

# Metodologia per lo studio delle piccole vie aeree

## Methodology for studying small airways

Alfredo Chetta

Cattedra di Malattie Respiratorie, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

### Riassunto

Le piccole vie aeree (PVA), cioè i rami dell'albero tracheo-bronchiale con diametro inferiore ai 2 millimetri, non sono solo dei condotti aerei, ma rappresentano anche un importante determinante della meccanica polmonare. Il loro coinvolgimento in patologie bronco-ostruttive, come l'asma e la BPCO, va di pari passo con il peggiorare dell'affezione di base. Non esiste tuttavia ancora un canone aureo per definire funzionalmente la presenza di un'ostruzione delle PVA. I parametri più largamente utilizzati nella pratica clinica si basano sull'impiego della spirometria o del Sistema dell'Oscillometria ad Impulsi, che forniscono informazioni, non concordanti e complementari sulla funzione delle PVA. Studi ulteriori sono richiesti per definire il criterio, o i criteri, standard di ostruzione delle PVA.

**Parole chiave:** piccole vie aeree, spirometria, oscillometria, asma, BPCO

### Summary

The small airways (SA), i.e., branches of the tracheo-bronchial tree with a diameter of less than 2 millimetres, not only conduct airflow but also represent an important determinant of lung mechanics. Their involvement in broncho-obstructive diseases, such as asthma and COPD, correlates closely with worsening of the underlying disease. However, there is still no gold standard for functionally defining the presence of SA obstruction. The most widely used parameters in the clinical practice are based on the use of spirometry or the Impulse Oscillometry System, which provide non-concordant and complementary information on the function of SA. Further studies are required to define the standard criteria for SA obstruction.

**Key words:** small airways, spirometry, oscillometry, asthma COPD

## Come funziona?

I bronchi, come è noto, rappresentano solo una piccola parte del volume polmonare, circa l'1%, ed hanno all'interno della loro parete uno scheletro cartilagineo, mentre le vie aeree più distali, che occupano un volume polmonare di gran lunga maggiore, ne sono prive, avendo una parete più sottile ed in gran parte rappresentata da muscolatura liscia. Queste vie aeree, quando sono al di sotto del diametro di 2 mm, sono poi classicamente definite piccole vie aeree (PVA) e sono tappezzate come gli alveoli da surfactante. La complessità della rete bronchiale è data dal fatto che da ogni diramazione possono nascere vie aeree di diverso calibro e PVA possono nascere dalla quarta alla quattordicesima generazione bronchiale con una certa prevalenza dall'ottava<sup>1</sup>. Data la suddivisione progressivamente dicotomica delle vie aeree la superficie trasversa passa da 2,5 cm<sup>2</sup> della trachea a circa 180 cm<sup>2</sup> a livello dei bronchioli terminali, le più piccole vie aeree prive di alveoli<sup>1</sup>. L'ampia superficie trasversa delle PVA fa sì che a questo livello le resistenze rappresentino solo il 10% delle resistenze totali al flusso aereo, tanto da definire le PVA come la zona silente del polmone<sup>1</sup>. È stato calcolato che le resistenze delle PVA possono aumentare fino

Ricevuto/Received: 11/07/2023  
Accettato/Accepted: 25/07/2023

### Corrispondenza

Alfredo Chetta

Clinica Pneumologica, Padiglione Rasori, Azienda Ospedaliero-Universitaria, viale Rasori 10, 43125 Parma  
E-mail: alfredoantonio.chetta@unipr.it

### Conflitto di interessi

L'autore dichiara di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Chetta A, Metodologia per lo studio delle piccole vie aeree. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2023;38:255-258. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-730>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO-ITS/ETS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

a dieci volte prima che si abbia un significativo aumento delle resistenze totali <sup>2</sup>. Un'altra caratteristica fisiologica di questo distretto bronchiale, sempre legata all'ampia superficie trasversa, consiste nell'aver un flusso aereo laminare a differenza di quanto avviene nelle vie aeree prossimali, dove il flusso è turbolento, e nel fatto che il flusso si riduca progressivamente col progredire delle diramazioni fino ad essere pari a zero nella zona di transizione, dove il trasporto dei gas respiratori, ossigeno ed anidride carbonica, avviene per semplice diffusione passiva <sup>1</sup>. Il flusso laminare e la sua progressiva riduzione favoriscono il precipitare a questo livello di eventuali particelle inalate. Di conseguenza le PVA sono il sito iniziale di un danno polmonare da inalanti irritanti o flogogeni e al contempo questo danno deve essere particolarmente esteso perché si manifesti sia funzionalmente che clinicamente. A questo proposito è stato dimostrato come nell'enfisema polmonare la rottura degli alveoli, che ne è il tratto fisiopatologico peculiare, sia di fatto preceduto da un danno delle PVA <sup>3</sup>.

Le PVA non sono solo dei condotti aerei, ma rappresentano anche un importante determinante della meccanica polmonare <sup>4</sup>. Prive come sono di cartilagine, nel corso di un'espiazione massimale le PVA collassano, intrappolando dell'aria e determinando così la formazione del volume residuo (RV). Quest'intrappolamento fisiologico d'aria è di vitale importanza, in quanto il RV garantisce il mantenimento degli scambi gassosi anche in condizioni estreme. D'altra parte però una disfunzione delle PVA può causare una loro precoce chiusura con conseguente aumento del RV e sviluppo di iperinflazione polmonare, che è un tratto fisiopatologico limitante la capacità di esercizio e determinante la dispnea da sforzo nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) <sup>5</sup>. In questi pazienti è stato dimostrato come la disfunzione delle PVA aumenti progressivamente con l'aggravarsi della malattia e sia strettamente correlata alla compromissione della qualità della vita <sup>6</sup>. La disfunzione delle PVA condiziona negativamente anche l'iperpnea da esercizio nei pazienti con BPCO. È stato dimostrato come il tasso di disomogeneità ventilatoria a riposo, indice di disfunzione delle PVA,

sia strettamente correlato allo sviluppo di iperinflazione dinamica e di inefficienza ventilatoria durante l'esercizio in pazienti con BPCO <sup>7</sup>. Una disfunzione delle PVA può d'altra parte causare nel corso di una crisi d'asma un fenomeno, potenzialmente assai grave, noto come "eccessiva broncocostrizione" <sup>8</sup>. Questo fenomeno può essere osservato, ancorché di grado minore, nel corso di un test di provocazione bronchiale con metacolina in pazienti asmatici con disfunzione delle PVA, i quali sviluppano con l'inalazione del colinergico non solo una progressiva riduzione del volume massimo espirato al 1° secondo (FEV<sub>1</sub>), ma anche della capacità vitale forzata (FVC), proprio per aumento del RV <sup>8</sup>. I pazienti asmatici con disfunzione delle PVA manifestano un maggior grado di iperreattività bronchiale, un peggior controllo della malattia con sintomi da sforzo e notturni, oltre che con un aumentato tasso di riacutizzazioni <sup>9</sup> e sono presenti in tutte le classi di gravità della malattia, prevalendo nelle forme più gravi <sup>10</sup>.

## Qual è lo stato dell'arte?

Ci sono pertanto molte buone ragioni per esplorare funzionalmente le PVA nei pazienti con asma o BPCO e nei soggetti a rischio di malattie bronco-ostruttive. A questo proposito è interessante rilevare come l'ultimo documento ATS/ERS sull'interpretazione delle prove di funzionalità respiratoria faccia espresso riferimento alla necessità, nella valutazione dell'ostruzione bronchiale, di registrare accanto al rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC anche i flussi espiratori forzati a bassi volumi della curva flusso/volume (FEF<sub>25-75</sub>, FEF<sub>50</sub> e FEF<sub>75</sub>) e i volumi espiratori massimali a 3 e a 6 secondi (FEV<sub>3</sub> e FEV<sub>6</sub>) della curva volume tempo, come misure spirometriche di ostruzione delle piccole vie aeree <sup>11</sup>. Non esiste tuttavia ancora un canone aureo per definire funzionalmente la presenza di un'ostruzione delle PVA ed i parametri più largamente utilizzati si basano sull'impiego della spirometria o del Sistema dell'Oscillometria ad Impulsi (IOS) (Tab. I). Xiao D et al. <sup>12</sup> in uno studio condotto su un campione di più di 50.000 soggetti della popolazione generale hanno utilizzato come criterio di *deficit* ostruttivo delle PVA

**Tabella I.** Test non spirometrici per lo studio delle piccole vie aeree.

Test	Meccanismo	Misura
Tecniche Oscillometriche (FOT, IOS)	Variazioni di pressione sovrapposte a volume corrente	Resistenze totali, prossimali e distali delle vie aeree
Washout dell'azoto a respiro multiplo	Eliminazione dell'azoto residente nelle vie aeree inalando O <sub>2</sub> al 100%	Omogeneità della ventilazione e volumi statici polmonari
Pletismografia	Variazioni della pressione nella cabina in combinazione con variazioni della pressione alla bocca o con il flusso aereo	Volumi statici polmonari e resistenze totali delle vie aeree

il riscontro di almeno due dei tre flussi,  $FEF_{25-75}$ ,  $FEF_{50}$  e  $FEF_{75}$ , sotto il 65% del valore teorico. Utilizzando questo criterio, la presenza di *deficit* ostruttivo delle PVA risultava associato a vari fattori di rischio, quali l'esposizione al fumo passivo e attivo, alla combustione di biomasse, al particolato e ad una storia di tosse cronica nell'infanzia<sup>12</sup>. In un'ampia coorte di fumatori o ex-fumatori è stato utilizzato invece il rapporto  $FEV_3/FEV_6$  come misura di ostruzione delle PVA. Questo indice risultava sotto il limite inferiore della norma nel 15,4% dei 4.386 partecipanti allo studio con  $FEV_1/FVC$  nella norma e risultava in questa coorte significativamente associato a intrappolamento aereo alla TC del torace, ad un punteggio peggiore in scale di dispnea e qualità della vita e ad una ridotta distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti<sup>13</sup>. Sempre in soggetti fumatori o ex-fumatori un ridotto valore di  $FEV_3/FEV_6$  si associava inoltre ad un aumentato rischio di severa esacerbazione respiratoria nel primo anno di *follow-up* e di sviluppare successivamente una BPCO<sup>14</sup>. In soggetti sintomatici con spirometria normale che erano stati esposti alle polveri sviluppatesi dalla distruzione del *World Trade Center* di New York l'11 settembre del 2001, fu ipotizzato un danno delle PVA e utilizzati l'IOS e la differenza delle resistenze tra 5 e 20 Hz ( $R_5-R_{20}$ ) per misurare le resistenze delle PVA<sup>15</sup>. I partecipanti a questo studio risultarono avere un aumento delle resistenze delle PVA, considerando  $R_5-R_{20} \leq 0,07$  kPa·s·L<sup>-1</sup>, come valore soglia di normalità<sup>15</sup>. In un'ampia coorte di pazienti asmatici abbiamo recentemente riscontrato una significativa correlazione tra i valori di  $FEF_{25-75}$ ,  $FEF_{50}$  e  $FEF_{75}$ , del rapporto  $FEV_3/FEV_6$  e di  $R_5-R_{20}$ <sup>16</sup>. Tuttavia quando la popolazione asmatica era suddivisa in avente o non avente un'ostruzione delle PVA in base ai tre criteri: 1) almeno due dei tre flussi,  $FEF_{25-75}$ ,  $FEF_{50}$  e  $FEF_{75}$ , sotto il 65% del teorico; 2) il rapporto  $FEV_3/FEV_6$  sotto il limite inferiore della norma; 3)  $R_5-R_{20} \leq 0,07$  kPa·s·L<sup>-1</sup>, come valore soglia di normalità, la percentuale di asmatici aventi ostruzione delle PVA risultava in base ai 3 criteri rispettivamente del 62%, 40% e 41% con scarsa concordanza tra i criteri spirometrici ed il criterio oscillometrico<sup>16</sup>. Inoltre solo il criterio oscillometrico positivo per ostruzione delle PVA risultava significativamente associato ad uno scarso controllo della malattia<sup>16</sup>, confermando risultati di precedenti studi<sup>17,18</sup>.

## Quali sono le prospettive di utilizzo in futuro?

In conclusione, le PVA sono dunque essenziali per il corretto svolgimento della funzione toraco-polmonare, non solo perché partecipano alla conduzione del flusso aereo, ma anche perché per le loro caratteristiche

anatomiche sono un determinante della meccanica polmonare. Il loro coinvolgimento in patologie bronco-ostruttive, come l'asma e la BPCO, va di pari passo con il peggiorare dell'affezione di base. È indubbio pertanto il valore della misura della funzione delle PVA nei pazienti con patologie ostruttive e nei soggetti a rischio di svilupparle. Nella pratica clinica la presenza o meno di un *deficit* ostruttivo delle PVA è usualmente valutata sulla base di misure spirometriche o oscillometriche, ma non esiste tuttora un paradigma funzionale unico di riferimento. D'altra parte è da sottolineare come spirometria e IOS forniscano informazioni, non concordanti e complementari sulla funzione delle PVA. Del resto l'esecuzione della spirometria e dell'oscillometria si basa su manovre differenti: espirazione massimale forzata nel caso della spirometria e respiro a volume corrente nell'IOS. I flussi  $FEF_{25-75}$ ,  $FEF_{50}$  e  $FEF_{75}$  e il rapporto  $FEV_3/FEV_6$  a differenza di  $R_5-R_{20}$ , implicando il ritorno elastico del polmone, sono dunque una misura non solo della pervietà delle vie aeree più periferiche, ma anche del loro grado di collassabilità dinamica. D'altra parte l'espirazione massimale forzata è limitata dal fatto di essere sforzo-dipendente ed inoltre la manovra può indurre di per sé broncospasmo in soggetti predisposti. Inoltre le misure oscillometriche sembrano essere più sensibili nel cogliere gli aspetti clinici della patologia bronco-ostruttiva e questo dato potrebbe essere un'ulteriore spiegazione della scarsa concordanza dei criteri diagnostici oscillometrici e spirometrici nel definire l'ostruzione delle PVA. Studi futuri dovranno definire il criterio, o i criteri, standard di ostruzione delle PVA, basandosi sulla comparazione tra dati radiologici, clinici e funzionali, sia spirometrici che oscillometrici nell'ambito di differenti coorti di pazienti, costituite da pazienti asmatici, BPCO, o da soggetti sani o a rischio di BPCO. In attesa di questa definizione la funzione delle PVA può essere indagata nella comune pratica clinica utilizzando i già noti criteri spirometrici o IOS, consapevoli del differente significato fisiologico.

## Bibliografia

- Hogg JC, Paré PD, Hackett TL. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev* 2017;97:529-552. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2015>
- Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967;22:395-401. <https://doi.org/10.1152/jappl.1967.22.3.395>
- McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365:1567-1575. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106955>

- 4 Frizzelli A, Nicolini G, Chetta A. Small airways: not just air ducts - Pathophysiological aspects and clinical implications. *Respiration* 2022;101:953-958. <https://doi.org/10.1159/000525666>
- 5 Cooper CB, Dransfield M. Primary care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease-part 4: understanding the clinical manifestations of a progressive disease. *Am J Med* 2008;121(7 Suppl):S33-45. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.04.005>
- 6 Crisafulli E, Pisi R, Aiello M, et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration* 2017;93:32-41. <https://doi.org/10.1159/000452479>
- 7 Manco A, Pisi R, Aiello M, et al. Small airway dysfunction predicts excess ventilation and dynamic hyperinflation during exercise in patients with COPD. *Respir Med X* 2020;2:100020. <https://doi.org/10.1016/j.ymex.2020.100020>
- 8 Alfieri V, Aiello M, Pisi R, et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir Res* 2014;15:86. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0086-1>
- 9 van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, et al. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:646-657. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1567>
- 10 Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al. ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019;7:402-416. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30049-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30049-9)
- 11 Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022;60:2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
- 12 Xiao D, Chen Z, Wu S, et al. China Pulmonary Health Study Group. Prevalence and risk factors of small airway dysfunction, and association with smoking, in China: findings from a national cross-sectional study. *Lancet Respir Med* 2020;8:1081-1093. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30155-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30155-7)
- 13 Dilektasli AG, Porszasz J, Casaburi R, et al; COPDGene investigators. A novel spirometric measure identifies mild COPD unidentified by standard criteria. *Chest* 2016;150:1080-1090. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.047>
- 14 Oppenheimer BW, Goldring RM, Herberg ME, et al. Distal airway function in symptomatic subjects with normal spirometry following World Trade Center dust exposure. *Chest* 2007;132:1275-1282. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0913>
- 15 Yee N, Markovic D, Buhr RG, Fortis S, et al. Significance of FEV3/FEV6 in recognition of early airway disease in smokers at risk of development of COPD: analysis of the SPIROMICS cohort. *Chest* 2022;161:949-959. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.10.046>
- 16 Pisi R, Aiello M, Frizzelli A, et al. Detection of small airway dysfunction in asthmatic patients by spirometry and impulse oscillometry system. *Respiration* 2023;102:1-8. <https://doi.org/10.1159/000531205>
- 17 Takeda T, Oga T, Niimi A, et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration* 2010;80:120-126. <https://doi.org/10.1159/000242113>
- 18 Jabbal S, Manoharan A, Lipworth J, Lipworth B. Utility of impulse oscillometry in patients with moderate to severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:601-603. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1336>