

Surfattante polmonare

C. TERZANO, L. ALLEGRA

Introduzione

La respirazione normale include circa 12 atti respiratori al minuto, ognuno dei quali di circa 0,500 l. Pertanto il volume di aria che transita nei polmoni al minuto (*ventilazione minuto*) è di circa: $12 \times 0,500 = 6$ l min. A sua volta, il volume inspirato è uguale all'incirca a quello espirato (*volume corrente*). Poiché, in tal caso, il flusso inspiratorio è uguale a $-0,5$ l sec^{-1} e quello espiratorio a $+0,5$ l sec^{-1} , il flusso definitivo di un ciclo completo è pari a zero.

La distribuzione della ventilazione è determinata prevalentemente dalle strutture polmonari in interazione con il tipo di respirazione. L'uniformità della distribuzione della ventilazione nel polmone sano è inoltre determinata da fattori esterni, quali la pressione pleurica, la parete toracica, la posizione e le dimensioni del cuore e il volume ematico intratoracico.

Nelle vie aeree, l'area della sezione orizzontale aumenta man mano che ci si spinge profondamente nell'albero bronchiale e, arrivati a livello alveolare, l'area della sezione orizzontale di tale regione è 300 mila volte più grande rispetto a quella della trachea. Di conseguenza, anche la velocità dell'aria si riduce progressivamente, procedendo dalla trachea agli alveoli, dove essa si muove più per diffusione che per flusso.

Le piccole vie aeree con un diametro inferiore a 2 mm sono strutture a bassa resistenza che contribuiscono, di norma, a circa il 10% della resistenza totale al flusso. Pertanto l'ostruzione delle piccole vie aeree svolge scarsi effetti sulle proprietà meccaniche del polmone, ma può condizionare la distribuzione dell'aria inspirata (ventilazione). Infatti questa passa dall'ambiente esterno a bronchioli ed alveoli pervi e da qui, attraverso i canali collaterali, da un settore degli spazi aerei ad alveoli collocati oltre l'ostruzione bronchiale.

L'area della sezione orizzontale in corrispondenza delle piccole vie aeree può essere molto più grande rispetto all'area della sezione delle grandi vie aeree, pertanto, poiché il flusso è lo stesso per ambedue le sezioni la velocità del gas è molto più bassa nelle piccole vie aeree, essendo la velocità lineare del gas data dal flusso diviso l'area della sezione orizzontale. Di conseguenza, nelle piccole vie aeree il flusso è di tipo laminare mentre, nelle grandi vie aeree, dove la velocità lineare del gas è molto più elevata, il flusso diventa turbolento.

Il flusso laminare presente a livello delle piccole vie aeree non risente dell'influenza della densità dei gas che, all'opposto, interferiscono con la resistenza delle grandi vie aeree (gas a bassa densità, come l'elio riducono la turbolenza del flusso).

Le piccole vie aeree sono bagnate da un liquido che ha le stesse caratteristiche di un surfattante con bassa tensione superficiale, questo le protegge dalla chiusura (collasso) a bassi volumi polmonari. Qualora tale liquido venisse in gran parte sostituito da muco, come può verificarsi ad esempio nell'asma, le piccole vie aeree tenderebbero a collassare. In tal caso, se il collasso è esteso si avrà, quale conseguenza, un intrappolamento di aria a livello alveolare e, pertanto, un aumento del volume residuo.

Il surfattante

Il surfattante polmonare rappresenta un tappeto di lipidi, proteine e carboidrati che riveste gli alveoli e le vie aeree. Nel 1929, Von Neergard pubblicò i suoi famosi studi su pressione-volume dei polmoni, riuscendo a dimostrare che era necessaria una più alta pressione per poter espandere un polmone con aria piuttosto che un polmone riempito con liquido al fine di eliminare gli effetti della tensione superficiale a livello del confine aria-liquido. Tale interessante scoperta, però, rimase di scarsa considerazione fin quando, 25 anni dopo, Radford non condusse un esperimento simile che confermò le conclusioni di Von Neergard.

Nel 1959 Avery e Mead scoprirono che la sindrome da distress respiratorio (ARDS) del neonato era associata con l'assenza o con la ritardata comparsa di surfattante polmonare. Tale osservazione, seguita da quella di Liggins del 1969, condusse, nel 1972, al primo studio che dimostrò come i glucocorticoidi, somministrati in gravidanza, siano in grado di prevenire l'ARDS del neonato. Sempre nel 1972, Chevalier e Collet dimostrarono che i pneumociti, anche se non da soli, rappresentavano la fonte principale di produzione del surfattante. Nel 1980, Fujiwara propose la somministrazione di surfattante bovino per il trattamento dell'ARDS.

Numerosi studi hanno poi richiamato l'attenzione sul controllo della secrezione di surfattante. Acetilcolina, mediatori β -adrenergici e prostaglandine, sembrano tutti coinvolti nello stimolare la secrezione o aumentare la ventilazione-minuto. La regolazione colinergica della secrezione di surfattante, e comunque non di tutti i fosfolipidi, avviene probabilmente con azione indiretta. A loro volta i β -agonisti esercitano i loro effetti di secrezione di surfattante dai pneumociti di II tipo attraverso i recettori β .

Le scoperte più recenti hanno infine profondamente modificato le nostre conoscenze sulla struttura, il ruolo e il metabolismo del surfattante. Il surfattante polmonare viene definito come una sostanza prodotta dai pneumociti di II ordine e, secondo alcuni, anche dalla cellule bronchiolari di Clara, la cui composizione qualitativa e quantitativa è riportata nella Figura 1.

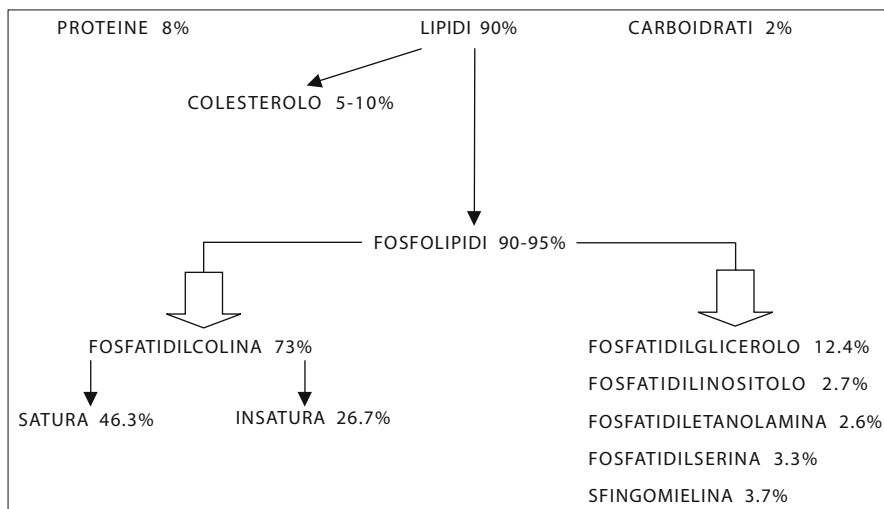


Fig. 1. Composizione qualitativa e quantitativa del surfattante polmonare

Funzioni del surfattante

La più nota funzione del surfattante è rappresentata dalla diminuzione della tensione superficiale dei liquidi che tappezzano gli alveoli e le vie respiratorie. La componente lipidica più importante è rappresentata da un fosfolipide contenente colina: la dipalmitoil-fosfatidil-colina (DPL). Essa costituisce la parte superficiale del film liquido che ricopre la superficie alveolare. Al di sotto di tale strato si rinviene una subfase acquosa che contiene in soluzione, oltre ad altre molecole di DPL, anche proteine e forse polisaccaridi.

Nelle cellule che producono il surfattante la sintesi delle sostanze lipidiche che lo compongono avviene nel reticolo endoplasmatico liscio. I lipidi vengono immagazzinati nei cosiddetti corpi multivescicolari che successivamente si trasformano in corpi lamellari quando vengono aggiunti ulteriori lipidi. Le vie di sintesi intracellulare delle proteine sono diverse. Esse originano dal reticolo endoplasmatico rugoso, vengono condensate nei granuli a livello dell'apparato del Golgi e, infine, danno origine ai granuli secretori paraplastici; oppure possono essere immagazzinate in dilatazioni temporanee delle cisterne del reticolo endoplasmatico rugoso e successivamente secrete.

La prima funzione del surfattante ad essere identificata è stata quella di ridurre la tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido della superficie alveolare su cui esso viene secreto. L'esistenza di una bassa tensione di superficie alveolare fu postulata da Von Neergard nel 1929. Egli poté dimostrare che gran parte della forza di retrazione sviluppata dai polmoni può essere annullata se la miscela gassosa in essi contenuta viene sostituita con una soluzione di gomma arabica in fisiologica, la quale possiede proprietà osmotiche e tensione di superficie anolo-

ghe a quelle del siero. Questo portò alla conclusione che la tensione di superficie contribuisce in notevole misura all'elasticità polmonare. Tale intuizione venne confermata sperimentalmente da Radford nel 1954, il quale dimostrò che le curve volume-pressione dei polmoni distesi con aria presentano una larga area di isteresi che risulta assai ridotta quando la distensione è eseguita con soluzione fisiologica. Infatti il comportamento di un corpo elastico ideale è tale che, per effetto dell'azione e della successiva cessazione di una forza deformante, esso perde e riacquista integralmente con le stesse modalità la sua forma iniziale.

Per quanto riguarda il polmone, quando si registra la curva di deformazione del sistema e quella che esso descrive quando la causa cessa, si ha la formazione di un'ansa d'isteresi.

Sempre nel 1929 da Von Neergard venne postulato, e successivamente confermato, che la sostanza surfattante impedisce un eccessivo collasso alveolare in espirazione ed un'eccessiva dilatazione in inspirazione. In seguito, altri ricercatori hanno dimostrato che il surfattante si dispone sulla superficie alveolare e forma un sottile strato monomolecolare. Nel corso dell'inspirazione e dell'espirazione il surfattante riduce dinamicamente la tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido rappresentando un fattore fondamentale nella stabilità strutturale degli alveoli e dei bronchi.

Questa variabilità della tensione di superficie è dunque il fattore capace di stabilizzare alveoli di differenti dimensioni adiacenti ed intercomunicanti e di conferire al polmone le sue caratteristiche architettoniche, impedendogli di trasformarsi in un'enorme bolla per svuotamento degli alveoli più piccoli nei più grandi, e prevenendone il collasso quando la pressione di distensione è troppo bassa.

Nel 1976, Faridy dimostrò che il surfattante, partendo dagli alveoli, raggiunge le vie aeree di sezione maggiore, solo per mezzo della ventilazione. Infatti, l'attività tensioattiva e il contenuto di fosfatidilcolina del liquido di lavaggio bronchiale rimanevano invariati quando i polmoni, nel corso dell'esperimento di Faridy, venivano tenuti costantemente compressi o costantemente espansi, mentre tali parametri erano significativamente aumentati dalla ventilazione.

La funzione di tensioattivo alveolare, benché estremamente importante, non è l'unica del surfattante. Una funzione che ha suscitato un interesse sempre maggiore presso i ricercatori per le sue implicazioni in campo clinico è quella protettiva. È stato dimostrato, infatti, che il surfattante è un importante fattore di protezione alveolare. Lo strato di surfattante preserva gli alveoli dal contatto diretto con agenti infettivi come batteri e virus che possono giungere, con l'aria inspirata, fino alle più periferiche vie aeree. Anche Iarstrand ha dimostrato che un gruppo di proteine del surfattante svolge importanti funzioni protettive. Il surfattante rappresenterebbe infatti un veicolo delle immunoglobuline, prevalentemente di tipo IgG e in parte IgA.

Il surfattante, secondo Zheng, regola il quantitativo di macrofagi che migrano nell'alveolo. Infatti, subito dopo la nascita, quando nell'alveolo vi è un eccesso di surfattante, sono proprio i macrofagi ad eliminare il surplus, anche se tramite un meccanismo ancora non del tutto chiarito. Da alcuni studi sembra che i batteri

che raggiungono gli spazi alveolari vengano inglobati dal surfattante, in modo da favorire la fagocitosi ad opera dei macrofagi all'interno della cellula stessa. Questa funzione è detta di opsonizzazione, che favorisce il cosiddetto “*killing* intracellulare” dei batteri. Ma la più importante funzione difensiva del surfattante è probabilmente costituita dal trasporto del secreto mucoso e dalle particelle in esso inglobate in direzione della trachea.

Il ruolo del surfattante non è, infatti, limitato alla regione alveolare. È stato dimostrato che esso possiede un importante ruolo nel favorire il trasporto mucociliare e, conseguentemente, la *clearance* broncoalveolare. Il surfattante prodotto a livello alveolare è, come si è detto, almeno in parte rimosso nelle vie bronchiali dai movimenti respiratori. Nelle vie bronchiali si unisce al muco secreto dalle cellule epiteliali e dalle ghiandole della sottomucosa e si situa nella fase “sol”, a diretto contatto con le ciglia epiteliali e tra la fase “sol” e la fase “gel”, come dimostrato dalla microscopia elettronica da Morgenroth nel 1989.

L'effetto del surfattante sulla parete bronchiale può essere paragonato a quello di un sapone che permette al muco di scivolare sull'apice delle ciglia (funzione di scivolamento). Vi sono evidenze, dimostrate da Morgenroth nel 1989, che la membrana osmofila, interposta tra fase “gel” e “sol” del muco, indispensabile alla funzione ciliare in quanto punto d'appoggio delle ciglia, è in realtà costituita dal materiale surfattante.

L'azione favorente il trasporto mucociliare da parte del surfattante ha un importante ruolo nella difesa dell'albero respiratorio. Infatti, se il trasporto mucociliare è inibito, il muco tende a ristagnare favorendo l'ostruzione bronchiale e la moltiplicazione batterica. Inoltre le particelle inorganiche, potenzialmente dannose e inglobate nel muco, non possono essere rimosse.

Studi sempre più numerosi indicano che il surfattante è in stretta correlazione anche con il trasporto non ciliare; esso, cioè, coadiuva il trasporto del muco non solo nelle zone ciliate ma anche in quelle non ciliate, più periferiche, dell'albero respiratorio (funzioni rispettivamente di “scivolamento” e di “diffusione”).

Rensch, Zheng e, successivamente, Zhengi hanno contribuito a dimostrare che il passaggio del surfattante dagli alveoli nelle vie bronchiali è della massima importanza per lo scorrimento del muco. Il surfattante, per la sua funzione di scivolamento, è un parametro altrettanto importante dell'attività ciliare, della frequenza del battito ciliare e della viscosità del muco nella *clearance* mucociliare. Se a ciò si aggiunge l'influenza che il surfattante ha sul trasporto di particelle nelle zone non ciliate dell'albero respiratorio, si comprende come il surfattante rappresenti un importante fattore contro il ristagno del muco e delle particelle in esso contenute nelle vie aeree.

È quindi evidente l'importante ruolo del surfattante nell'ambito dei processi fisiologici che regolano il funzionamento dell'apparato respiratorio. Concludendo, il ruolo funzionale, le attività e le conseguenze funzionali della presenza del surfattante a livello delle vie aeree si possono così riassumere:

- 1) a livello dei bronchi cartilaginei: svolge azione lubrificante interponendosi fra ciglia e muco e partecipa alla *clearance* mucociliare; emulsiona il muco in pic-

cole particelle determinando una ridotta viscosità delle secrezioni bronchiali; ricopre i recettori irritativi a rapido adattamento (RAR) diminuendo l'iperreattività bronchiale.

- 2) A livello dei bronchioli non cartilaginei: esplica attività antiatelettasica mantenendo la pervietà delle piccole vie aeree; ostacola l'adesione del muco sulle superfici epiteliali favorendo la *clearance* bronchiolare.
- 3) A livello alveolare: svolge attività antiatelettasica riducendo la tensione superficiale e favorendo una distribuzione uniforme dell'aria inspirata; impedisce la trasudazione di liquidi dai capillari verso gli alveoli, migliorando gli scambi gassosi e la *compliance* respiratoria; facilita la fagocitosi dei macrofagi alveolari e impedisce l'adesione di batteri e virus alle cellule epiteliali, migliorando le funzioni di difesa del polmone.

Alterazioni del surfattante e patologie correlate

Alterazioni quali-quantitative del surfattante si trovano associate a diverse situazioni patologiche, prima tra tutte la broncoostruzione. Tali alterazioni sono frequenti e legate alla continua aggressione portata al surfattante dalle sostanze inattive (fumo di tabacco, polveri, inquinanti atmosferici) e da agenti tossici presenti nel torrente circolatorio, con il quale il pneumocita effettua un continuo scambio di metaboliti necessari alle sue stesse funzioni biologiche.

Esistono affezioni in cui è possibile dimostrare una riduzione quantitativa del surfattante, quali la sindrome da insufficienza respiratoria del neonato. Alterazioni qualitative sono state rilevate invece nel corso di sarcoidosi, asma bronchiale, alveolite allergica e bronchite cronica. Nelle ultime due, in particolare, sono state evidenziate alterazioni quali-quantitative della frazione fosfolipidica nel liquido di lavaggio broncoalveolare.

Il ruolo del surfattante nel favorire la *clearance* broncoalveolare e nel prevenire il ristagno di muco rende conto dell'importanza che la carenza di surfattante può avere sia nell'asma che nella broncopatia cronica ostruttiva.

La patogenesi delle flogosi croniche delle vie aeree può essere, infatti, ricondotta al combinarsi di numerosi fattori (ipersecrezione, broncospasmo, edema, alterata *clearance* mucociliare) che creano un circolo vizioso che da un lato favorisce l'ostruzione bronchiale e dall'altro il perpetuarsi dell'infiammazione e il suo aggravamento. Intervenire su uno di questi fattori, come la *clearance* mucociliare, tramite la somministrazione di farmaci in grado di potenziare la produzione del surfattante, può interrompere questo circolo vizioso e ostacolare sia l'ostruzione bronchiale sia il perpetuarsi dell'infiammazione.

Lettere consigliate

- Allegra L, Bossi R, Braga P (1985) Influence of surfactant on mucociliary transport. Eur J Resp Dis 142:67-71
- Avery ME, Mead J (1959) Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am J L G Child 97:517-523

- Betenburg JJ (1984) Biosynthesis and secretion of pulmonary surfactant. In: Robertson B, Van Glode IMG, Batemburg JJ (eds) Pulmonary surfactant. Elsevier Science Publisher, Amsterdam, p 237
- Chevalier G, Collet AJ (1972) In vivo incorporation of choline-³H and galactose-³H in alveolar type II pneumocytes in relation to surfactant synthesis. A quantitative radioautographic study in mouse by electron microscopy. *Anat Rec* 174: 289-310
- Clements JA, Hustead RF, Johnson RP, Gribetz I (1961) Pulmonary surface tension and alveolar stability. *J Appl Physiol* 16:444
- Etherton JE, Conning DM, Corrin B (1973) Autoradiographical and morphological evidence of apocrine secretion of dipalmitoyl-lecithin in the terminal bronchiole of mouse lung. *Am J Anat* 138:11-18
- Gil J, Weibel ER (1969) Improvements in demonstrations of living layer of lung alveoli by electron microscopy. *Resp. Physiol* 8:13
- Hallman M, Spragg R, Harrel JH et al (1982) Evidence of lung surfactant abnormal in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage, phospholipids, surface activity, phospholipase activity and plasma myoinositol. *J Clin Invest* 70:673-683
- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM (1968) Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *New Eng J Med* 278:1355-1360
- Lequire VS (1981) β -Adrenergic induced synthesis and secretion of phosphatidylcholine by isolated pulmonary alveolar type II cells. *Lab Invest* 45:575-586
- Liggins GC (1969) Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 45:515-523
- Liggins GC, Howie RN (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50:515-525
- Macklem PT, Proctor DF, Hogg JC (1970) The stability of peripheral airways. *Resp Physiol* 8:191-203
- Mendenhall RM (1972) Surface spreading of lung alveolar surfactant. *Resp Physiol* 16:175-178
- Niden AH (1967) Bronchiolar and large alveolar cell in pulmonary phospholipid metabolism. *Science* 158:1323-1324
- Oyarzun MJ, Clements JA (1977) Ventilatory and cholinergic control of pulmonary surfactant in the rabbit. *J Appl Physiol* 43:39-45
- Oyarzun MJ, Clements JA (1978) Control of lung surfactant by ventilation, adrenergic mediators, and prostaglandins in the rabbit. *Am Rev Respir Dis* 117:879-891
- Pasargiklian M, Allegra L (1968) Il tensioattivo alveolare in pneumologia. Edizioni Minerva Medica, Torino
- Pattle RE (1966) Surface tension and the living of the lung alveoli. In: Caro CG (ed) *Advances in respiratory physiology*. Williams & Wilkins, Baltimore, p 83
- Radford EP (1954) Method for estimating respiratory surface area of mammalian lungs from their physical characteristics. *Proc Soc Exp Biol Med* 87:58-61
- Sanderson RJ, Paul GW, Vatter AE, Filley GF (1976) Morphological and physical basis for lung surfactant action. *Resp Physiol* 27:379
- Von Neergaard K (1929) Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. *Z Ges Exp Med* 66:373-394
- Wright JR, Clements JA (1987) Metabolism and turnover of lung surfactant. *Am Rev Respir Dis* 136:426-444