanismi alla base della risposta infiammatoria e delle alterazioni strutturali presenti nell'asma. Non è ancora stato determinato con precisione come avvenga la transizione da una risposta infiammatoria acuta ad una persistente cronica, fino alla comparsa delle alterazioni strutturali. Chiarire quest'aspetto sarà fondamentale per sviluppare cure più mirate e più efficaci<sup>9</sup>.

L'asma sia nei bambini che negli adulti è spesso associato ad atopia, definita come la predisposizione a produrre una quantità eccessiva di immunoglobuline E (IgE) dirette contro epitopi espressi sui comuni allergeni ambientali, come acari della polvere, proteine animali, pollini e funghi<sup>17</sup>. Le IgE possono poi legarsi a recettori specifici presenti sulla superficie cellulare dei mastociti, che vengono sensibilizzati per cui, stimolati dall'esposizione all'allergene, possono dare inizio alla risposta infiammatoria. Nella popolazione generale dei paesi industrializzati circa il 30-50% delle persone sono atopiche<sup>18</sup>, ed in molti casi lo stato atopico è presente senza alcuna patologia concomitante. La presenza di atopia è comunque il maggior fattore di rischio noto per lo sviluppo di asma bronchiale o di altre patologie allergiche che non interessano il tessuto polmonare, come riniti, congiuntiviti, eczema (dermatite atopica) ed allergie alimentari.

Nella maggior parte dei pazienti con asma la malattia si manifesta prima dei 6 anni di età, ma vi sono osservazioni sperimentali che sembrano suggerire che i meccanismi coinvolti nella sensibilizzazione possono cominciare molto prima, nel periodo prenatale. La sensibilizzazione agli allergeni e la sua eventuale trasformazione in processo infiammatorio accompagnato a respiro sibilante sembra essere influenzata da molti fattori nei primi anni di vita, per esempio dall'esposizione al fumo di sigaretta, dalle infezioni respiratorie virali (in particolari infezioni da virus respiratorio sinciziale), dalle abitudini alimentari, dall'assunzione di antibiotici e dalla sensibilizzazione agli acari della polvere tra il primo e il secondo anno di vita. La fine regolazione di questi processi, ed il risultante "equilibrio", o, in caso di patologia, "squilibrio" delle

citochine prodotte non sono ancora completamente chiariti; la loro comprensione è fondamentale per capire i meccanismi che portano all'infiammazione ed agli eventi di danno/riparazione che producono le alterazioni strutturali tipiche dell'asma bronchiale<sup>19,20</sup>.

## RAPPORTO TRA RISPOSTA INFIAMMATORIA NELLE VIE AEREE E ALTERAZIONI FUNZIONALI

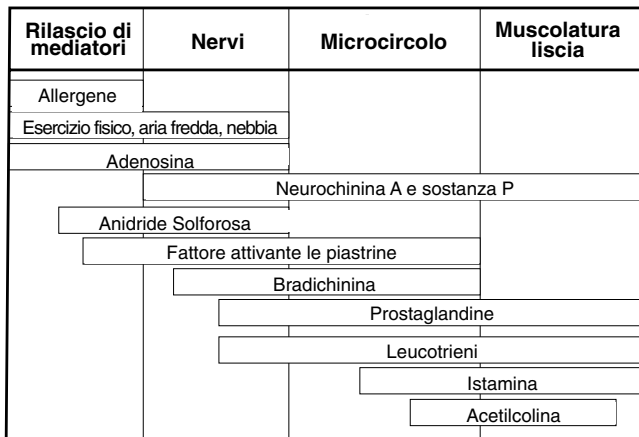
L'iperresponsività bronchiale e la broncostruzione acuta (reversibile) sono le principali alterazioni fisiopatologiche dell'asma.

### Iperresponsività bronchiale

Una componente fisiopatologica importante dell'asma è rappresentata dall'aumento della responsività del muscolo liscio per cui, in risposta a numerosi stimoli endogeni ed esogeni, esso si contrae troppo facilmente ed in maniera eccessiva. Tra i vari meccanismi proposti per spiegare questa iperresponsività bronchiale, il più importante è l'infiammazione delle vie aeree. Anche se l'iperresponsività bronchiale viene talvolta definita aspecifica, spesso gli stimoli usati per dimostrarne la presenza agiscono con meccanismi altamente specifici. Infatti, mentre alcuni stimoli agiscono sul muscolo liscio in modo diretto (metacolina e istamina), altri esercitano il loro effetto in modo indiretto inducendo il rilascio di sostanze attive dai mastociti (esercizio fisico, soluzioni ipertoniche o ipotoniche) o dalle fibre nervose sensitive non mieliniche (anidride solforosa, bradichinina) (Figure 1-3 e 1-4)<sup>21</sup>.

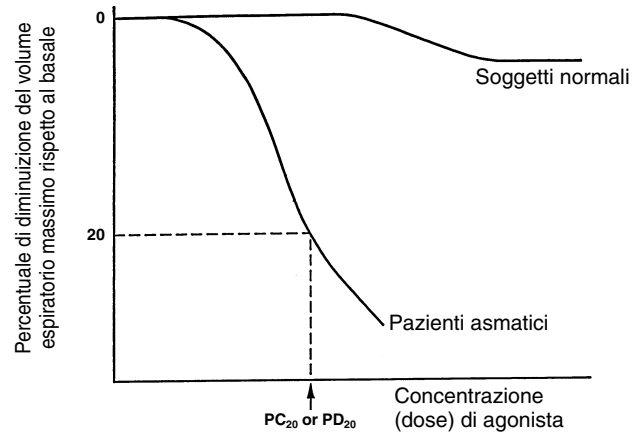
In laboratorio, l'iperresponsività bronchiale viene definita usando curve di risposta a stimoli di varia natura (prova di stimolazione bronchiale) nelle quali viene esaminata la concentrazione o la dose dello stimolo che provoca una determinata riduzione della funzionalità respiratoria (di solito del volume espiratorio massimo in un secondo o VEMS) o un

**Figura 1-3. Eterogeneità dell'iperresponsività bronchiale nei pazienti asmatici.**



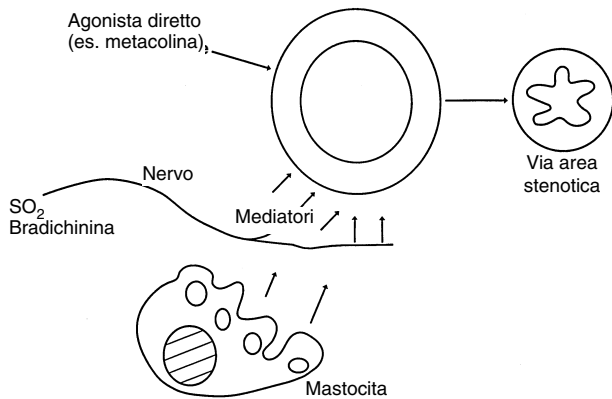
Riprodotta per gentile concessione del Dott. Stephen T. Holgate.

**Figura 1-5. Curva dose-risposta tra concentrazione dello stimolo broncoconstrictore e diminuzione del calibro delle vie aeree, in soggetti normali e in pazienti asmatici.**



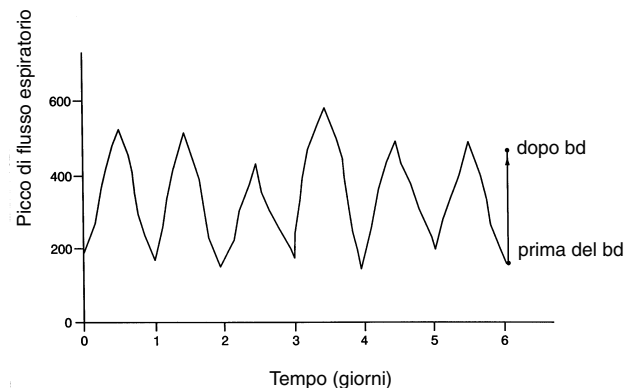
La forma della curva riproduce il livello di responsività bronchiale (PEF o VEMS).<sup>1)</sup>  
 La responsività bronchiale è in genere definita come la concentrazione (o la dose) che riduce l'indice del calibro delle vie aeree del 20% rispetto al valore di base.  
 Riprodotta per gentile concessione del Dott. Stephen T. Holgate.

**Figura 1-4. Concetto di iperresponsività bronchiale diretta ed indiretta.**



Riprodotta per gentile concessione del Dott. Stephen T. Holgate.

**Figura 1-6. Grafico del picco di flusso espiratorio caratteristico di un paziente con asma non controllato che mostra la variabilità giornaliera e intergiornaliera del PEF e la risposta di un ridotto PEF al risveglio ad un farmaco broncodilatatore (bd).**



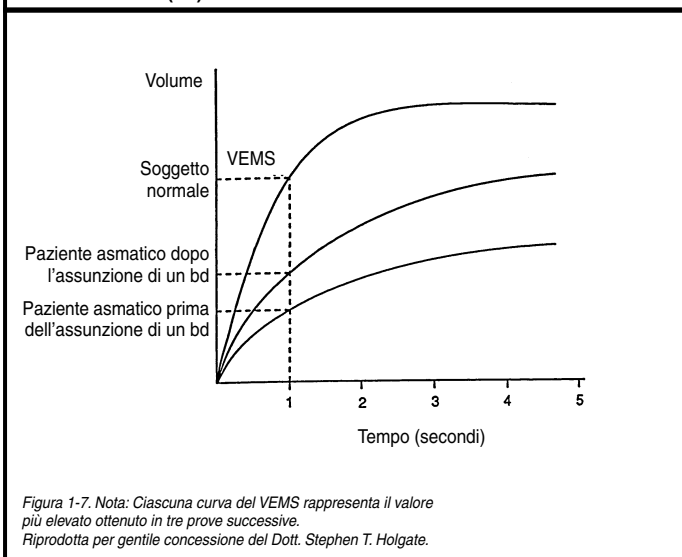
Riprodotta per gentile concessione del Dott. Stephen T. Holgate.

plateau nella funzionalità respiratoria. La concentrazione o la dose dello stimolo che provoca una riduzione del VEMS del 20% rispetto al valore di base ( $PC_{20}$  o  $PD_{20}$ )<sup>22</sup> (Figura 1-5) viene utilizzata come un indice di iperresponsività, che permette quindi di distinguere i soggetti con aumentata responsività bronchiale da quelli normali. Nell'interpretazione dei risultati delle prove di stimolazione bronchiale va tuttavia considerato che i valori di  $PC_{20}$  o  $PD_{20}$  variano a seconda del metodo usato e della popolazione studiata. Le prove di stimolazione bronchiale basate sull'inhalazione di istamina o di metacolina con un aerosol<sup>23</sup> o con un dosimetro contenente

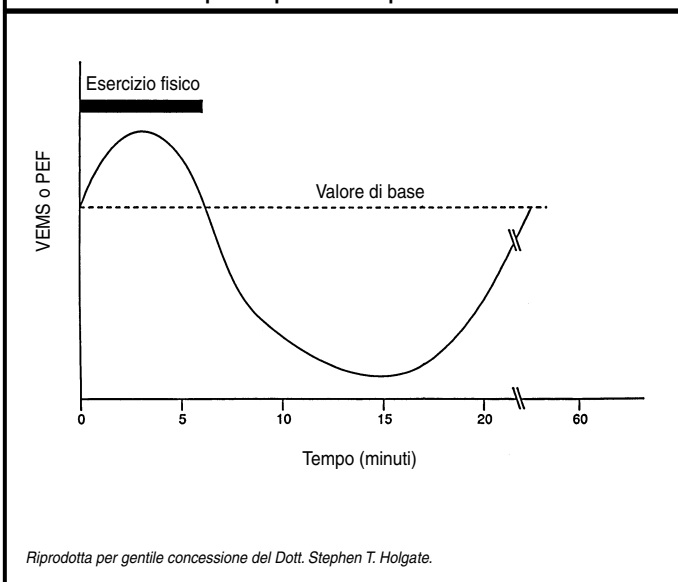
concentrazioni predeterminate<sup>24</sup> sono ben standardizzate. Anche se sono state usate numerose prove funzionali per valutare la riduzione della funzionalità respiratoria dopo provocazione bronchiale, la misura del VEMS rappresenta il metodo più diffuso<sup>25</sup>.

L'iperresponsività bronchiale si riflette in un aumento della variabilità intragiornaliera e intergiornaliera della funzionalità respiratoria, variabilità che può essere adeguatamente valutata con il monitoraggio del picco di flusso espiratorio<sup>26</sup> (Figura 1-6). Infatti, una variazione giornaliera del picco di flusso espiratorio (PEF) (che correla bene con il VEMS) pari o superiore al 20%,

**Figura 1-7. Traccati spirometrici tipici di un soggetto normale, di un paziente asmatico e di un paziente asmatico dopo l'uso di un farmaco broncodilatatore (bd).**



**Figura 1-8. Effetti di una prova da sforzo sul calibro delle vie aeree: l'asma da sforzo compare dopo un breve periodo di broncodilatazione.**



accompagnata dalla presenza di sintomi notturni e/o al mattino presto, è caratteristica dell'asma.

Un'altra caratteristica associata all'iperresponsività bronchiale è l'aumento del tono muscolare delle vie aeree. Questa alterazione fisiologica rappresenta la base della prova di broncodilatazione che viene usata per valutare la reversibilità della broncoostruzione e quindi per porre la diagnosi di asma: un aumento del 15% o più del VEMS o del PEF, 10-20 minuti dopo inalazione di un  $\beta_2$ -agonista a breve durata di azione, consente di fare diagnosi di asma<sup>27</sup> (**Figura 1-7**). Va sottolineato che, per valutare la reversibilità della broncoostruzione in soggetti con funzionalità respiratoria molto ridotta, è importante considerare non solo l'aumento percentuale del valore di VEMS, ma anche quello assoluto<sup>28</sup>.

La prova di broncodilatazione può essere usata per la diagnosi di asma solo quando la funzionalità respiratoria di base è ridotta (VEMS < 80% del teorico o del miglior valore personale). Quando la funzionalità respiratoria di base è normale (VEMS > 80% del teorico) l'esecuzione di una prova di stimolazione bronchiale può essere di aiuto, sebbene la presenza di iperresponsività bronchiale (che è caratteristica della malattia) non sia di per sé diagnostica di asma<sup>21</sup>. Ad esempio, l'utilizzo di prove da sforzo (con un protocollo standardizzato della durata di 6 minuti) può essere utile per confermare la diagnosi di asma, soprattutto nei bambini, quando si osserva, 5-15 minuti dopo lo sforzo, una riduzione di almeno il 15% del VEMS o di almeno il 20% del PEF rispetto ai valori misurati prima dello sforzo<sup>29,30</sup> (**Figura 1-8**). Nei bambini, la prova di stimolazione bronchiale con inalazione di mannitolo o di adenosina-5' monofosfato (AMP) ha un valore diagnostico superiore rispetto a quello con inalazione di istamina o metacolina<sup>31,32</sup>.

La relazione tra iperresponsività bronchiale e altre caratteristiche dell'asma (come gravità della malattia e infiammazione delle vie aeree) rimane complessa. La terapia con glucocorticoidi, che è in grado di migliorare la sintomatologia e di ridurre l'infiammazione, non sempre ha effetto sull'iperresponsività bronchiale. La persistenza dell'iperresponsività bronchiale dopo terapia potrebbe essere dovuta allo sviluppo di alterazioni strutturali (rimodellamento) delle vie aeree, anche se questa ipotesi non è ancora stata ancora confermata. È interessante notare che spesso nei bambini l'iperresponsività bronchiale scompare quando diventano adulti<sup>33</sup>.

### Broncoostruzione

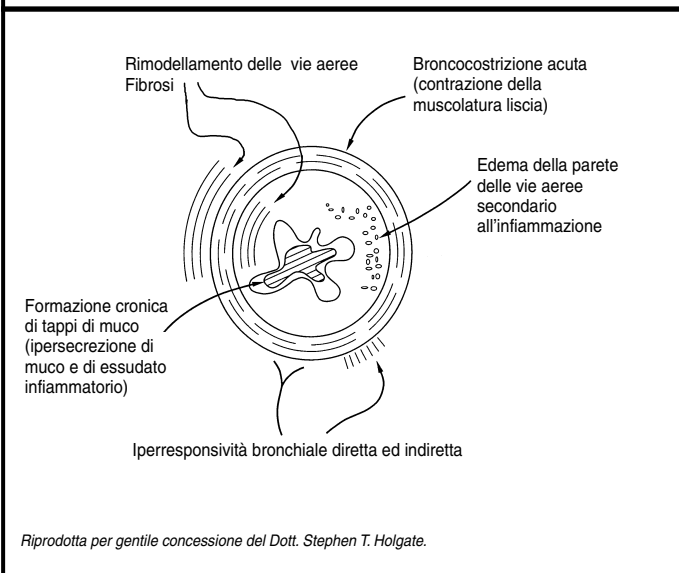
Gli episodi ricorrenti di broncoostruzione nell'asma sono dovuti al contributo di 4 diversi meccanismi, tutti associati all'infiammazione delle vie aeree (**Figura 1-9**): contrazione del muscolo liscio delle vie aeree, edema della parete bronchiale, formazione di tappi di muco che occludono il lume ed alterazioni strutturali della parete delle vie aeree

#### Contrazione del muscolo liscio.

I meccanismi responsabili della broncoostruzione acuta dipendono dal tipo di stimolo che la causa. La broncoostruzione acuta indotta da aero-allergeni, che talvolta viene indicata con il termine di reazione immediata, è causata dal rilascio (IgE dipendente) da parte dei mastociti di mediatori quali istamina, prostaglandine e leucotrieni, che sono tutti in grado di stimolare la contrazione della muscolatura liscia<sup>34</sup>. Meccanismi non ancora identificati, ma comunque legati al rilascio di mediatori e in particolare di leucotrieni, sono coinvolti nell'asma indotto da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)<sup>35-37</sup>.

Una broncoostruzione acuta si può verificare anche perché, nei

**Figura 1-9. Fattori che contribuiscono alla ostruzione del flusso aereo nell'asma.**



Riprodotta per gentile concessione del Dott. Stephen T. Holgate.

pazienti asmatici, le vie aeree sono iperresponsive ad una molteplicità di stimoli come inalazione di allergeni, esercizio fisico, aria fredda, fumi, sostanze chimiche, forti emozioni. In questi casi la broncocostrizione è dovuta alla combinazione di meccanismi diversi che agiscono direttamente causando la contrazione delle cellule muscolari lisce tracheobronchiali, o indirettamente attraverso il rilascio di mediatori dalle cellule infiammatorie o la stimolazione, a livello centrale o locale, di riflessi neurali.

Anche la somministrazione di farmaci  $\beta$ -bloccanti può scatenare una broncocostrizione acuta, a volte anche grave, causata dal fatto che, se si blocca dell'effetto rilasciante  $\beta$ -adrenergico (con i farmaci  $\beta$ -bloccanti), il sistema non è più in grado di contrastare l'azione dei mediatori broncocostrittori (in particolare l'acetilcolina)<sup>38</sup>.

La broncocostrizione causata dalla contrazione del muscolo liscio migliora rapidamente con l'inalazione di un farmaco broncodilatatore, ad esempio un  $\beta_2$ -agonista a breve durata di azione<sup>27</sup>.

### Edema della parete delle vie aeree

La broncocostrizione, può essere provocata anche da un rigonfiamento della parete delle vie aeree dovuto ad edema, indipendentemente dalla contrazione della muscolatura liscia. La somministrazione di farmaci broncodilatatori ha un effetto limitato su questo tipo di broncocostrizione, che può invece essere efficacemente combattuta da farmaci antinfiammatori ed in particolare dai glucocorticoidi. L'edema ha un ruolo importante nella broncocostrizione che si manifesta 6-24 ore dopo stimolazione allergenica delle vie aeree e che comunemente viene definita risposta ritardata<sup>34</sup>. L'edema delle vie aeree è una conseguenza dell'aumento della permeabilità del microcircolo bronchiale che produce un rigonfiamento della parete delle vie aeree, soprattutto nella zona che si trova

all'esterno del muscolo liscio, con conseguente perdita della forza di retrazione elastica. Sia il rigonfiamento delle vie aeree sia la perdita di forza di retrazione elastica possono contribuire all'iperresponsività bronchiale caratteristica dell'asma<sup>39,40</sup>.

### Formazione di tappi di muco

Questa componente della broncocostrizione è la più difficile da trattare, infatti, per risolversi, può richiedere una terapia prolungata con farmaci antinfiammatori. È causata da un'aumentata secrezione di muco che, assieme alle proteine sieriche essudate ed ai detriti cellulari, forma gli spessi tappi di muco che nell'asma grave tipicamente occludono le vie aeree periferiche e sono difficili da rimuovere.

### Alterazioni strutturali (rimodellamento) della parete delle vie aeree

La broncocostrizione a volte non è reversibile nemmeno dopo un lungo ciclo di terapia con glucocorticoidi somministrati ad alte dosi per via orale. Questa componente non reversibile della broncocostrizione potrebbe essere dovuta allo sviluppo di alterazioni strutturali associate all'infiammazione cronica delle vie aeree o a meccanismi meno conosciuti che comportano un difetto nella risposta ai glucocorticoidi.

Dal punto di vista clinico, l'infiammazione delle vie aeree ha un ruolo fondamentale nel determinare la gravità dell'asma ed è il fattore che risponde meglio alla terapia di fondo, in particolare a quella con glucocorticoidi per via inalatoria. Nei pazienti con asma lieve, anche in assenza di sintomi e di una chiara broncocostrizione, ci può essere un'iperresponsività bronchiale associata ad una lieve infiammazione delle vie aeree<sup>10</sup>. D'altra parte, nei pazienti deceduti durante un attacco d'asma si riscontra una più intensa infiltrazione di eosinofili, mastociti e cellule mononucleate, che coinvolge sia le vie aeree centrali che quelle periferiche<sup>4</sup>. Tra questi due estremi possiamo trovare le riacutizzazioni dell'asma, nelle quali la risposta infiammatoria è caratterizzata da rigonfiamento della mucosa, eccessiva secrezione di muco ed iperresponsività bronchiale.

### BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762.
2. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, *National Institutes of Health*; 1997. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov>.
3. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
4. Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960;13:27-33.

5. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1505-10.
6. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:737-43.
7. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE, et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:713-9.
8. Reed CE. Eosinophils in asthma: part 1, history and histogenesis. In: Makino S, Gukuda T, eds. *Eosinophils, biological and clinical aspects*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1993. p. 325-8.
9. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:806-17.
10. Jacoby DB, Costello RM, Fryer AD. Eosinophil recruitment to the airway nerves. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:211-8.
11. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
12. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferrarresso A, Drigo R, Potena A, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:301-6.
13. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:193-204.
14. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992;47:25-9.
15. Montefort S, Roberts JA, Beasley R, Holgate ST, Roche WR. The site of disruption of the bronchial epithelium in asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 1992;47:499-503.
16. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:507-11.
17. Cookson WO. Genetic aspects of atopy. In: Burr ML, ed. *Epidemiology of clinical allergy*. Monographs in allergy, Vol. 31. Basel: Karger; 1977. p. 171-89.
18. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
19. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
20. Gern JE, Lemanske RF Jr, Busse WW. Early life origins of asthma. *J Clin Invest* 1999;104:837-43.
21. Pauwels R, Joos G, Van der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. *Clin Allergy* 1988;18:317-21.
22. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:71-5.
23. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7:235-43.
24. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
25. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;16 Suppl:53-83.
26. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982;37:423-9.
27. Tashkin DP. Measurement and significance of the bronchodilator response. In: Jenne JW, Murphy S, eds. *Drug therapy for asthma. Lung Biology in Health and Disease Series*, Vol. 31. New York: Marcel Dekker; 1987. p. 535-613.

28. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992;47:162-6.
29. Eggleston PA. Exercise-induced asthma. In: Tinkleman DG, Naspitz CK, eds. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 429-46.
30. Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000;94:750-5.
31. Subbarao P, Brannan JD, Ho B, Anderson SD, Chan HK, Coates AL. Inhaled mannitol identifies methacholine-responsive children with active asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:291-8.
32. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:511-6.
33. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WM, Schouten JP, Veltman JC, Weiss ST, et al. Follow-up of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:575-84.
34. Holgate S. Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993;48:103-9.
35. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1447-51.
36. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-93.
37. Szczeklik A, Nizankowska E, Sanak M, Swierczynska M. Aspirin-induced rhinitis and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:27-33.
38. Barnes PJ. Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol Rev* 1992;72:699-729.
39. James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:242-6.
40. Hogg JC. The pathology of asthma. In: Holgate ST, ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Press; 1993. p. 17-25.

