

Le Bronchioliti: una patologia ignorata

G. Munafò

Le bronchioliti, sono una patologia molto diffusa in ambito Pneumologico e, si ritiene, pesantemente sottodiagnosticata.

Si tratta di un gruppo di patologie alquanto eterogeneo. Esse interessano i bronchioli.

Nella tabella 1, vengono descritte secondo un criterio istologico-clinico, che può dimostrarsi utile nella diagnosi differenziale.

Possono presentarsi con *flogosi acuta*, quindi con infiltrato di polimorfonucleati e con essudato e a volte necrosi, oppure con *flogosi cronica* con infiltrato di cellule mononucleate, ma il quadro istologico è molto variabile.

Secondo alcuni Autori, le Bronchioliti andrebbero piuttosto classificate su base eziologica. In quest'ultimo caso, si possono distinguere:

Bronchioliti del fumatore, da polveri minerali, da fumi e gas tossici, postinfettive, in corso di malattie del collagene o di altra patologia sistemica, panbronchiolite della popolazione giapponese e forme idiopatiche.

Sono solo sospettabili, ma difficilmente diagnosticabili, con la Radiografia standard del Torace e sono invece spesso evidenti alla HRCT, nella quale si manifestano con un quadro polimorfo. I quadri TAC possibili sono:

- Aree a vetro smerigliato.
- Aree di consolidamento.
- Noduli centrolobulari.
- Ma soprattutto un aspetto tipico definito "a mosaico". L'aspetto "a mosaico" è dovuto all'intrappolamento d'aria a monte dei bronchioli ostruiti, ed anche alla vasocostrizione conseguente all'ipossia locale negli stessi territori: da questo deriva una minore attenuazione (cioè una "ipertrasparenza") delle zone iperinsufflate, che contrasta con i territori contigui normali, che presentano inoltre iperemia da redistribuzione di flusso.
- Può essere presente l'aspetto detto ad "albero in fiore", dovuto a noduli centrolobulari con ramificazioni. Caratteristiche simili allo "albero in fiore" presentano alcune forme tubercolari e aspergillari.

Tab. 1. Nosografia clinica delle bronchioliti e delle BOOP (*)

PATOLOGIA	NOTE
<i>BOOP idiopatica (COP vedi testo)</i>	
<i>BOOP secondaria</i>	Collagenopatie e altri disordini immunitari, Farmaci Irradiazione, Trapianto
<i>Bronchioliti infettive acute</i>	Virus (spt VRS nei bambini), Mycoplasma, Chlamydia Incidenza fino al 10% dei bambini nel 1° anno di vita
<i>Bronchioliti da tossici inalati</i>	Fumo d'incendio (CO, formaldeide, ammoniaca etc.) Associata alla HP (**), Fumi dei processi di fusione Minerali (Asbesto, Silice), Fumo di sigaretta Endotossine batteriche degli allevatori di suini Cocaina
<i>Bronchioliti da farmaci e da tossici</i>	L-Triptofano, Antiblastici (Bleomicina e altri), Penicillamina, Sali d'oro, Sulfasalazina, Amiodarone, Anfotericina B, FANS
<i>Bronchioliti associate a collagenopatie(***)</i>	RA, LES, SSP, Polimialgia reumatica ed altre
<i>Bronchioliti obliteranti associate a trapianto</i>	Midollo osseo, Polmone, Cuore-polmone
<i>Bronchioliti associate a enfisema distrettuale</i>	Sindrome di Swyer-James o sindrome di Macleod (Enfisema distrettuale da bronchioliti dell'infanzia)
<i>Bronchioliti respiratorie (RB)</i>	Associata al fumo di sigaretta (a volte con interstiziopatia: RBILD, vedi IIP)
<i>Bronchioliti follicolari (infiltrato linfocitario nei bronchioli)</i>	Quadro aspecifico (associate a infezioni, collagenopatie, primitive, familiari)
<i>Panbronchiolite diffusa (PBD)</i>	Eziologia ignota Presente in Giappone e in Asia

NOTE:

(*) La classificazione delle bronchioliti, per chiarezza clinica e di diagnostica differenziale, comprende sia le patologie idiopatiche, sia le forme certamente o presumibilmente secondarie.

(**) HP -Hypersensitivity Pneumonia, già definita AAE -Alveolite Allergica Estrinseca, primitivamente individuata come Farmer's lung.

(***) Istologicamente variabili (Br. Obliterante, Follicolare, BOOP)

Come suddetto esistono numerose forme Cliniche e Istologiche di Bronchiolite.

Ci soffermeremo in particolare su due forme di comune rilievo, la BOOP (Bronchiolite Obliterante con Polmonite Produttiva o Organizing Pneumonia) e la DIP/RIBILD (Desquamative Interstitial Pneumonia/Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease).

La BOOP (Bronchiolite Obliterante con Polmonite Produttiva o Organizing Pneumonia) Idiopatica viene oggi più propriamente definita COP (Polmonite Produttiva Criptogenetica o Cryptogenetic Organizing Pneumonia).

La BOOP idiopatica o COP, viene attualmente distinta dalla BOOP secondaria ad altra patologia, quale la BOOP in corso di infezioni, da inalazione di tossici, da farmaci come la bleomicina e l'amiodarone, da radiazioni, in associazione con collagenopatie, la BOOP dopo trapianto di midollo osseo.

Le modificazioni citoarchitetturali osservate nel pattern tipo Organizing Pneumonia (OP), non sono specifiche e sono di comune riscontro in un'ampia varietà di danni subiti dal tessuto polmonare. Il pattern morfologico OP, spesso a localizzazione bronchiolocentrica, è caratterizzato da una distribuzione disomogenea con sostanziale mantenimento dell'architettura polmonare nelle aree circostanti il processo di rimodellamento tissutale. Il pattern OP consiste principalmente in proliferazioni di tessuto connettivo giovane (*corpi di Masson*) all'interno delle piccole vie aeree e dei dotti alveolari, con occlusione dei bronchioli (Bronchiolite obliterante) e degli alveoli circostanti (Polmonite Organizzata o Produttiva).

La BOOP è una patologia piuttosto frequente, anche se, come la gran parte delleILD, è certamente oggi sottodiagnosticata nella pratica clinica, nella quale le patologie interstiziali che emergono con chiarezza sono spesso solo quelle più gravi, che rappresentano la punta di un grande iceberg.

La BOOP *idiopatica*, come suddetto, va distinta dalla BOOP *secondaria* ad altra patologia. La BOOP idiopatica è inserita tra le IIP (Polmoniti Idiopatiche Interstiziali), nel documento ATS (Update 2013, aggiornamento del Documento del 2002, Documento ATS ERS sulla Classificazione delle IIP -Polmoniti Idiopatiche Interstiziali).

La BOOP secondaria è frequente come patologia respiratoria associata a numerose patologie sia specificamente riguardanti l'apparato respiratorio, sia sistemiche. Essa rappresenta in definitiva la risposta del polmone ad una serie di noxae patogene, sfociando in un meccanismo di automantenimento che è spesso causa del danno polmonare più della malattia preesistente e può infine evolvere fino alla fibrosi polmonare interstiziale conclamata.

Un esempio di questo è l'epidemia legata al coronavirus della SARS (Sindrome Acuta Respiratoria Severa), nella quale i fenomeni "tipo BOOP" sono stati la causa del

danno polmonare tardivo che ha condotto i pazienti all' exitus. Da questo peraltro è derivato il razionale dell' utilizzo degli steroidi nella SARS.

La BOOP secondaria si verifica in corso di infezioni polmonari sia batteriche che virali, può essere un quadro acuto secondario all' inalazione di tossici. Rappresenta, insieme alle forme IgE-mediate e da immunocomplessi, una delle reazioni patologiche più frequenti del polmone ai farmaci (bleomicina, amiodarone, altri farmaci). Può essere legata ad un danno da radiazioni. Rappresenta uno dei quadri polmonari che sono presenti in associazione con le collagenopatie. È frequente la BOOP dopo trapianto di midollo osseo.

Non essendo la BOOP idiopatica correlata al fumo, contrariamente alla DIP/RBILD, questo dato anamnestico può essere utile in diagnosi differenziale. E' una patologia che si presenta in pazienti con un'età media di 50 anni. Il rapporto tra maschi e femmine è di 1:1. Il tessuto di granulazione che prolifera all'interno dei bronchioli respiratori e dei dotti alveolari, provoca ostruzione delle piccole vie aeree. A questo si associa l'infiammazione degli alveoli, col quadro quindi della bronchiolite obliterante e della polmonite produttiva.

Il quadro clinico è piuttosto caratteristico e permette di indirizzare la diagnosi. La sintomatologia quando il paziente si presenta all'osservazione dello specialista, dura in genere da un paio di mesi, con tosse persistente. L'inizio della sintomatologia è tipicamente preceduto da manifestazioni similinfluenzali, con febbre, artromialgie aspecifiche, astenia. All'esame obiettivo si ascoltano i fini rantoli teleinspiratori (rumore di velcro). Alla rx torace, o meglio alla HRCT, si evidenziano opacità tipiche, sfumate, a vetro smerigliato, migranti, a localizzazione periferica con base pleurica (simile alla localizzazione tipica della polmonite eosinofila cronica), con la caratteristica di essere *migranti e recidivanti*. A volte sono presenti noduli, di varie dimensioni.

Gli esami di laboratorio sono aspecifici: a volte c'è una certa leucocitosi, la sedimentria è elevata nelle fasi iniziali della malattia.

La terapia con corticosteroidi è efficace e porta ad una regressione della patologia e alla guarigione nei 2/3 dei casi. I casi che non rispondono alla terapia, o che recidivano alla sospensione, possono andare incontro alla fibrosi polmonare interstiziale conclamata, fino all'end stage lung e all'exitus per insufficienza respiratoria.

Frequente è in clinica anche, il quadro denominato RB-ILD Respiratory Bronchiolitis-interstitial Lung Disease. I caratteri morfologici del pattern tipo (RB-ILD) sono rappresentati dall'accumulo di numerosi macrofagi con citoplasma pigmentato nel lume dei bronchioli respiratori e nei circostanti spazi alveolari.

Nella parete bronchiolare si osserva un modesto infiltrato infiammatorio cronico e lieve fibrosi, che talora si estendono anche alle pareti alveolari vicine. Il citoplasma dei macrofagi endoalveolari risulta tipicamente pigmentato, di colorito bruno-nerastro, dovuto prevalentemente all'accumulo di inclusioni da fumo di sigaretta.

La RBILD colpisce prevalentemente i fumatori e si presenta a volte con caratteristiche simili a quelle della DIP (Desquamative Interstitial Pneumonia), tanto che si è ipotizzato trattarsi di due fasi o di due aspetti di una stessa malattia e spesso per descrivere le due patologie, si utilizza il termine DIP/RBILD. Tuttavia il coinvolgimento dei bronchioli respiratori nella RBILD, permette alcune distinzioni, anche funzionali (il quadro delle PFR, può avere una componente ostruttiva).

Anche radiograficamente il quadro è quello delle opacità sfumate.

Si ritiene, anche se le certezze epidemiologiche in questo campo sono carenti, che la malattia possa avere prognosi favorevole se trattata con steroidi e con la cessazione del fumo di sigaretta.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1820-8.

Fiorani CM, Fiorucci F, Munafò G, Pasqua F, Puglisi G. Trattato di Pneumologia. Roma: Verduci Editore, 2006.

Kastelijjn EA, van Moorsel CH, Rijkers GT, et al. Polymorphisms in innate immunity genes associated with development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 665-71.

Kelly FL, Kennedy VE, Jain R, et al. Epithelial Clara cell injury occurs in bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 3076-84.

King MS, Eisenberg R, Newman JH, et al. Constrictive bronchiolitis in soldiers returning from Iraq and Afghanistan. *N Engl J Med* 2011; 365: 222-30.

King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92.

King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-61.

Park IN, Jegal Y, Kim DS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 68-76.

Parment AJ, Von Essen S. Rapidly progressive, fixed airway obstructive disease in popcorn workers: a new occupational pulmonary illness? *J Occup Environ Med* 2002; 44: 216-8.

Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety on nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.

Shohrati M, Aslani J, Eshraghi M, Alaedini F, Ghanei M. Therapeutic effect of N-acetyl cysteine on mustard gas exposed patients: evaluating clinical aspect in patients with impaired pulmonary function test. *Respir Med* 2008; 102: 443-8.

Prof. Giuseppe Munafò, già Primario Pneumologo Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma.
Docente del Corso di Malattie Polmonari Interstiziali della II Scuola di Specializzazione in
Malattie dell'Apparato Respiratorio, "Sapienza" Università di Roma.

Per la corrispondenza: giuseppe.munafò@gmail.com