

Aggiornamenti 2018 in tema di Bronchioliti. Una patologia sottodiagnosticata

G. Munafò

Le Bronchioliti rimangono una patologia, a nostro avviso, in gran parte non diagnosticata e dall'inquadramento a tutt'oggi non rigorosamente definito. Le Bronchioliti sono una patologia polmonare molto più frequente di quanto non venga comunemente percepito.

Questo è anche in relazione ad una certa confusione che si è creata riguardo all'inquadramento nosografico di questa patologia.

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

Abbiamo pertanto proposto una classificazione pratica e semplificata, più precisamente una Classificazione Clinica, pur tenendo conto della Classificazione Istologica e della Classificazione Eziologica.

La nostra proposta, riprende, modificandola, quella che proponemmo, alcuni anni orsono nel testo Si rimanda ai Capitoli sulle IDL nel testo "Trattato di Pneumologia" Verduci Editore 2006, Autori Fiorani-Fiorucci-Munafò-Pasqua-Puglisi.

La Classificazione si propone di essere d'ausilio alla Diagnosi Clinica.

La Classificazione modificata che proponiamo è la seguente:

1. Bronchioliti Ostruttive (Bronchiolitis Obliterans o BOOP o COP- con Polipi Intrabronchiolari).
2. Bronchioliti Costrittive (o Obliterative- Con Restringimento Infiammatorio e Fibrosante - Occupazionale-Postinfettiva e "Bronchiolitis obliterans syndr." associata a Trapianto).
3. RBILD (DIP/RBILD).
4. Bronchioliti Follicolari Linfocitarie
5. (M. Autoimmuni- Idiopatiche- Infettive).
6. Altre Bronchioliti Infettive (VRS- Batteri- TB...).
7. Bronchioliti Associate ad Asma Bronchiale e a Bronchite Cronica.
8. Polmonite da Ipersensibilità (Granulomi non definiti Subepiteliali ed Epiteliali).
9. Bronchioliti non Classificabili.

Sempre per quanto riguarda gli "ausili" alla diagnosi, riguardo alle Bronchioliti un recente articolo di Chest del Novembre 2016, riapre anche la vexata quaestio sulla possibilità del contributo della Fisiopatologia Respiratoria appunto alla diagnosi. Lo studio delle Piccole Vie Aeree ha un evidente riferimento in un parametro specifico, il rapporto fra FEV3 e FEV6, ovvero il rapporto tra il FEV al 3° secondo e il FEV al 6° secondo.

Anche la Semeiotica è indispensabile nella valutazione del Paziente con Bronchiolite.

Si può avere presenza di reperto di “Intrappolamento Aereo”: nella Fase Espiratoria, si ausculta un Evidente Prolungamento della Fase stessa, con una modulazione dell’Espirazione quasi in “2 tempi”. Possono Essere associati Rantoli a Piccole Bolle.

I Sibili e i Fischi veri e propri si auscultano nelle Forme che interessano anche i Bronchi di calibro medio, come nell’Asma propriamente detta.

In generale, dal punto di vista Istologico, esse 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.

L’Imaging è fondamentale per la diagnosi e l’inquadramento nosografico. Ne tratteremo brevemente e rimandiamo anche alla relazione, tenuta nell’ambito del Terzo Corso Cuore Polmone Anno 2018, dal Prof. Giovacchino Pedicelli. Sono solo sospettabili, ma il sospetto non sfugge a un occhio esperto, alla Radiografia standard del Torace. L’Esame principe è la 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.

Come suddetto esistono numerose forme cliniche e istologiche di Bronchiolite.

In particolare, la COP (Polmonite Produttiva Criptogenetica o Cryptogenetic Organizing Pneumonia), era in precedenza definita BOOP (Bronchiolite Obliterante con Polmonite Produttiva o Organizing Pneumonia) Idiopatica. La COP o BOOP idiopatica,

deve essere distinta dalla BOOP secondaria ad altra patologia. Esistono numerose forme di BOOP secondaria, un processo quindi che può essere considerato un processo reattivo, per quanto istologicamente definito a numerose patologie. 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.

La BOOP secondaria è presente:

1. In corso di infezioni.
2. Da inalazione di irritanti e tossici (anche occupazionale).
3. Molto frequente è la forma da farmaci (Bleomicina, Amiodarone..).
4. Da radiazioni.
5. In associazione a collagenopatie.

Le modificazioni citoarchitetture 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 COP, contrariamente alla 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 rappresenta, insieme alle forme IgE-mediate e da immunocomplessi, una delle reazioni patologiche più frequenti del polmone ai farmaci (Bleomicina, Amiodarone, altri farmaci).

È una patologia che si presenta in pazienti con un'età media di 50 anni. Il rapporto tra maschi e femmine è di 1:1.

L'Istologia della BOOP è caratteristica. Si ha formazione di polipi all'interno del lume bronchiolare (bronchioli respiratori, ma anche dotti alveolari) con 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). All'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). Non essendo la BOOP idiopatica correlata al fumo, contrariamente alla DIP/RBILD, questo dato anamnestico può essere utile in diagnosi differenziale.

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. Per la diagnosi di RB-ILD (Respiratory Bronchiolitis-interstitial Lung Disease).

Nella parete bronchiolare si osserva un modesto infiltrato infiammatorio cronico e lieve fibrosi, che talora si estendono anche alle pareti alveolari vicine. Secondo il documento ATS (Update 2013, aggiornamento del Documento del 2002, Documento ATS ERS sulla Classificazione delle IIP -Polmoniti Idiopatiche Interstiziali), la diagnosi di DIP/RBILD, non necessita di Biopsia Polmonare. È necessario il BAL (Lavaggio Broncoalveolare ottenuto per via Broncoscopica): 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, sulla base dell'opinione degli Autori, 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.

Dilektasli AG, Porszasz J, Casaburi R, et al. A Novel Spirometric Measure Identifies Mild COPD Unidentified by Standard Criteria. *CHEST* 2016; 150: 1080-90.

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

Kastelijin 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 Jr, 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 non specific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 68-76.

Parmet 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. for the INPULSIS Trial Investigators. 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.munaf0@gmail.com; <http://giuseppe-munaf0.docvadis.it/>