

Bronchiolite obliterante

E' un'inflammatione alloimmune e infettiva delle strutture bronchiolari, seguite da una risposta fibroproliferativa, che conduce all'ostruzione progressiva delle vie aeree e all'insufficienza polmonare.

Uno dei principali fattori che influenza gli esiti a lungo termine dei trapianti polmonari è la presenza o l'assenza della sindrome da Bronchiolite obliterante (BOS).

Il termine BOS fu adottato dalla ISHLT (international Society for Hearth and Lung Transplantation) per descrivere una disfunzione cronica dell'allotrapianto in assenza di conferme istologiche.⁽²²⁾

Tale sindrome è caratterizzata da una progressiva ostruzione delle vie aeree e presenza di alterazioni istologiche tipiche della bronchiolite obliterante (Fibrosi bronchiale e bronchiolare) e si ritiene che ciò sia correlato con episodi ricorrenti di rigetto acuto e/o infezioni.^{(20) (21)}

L'incidenza di BOS è elevata durante i primi due anni post trapianto ma, in ogni modo un certo rischio persiste indefinitamente.

Secondo i dati provenienti dai più grandi centri trapiantologici, l'incidenza di BO può raggiungere il 60 – 80% tra i 5 e i 10 anni dopo il trapianto.⁽¹⁹⁾

Dati più recenti rivelano che circa il 50% dei pazienti sottoposti a trapianto polmonare, sopravvissuti oltre il terzo mese post-operatorio, svilupperà una BO.⁽²⁰⁾

In ogni modo la BO si verifica in maniera imprevedibile, non può essere evidenziata in fase preclinica e usualmente non si riesce a trattarla con successo nel momento in cui si è già resa clinicamente manifesta.⁽¹⁹⁾

Per questi motivi la BO costituisce la più importante minaccia per la salute e la sopravvivenza a lungo termine dei soggetti sottoposti a trapianto polmonare e trapianto cuore polmone.⁽¹⁹⁾

Un certo numero di manifestazioni, suggeriscono che la BOS è una patologia immuno-mediata ma, il fatto che altri processi (Polmonite da CMV, ischemia delle vie aeree) possono fungere da fattori di rischio per lo sviluppo di una BOS suggerisce che possono essere coinvolti altri meccanismi.

In definitiva, sembra che tali processi possano essere analoghi alle forme cliniche e anatomo patologiche di rigetto cronico che è possibile riconoscere in altri organi solidi trapiantati.

Infatti, *la BOS è considerata la manifestazione del rigetto cronico dell'allotrapianto.*

Il grado di deterioramento della funzione polmonare con BOS è variabile.

Le condizioni di alcuni pazienti, infatti, declinano costantemente mentre quelle di altri si stabilizzano ad un livello funzionale inferiore.

Caratteristiche cliniche

La manifestazione clinica più consistente è la progressiva perdita della funzione polmonare attribuibile all'ostruzione delle vie aeree.

La sintomatologia iniziale è spesso subdola, con lo sviluppo graduale di dispnea da sforzo spesso accompagnata da tosse.

In alcuni pazienti, la malattia è annunciata da un'affezione simile ad una bronchite virale con tosse, febbre medio bassa e facile faticabilità.

Il quadro clinico globale potrebbe far pensare ad una bronchite asmatica ma, la risposta ai broncodilatatori e ai corticosteroidi è limitata o del tutto inesistente.

Sebbene il termine "Bronchiolite Obliterante" possa far pensare ad un interessamento limitato alle piccole vie aeree, in realtà il coinvolgimento delle grandi vie aeree è comune e si manifesta con bronchiectasie e superinfezioni da parte di vari microrganismi, soprattutto *Pseudomonas Aeruginosa* e *Aspergillus Fumigatus*, come in altre sindromi bronchiectasiche.

In molti pazienti la malattia progredisce con una modalità a tappe, con periodi di perdita progressiva della funzione polmonare alternati a periodi di stabilità e la funzione polmonare persa può essere raramente riguadagnata con un deterioramento progressivo della qualità di vita (QOL).⁽¹⁹⁾

Patogenesi

Le caratteristiche istopatologiche della BO suggeriscono che sono coinvolti due meccanismi interdipendenti ma pur sempre distinti.

Le prove per le basi immunologiche derivano da precedenti studi patologici e da osservazioni che accrescono le evidenze cliniche di un'attivazione alloimmune durante la BO.

Prove a favore del meccanismo alloimmune

Il più importante fattore di rischio per la BO è il rigetto acuto con infiltrati perivascolari di linfociti attivati nel contesto del tessuto trapiantato.

Si presume che il rigetto acuto possa giocare un ruolo centrale nella sua patogenesi, sebbene il suo meccanismo rimane sconosciuto.

Recenti dati suggeriscono che la frequenza, la collocazione temporale, l'intensità e la durata degli episodi di rigetto possano essere tutti cruciali per l'avvio della BO. ⁽¹⁹⁾

Nella maggior parte degli studi riportati, il 90% dei pazienti con uno o più episodi di rigetto acuto di grado III o più e il 95% dei pazienti con tre o più episodi di rigetto acuto di grado II o più, va incontro a BO.

In contrasto con questi dati, tra i pazienti con episodi di rigetto acuto inferiori al grado II solo il 18% sviluppa una BO. ⁽¹⁹⁾

A differenza di quanto avviene nel rigetto acuto in cui il bersaglio è rappresentato dalle cellule endoteliali, nella BO il bersaglio dell'attacco alloimmune potrebbe essere rappresentato dalle cellule dell'epitelio bronchiale. ⁽¹⁹⁾

Le cellule che popolano l'organo trapiantato, come linfociti e cellule dendritiche del donatore e del ricevente, sono intrinsecamente più immunogeniche rispetto alle cellule epiteliali e potrebbero svolgere un ruolo più importante nell'iniziazione della risposta alloimmune rispetto alle cellule epiteliali.

La reattività delle cellule scoperte nel BAL del ricevente può essere valutata tramite il test linfocitario primario (PLT), una variante della reazione linfocitaria mista, che misura l'alloreattività stimolata dalle cellule presentanti antigeni del donatore irradiati.

Linfociti derivati dal BAL del ricevente, ottenuti durante il primo mese post-operatorio, mostrano una reattività PLT HLA-DR correlata, indotta da macrofagi alveolari irradiati, anche in assenza di rigetto acuto. ⁽¹⁹⁾

Si ritiene pertanto che, precoci interazioni subcliniche tra ospite e donatore possano determinare una memoria nell'ospite, causa poi di un danno alloimmune tardivo.

La reattività allogena dei linfociti del BAL scoperti in assenza di rigetto è stata significativamente correlata con lo sviluppo di una successiva BO, anche se non vi è molta concordanza tra i vari studi condotti.

Prove a favore di meccanismi infettivi

Diverse evidenze sono a favore di una patogenesi infettiva del danno delle vie aeree. Il polmone trapiantato è particolarmente suscettibile alle infezioni.

Polmoniti batteriche e fungine contribuiscono allo sviluppo di bronchiectasie nel danno alloimmune delle grosse vie aeree.

In alcuni studi, l'infezione da CMV è stata implicata nel rigetto vascolare cronico di diversi organi solidi trapiantati e più specificamente la polmonite da CMV è stata correlata all'insorgenza di BO.

A dispetto di ciò, altri studi non rendono evidente la presenza di relazioni tra queste patologie.

Molti fattori possono essere presi in considerazione per cercare di dare una spiegazione a questi dati contrastanti. ⁽¹⁹⁾

In primo luogo lo spettro di manifestazioni da CMV, dalla semplice diffusione asintomatica alla polmonite conclamata, potrebbe creare un range di effetti a lungo termine sul polmone trapiantato.

In più, la somministrazione massiva di ganciclovir a scopo terapeutico o profilattico potrebbe avere significative influenze sugli effetti epidemiologici a lungo termine del CMV sull'allotrapianto.

Prove a favore del contributo dell'ischemia bronchiale

E' stato ipotizzato che l'insufficienza vascolare bronchiale possa avere effetti dannosi cronici sulle vie aeree dell'allotrapianto.

In tutti i riceventi, l'ischemia bronchiale è il risultato di due fattori, l'ischemia dovuta al trasporto e conservazione dell'organo e perdita della circolazione bronchiale dopo l'intervento.

Il danno ischemico cronico causato dall'interruzione chirurgica della circolazione bronchiale rappresenta un rischio per l'insorgenza di BO mentre secondo vari studi, l'ischemia fredda dovuta al tempo necessario per il trapianto non lo rappresenterebbe.

Diagnosi

Una varietà di studi diagnostici può essere effettuata per escludere o confermare una diagnosi di BO.

La precoce e accurata diagnosi di BO potrebbe permettere di raggiungere un livello di funzione polmonare abbastanza alto.

La diagnosi di BO rimane comunque difficile, considerando che possono verificarsi numerose altre complicanze capaci di provocare un declino della funzione polmonare in maniera analoga alla BO. ⁽²⁰⁾

Esame obiettivo

L'esame obiettivo dell'apparato respiratorio risulta quasi normale nelle fasi precoci della malattia.

Con la progressione della patologia, possono essere evidenziati ronchi, stridori, e crepitii. Mentre l'ostruzione aerea progredisce si riduce proporzionalmente l'escursione diaframmatica e dunque la penetrazione d'aria.

Sebbene questi reperti siano molto comuni nella popolazione generale, il loro rinvenimento in trapiantati polmonari deve immediatamente fare insorgere il sospetto di BO.

Diagnostica per immagini

Nelle fasi iniziali di BO, la radiografia del torace è tipicamente normale ma, in seguito alla progressione della patologia, la radiografia del torace può rivelare una riduzione dei volumi polmonari e/o fibrosi. ⁽²⁰⁾

In trapiantati polmonari è comune rilevare alcune anomalie quali, opacità irregolari (atelectasie lineari) e altre immagini compatibili con bronchiectasie.

In generale, comunque, i campi polmonari rimangono liberi da infiltrati parenchimali, (in assenza di polmoniti) e ciò riflette la precisa localizzazione della malattia sulla cartilagine delle vie aeree con risparmio degli alveoli.

La TC mostra comunemente la presenza di bronchiectasie e potrebbe rivelare la presenza di varie altre anomalie aspecifiche, tra le quali la riduzione della trama vascolare che si restringe verso i bronchi periferici, l'ispessimento delle linee settali e poi anche aree d'iperdensità e infiltrati peribronchiale e perivascolari.

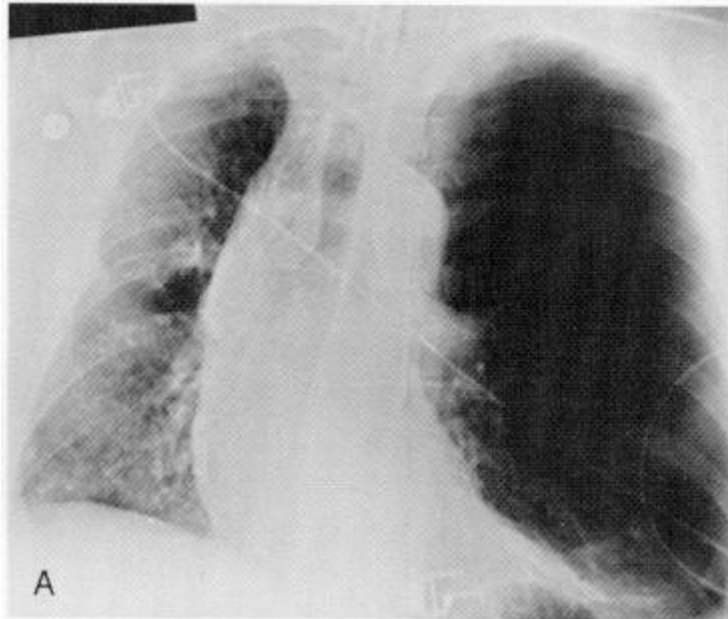


Figura 8a. *Bronchiolite obliterante.* Presenza di opacità nel polmone destro.

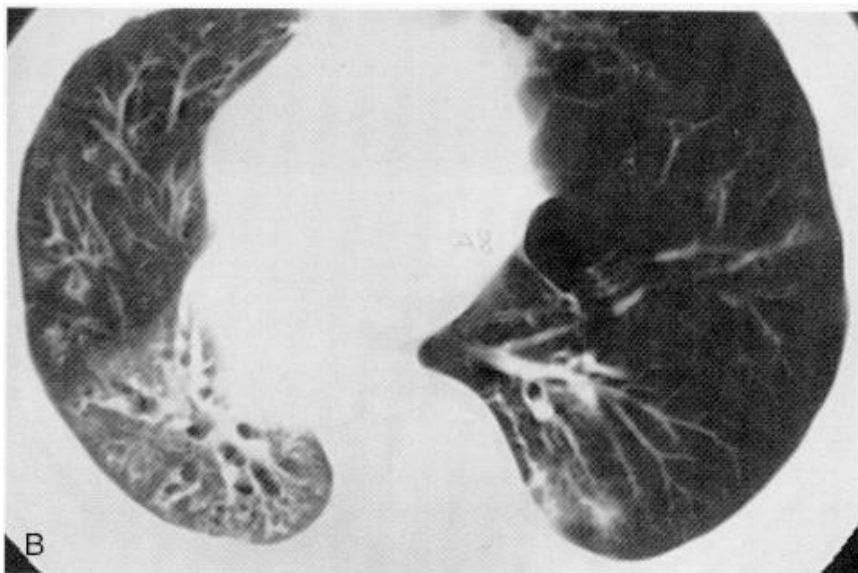


Figura 8b. *BO.* Bronchiectasie e ispessimento delle pareti bronchiali nei lobi inferiori e medio e attenuazione vascolare nel lobo medio. Nel polmone nativo sono presenti un enfisema diffuso e focolai di polmonite.

Spesso è possibile evidenziare tramite HRCT un quadro di “mosaic pattern” che è espressione dell’interposizione di regioni di parenchima polmonare normale e regioni di ostruzione che non sono capaci di svuotarsi durante l’espiazione.⁽²³⁾

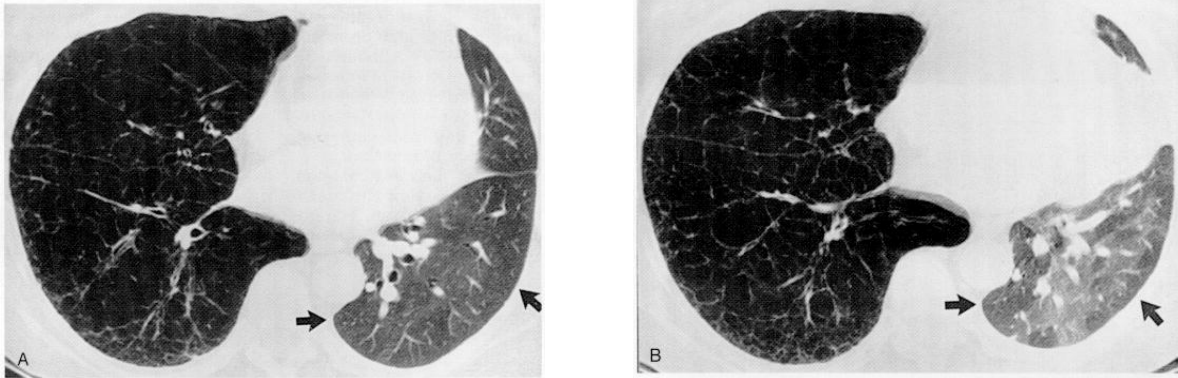


Figura 9. “Air trapping” in BO, inspiratoria (A) ed espiratoria (B). TC dei lobi inferiori dopo trapianto del polmone sinistro che mostra una chiara attenuazione vascolare con ipointensità periferica dei lobi inferiori (A) che persistono anche in espirazione (B).

Ciò è dovuto all’intrappolamento d’aria nei vari segmenti polmonari in rapporto al grado di ostruzione delle corrispondenti vie aeree.

Le aree di parenchima polmonare che appaiono normali diventano più radiopache durante l’espiazione, mentre i segmenti coinvolti rimangono radiotrasparenti a causa della flogosi e fibrosi che impediscono lo svuotamento bronchiolare.

Spesso possono essere apprezzati una riduzione del numero e del calibro dei vasi polmonari e ciò è dovuto all’allontanamento del sangue dalle regioni scarsamente ventilate.⁽²³⁾

La scintigrafia ventilatoria e perfusionale rivelano l’accumulo centrale del radionuclide nella porzione ventilata, riflettendo ciò la diminuzione della ventilazione delle zone periferiche del polmone.⁽¹⁹⁾

Sebbene possano essere evidenziate anomalie perfusionali, queste sono generalmente meno marcate rispetto ai difetti ventilatori.

Test di funzionalità polmonare

I test di funzionalità polmonare mostrano, in pazienti con BO, una progressiva ostruzione delle vie aeree, indipendentemente dalla patologia sottostante o dal tipo di trapianto eseguito.

In definitiva, nei pazienti con BO si riscontrano le caratteristiche alterazioni della curva flusso-volume tipiche delle malattie polmonari ostruttive. ⁽¹⁹⁾

Molti studi indicano che una diminuzione del FEF 25-75 è anche un marker indicativo di BO e potrebbe evidenziarsi anche prima del declino del FEV1. ⁽¹⁹⁾

Recenti studi hanno mostrato che l'esecuzione della spirometria a casa consente di ottenere risultati che sono soddisfacentemente analoghi a quelli ottenuti mediante indagini specialistiche eseguite in clinica e ancora che, tale indagine presenta una elevata sensibilità nell'evidenziare un deterioramento progressivo della funzionalità polmonare ⁽²²⁾

Broncoscopia e biopsia polmonare

Nonostante la diagnosi di BO potrebbe essere fortemente suggerita dalla presentazione clinica, in molti casi comunque, è opportuno avere a disposizione una conferma istologica della diagnosi prima di iniziare il trattamento, considerando la significativa tossicità delle diverse scelte terapeutiche disponibili.

Le biopsie sono anche utili per identificare o escludere altre patologie, alternative o coesistenti (rigetto acuto, polmonite da CMV) che potrebbero richiedere una terapia adeguata addizionale.

Per la diagnosi di BO, la biopsia transbronchiale ha una sensibilità inferiore (comunque variabile dal 15% al 60%) rispetto al "gold standard" della biopsia polmonare a cielo aperto. ⁽¹⁹⁾

La bassa sensibilità è attribuibile alla distribuzione non uniforme delle lesioni e alla quantità molto scarsa di materiale bioptico generalmente ottenuto.

La specificità risulta invece abbastanza alta (75% -> 93%) ⁽²⁰⁾

Il risultato diagnostico si accresce considerevolmente se il numero dei campioni bioptici è elevato, infatti, molti broncoscopisti cercano di ottenere da 6 a 12 campioni per l'esame.

E' importante potere ottenere adeguati campioni di parenchima alveolato contenenti bronchioli.

Quando le biopsie transbronchiali non sono effettuabili o diagnostici con un quadro clinico confuso, la diagnosi istologica di BO può essere effettuata con la biopsia polmonare a cielo aperto tramite toracotomia o toracosopia.