

Focus on

Sintomatologia della BPCO

PROF. NICOLA ALESSANDRO SCICHILONE

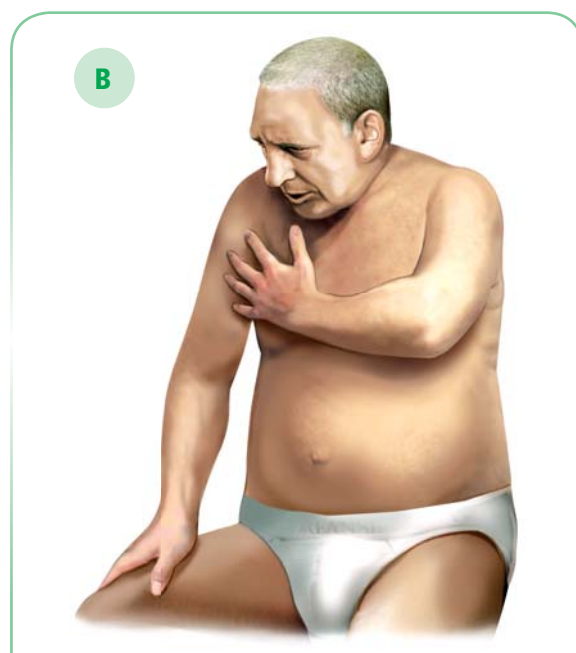
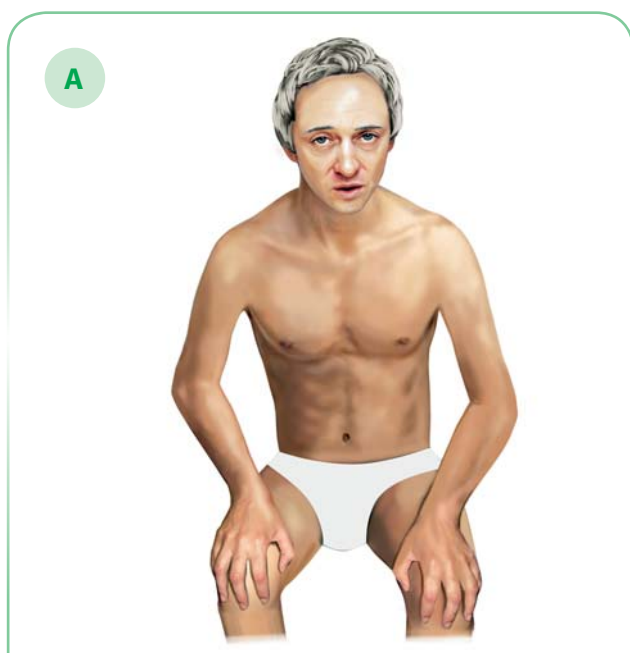
*Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello
Palermo*

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia con un grande impatto sociale per la sua elevata prevalenza, per le conseguenze invalidanti, nonché per l'elevata mortalità. A fronte di ciò, la BPCO viene oggi definita malattia prevenibile e curabile. I termini "prevenibile" e "curabile" che si ritrovano nella moderna definizione di BPCO sono stati solo recentemente introdotti, in virtù dei progressi delle conoscenze fisiopatologiche della malattia e degli studi clinici che hanno dimostrato la possibilità di intervenire farmacologicamente per rallentarne il declino funzionale, oltre che per migliorare la funzione respiratoria e la qualità di vita del paziente (1). La malattia si caratterizza per la presenza di ostruzione bronchiale persistente e per l'ampia gamma di quadri clinici, ai

cui estremi si pongono delle presentazioni tipiche convenzionalmente definite con le espressioni ***pink puffer*** e ***blue bloated*** (Figura 1). Come verrà discusso più avanti, i pazienti che ricadono nella prima definizione presentano soprattutto dispnea da modico sforzo e un quadro radiologico di tipo enfisematoso, mentre i secondi (bronchitici cronici) si caratterizzano soprattutto per la costante presenza di tosse produttiva di espettorato mucoso o muco-purulento. Nella pratica clinica, tuttavia, la maggioranza dei soggetti mostra caratteristiche clinico-funzionali intermedie.

Da un punto di vista funzionale, tipicamente l'ostruzione bronchiale è del tutto - o in gran parte - irreversibile dopo la somministrazione estemporanea di broncodilatatore a rapida durata d'azione; non è raro tuttavia riscontrare nella pratica clinica individui affetti da BPCO



(© Asklepios, riprodotto su licenza)

Figura 1. I principali fenotipi della BPCO: *pink puffer* (A) e *blue bloated* (B).

in cui l'ostruzione bronchiale presenta una quota di reversibilità più o meno spiccata, anche se mai tale da ripristinare la completa pervietà bronchiale. La **disfunzione ostruttiva** connota il quadro sin dalle fasi precoci della malattia. Una valutazione accurata della storia naturale della BPCO osservata nel gruppo placebo dei più importanti studi clinici dimostra che, in realtà, il declino funzionale è più accentuato nelle fasi iniziali della malattia, ossia negli stadi di BPCO lieve o moderata; viceversa, i pazienti in stadio di malattia grave sono quelli in cui si è registrato un più lento declino della funzione respiratoria. Queste osservazioni sconfiggono in parte il diagramma di Fletcher e Peto, secondo

cui il declino funzionale subisce un'accelerazione nelle fasi avanzate della BPCO. Al contrario, gli stadi precoci di malattia sono quelli che condizionano la futura evoluzione e la prognosi. I pazienti in stadio precoce di malattia presentano spesso già una limitazione all'esercizio fisico e un grado variabile di dispnea, fondamentalmente dovuti al fenomeno dell'iperinsufflazione polmonare. Da un punto di vista puramente fisiopatologico, infatti, la **patogenesi** della dispnea va ricondotta al posizionamento del livello di respiro corrente a volumi polmonari più alti (in conseguenza dell'iperinsufflazione) (Figura 2), creando così una situazione svantaggiosa per la meccanica respiratoria (2).

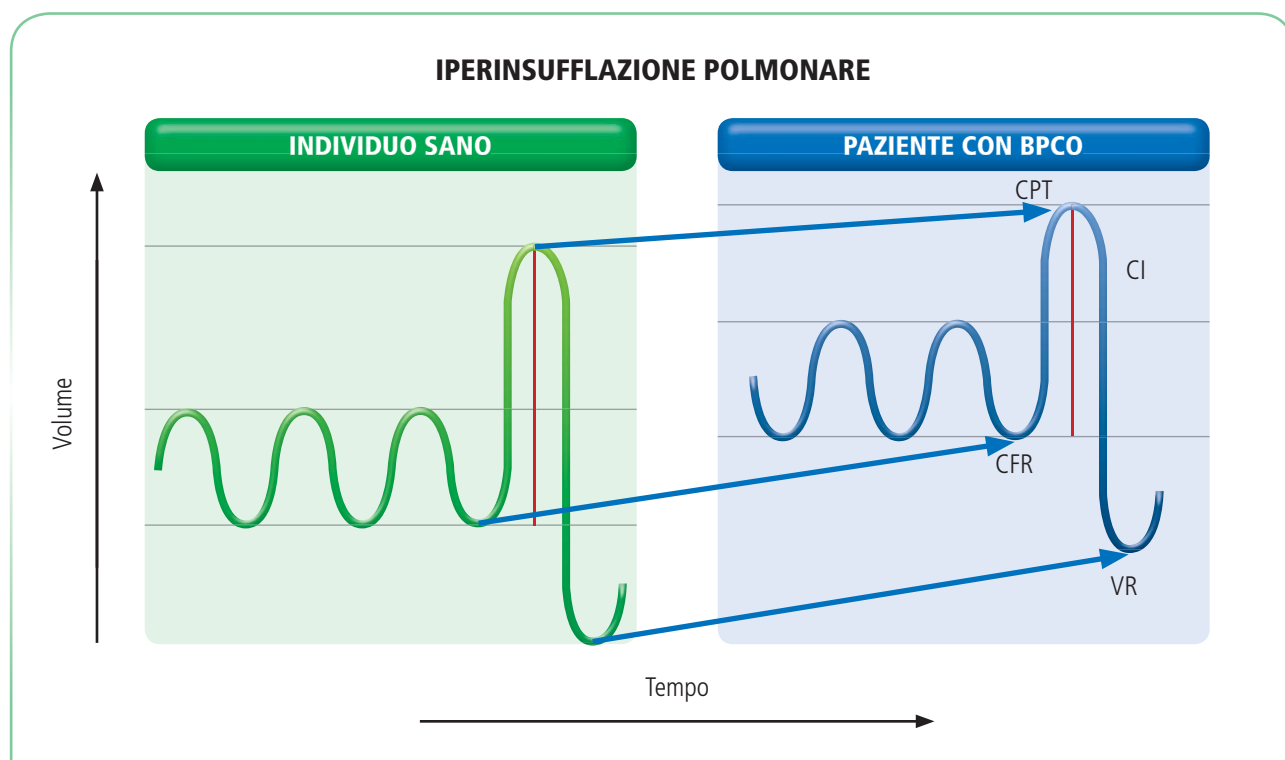


Figura 2. Modificazioni dei volumi polmonari in corso di BPCO. Da notare un aumento del volume residuo (VR), della capacità funzionale residua (CFR) e della capacità polmonare totale (CPT). Parallelamente a tali alterazioni si assiste ad un decremento della capacità inspiratoria (CI).

Caratteristicamente, i sintomi della BPCO sono sempre presenti e non esistono fasi di completa e prolungata remissione della sintomatologia. Si possono anche associare respiro sibilante e senso di costrizione toracica, che conferiscono alla BPCO un carattere “asma-tiforme”. Come detto, la tosse produttiva e la dispnea da sforzo costituiscono i **sintomi** più comuni nei pazienti affetti da BPCO: la gravità di tale sintomatologia dipende dalla prevalenza dei fenomeni di tipo ipersecretivo (tipici della bronchite cronica semplice) o di quelli propriamente ostruttivi (tipici della BPCO conclamata), oltre alle alterazioni strutturali irreversibili a carico del parenchima (enfisema), che rendono conto della precoce chiusura delle vie aeree periferiche con conseguente intrappolamento di aria. La **tosse produttiva** è maggiormente presente al mattino e spesso non sufficientemente riferita dal paziente, che la considera una conseguenza ineluttabile (e pertanto accettata) dell’abitudine voluttuosa al fumo di sigaretta. La **dispnea** compare per sforzi fisici di entità progressivamente crescente, in funzione della progressione delle alterazioni funzionali. È noto che la limitazione dell’attività fisica nei pazienti con BPCO è dovuta alla dispnea conseguente all’incremento del lavoro respiratorio, a sua volta secondario all’ostruzione delle vie aeree; la maggior parte dei pazienti con BPCO di grado severo presenta dispnea anche per sforzi fisici minimi, come camminare per casa, limitando pertanto in maniera significativa il grado di *performance* fisica (3); tale limitazione aumenta ulteriormente nei pazienti in ossigenoterapia. Tuttavia, evidenze scientifiche dimostrano come l’anormalità dei muscoli scheletrici costituisca una delle

principali manifestazioni della BPCO (4). Ciò configura una condizione di **circolo vizioso** di inattività, decondizionamento fisico e dispnea (Figura 3), in cui l’inattività fisica può essere descritta sia come una conseguenza della malattia ostruttiva cronica, che anche come una causa della progressione della BPCO.

Nell’accezione comune la BPCO è considerata una **patologia cronica** progressivamente invalidante, con persistenza dei sintomi. Tale considerazione ha fatto sì che poca attenzione venisse posta sulla possibile variabilità dei sintomi respiratori nel tempo, che è invece riportata da quasi due terzi dei pazienti con BPCO sintomatica. Ad esempio, in uno studio su scala europea recentemente condotto su 2.441 pazienti affetti da BPCO grave (5), due terzi riferivano la percezione della variabilità dei sintomi, in particolare della dispnea, sia giornaliera che settimanale; nello stesso studio emergeva la maggiore presenza di sintomi respiratori al risveglio o nelle prime ore del mattino. Questo dato è confermato da uno studio osservazionale (6) in cui si dimostra, su una casistica di 803 pazienti con BPCO, che il mattino rappresenta il peggior momento della giornata per i sintomi della BPCO, indipendentemente dalla gravità di malattia; in particolare, il 37% di tutti i pazienti con BPCO e il 73% di quelli con malattia grave riferivano come invalidanti i problemi associati alle attività mattutine di routine. In aggiunta, nei pazienti con BPCO grave, la notte risultava il secondo peggior momento della giornata. A tal riguardo, Agusti *et al.* (7) hanno dimostrato su una ampia popolazione di pazienti affetti da BPCO che i sintomi notturni sono presenti in tutti gli stadi

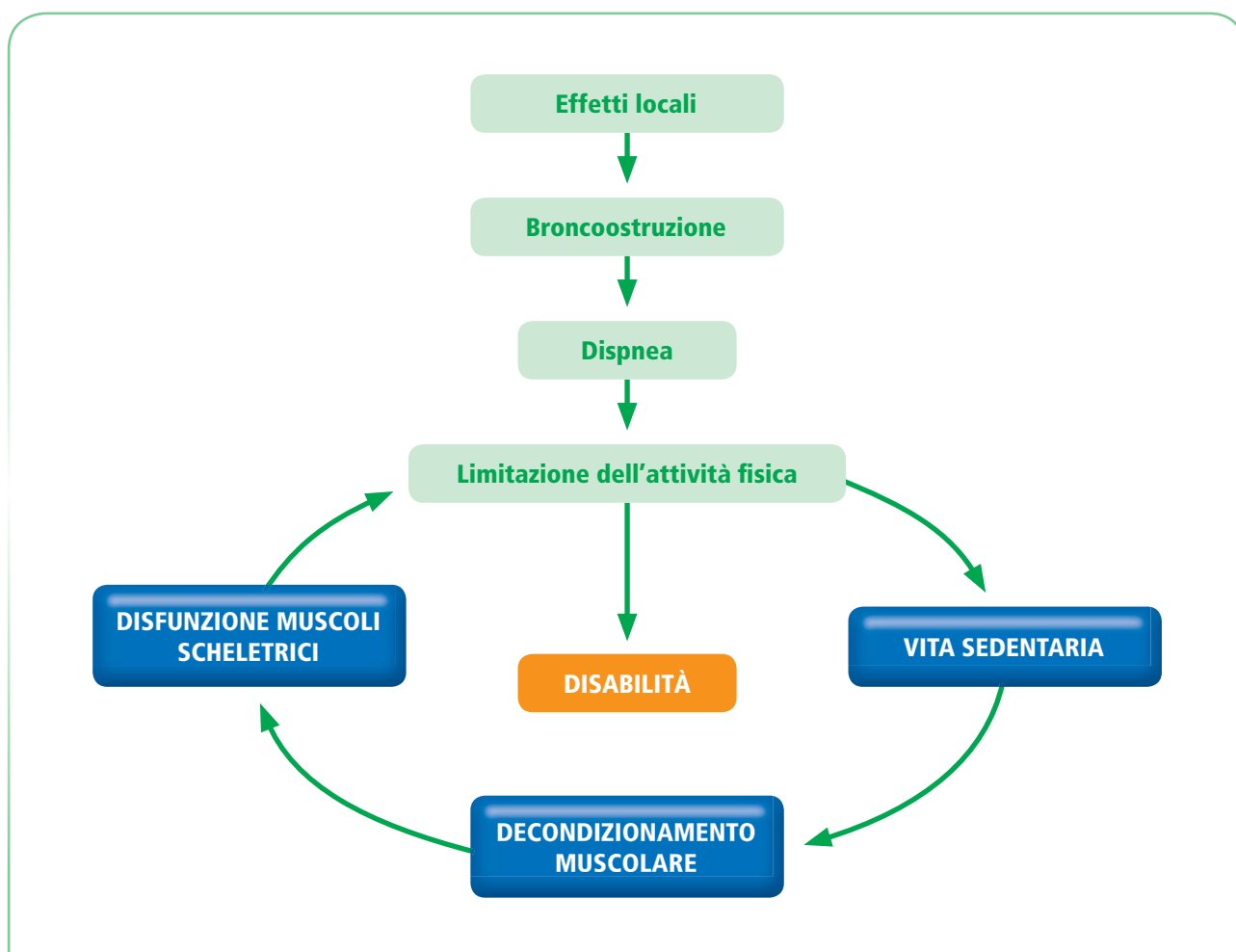


Figura 3. Circolo vizioso della BPCO.

di gravità della malattia, e che la percentuale di pazienti che presenta sintomi notturni aumenta con la gravità della BPCO.

Evento caratterizzante la presentazione clinica e la storia naturale della BPCO è la riacutizzazione della malattia, definita su base clinica dall'incremento dei sintomi (tosse, espettorazione, dispnea e/o viraggio dell'espettorato verso la purulenza, in genere su base infettiva), tali da motivare modifiche del regime di trattamento. Le riacutizzazioni bronchiali nel paziente

con BPCO sono eventi talora drammatici, ed impongono sempre una attenta gestione perché gravate da ospedalizzazione, accelerato declino funzionale e mortalità non trascurabile (8).

Oltre ai sintomi prettamente legati all'apparato respiratorio, i pazienti con BPCO possono presentare **segni e sintomi** derivanti dal coinvolgimento di altri organi ed apparati (Tabella 1) (9). La coesistenza di patologie extra-polmonari, ed in particolare di deficit cognitivi, sensitivi e motori, da un lato concorre ad aggravare la

Tabella 1. Alcune tra le principali manifestazioni extra-polmonari della BPCO.

Anoressia
Riduzione della massa muscolare scheletrica
Calo ponderale
Osteopenia e osteoporosi
Manifestazioni neuropsichiatriche

condizione clinica e funzionale degli individui affetti da BPCO, dall'altro può influire sfavorevolmente sull'aderenza da parte del paziente al trattamento, determinando un aumento della morbidità, del rischio di mortalità e del ricorso alle risorse assistenziali.

Una delle manifestazioni extra-polmonari più frequenti nella BPCO è la **disfunzione dei muscoli scheletrici**, caratterizzata da una perdita di massa muscolare, fenomeno noto come *sarcopenia*; a ciò può sommarsi la disfunzione della restante quota muscolare, verosimilmente secondaria ad alterazioni muscolari intrinseche (anormalità mitocondriali e perdita di proteine contrattili) o ad alterazioni dell'ambiente esterno in cui il muscolo lavora (ipossia, ipercapnia e acidosi), conseguenti alle anormalità dello scambio gassoso polmonare caratteristico della BPCO. Il regime di vita sedentario assunto frequentemente dal paziente con BPCO, e ancor di più l'allettamento, sono responsabili di una perdita netta di massa muscolare, che riduce la capacità del muscolo di generare forza e la sua resistenza alla fatica; tali fenomeni risultano esagerati dall'invecchiamento, che comporta la riduzione fisiologica delle fibre muscolari, e dall'ipossia tissutale che sopprime la sintesi proteica nelle cellule muscolari. Inoltre, nella BPCO l'incremento di citochine proinfiamma-

torie può indurre un aumento del catabolismo proteico, che conduce da un lato alla perdita di peso corporeo e, dall'altro, alla riduzione della massa muscolare. Non va dimenticato il ruolo della terapia corticosteroidica prolungata per via sistemica, che può causare debolezza muscolare.

Le **manifestazioni cliniche** della BPCO risentono delle modificazioni strutturali del polmone associate all'invecchiamento (10). Nel parenchima polmonare si assiste ad aumento del contenuto di aria per riduzione della superficie alveolare. Il risultato netto dell'invecchiamento è una riduzione del rapporto superficie/volume (della parte del polmone deputata agli scambi gassosi), che si traduce di fatto in una dilatazione degli spazi aerei senza rottura delle pareti alveolari (polmone senile). Tale condizione deve essere distinta dall'enfisema, in cui è invece presente la rottura dei setti alveolari.

La perdita del potere di ritorno elastico è la principale determinante della riduzione dei flussi espiratori con l'età, che tra le conseguenze annovera la ridotta reversibilità dell'ostruzione bronchiale. Insieme ai fattori anatomici, anche i meccanismi di difesa aspecifici delle vie aeree (tosse e *clearance* muco-ciliare) subiscono una progressiva riduzione di efficacia con l'età. L'immunosenescenza del polmone da una parte è parzialmente responsabile del declino funzionale, dall'altra contribuisce all'aumentata suscettibilità della popolazione anziana ad andare incontro ai processi infettivi localizzati a livello dell'apparato respiratorio.

Uno degli aspetti più intriganti nella caratterizzazione della BPCO è rappresentato dalla identificazione dei rapporti tra tale patologia

e l'asma bronchiale (11), che in alcuni casi (secondo proiezioni recenti fino al 20% della popolazione affetta da BPCO) configura un quadro di sindrome da *overlap* BPCO/asma, caratterizzato dalla coesistenza delle due condizioni. Secondo alcuni Autori, tale quadro potrebbe costituire uno specifico fenotipo dell'anziano affetto da patologia cronica ostruttiva, le cui caratteristiche biologiche e funzionali sono tutt'ora oggetto di studio. Pur rappresentando due entità nosologiche diverse, BPCO e asma bronchiale presentano similitudini sia dal punto di vista funzionale che clinico, che pongono non di rado problemi di natura diagnostica. Occorre menzionare il ruolo dell'abitudine al **fumo di sigaretta** che, benché caratteristicamente presente nella BPCO, non di rado si rinviene anche nei pazienti anziani con diagnosi di asma. Si stima infatti che due terzi dei pazienti asmatici anziani presentino una storia attuale, o pregressa, di esposizione al fumo di sigaretta. Ciò contribuisce a generare erronee diagnosi di BPCO in pazienti con asma. Nel contesto dello studio SARA (acronimo per SALute Respiratoria nell'Anziano, studio multicentrico italiano su pazienti anziani con asma e BPCO), gli Autori hanno dimostrato che soltanto il 50% dei pazienti anziani con asma aveva ricevuto una corretta diagnosi. Inoltre, circa il 20% dei pazienti asmatici presentava una diagnosi errata di BPCO; tale errore diagnostico si correlava con l'età più avanzata e con la maggiore disabilità, nonché con la minore severità dell'ostruzione (12). A ciò concorre un *bias* culturale: nell'immaginario collettivo è più probabile che una condizione di dispnea o ridotta tolleranza agli sforzi fisici siano interpretate come associate all'in-

vecchiamento, o ad una bronchite cronica associata all'esposizione al fumo.

D'altro canto, l'asma può essere riconosciuta quale **fattore di rischio** per lo sviluppo di BPCO. In uno studio condotto nell'arco di 20 anni da Silva *et al.* (13), il rischio di sviluppare BPCO era dieci volte maggiore negli asmatici rispetto ai non asmatici, indipendentemente dalla storia di fumo. La spiegazione più plausibile di tale fenomeno risiede nel fatto che asma e BPCO condividono un comune substrato infiammatorio che, interagendo con fattori esterni e dell'ospite, induce alterazioni strutturali che danno luogo a ostruzione bronchiale e sintomi respiratori cronici.

Nel contesto dell'elucidazione dei rapporti tra asma e BPCO va annoverata la possibilità che l'asma sia piuttosto una comorbidità della BPCO; ovviamente, ciò appare particolarmente vero nelle fasce di età più avanzate. Il ruolo delle comorbidità andrebbe valutato in termini di impatto sul declino funzionale: è infatti noto come il declino della funzione respiratoria sia accentuato nella popolazione asmatica rispetto ai soggetti non asmatici; è ragionevole pertanto attendersi che il declino sia ulteriormente influenzato dalla contemporanea presenza di asma.

Una percentuale non trascurabile di pazienti con BPCO lamenta **disturbi del sonno**, quali ridotta efficienza del sonno, sonno ritardato, riduzione delle ore totali di sonno e frequenti risvegli (14). Le cause di tale disturbo possono essere varie, e includono la tosse e la dispnea notturna, l'influenza dei farmaci e l'invecchiamento. È di crescente interesse l'ipotesi per cui

le alterazioni della qualità del sonno debbano essere attribuite alla coesistenza della sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (OSAS, dall'inglese *Obstructive Sleep Apnea Syndrome*). BPCO e OSAS sono due patologie molto comuni, interessando rispettivamente circa il 10 e il 5% della popolazione adulta.

È pertanto possibile che un paziente affetto da BPCO presenti anche sintomi suggestivi di **OSAS**; la coesistenza delle due condizioni viene definita "*overlap syndrome*". I primi studi condotti sulla coesistenza delle due patologie hanno mostrato una elevata prevalenza di OSAS nei pazienti con BPCO, facendo ipotizzare la condivisione di eventi patogenetici comuni, verosimilmente scatenati dall'esposizione al fumo di sigaretta. In realtà questi studi soffrivano di errori metodologici, consistevano di campioni di studio di piccole dimensioni, e selezionati in maniera errata. Le conclusioni derivate da uno studio epidemiologico su larga scala hanno dimostrato che l'OSAS non è più frequente nei soggetti con BPCO rispetto alla popolazione generale e che, pertanto, l'associazione tra le due patologie possa ritenersi dovuta al caso piuttosto che a comuni fattori patogenetici. In ogni caso, è indubbio che tale evenienza sia meritevole di attenzione, giacché tale sindrome condiziona un quadro clinico più grave della BPCO. È infatti dimostrato come l'ipossiemia notturna sia significativamente più pronunciata nei pazienti con *overlap syndrome* rispetto a quelli con sola OSAS. La coesistenza di BPCO e OSAS favorisce la presenza di ipossiemia diurna e, talvolta, anche di ipercapnia in condizioni di riposo, quadri emogasanalitici che si osservano invece

raramente nei pazienti con sola OSAS (15). Ancora più importante è il riscontro di ipertensione polmonare anche in stadi non avanzati di ostruzione bronchiale che raggiunge una prevalenza pari al 36% nella popolazione con *overlap syndrome* rispetto al 9% descritto nei pazienti con OSAS. L'alta prevalenza di ipertensione polmonare in questi soggetti può essere spiegata dalla combinazione di marcata ipossiemia notturna associata alla lieve, ma costante, ipossiemia diurna. L'ipossiemia notturna nella BPCO può essere verificata mediante il monitoraggio notturno continuo non invasivo della saturazione ossiemoglobinica, ovvero tramite l'esame polisonnografico, capace di mostrare, oltre al livello di ipossiemia, l'eventuale presenza di apnee che possono intervenire nella BPCO pur non facendo parte caratterizzante del suo quadro clinico. Alla luce di quanto detto, poiché la *overlap syndrome* rappresenta un evento tutt'altro che raro nella pratica clinica, è auspicabile una valutazione più accurata dei segni di OSAS nella popolazione affetta da BPCO, al fine di ridurre le complicanze associate a tale condizione.

In conclusione, la BPCO può essere annoverata tra le patologie croniche di complessa genesi, con manifestazioni cliniche eterogenee e conseguente difficile gestione. Ciò è testimoniato dall'enorme impatto sulla mortalità e sui costi socio-sanitari. I progressi in campo diagnostico e terapeutico aprono tuttavia nuovi orizzonti che consentono un approccio più efficace sia sul riconoscimento della patologia nella popolazione generale che sul miglioramento della qualità di vita e sul rallentamento del declino funzionale dei pazienti affetti da BPCO.

Bibliografia

1. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <http://www.goldcopd.com>.
2. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006 Apr;3(2): 180-4.
3. Pitta F et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(9):972-7.
4. Barnes PJ et al. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
5. Kessler R et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37: 264-272.
6. Partridge MR et al. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2043-2048.
7. Agusti A et al. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 121, 183-194.
8. Agusti A et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Resp Res*. 2010;11:122.
9. Agusti AG et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
10. Verbeken EK et al. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 2. Functional aspects. *Chest* 1992;101:800-9.
11. Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998;53(2):129-36.
12. Bellia V et al. Aging and disability affect misdiagnosis of COPD in elderly asthmatics: the SARA study. *Chest*. 2003;123:1066-72.
13. Silva G et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126(1):59-65.
14. Bellia V et al. Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: the SARA study. *Sleep* 2003; 26: 318-323.
15. Kapur VK et al. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005; 28: 472-477.

Abstract selection

**SELEZIONE DI ABSTRACT
DALLA LETTERATURA
INTERNAZIONALE**

Selezione a cura di
A. PAPI

Effetti sistemici della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Agustí A.G.N, Noguera A, Sauleda J, Sala E, J. Pons J, Busquets X.

Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease

Eur Respir J 2003; 21: 347-360.

Abstract

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da una inappropriata/eccessiva risposta infiammatoria polmonare ai inquinanti atmosferici, in particolare al fumo di sigaretta.

Recentemente, oltre alle tipiche alterazioni anatomopatologiche della BPCO (cioè bronchite cronica ed enfisema), sono stati descritti numerosi effetti extrapulmonari della BPCO, anche detti effetti sistemici. Tali effetti sono rilevanti sul piano clinico in quanto modificano e possono facilitare la classificazione e la gestione della malattia.

La presente review tratta i seguenti effetti sistemici della broncopneumopatia cronica ostruttiva: 1) infiammazione sistemica; 2) alterazioni dello stato nutrizionale e perdita di peso; 3) disfunzione dei muscoli scheletrici; e 4) altri potenziali effetti sistemici.

Per ognuno di essi sono discussi possibili meccanismi e relative implicazioni cliniche, e sono illustrate le aree in cui sono necessarie ulteriori ricerche.

Caratterizzazione dell'eterogeneità della BPCO nella coorte dello studio ECLIPSE

Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J.

Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort

Respir Res 2010; 11:122.

Abstract

Background La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una condizione complessa, con manifestazioni polmonari ed extrapulmonari. Questo studio descrive l'eterogeneità della BPCO in un'ampia e ben caratterizzata coorte di soggetti affetti da BPCO (ECLIPSE).

Metodi Sono stati studiati 2164 pazienti con BPCO clinicamente stabile, 337 fumatori con normale funzionalità polmonare e 245 soggetti che non avevano mai fumato. Il protocollo dello studio ha previsto la valutazione di parametri clinici, stato nutrizionale, dati dei test spirometrici e tolleranza allo sforzo, nonché la determinazione del grado di enfisema mediante la tomografia computerizzata.

Risultati I pazienti con BPCO sono risultati di età lievemente superiore rispetto a quella dei soggetti di controllo e inoltre fumavano un numero di pacchetti/anno più alto rispetto ai fumatori con normale funzione polmonare.

La prevalenza di comorbidità era più elevata nei pazienti con BPCO che nei controlli; le comorbidità, inoltre, si riscontravano in misura analoga indipendentemente dallo stadio GOLD. La gravità della limitazione al flusso aereo nei pazienti con BPCO è risultata scarsamente correlata al grado di dispnea, allo stato di salute, alla presenza di comorbidità, alla capacità di esercizio e al numero di riacutizzazioni riportate nell'anno precedente lo studio. La distribuzione di tali variabili in ciascuno stadio GOLD era ampia. Persino nell'ambito dei soggetti con grave limitazione al flusso aereo, una quota notevole non ha riferito sintomi, riacutizzazioni o limitazione della capacità di esercizio. L'estensione dell'enfisema aumentava con lo stadio di gravità GOLD. La prevalenza di bronchiectasie era bassa (4%), ma aumentava con lo stadio di gravità GOLD. Sono state inoltre rilevate alcune differenze di genere.

Conclusioni Le manifestazioni cliniche di BPCO sono notevolmente variabili e il grado di limitazione al flusso aereo non è un parametro in grado di cogliere l'eterogeneità della patologia.

Inflammatione sistemica persistente associata a sfavorevoli outcome clinici nella BPCO: un nuovo fenotipo

Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, et al.

Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype

PLoS ONE 2012; 7(5).

Abstract

Background In considerazione dell'eterogeneità della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'identificazione di specifici fenotipi clinici è determinante per lo sviluppo di più efficaci terapie. La possibilità che nella BPCO la persistenza di una infiammazione sistemica sia associata a sfavorevoli outcome clinici è stata valutata in pazienti della ben caratterizzata coorte dello studio ECLIPSE (NCT00292552).

Metodi e risultati Sono stati misurati sei biomarker infiammatori nel sangue periferico (conta leucocitaria e livelli di CRP, IL-6, IL-8, fibrinogeno e TNF- α) in 1755 pazienti con BPCO, 297 fumatori con normali reperti spirometrici e 202 controlli non fumatori, che sono stati seguiti per tre anni.

È stato evidenziato che, al basale, il 30% dei pazienti con BPCO non presentava evidenza di infiammazione sistemica, mentre il 16% mostrava un'infiammazione sistemica cronica.

Nonostante le alterazioni polmonari fossero simili in questi due gruppi, i pazienti con infiammazione persistente durante il follow-up hanno presentato un significativo aumento della mortalità per tutte le cause (13% *vs* 2%, $p < 0,001$) e della frequenza di riacutizzazioni (1,5 *vs* 0,9 (1,1) per anno, $p < 0,001$) in confronto a quelli in cui l'infiammazione era assente.

Pertanto, dal momento che si tratta di uno studio osservazionale, tali risultati dimostrano un'associazione ma non provano un nesso causale. Inoltre, va considerato che la risposta infiammatoria è complessa, mentre in questo studio è stato studiato solo un panel limitato di biomarkers, sebbene si tratti di quelli misurati nella maggior parte dei precedenti studi e più frequentemente determinati nella pratica clinica.

Conclusioni Complessivamente, questi risultati identificano un nuovo fenotipo di BPCO caratterizzato da infiammazione sistemica, che può rappresentare il target di ricerche e trattamenti specifici.

Priorità dell'agenda di ricerche per la prevenzione e il controllo delle patologie respiratorie croniche

Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz AA, Khaltayev N, Ait Khaled N, Baena-Cagnani CE, Barreto ML, Billo N, Canonica GW, Carlsen KH, Chavannes N, Chuchalin A, Drazen J, Fabbri LM, Gerbase MW, Humbert M, Joos G, Masjedi MR, Makino S, Rabe K, To T, Zhi L.

Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases

Eur Respir J 2010; 36(5):995-1001.

Abstract

Il piano di azione 2008–2013 della *World Health Organization* (WHO) sulle malattie non trasmissibili (NCD) include le patologie respiratorie croniche (CRD) tra le quattro priorità.

Le CRD più importanti sono rappresentate da asma e rinite, broncopneumopatia cronica ostruttiva, pneumopatie professionali, disturbi respiratori nel sonno, ipertensione polmonare, bronchiectasie.

Le persone affette da CRD sono circa un miliardo, nella maggior parte dei casi nei Paesi in via di sviluppo. Le CRD presentano un importante impatto negativo in termini di qualità di vita e disabilità dei pazienti.

Efficaci piani di intervento possono prevenire e controllare le CRD, ottenendo in tal modo la riduzione di morbidità e mortalità. Le priorità dell'agenda di ricerche devono includere queste considerazioni nell'impostazione della lotta globale contro le NCD. Ciò richiede sia interventi mirati alle CRD sia programmi trasversali sulle NCD che includano le CRD, con enfasi su promozione della salute e prevenzione delle malattie.

“Overlap syndrome” asma - BPCO: caratteristiche e rilevanza clinica

Gibson PG, Simpson JL.

The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?

Thorax 2009; 64(8):728-35.

Abstract

È necessario rivalutare il concetto di asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) come condizioni separate, e considerare le situazioni in cui esse possono coesistere o in cui una può evolvere nell'altra. Studi epidemiologici dimostrano che, tra i soggetti più anziani con malattia ostruttiva delle vie aeree, oltre la metà presenta una diagnosi sovrapposta di asma e BPCO (“*overlap syndrome*”). Questi soggetti tipicamente sono esclusi dagli attuali trial terapeutici, il che limita la possibilità di generalizzare i risultati di tali trial, e ciò rappresenta un problema per l'implementazione delle linee guida evidence-based sulle patologie ostruttive delle vie aeree.

Gli studi in corso sulla “*overlap syndrome*” potranno chiarire i meccanismi patogenetici della BPCO. La “*overlap syndrome*” è riconosciuta in base alla coesistenza di un'aumentata variabilità del flusso aereo in un paziente con ostruzione delle vie aeree non completamente reversibile.

Questi pazienti tipicamente presentano caratteristiche infiammatorie che somigliano a quelle della BPCO, con aumentata neutrofilia delle vie aeree, nonché caratteristiche di rimodellamento delle vie aeree. La “*overlap syndrome*” può svilupparsi quando si verifica un accelerato declino della funzione polmonare, un'incompleta crescita polmonare o entrambe. I fattori di rischio per tali eventi sono condivisi, in quanto l'avanzare dell'età, l'iperreattività bronchiale, l'esposizione al fumo di tabacco, l'asma e le infezioni delle vie respiratorie/riacutizzazioni rappresentano significativi fattori di rischio per crescita polmonare incompleta e accelerato declino della funzione polmonare. Studi in corso su tali eventi potranno chiarire i meccanismi e facilitare il trattamento delle patologie ostruttive delle vie aeree.

Impatto globale della BPCO: review sistematica e meta-analisi

Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM.

Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis

Eur Respir J 2006; 28(3):523-32.

Abstract

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la prevalenza globale della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) mediante una review sistematica e una meta-analisi degli effetti.

È stata effettuata una ricerca nella banca dati PubMed di stime di prevalenza in studi di popolazione pubblicati nel periodo 1990-2004. Sono stati inclusi gli articoli che: 1) fornivano stime relative alla popolazione totale o specifiche per genere per BPCO, bronchite cronica e/o enfisema; e 2) fornivano dettagli sui metodi sufficientemente chiari per stabilire strategia di campionamento, approccio diagnostico e criteri diagnostici.

Dei 67 articoli identificati, 62 hanno fornito 101 stime di prevalenza complessiva in 28 differenti Paesi. La prevalenza aggregata di BPCO è risultata pari al 7,6% in 37 studi, di sola bronchite cronica al 6,4% (38 studi) e di solo enfisema all'1,8% (8 studi). La prevalenza aggregata derivata da 26 stime spirometriche è risultata dell'8,9%. Le più comuni definizioni spirometriche utilizzate state quelle della *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (13 stime).

È stata osservata una significativa eterogeneità, non completamente spiegata dall'analisi di sottogruppi (ad es. età e status di fumatore).

La prevalenza di BPCO definita in base alle alterazioni fisiologiche in adulti di età ≥ 40 anni è circa il 9-10%. Importanti gap regionali e differenze metodologiche ostacolano l'interpretazione dei dati disponibili. Gli sforzi della *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* e di gruppi simili dovrebbero essere volti a standardizzare le misure della prevalenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva.

“Overlap syndrome” asma - BPCO: considerazioni farmacoterapeutiche

Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, Morrissey BM, Albertson TE.

The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations

Expert Rev Clin Pharmacol 2013; 6(2):197-219.

Abstract

La “*overlap syndrome*” asma-broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (ACOS) è un’entità clinica di comune riscontro, anche se ancora non ben definita. L’ACOS spiega il 15-25% circa delle patologie ostruttive delle vie aeree. I pazienti con ACOS presentano outcome peggiori rispetto a quelli con sola asma o sola BPCO.

I soggetti con ACOS presentano una combinazione di fattori di rischio come fumo e atopia, sono generalmente più giovani, e vanno incontro a riacutizzazioni più frequenti e di maggiore gravità rispetto a quelli con sola BPCO. Le considerazioni farmacoterapeutiche richiedono un approccio integrato, per identificare innanzitutto il fenotipo(i) clinico(i) rilevante(i), e successivamente selezionare la migliore terapia disponibile.

Gli Autori trattano la serie di classi esistenti ed emergenti di farmaci che potrebbero risultare vantaggiosi nei pazienti con ACOS, e ne descrivono l’approccio terapeutico.

È necessaria una definizione di ACOS che riscuota un consenso internazionale per disegnare trial clinici prospettici, randomizzati, volti a valutare specifici interventi farmacologici su importanti outcome come funzione polmonare, riacutizzazioni, qualità di vita e mortalità.

La BPCO aumenta il rischio di sottotipo istologico di carcinoma a cellule squamose in fumatori che sviluppano carcinoma polmonare non a piccole cellule

Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, Calia N, Petruzzelli S, Corbetta L, Cavallesco G, Forini E, Saetta M, Ciaccia A, Fabbri LM.

COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma

Thorax 2004; 59(8):679-681.

Abstract

Background Il carcinoma a cellule squamose mostra una più stretta associazione con il fumo di sigaretta rispetto al carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). È stato intrapreso uno studio per determinare se la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è un fattore di rischio per il sottotipo istologico di carcinoma a cellule squamose in fumatori con NSCLC reseccabile.

Metodi Utilizzando un disegno caso-controllo, soggetti con diagnosi di carcinoma polmonare a cellule squamose confermata chirurgicamente sono stati arruolati tra fumatori candidati a resezione polmonare per NSCLC nell’ospedale di Ferrara. I soggetti-controllo erano fumatori che erano stati sottoposti a resezione polmonare per NSCLC presso la stessa struttura, e nei quali era stata confermata chirurgicamente la diagnosi di NSCLC di qualunque tipo istologico, ad esclusione del carcinoma a cellule squamose.

Risultati Sono stati arruolati 86 casi e 54 controlli (principalmente adenocarcinomi, $n=50$). Dai risultati è emerso che la presenza di BPCO aumentava di più di 4 volte il rischio di sottotipo istologico di carcinoma a cellule squamose. Al contrario, è stato evidenziato che la presenza di bronchite cronica riduceva di più di 4 volte il rischio di tale sottotipo istologico. Tra i pazienti con bronchite cronica ($n=77$), quelli con BPCO avevano un rischio 3,5 volte più elevato di sottotipo istologico di carcinoma a cellule squamose.

Conclusioni Questi dati suggeriscono che, tra fumatori con NSCLC reseccabile, la BPCO rappresenta un fattore di rischio di sottotipo istologico di carcinoma a cellule squamose e la bronchite cronica, in particolare se non associata a BPCO, un fattore di rischio di sottotipo istologico di adenocarcinoma.

Deficit di alfa 1-antitripsina

Stoller JK1, Aboussouan LS.

Alpha1-antitrypsin deficiency

Lancet 2005; 365(9478):2225-36.

Abstract

Il deficit di alfa 1-antitripsina è un disordine genetico che interessa circa uno su 2.000-5.000 individui. Clinicamente il deficit di alfa 1-antitripsina è caratterizzato da epatopatia ed enfisema ad inizio precoce.

Sebbene l'alfa 1-antitripsina sia principalmente prodotta a livello epatico, la sua principale funzione è proteggere il polmone dal danno della proteolisi indotta dall'elastasi neutrofila.

La più frequente mutazione responsabile di un grave deficit di alfa-antitripsina origina nel gene SERPINA 1 e dà luogo all'allele Z. Tale mutazione riduce le concentrazioni sieriche di alfa 1-antitripsina, mantenendo le molecole polimerizzate all'interno degli epatociti: una quantità al di sotto della soglia sierica protettiva di 11 µmol/L aumenta il rischio di enfisema.

Oltre ai comuni trattamenti per l'enfisema, l'infusione di alfa 1-antitripsina purificata da pool di plasma umano rappresenta un trattamento specifico e aumenta le concentrazioni nel siero e nel fluido di rivestimento epiteliale al di sopra della soglia protettiva.

L'evidenza suggerisce che questo approccio è sicuro, rallenta il declino della funzione polmonare, potrebbe ridurre il tasso di infezioni e aumentare la sopravvivenza. Tuttavia, rimangono incertezze riguardo la costo-efficacia di questo costoso trattamento.

Lo studio ECLIPSE ha cambiato il nostro modo di intendere la BPCO? Una prospettiva clinica dal team di studio

Vestbo J, Agustí A, Wouters EF, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson H, Crim C, Edwards LD, Locantore N, Lomas DA, Macnee W, Miller B, Rennard SI, Silverman EK, Yates JC, Tal-Singer R; on behalf of the ECLIPSE study investigators

Should we view COPD differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team

Am J Respir Crit Care Med. 2014 Feb 19. [Epub ahead of print].

Abstract

Razionale e obiettivi La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sembra essere una condizione eterogenea con un decorso variabile.

Metodi Nello studio *Evaluation of BPCO Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE), condotto su 2.164 pazienti con BPCO clinicamente stabile, 337 fumatori con normale funzione polmonare e 245 pazienti che non avevano mai fumato, sono stati determinati numerosi parametri clinici, tolleranza allo sforzo, biomarker ed estensione dell'enfisema mediante la TC. I tre gruppi sono stati seguiti per 3 anni.

Misurazioni e principali risultati È stata evidenziata una sorprendente eterogeneità tra i pazienti con BPCO, con scarse correlazioni tra FEV₁, sintomi e qualità di vita, outcome funzionali e biomarker. La presenza di infiammazione sistemica è stata osservata solo in una limitata quota di pazienti e non è risultata correlata alle caratteristiche basali o alla progressione della malattia, ma aveva un ulteriore valore prognostico per quanto riguarda la mortalità.

Le riacutizzazioni seguite nel tempo hanno fornito dati per il concetto del "fenotipo frequente riacutizzatore". Il decorso della malattia è risultato molto variabile, e quasi un terzo dei pazienti non ha presentato progressione.

Sono stati valutati i fattori di rischio di variazione a 3 anni del FEV₁ e della densità polmonare. I più forti predittori di progressione del declino del FEV₁ sono risultati il mantenimento dell'abitudine al fumo di sigaretta e la presenza di enfisema; è stata identificata una proteina delle "club cells" localizzate nelle vie aeree come potenziale biomarker di attività della malattia. I più forti predittori di progressione dell'enfisema sono risultati il mantenimento dell'abitudine al fumo di sigaretta e il sesso femminile.

Conclusioni Il follow up di 3 anni di un'ampia e ben caratterizzata coorte di pazienti con BPCO ha fornito un quadro più chiaro di una patologia eterogenea con sottotipi clinicamente importanti ("fenotipi") e un decorso variabile e non necessariamente progressivo.