

Sintesi.

La Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una delle maggiori cause di morte e di disabilità nel mondo.

E' destinata a diventare la terza causa di morte passando dalla sesta alla terza posizione nell'arco di trent'anni. La classificazione della malattia è comunemente basata sul riscontro, alla spirometria, di ostruzione delle vie aeree non completamente reversibile, in assenza di patologie respiratorie.

Negli ultimi anni, è emerso che la BPCO è una sindrome complessa piuttosto che una malattia, ha multiple manifestazioni cliniche, eterogeneità nella progressione e nella risposta alla terapia, pertanto descriverne le caratteristiche solo mediante il riscontro e il grado del deficit ostruttivo risulta essere sicuramente riduttivo.

L'obiettivo della tesi è stato quello di passare in rassegna l'approccio innovativo alla malattia, basato sulla fenotipizzazione, ovvero sulla creazione di sottogruppi, quale strumento per meglio caratterizzare il paziente da un punto di vista eziologico, fisiopatologico, clinico e terapeutico.

La creazione dei sottogruppi avviene considerando e analizzando multiple variabili, che possono essere cliniche, di imaging, markers biologici, parametri funzionali e outcome compositi.

Negli ultimi 50 anni sono stati fatti diversi tentativi, dalla fenotipizzazione su cadavere eseguita da Burrows e poi ripresa da Pistolesi su imaging riguardante la differenziazione tra fenotipo bronchitico e fenotipo enfisematoso al tentativo di “riclassificare” i pazienti affetti da malattie delle vie aeree eseguita da Weatherhall.

Diversi tentativi sono stati fatti anche per identificare il “fenotipo riacutizzatore”.

La riacutizzazione è un evento clinico importante nella storia della malattia, sia dal punto di vista del paziente sia dal punto di vista della spesa sanitaria, poter differenziare nell’ambito dei pazienti affetti da BPCO, i pazienti “frequenti riacutizzatori” rispetto ai “non riacutizzatori” ha una importanza rilevante. I dati originali presentati confermano la possibilità di poter eseguire tale fenotipizzazione.

Gli studi fino ad ora eseguiti sono difficili da confrontare per le diverse variabili utilizzate. Tali variabili, così come i fenotipi, sono ad oggi, *possibili* indicatori di un sottotipo di pazienti, dovranno quindi essere validati sia da studi prospettici sia dalla pratica clinica.

1. Premessa.

La classificazione della BPCO è comunemente basata sul riscontro di ostruzione delle vie aeree non completamente reversibile in assenza di patologie, quali asma, bronchiectasie, tubercolosi o fibrosi cistica.

Negli ultimi anni, è emerso che la BPCO è una sindrome complessa piuttosto che una malattia con multiple manifestazioni cliniche e che i soggetti affetti non possono essere descritti solo mediante il riscontro e il grado del deficit ostruttivo delle vie aeree.

Numerosi trial clinici si sono rivolti all'individuazione dei fenotipi clinici della BPCO considerando variabili cliniche, radiologiche, marcatori biologici e outcomes compositi.

Negli ultimi anni sono stati proposti metodi statistici per analizzare l'eterogeneità dei fenotipi.

Nelle pagine successive verrà fatta una introduzione riguardo le comuni considerazione della BPCO e successivamente una review riguardo la fenotipizzazione della BPCO, fino ad un'analisi del "fenotipo riacutizzatore" eseguita su 50 pazienti BPCO reclutati presso la Clinica Pneumologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma e in collaborazione con l'Istituto Nazionale Tumori di Milano.

2. La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva.

2.1 Definizione

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria infiammatoria cronica caratterizzata da limitazione al flusso aereo non completamente reversibile e generalmente progressiva, associata ad una risposta infiammatoria anomala a particelle nocive o gas. Ha significativi effetti extra-polmonari che possono contribuire alla gravità della malattia nei singoli pazienti. E' prevenibile e trattabile.

La limitazione cronica al flusso aereo caratteristica della BPCO è causata dalla concomitanza di una malattia delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) e dalla distruzione del parenchima polmonare (enfisema), il contributo relativo dei quali differisce da paziente a paziente.

2.2 Epidemiologia.

La Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta attualmente uno dei principali problemi di sanità pubblica, ne sono affetti 18 milioni di persone negli USA e molti di più nel mondo, in Europa riguarda il 4-6 % della popolazione adulta, rappresenta negli Stati Uniti la quarta tra le maggiori cause di morte (dopo cardiopatie, neoplasie e malattie cerebrovascolari) e l'unica in aumento, nel mondo la quinta e in Italia le malattie respiratorie rappresentano la terza causa di

morte (dopo cardiopatie e tumori), di cui la BPCO è responsabile del 50%. E' inoltre una delle maggiori cause di morbidità cronica nel mondo (Linee Guida GOLD 2011).

Colpisce tutte le popolazioni ma è maggiore nei paesi industrializzati rispetto a quelli in via di sviluppo, è in continuo aumento nei Paesi Industrializzati, anche se emerge un'importante eterogeneità nelle stime della prevalenza tra le diverse nazioni. Tale incremento riflette l'aumentata abitudine tabagica, che giustifica anche l'attuale aumento nel sesso femminile, nei Paesi Industrializzati.

A livello mondiale, il recente aumento delle morti da BPCO è verosimilmente destinato a continuare ad aumentare. Il "Global Burden of Disease Study " (Murray, 1997) ha fatto una proiezione di base, una ottimistica ed una pessimistica per la mortalità da BPCO dal 1990 al 2020 che tengono conto dell'invecchiamento della popolazione mondiale, dell'aumento previsto dei tassi di fumo di tabacco e del declino previsto di altre cause di morte come le malattie legate alla diarrea ed all'HIV; la BPCO secondo la proiezione di base è destinata a diventare la terza causa di morte nel 2020, passando dalla sesta alla terza posizione tra tutte le cause di morte.

L'aumento delle morti per BCPO, stimato tra il 1990 e il 2000, nel mondo è in parte reale e in parte dovuto alle migliori tecniche diagnostiche disponibili (Lopez A.D. 2006)

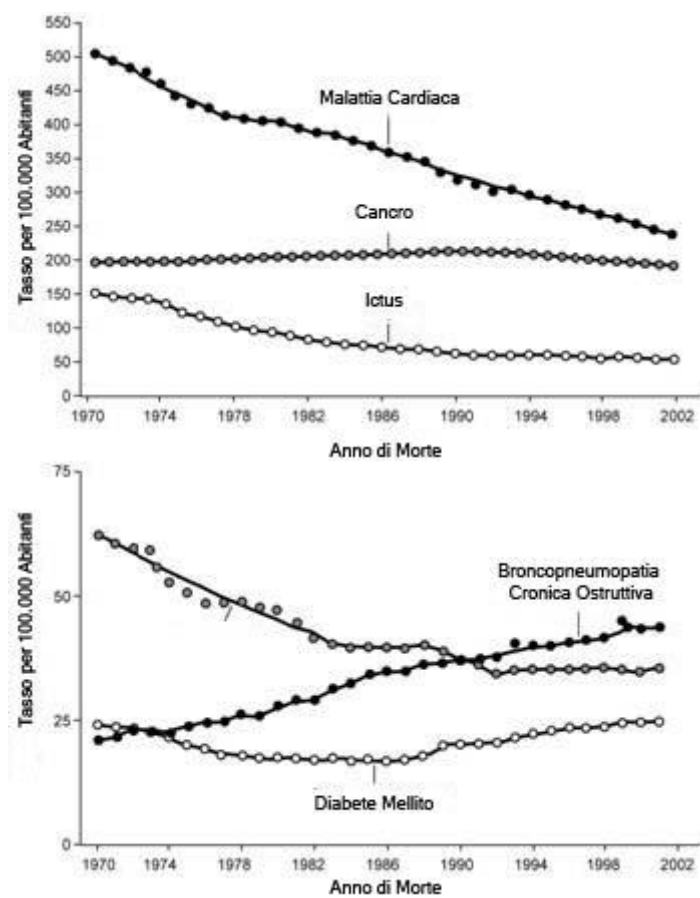


Fig.1: Trend dei tassi di mortalità standardizzati per età per le sei principali cause di morte negli USA nel periodo 1970-2002.

Malattie	Posizione 1990	Posizione 2020	Cambiamento di posizione
Cardiopatia ischemica	1	1	0
M. Cerebrovascolari	2	2	0
Infezioni delle basse vie aeree	3	4	1↓
M. Diarroiche	4	11	7↓
Disturbi Perinatale	5	16	
BPCO	6	3	3↑
Tubercolosi	7	7	0
Morbillo	8	27	19↓
Incidenti Stradali	9	6	3↑
Tumore del Polmone	10	5	5↑
Malaria	11	29	18↓
Danni autoindotti	12	10	2↑
Cirrosi Epatica	13	12	1↑
Tumore dello Stomaco	14	8	6↑
Diabete Mellito	15	19	4↓
Violenza	16	14	5↑
Ferite di guerra	20	15	5↑
Tumore del Fegato	21	13	8↑
HIV	30	9	21↑

Tab. 1: Cambiamento di posizione delle più importanti cause di morte nel mondo, scenario dal 1990 al 2020. (da Murray 1997).

Sebbene sia stata oggetto di un'attenzione crescente da parte della comunità medica, la BPCO resta ancora relativamente sconosciuta o ignorata.

2.3 Fattori di rischio.

I fattori di rischio per la BPCO comprendono i fattori individuali e l'esposizione ad agenti ambientali. La malattia di solito deriva dall'interazione fra questi due diversi tipi di fattori.

FATTORI INDIVIDUALI	FATTORI AMBIENTALI
Deficit ereditario alfa-1 antitripsina	Fumo di sigaretta attivo, passivo, materno
Mutazioni geniche (alfa-1 chimotripsina, MMP-1, MMP-9, MMP-12, epossido idrolasi microsomiale, glutathione S-transferasi)	Esposizione professionale a polveri organiche e inorganiche e a sostanze chimiche (vapori, irritanti e fumi)
Età	Inquinamento outdoor e indoor (combustibili biologici)
Comorbidità (anamnesi di asma bronchiale, di tubercolosi polmonare)	Stato socio-economico
Basso peso alla nascita	Nutrizione (povera di antiossidanti)
Sesso femminile?	Infezioni respiratorie

Tab. 2: Fattori di rischio per BPCO (da Linee Guida GOLD 2011).

Il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio per BPCO, circa il 40-50% dei fumatori sviluppa la BPCO, però la propensione a sviluppare la malattia è solo debolmente correlata alla quantità di sigarette fumate.

Negli USA 47 milioni di persone fumano, in Italia 12.2 milioni (28.6% dei maschi e 20.3% delle femmine), nel mondo oltre 1 miliardo, con un aumento previsto fino ad oltre 1.6 miliardi nel 2025.

Nei Paesi a basso-medio tenore di vita la percentuale di fumatori è in aumento.

Anche se il fumo è il principale fattore di rischio, recenti evidenze mettono in luce che altri fattori di rischio sono importanti, specialmente nei paesi in via di sviluppo.

Panel: Non-smoking risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease

Indoor air pollution

- Smoke from biomass fuel: plant residues (wood, charcoal, crops, twigs, dried grass) animal residues (dung)
- Smoke from coal

Occupational exposures

- Crop farming: grain dust, organic dust, inorganic dust
- Animal farming: organic dust, ammonia, hydrogen sulphide
- Dust exposures: coal mining, hard-rock mining, tunnelling, concrete manufacturing, construction, brick manufacturing, gold mining, iron and steel founding
- Chemical exposures: plastic, textile, rubber industries, leather manufacturing, manufacturing of food products
- Pollutant exposure: transportation and trucking, automotive repair

Treated pulmonary tuberculosis

Lower-respiratory-tract infections during childhood

Chronic asthma

Outdoor air pollution

- Particulate matter (<10 μm or <2.5 μm diameter)
- Nitrogen dioxide
- Carbon monoxide

Poor socioeconomic status

Low educational attainment

Poor nutrition

Fig. 2: Fattori di rischio associati alla BPCO, escluso il fumo di sigaretta. (da Salvi 2009).

Il 25-45% dei BPCO non ha mai fumato: 3.000.000 di persone nel mondo sono esposte al fumo del combustibile della biomassa (legno, carbonella, altre materie vegetali e sterco animale) e del carbone contro il 1.010.000 di persone che sono esposte al fumo di tabacco. Questo avviene maggiormente nei Paesi in via di Sviluppo dove questi materiali vengono usati per il riscaldamento e per cucinare. In questi Paesi il 50% delle morti causate dalla BPCO sono attribuibili al fumo delle biomasse e il 75% riguarda il sesso femminile. Insieme alle donne anche i loro bambini, esposti, possono avere delle conseguenze sulla loro salute, il basso peso alla nascita (fattore di rischio indipendente per BPCO, per il minor sviluppo del polmone) e possono andare incontro a infezioni delle basse vie respiratorie, responsabili del 20 % delle morti sotto i 5 anni di età mentre nei sopravvissuti possono determinare “locus di minore resistenze” polmonare che insieme alla malnutrizione e al basso stato socio economico possono essere fattori di rischio per BPCO in età adulta (Salvi 2009).

Per quanto riguarda l'inquinamento ambientale, è chiara l'associazione tra alte concentrazioni di inquinanti ambientali e le esacerbazioni di BPCO ma non tra questi e nuovi casi di BPCO.

Circa il 19 % di casi di BPCO può essere attribuito all'esposizione professionale, che diventa il 30% tra i soggetti non fumatori: *a)* attività agricola, soprattutto l'allevamento di animali e tra questi il rischio è ancora maggiore in chi presenta atopia per gli allergeni respiratori; *b)* attività mineraria (carbone, rocce dure, lo scavatore di gallerie), attività edile (esposizione a silicio, mattone) e attività estrattiva (oro, ferro e acciaio delle fonderie); *c)* attività in industrie (materie tessili, plastiche, gomma, pelli, alimentare); *d)* autotrasporti pesanti.

Un altro fattore di rischio per BPCO è l'anamnesi positiva di tubercolosi polmonare, per lo sviluppo di fibrosi e per la risposta infiammatoria delle vie aeree, la prevalenza varia dal 28 al 68%; più di 2.000.000 di persone sono infettate dal Mycobacterium Tuberculosis quindi il peso a livello mondiale della TBC sullo sviluppo della BPCO può essere maggiore di quello creduto. Anamnesi positiva di asma cronico.

Già nel 1977, Burrows e coll. videro l'alta variabilità nello sviluppo di ostruzione delle vie aeree tra i fumatori; vi era una relazione dose risposta tra valore predetto del FEV₁ e il numero di P/y di sigarette fumate, ma molti fumatori avevano valori di funzionalità respiratoria nella norma; questo suggerì che fattori genetici potessero influenzare la suscettibilità a sviluppare la BPCO. Inoltre nel 1987 uno studio eseguito su gemelli monozigoti e dizigoti mostrò che la variabilità della funzionalità respiratoria poteva essere attribuita alla componente genetica (Redline 1987).

Il fattore genetico meglio documentato è il deficit ereditario severo di alfa-1 antitripsina (AAT). L'ATT, è stata scoperta nel 1963; è il maggiore inibitore delle proteasi del plasma nei confronti dell'elastasi leucocitaria, proteina sierica che sembra avere un ruolo nello sviluppo dell'enfisema. Il locus genico dell' ATT, è localizzato sul cromosoma 14 ed è polimorfico; nella popolazione bianca gli alleli più comuni sono: M, (95% dei casi), associato con normali livelli di AAT; S, (2-3% dei casi), associato con lieve riduzione dei livelli di AAT; Z, (1% dei casi), associato con severa riduzione dei livelli di AAT. Gli individui con due o un allele Z hanno livelli plasmatici di AAT pari al 15% del normale, perché la proteina Z, polimerizza e si aggrega all'interno del reticolo endoplasmatico degli epatociti; questi pazienti se fumatori sviluppano severa riduzione della funzionalità respiratoria e a un'età più precoce dei pazienti con la stessa variazione ma non fumatori.

Il deficit di AAT può servire da modello del modo in cui fattori genetici e ambientali possono interagire portando allo sviluppo della BPCO.

Altre condizioni genetiche sono potenzialmente candidate nella patogenesi e suscettibilità alla BPCO, alcune regioni del genoma sembrano contenere loci che possono influenzare la suscettibilità alla BPCO, ma resta da stabilire la valenza funzionale di queste tre variabili; tre regioni sono state trovate grazie ad un nuovo approccio alla genomica detto “Gene-wide association (GWA) study” che testa simultaneamente migliaia di polimorfismi nucleotidici (SNP) per l’associazione con un fenotipo o uno stato di malattia; mediante questo metodo, anche in altre malattie sono state trovate forti associazioni con loci genici “insospettabili”:

- Regione HHIP, locus cromosomico 4q31 (proteina d’interazione che media la risposta epiteliale, con effetto protettivo sulla BPCO e il tumore polmonare).
- Regione FAM13A, locus cromosomico 4q22.
- Regione IREB2, locus cromosomico 15q25 (recettore nicotinico dell’acetilcolina, sub unità alfa-5).

Sono state identificate tre condizioni genetiche potenzialmente candidate nella patogenesi e suscettibilità alla BPCO: tra queste, mutazioni nei geni codificanti per glutathione-transferasi (GSTM1), superossido dismutasi (SOD3), tumor necrosis factor (TNF), transforming growth factor (TGFB1).

L’obiettivo principale della ricerca genetica è l’identificazione di specifici genotipi da “abbinare” a specifici fenotipi.

2.4 Fisiopatologia e anatomia patologica.

Dalla definizione, la BPCO è una malattia respiratoria associata ad un'anomala risposta infiammatoria nelle piccole vie aeree e negli alveoli. Le principali anomalie delle piccole vie aeree sono la presenza di un infiltrato di cellule infiammatorie e il rimodellamento che determina l'ispessimento della parete delle vie aeree, riducendone il diametro e aumentandone la resistenza al flusso aereo. Altre caratteristiche sono l'infiltrato infiammatorio nella parete alveolare, la distruzione degli alveoli, caratteristiche dell'enfisema polmonare, che riducono il ritorno elastico del polmone e quindi il flusso aereo espiratorio.

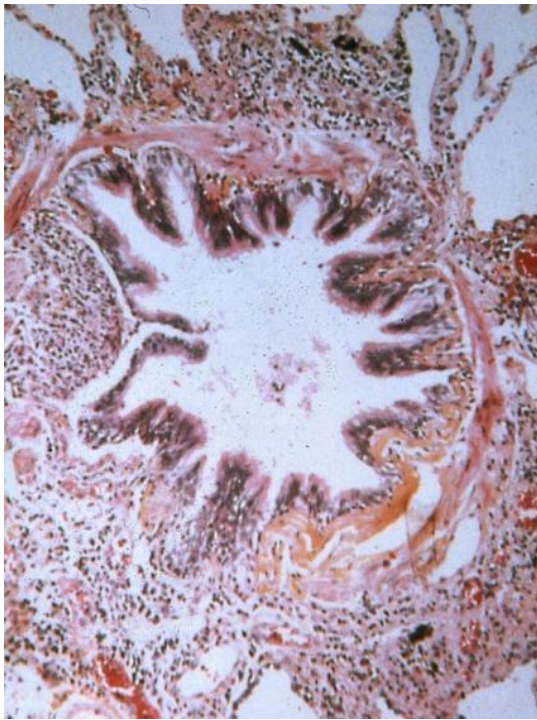
Queste caratteristiche sono determinate da diversi meccanismi, per esempio ogni puff di sigaretta contiene più di 2000 sostanze e 10^4 radicali liberi che danneggiano le cellule epiteliali dell'albero bronchiale e del tessuto connettivale sottoepiteliale con conseguente attivazione dei macrofagi presenti a livello dei bronchioli respiratori e a livello degli spazi alveolari aumentandone la tendenza al rilascio di enzimi proteolitici (MMP-9, elastasi macrofagica (MMP-12), proteasi cisteiniche, catepsina S, L e k), di radicali ossidanti e di fattori chemiotattici per i neutrofili (TNF-alfa, LT-B4, IL-8). Tali fattori, insieme alla stessa nicotina, richiamano dal sangue i neutrofili che una volta arrivati a livello parenchimale e attivati sia dal fumo di sigaretta che dai prodotti del danno epiteliale, rilasciano ulteriori quantità di radicali ossidanti e di proteasi (elastasi neutrofila, proteasi 3, catepsina G, metalloproteasi (MMP), collagenasi neutrofila (MMP-8), gelatinasi B (MMP-9). Gli enzimi proteolitici liberati, degradano l'elastina e il collagene che compongono la parete alveolare contribuendo al danno tessutale. (STEP 1). Se la risposta è controllata la risposta

infiammatoria si arresta; questo processo è tipico dei fumatori che non sviluppano la BPCO. Se invece la risposta infiammatoria non è sufficiente per controllare il danno respiratorio i macrofagi attivano la risposta immunitaria secondaria o adattativa, migrano a livello linfonodale dove presentano gli antigeni ai linfociti T, stimolandone la differenziazione in senso T-helper 1 e proliferazione in linfociti CD4+ e CD8+. I linfociti attivati, migrano a livello del parenchima, attirati dalle chemochine espresse a livello polmonare (CXCR3, CCR5, CXCR6), ove mediante la produzione di INF-gamma, ulteriormente attivano i macrofagi, determinando il persistere della risposta infiammatoria. La progressione e la severità della malattia sono determinate dall'abilità dei macrofagi a stimolare i linfociti. I meccanismi di immunoregolazione modulano questa abilità: un lieve fallimento risulterà in uno stadio GOLD 1 o 2; un severo fallimento con uno stadio 3 o 4.

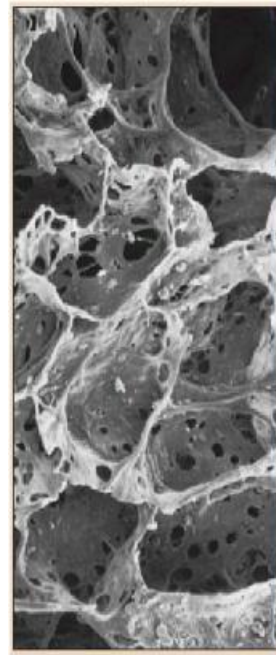
Il fumo di sigaretta compromette anche i meccanismi di depurazione dell'albero bronchiale (sistema muco ciliare) mediante paralisi del battito ciliare e iperproduzione di muco a causa della induzione all'iperplasia delle ghiandole della sottomucosa e all'aumento delle cellule caliciformi mucipare. Come conseguenza si ha l'aumento della secrezione mucosa, con alterazione delle caratteristiche biochimiche e reologiche: il muco bronchiale diventa ipervischoso ed ipoelastico e pertanto ristagna nelle vie aeree, facilitando le infezioni.

Il danno anatomico conseguente è caratterizzato: nelle *forme tipiche di bronchite cronica* da un processo infiammatorio cronico che interessa tutta la parete bronchiale; l'epitelio ciliato può essere sostituito da zone di metaplasia squamosa, che rappresenta la risposta alla ripetuta irritazione da fumo di tabacco. Si ha un discontinuo inspessimento della membrana basale. Le

forme di enfisema polmonare sono caratterizzate da abnorme ampliamento delle cavità alveolari, dall'assottigliamento e dalla rarefazione dei setti e dalla marcata riduzione della parete alveolare.



A



B

Fig. 3: in **A**, quadro di bronchiolite; in **B**, quadro di distruzione parenchimale (enfisema). (da Linee Guida GOLD 2011).

2.5 Sintomi, decorso clinico e classificazione.

I sintomi che caratterizzano la BPCO sono:

tosse ed escreato, intolleranza all'esercizio fisico e dispnea cronica.

La tosse è cronica, produttiva, legata alla ipersecrezione bronchiale ed è più intensa al risveglio; l'escreato, nella maggior parte dei pazienti è solo moderatamente vischioso, quindi è facile da

espettorare, è di solito mucoso e in concomitanza delle riacutizzazioni può diventare purulento e talora con striature ematiche. La dispnea è graduale e progressiva col passare degli anni, i pazienti ricorrono al medico quando il sintomo è tale da interferire con le normali attività quotidiane. E' inizialmente secondaria allo sforzo fisico.

Con il progredire e l'aggravarsi della BPCO e la comparsa di alterazioni degli scambi gassosi, possono comparire sintomi non respiratori, quali ad esempio, anoressia e calo ponderale, disturbi del sonno con cefalee mattutine e ipersonnolenza diurna e disturbi dell'umore.

Il sospetto clinico viene posto considerando i fattori di rischio alla segnalazione o meno dei sintomi caratteristici.

La diagnosi viene fatta in seguito alla esecuzione di una spirometria, che rappresenta, ad oggi, il gold standard per la diagnosi e l'inquadramento della BPCO.

Il criterio diagnostico è la presenza di un'ostruzione delle vie aeree, definita dalla presenza di un rapporto FEV_1/FVC , "indice di Tiffenau" , inferiore al Limite inferiore della norma (LLN) (per convenzione in passato era stato preso il cut off del 70%), dopo 30 minuti dalla somministrazione per via inalatoria di 400 ug di Salbutamolo (Beta 2 agonista a breve durata d'azione), in assenza di patologie definite come la tubercolosi, la fibrosi cistica, le bronchiectasie. (Linee guida GOLD 2011).

Il grado del deficit ostruttivo viene poi stabilito sulla base del valore percentuale del FEV_1 rispetto al predetto.

STADIO	CARATTERISTICHE
I lieve	FEV ₁ /CVF <0.70 FEV ₁ ≥ 80% del teorico
II moderata	FEV ₁ /CVF <0.70 50% ≤ FEV ₁ ≤ 80% del teorico
III grave	FEV ₁ /CVF <0.70 30% ≤ FEV ₁ ≤ 50% del teorico
IV molto grave	FEV ₁ /CVF <0.70 FEV ₁ < 30% del teorico o FEV ₁ < 50 % del teorico in presenza di insufficienza respiratoria (PaO ₂ < 60 mmHg)

Tab 3: Classificazione della BPCO secondo le Linee Guida GOLD 2011.

Ulteriori indagini, che è appropriato eseguire, sono la misura dei volumi polmonari e la misura della Capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO), tramite cui si possono esplorare le caratteristiche del *fenotipo enfisematoso*, caratterizzato dalla presenza di iperdistensione parenchimale. Le variazioni riguarderanno rispettivamente il volume residuo > 140 %, la capacità polmonare totale > 120% e la riduzione della DLCO < 81%.

Nei casi più gravi è utile l'esecuzione di un prelievo arterioso per la misurazione della pressione parziale di ossigeno (PaO₂) che può essere alterata a causa degli alterati scambi gassosi.

Sempre utile è l'esecuzione di una radiografia del torace al fine di valutare la presenza delle tipiche caratteristiche del paziente affetto da BPCO, quali:

- polmoni iperdistesi (orizontalizzazione delle coste, diaframmi piatti, aumento dello spazio retrosternale).
- ipertrasparenza del parenchima polmonare.
- rarefazione e/o redistribuzione del disegno vascolare.
- bolle enfisematose.
- marcato inspessimento delle pareti bronchiali.

Altro:

- presenza di infezioni parenchimali, di neoplasie polmonari, di pneumotorace, di scompenso cardiaco (soprattutto durante le riacutizzazioni).

La BPCO ha una storia naturale variabile e non tutti gli individui seguono lo stesso decorso, generalmente è una malattia progressiva, specialmente quando l'esposizione del paziente agli agenti patogeni perdura. In soggetti sani non fumatori, a partire dall'età di 25-30 anni è stato osservato un declino del FEV₁ di circa 25-30 ml/anno. Questo declino è maggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori e nei forti fumatori rispetto ai fumatori moderati. Questo concetto che diversi soggetti (fumatori suscettibile, fumatori non suscettibili, non fumatori) mostrino diversi trend della funzionalità polmonare è stato introdotto da Peto e collaboratori (Peto 1983).

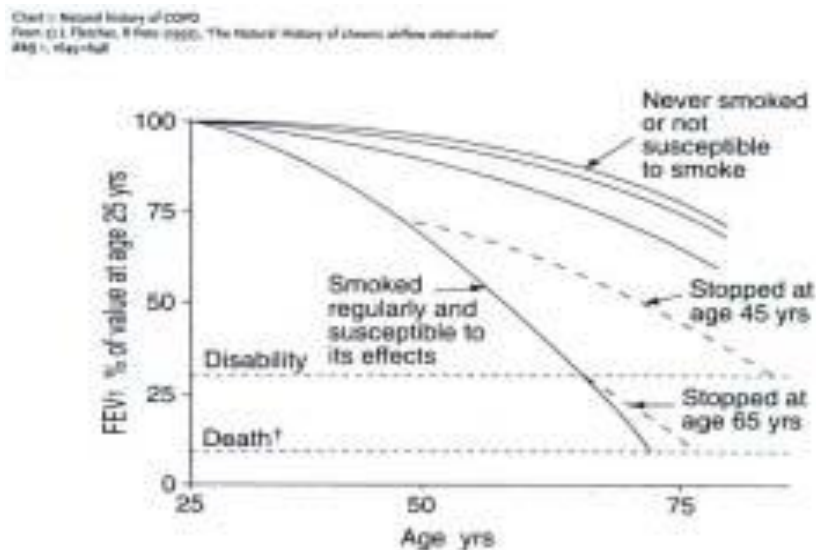


Fig.3: Diagramma di Fletcher e Peto, esprime il rapporto esistente tra esposizione al fumo di sigaretta e l'effetto sul volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV_1). (da Fletcher 1977).

In questo studio fu dimostrato l'esistenza di un sottogruppo di fumatori altamente suscettibili ad un accelerato declino della funzionalità respiratoria. Con il persistere dell'abitudine tabagica, questi fumatori sviluppano la BPCO e muoiono prematuramente. Se questi fumatori smettono di fumare prima di raggiungere una soglia critica nella riduzione del FEV_1 , tale riduzione può essere attenuata, preservando la funzionalità respiratoria, riducendo la morbidità e prevenendo il rischio di morte. Studi successivi, hanno dimostrato che il FEV_1 oltre ad essere associato alla BPCO è anche associato al tumore polmonare, alla Sindrome coronarica acuta e all'infarto del miocardio. Sul piano clinico l'evoluzione della BCPO si svolge nell'arco di numerosi decenni: inizialmente c'è una lunga fase di latenza, scarsamente sintomatica, in questa fase il paziente può percepire come unico disturbo il bisogno di espettorare al risveglio, in assenza di risvolti funzionali. Con la

comparsa della tosse cronica il paziente può essere a rischio di sviluppare la malattia, ma non necessariamente è un fattore predittivo. Con il protrarsi della stimolazione agli stimoli lesivi **potranno** comparire progressivamente delle vere e proprie alterazioni fisiopatologiche (ostruzione al flusso aereo, iperdistensione parenchimale, alterazione degli scambi gassosi, ipertensione polmonare, cuore polmonare), associate all'insorgenza del sintomo dispnea, presente prima da sforzo e poi a riposo.

Le **riacutizzazioni**, sono un evento frequente nella BPCO e nei primi stadi sono caratterizzate da aumento della tosse, della quantità di catarro con modificazione delle sue caratteristiche (consistenza e colore). Negli stadi più avanzati spesso è associata anche l'insorgenza di insufficienza respiratoria acuta.

Le cause più frequenti di riacutizzazione possono essere primarie (infezioni tracheo-bronchiale e inquinamento) o secondarie (polmonite, embolia polmonare, pneumotorace, fratture costali, uso incongruo di sedativi, narcotici e Beta bloccanti, scompenso cardiaco).

Sono sempre più riconosciute come uno dei maggiori “pesi” della malattia, sia da parte del paziente, sia da parte della società; **sono associate con peggioramento della qualità di vita, un più rapido declino della funzionalità respiratoria e ad una più elevata mortalità.**

2.6 Comorbidità

Le comorbidità possono essere classificate come:

1. con-causali, quando condividono con la BPCO fattori di rischio, ad es. fumo ed età per la cardiopatia ischemica.
2. complicanti, quando rappresentano effetti extrapolmonari della BPCO, ad es. osteoporosi o depressione.
3. concomitanti, ovvero malattie croniche coesistenti senza relazione causale nota con la BPCO.

Tuttavia, in rapporto al livello di conoscenze attuali, è spesso difficile classificare una comorbidità in modo univoco.

Recenti studi hanno messo in evidenza che la BPCO è spesso associata ad anomalie extrapolmonari significative, dette “effetti sistemici della BPCO”, che risultano essere importanti dal punto di vista clinico, perché possono avere effetti deleteri su diversi outcomes della malattia e che possono essere importanti per conoscere meglio la malattia e il suo trattamento (Agustí A.G.N. 2003).

INFIAMMAZIONE SISTEMICA: a) Stress ossidativo b) Cellule infiammatorie attivate c) Aumento nel sangue delle citochine e delle proteine di fase acuta
ANOMALIE DELLA NUTRIZIONE e PERDITA DI PESO: a) Aumento del metabolismo basale b) Alterata composizione del corpo c) Alterato metabolismo degli aminoacidi
DISFUNZIONE DEL MUSCOLO SCHELETRICO: a) Perdita della massa muscolare b) Alterazione della struttura e della funzione del muscolo c) Limitazione all'esercizio fisico
ALTRI POTENZIALI EFFETTI SISTEMICI: a) Effetti cardiovascolari b) Effetti sul sistema nervoso c) Effetti sull'apparato scheletrico

Tab. 4 : Comorbidità complicanti o effetti sistemici della BPCO.

Infiemmazione sistemica. L'infiammazione sistemica è caratterizzata da cambiamenti nel circolo sistemico, della risposta infiammatoria simili a quelli che troviamo nell'apparato respiratorio dei pazienti affetti da BPCO (stress ossidativo sistemico, cellule infiammatorie sistemiche, aumento delle citochine pro infiammatorie).

Sono stati trovati nel circolo sistemico o nelle urine di pazienti affetti da BPCO markers di stress ossidativo, che aumentavano in occasione delle riacutizzazioni; per es. Praticò e coll. hanno trovato nei pazienti BPCO rispetto ai soggetti sani più alti livelli urinari dell'isoprostano F2alfa-III, l'isoforma di una prostaglandina stabile formata dalla perossidazione dell'acido arachidonico con le specie reattive dell'ossigeno.

Anche per quanto riguarda le cellule infiammatorie sono state trovate variazioni caratteristiche: i neutrofili circolanti mostrano un'aumentata chemiotassi, producono più specie reattive

dell'ossigeno, hanno maggiori livelli di espressione delle molecole di adesione, soprattutto la MAC-1 (CD 11b) mentre i linfociti mostrano un aumento dell'attività dell'enzima citocromo ossidasi della catena di trasporto mitocondriale, questo è stato visto anche in altre patologie infiammatorie croniche, sia bronchiali (asma), che non (artrite reumatoide), suggerendo possa trattarsi di un marker di infiammazione cronica aspecifico; non è chiaro se il rapporto tra linfociti CD4+/CD8+, ridotto a livello polmonare sia presente anche a livello del circolo periferico, è stato piuttosto visto che tale rapporto si abbassa in soggetti fumatori rispetto a quelli non fumatori, mentre nei BPCO non fumatori un rapporto più alto era associato con un migliore valore del FEV₁, suggerendo che un basso rapporto CD4+/CD8+ possa essere determinato geneticamente rendendo alcuni fumatori più suscettibili allo sviluppo della BPCO.

Nel sangue periferico sono state trovate anche aumentate concentrazioni di citochine infiammatorie (TNF-alfa e i suoi recettori, IL-6, IL-8, Proteina c-reattiva, Fas e il suo ligando, proteina legante i polisaccaridi), che si mostrano ancor più elevate durante le esacerbazioni.

I meccanismi attraverso cui avviene la risposta infiammatoria sistemica possono essere diversi e possono non vicendevolmente escludersi:

- 1) Il fumo anche in assenza della BPCO può determinare significativi effetti extrapolmonari, per es. malattia coronarica; anche in assenza della BPCO è stata vista la disfunzione endoteliale dei vasi sistemici e lo di stress ossidativo.
- 2) dal processo infiammatorio polmonare nasce l'infiammazione sistemica "systemic spill-over"; i mediatori prodotti dalla risposta infiammatoria locale possono raggiungere il circolo sistemico (nel circolo sistemico è stata trovata la proteina-D del surfactante (SP-D) che è

sintetizzata e secreta dalle cellule alveolari di tipo II e dalle cellule epiteliali non ciliate della parete bronchiolare, marker quindi di valutazione della permeabilità o meno della membrana alveolo capillare o possono contribuire ad attivare le cellule infiammatorie durante il transito attraverso la circolazione polmonare.

3) alcune delle anomalie descritte della circolazione periferica come l'aumentata espressione delle molecole di adesione dei neutrofili potrebbero essere la causa e non la conseguenza della BPCO, questo si allinerebbe con il concetto che solo alcuni pazienti fumatori sviluppano la BPCO, cosa che fa pensare che esistano altri fattori, probabilmente genetici, che rendono il soggetto più suscettibile allo sviluppo della BPCO.

Anomalie della nutrizione e perdita di peso. L'anomalia della nutrizione maggiormente espressa nei pazienti BPCO è l'*inspiegata* perdita di peso che si verifica soprattutto nei pazienti più gravi e che può essere definita come "cachessia" (diminuzione dei trigliceridi, diminuzione del contenuto proteico dei muscoli scheletrici, scarse risposte alla supplementazione dietetica). La cachessia è dovuta all'aumentato metabolismo basale, dovuto all'aumento del lavoro dei muscoli respiratori e non, all'uso di farmaci come i broncodilatatori, β_2 agonisti, alla risposta infiammatoria sistemica e all'ipossia tissutale (è stata trovata un rapporto diretto tra ipossia tissutale e l'attività della citocromo ossidasi delle cellule dei muscoli scheletrici).

Disfunzione dei muscoli scheletrici. I meccanismi che giustificano la disfunzione dei muscoli scheletrici sono la perdita di massa muscolare dovuta alla sedentarietà a sua volta dovuta alla difficoltà respiratoria durante lo sforzo fisico, dovuta ad un aumento del lavoro respiratorio; l'ipossiemia tissutale che così come lo stress ossidativo sopprimono la sintesi proteica del muscolo

scheletrico e favoriscono la proteolisi, con perdita di aminoacidi e riduzione dell'espressione delle catene pesanti di miosina e riduzione delle fibre di tipo I. Il fumo di tabacco agisce, di per se, direttamente sul muscolo scheletrico alterando l'espressione di importanti fattori di crescita, come il TGF- β 1, coinvolto nel mantenimento della massa muscolare e compete con l'acetilcolina sui recettori delle giunzioni neuromuscolari, interferendo con la contrattilità muscolare. Altri fattori: nei pazienti affetti da BPCO si assiste anche all'alterazione di diverse vie ormonali con la riduzione dei livelli di testosterone, l'aumento dei livelli del fattore di crescita e la riduzione dei livelli di leptina (inibizione), che sono tutte importanti nel controllo della massa muscolare e del peso corporeo e possono contribuire all'alterato metabolismo degli aminoacidi. Nonostante tutto, non tutti i fumatori sviluppano la BPCO e non tutti i BPCO manifestano una perdita della massa muscolare, quindi anche in questo caso una componente genetica non può essere esclusa.

Effetti cardiovascolari. Gli eventi cardiovascolari possono essere considerati sia una con-causa che una complicanza della BPCO, per la condivisione di fattori di rischio (fumo di sigaretta, età avanzata e sedentarietà), una complicanza perché in soggetti BPCO probabilmente altri fattori, quali la persistenza della risposta infiammatoria possono contribuire alla fisiopatologia degli eventi cardiovascolari nei BPCO (Gan 2004).

Sindrome metabolica. Per Sindrome metabolica si intende la presenza di obesità addominale (diametro addominale ≥ 102 cm nell'uomo e 88 cm nella donna), dislipidemia periferica (trigliceridi ≥ 150 mg/dl), aumento della pressione arteriosa (PAs ≥ 130 mmHg, PAd ≥ 85 mmHg, presenza di insulino resistenza (glicemia ≥ 100 mg/dl) e presenza di uno stato protrombotico e infiammatorio sistemico che predispongono a eventi cardiovascolari. E' stato visto che nei pazienti affetti da

BPCO queste caratteristiche sono spesso frequenti; in uno studio pubblicato nel 2010 (Skyba 2010), è stato supposto che i macrofagi potrebbero avere un ruolo centrale nella promozione dell'infiammazione del tessuto adiposo nei pazienti affetti da BPCO, perché sembra che il tessuto adiposo in risposta al TNF-alfa e all'IL-6 esprima i recettori dei macrofagi, CD68. L'infiammazione del tessuto adiposo, a sua volta, favorirebbe l'insulino resistenza e l'obesità (i pazienti cachettici non sono insulino resistenti, non si conosce perché in essi il tessuto adiposo diminuisca). In un altro studio precedente era stato visto che la dislipidemia aterogenetica, la pressione arteriosa alta, alti livelli ematici di glucosio e l'obesità addominale erano inversamente correlati con la funzionalità respiratoria. (Leone 2009).

Effetti sul sistema nervoso. Gli effetti sul sistema nervoso si esprimono con un'aumentata prevalenza di depressione riportata dai pazienti BPCO, che può essere reattiva alla malattia, ma si pensa possa avere alcune relazioni con l'infiammazione sistemica, il TNF-alfa e altre citochine sono state viste implicate nella patogenesi della depressione in diversi modelli sperimentali.

Effetti scheletrici. Gli effetti scheletrici, espressi dall'osteoporosi, sono causati da tutti quei meccanismi che sono stati descritti per la disfunzione muscolare (la malnutrizione, la sedentarietà, il fumo, l'infiammazione sistemica e il trattamento con gli steroidi) e dalla perdita di peso.

Bronchiectasie. Possono essere considerate come una concausa rispetto alla BPCO, sono generalmente dovute a modificazioni post-infettive o a disordini sistemici e spesso sono complicate da infezioni da batteri gram negativi; sono più frequenti nelle donne. L'associazione alla BPCO, dal punto di vista clinico, può influire sulla frequenza e la severità delle riacutizzazioni,

può predire la presenza di particolari microorganismi, *Pseudomonas*, può indicare la presenza di una disfunzione respiratoria più avanzata.

Tumore polmonare. Può essere sia una concausa che una complicanza. Concausa per la condivisione del fattore di rischio fumo di sigaretta, una complicanza perché diversi studi, programmi di screening, epidemiologici sulla sopravvivenza, studi caso-controllo, studi di meccanismi biologici, population-based study, hanno dimostrato che il deficit ostruttivo delle vie aeree e la presenza di enfisema misurato alla TAC aumenta il rischio di tumore polmonare. Alcuni studi (Mannino 2003, Tockman 1987) hanno visto una relazione tra la severità dell'ostruzione delle vie aeree e il rischio di tumore polmonare, altri (de Torres 2007, Wilson 2008, de Torres 2011) suggeriscono che il fattore di rischio per il tumore polmonare sia la presenza di enfisema piuttosto che l'ostruzione delle vie aeree, indipendentemente dalla storia di fumo.

Nell'ultimo tra questi studi, in un follow-up a 5 anni, i pazienti che più tardivamente hanno sviluppato tumore polmonare al baseline avevano un migliore FEV₁ %, un peggiore IC/TLC e peggiori valori della DLCO, più basso BMI, più intensa storia di fumo. L'età, il BMI, i p/y, lo stadio GOLD (I e II), la DLCO < 80%, e IC/TLC <0.25 erano significativamente associati con la storia di tumore polmonare.

2.7 Trattamento.

Scopo della terapia è eliminare o almeno ridurre i fattori di rischio; prevenire l'evoluzione della malattia, migliorare la sintomatologia, migliorare la tolleranza allo sforzo fisico, migliorare lo stato

di salute, prevenire e trattare le complicanze, prevenire e trattare le riacutizzazioni, prevenire la mortalità.

Ridurre i fattori di rischio estrinseci, abitudine tabagica, inquinamento outdoor e indoor, mediante la prevenzione primaria è un altro importante obiettivo di sanità pubblica.

3. I Fenotipi della BPCO.

Da molti anni, si ritiene che la BPCO sia una malattia complessa ed eterogenea, da considerare più una sindrome che una malattia, costituita da diversi e numerosi fenotipi clinici che possono essere identificati e trattati in modo differente tra loro. Da una parte la BPCO, come si è detto, è definita dalla presenza di ostruzione delle vie aeree non completamente reversibile e il suo trattamento è più che altro guidato dalla severità della limitazione al flusso aereo, dall'altro sappiamo che è caratterizzata da una eterogeneità nella presentazione clinica, nella fisiopatologia, nell'imaging, nel declino del FEV₁, nella risposta alla terapia e nella sopravvivenza.

3.1 Storia ed evoluzione del concetto di fenotipo nella BPCO

Più di 40 anni fa, Ben Burrows e coll. (1966) descrissero le caratteristiche cliniche, funzionali, radiologiche e patologiche della ostruzione bronchiale cronica (già in quei tempi indicata come *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **COPD**, tradotto liberamente in italiano come *Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva*, **BPCO**), distinguendo un fenotipo *enfisematoso* da uno indicato come *bronchitico*.

Essi identificarono un sottogruppo di pazienti che in termini radiologici indicarono come "*thin*" e che mostrava segni di enfisema alla radiografia del torace, da un altro sottogruppo definito "*stocky*"

build” con segni radiografici di precedenti episodi infiammatori-infettivi polmonari. Tutti i pazienti avevano ostruzione bronchiale irreversibile e in essi la causa di morte era indicata come “insufficienza respiratoria”. Tuttavia, all’esame autoptico, le lesioni enfisematose risultarono correlate inversamente alla infiammazione cronica e la riduzione del FEV₁ non risultò correlata significativamente all’entità delle lesioni enfisematose. Burrows e coll. introdussero allora i termini di ostruzione bronchiale irreversibile di **tipo A** e **tipo B** per differenziare empiricamente i pazienti con BPCO di tipo enfisematoso da pazienti con ostruzione bronchiale.

Questa netta differenziazione è stata poi abbandonata, perché una diretta associazione tra i due tipi definiti clinicamente con i reperti patologici di enfisema centro-acinare o pan lobulare non sono stati mai dimostrati in modo convincente e definitivo.

Nel 1987 Burrows e coll. descrissero tre gruppi di pazienti con ostruzione cronica delle vie aeree, il primo considerato per le caratteristiche cliniche simile all’asma cronico, il secondo comprendente soggetti non atopici fumatori senza storia di asma e un terzo gruppo con caratteristiche intermedie.

Alla fine degli anni ottanta (1987) fu proposto da Gordon Snider e poi incluso nelle linee guida dell’American Thoracic Society (1989) un diagramma di Venn non proporzionale per indicare le diverse, possibili differenziazioni cliniche nell’ambito dell’ostruzione bronchiale cronica irreversibile. Da questa impostazione deriva che almeno in teoria, almeno 15 differenti fenotipi potrebbero essere identificati sulla base della diversa patogenesi e diversa risposta al trattamento.

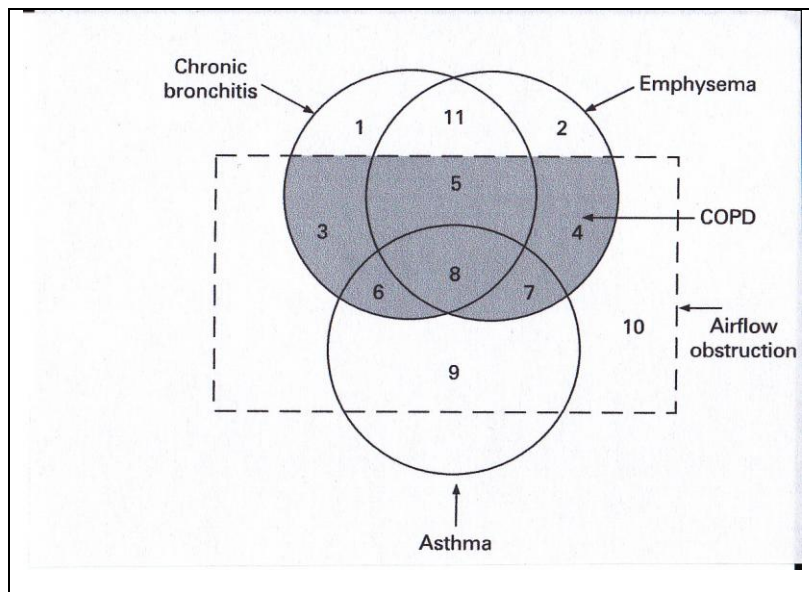


Fig. 1: Diagramma di Venn non proporzionale prodotto dall'American Thoracic Society nel 1995. (da Marsh 2008).

Questo tipo di differenziazione teorica è tuttavia di scarsa utilità se dal punto di vista clinico non esistono parametri obiettivi validati sui quali basare la diagnostica differenziale e il giudizio prognostico.

3.2 Definizione di fenotipo, fenotipi clinici ed endotipo.

Pur mutuando alcune espressioni dalla biologia, dalla genetica o dalla ricerca immunologica, la terminologia medica si aggiorna e si modifica periodicamente in base all'evoluzione delle conoscenze o alle esigenze cliniche. Conviene pertanto sempre definire esattamente cosa intendiamo quando usiamo alcuni termini, nonostante possano sembrare di comune accezione.

Fenotipo: si definisce come “ogni caratteristica strutturale o funzionale osservabile di un individuo, determinata dal suo genotipo e modulata dal suo ambiente”

Genotipo: è invece “ogni caratteristica genetica ereditaria, indipendentemente dal fatto che essa sia espressa o no”.

Il fenotipo è quindi definibile a volte per caratteristiche controllate interamente dai geni dell'individuo, altre volte per tratti che, anche se espressi sempre da geni, sono significativamente influenzati da fattori ambientali. In conclusione, il fenotipo è il risultato di interazioni causali tra il genotipo e l'ambiente.

Per quel che riguarda la BPCO, alcune caratteristiche fenotipiche (ad es. occhi azzurri, altezza, conformazione del cranio) sono tuttavia irrilevanti nei confronti di essa. Queste caratteristiche non influenzano la storia naturale della malattia e non sono utili nel guidarne la terapia. Per ovviare a queste incertezze, è stato di recente proposto il termine “**fenotipo clinico**” per indicare “un singolo o una combinazione di aspetti della malattia che consentono di differenziare individui diversi affetti da BPCO) sulla base di caratteristiche importanti dal punto di vista clinico”. Rappresentano, ad esempio, importanti aspetti clinici della malattia (*outcomes*): i sintomi, le riacutizzazioni, la risposta alla terapia, la velocità di progressione della malattia e la morte per BPCO.

Questa definizione, può permettere di dividere i pazienti in diversi sottogruppi, dal punto di vista prognostico e terapeutico (sia per l'ambito clinico che di ricerca); idealmente individui compresi

nello stesso fenotipo dovrebbero avere anche meccanismi biologici o fisiopatologici simili che possono guidare lo sviluppo di terapie adeguate.

Merita di essere sottolineato che le caratteristiche del **fenotipo clinico** dovrebbero essere:

- a. Avere valore predittivo;
- b. Essere validati prospetticamente per ognuno degli *outcomes* ai quali si riferiscono;
- c. Essere idonei a classificare i pazienti in distinti sottogruppi che forniscano informazioni prognostiche e consentano ai clinici di meglio determinare la più appropriata terapia per migliorare gli *outcome* di importanza clinica.

Attualmente, non tutti i fenotipi identificati soddisfano queste esigenze, perché sono spesso derivati da analisi cross-sezionali e non sono stati validati in senso prospettico. Abbiamo tuttavia alcuni esempi di **fenotipi clinici** capaci di differenziare evoluzione e decorso della malattia.

Il primo e meglio conosciuto è il trattamento con ossigenoterapia, che, come è stato dimostrato, può migliorare la prognosi in pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica.

Un altro esempio è il trattamento di “*lung volume reduction surgery*”, che si è dimostrato un intervento capace migliorare la prognosi in pazienti con enfisema localizzato agli apici polmonari mentre in pazienti con enfisema distribuito omogeneamente e con alterato FEV₁ o DLCO determina un aumento della mortalità. Questo supporta l’idea che la combinazione di dati radiologici e funzionali o clinici può chiaramente influire sulle considerazioni terapeutiche.

Altri fenotipi associati con scarso *outcome* clinico sono i pazienti con basso Body mass index, aumentata dispnea da sforzo, scarsa capacità di esercizio fisico.

Altri potenziali fenotipi possono essere *“il rapido declino del FEV₁”* che non è solo predittivo di morbidità, mortalità e ospedalizzazione, ma è anche legato a caratteristici biomarkers plasmatici;

“i pazienti con DLCO ridotto”, che è un fattore predittivo di enfisema, di presenza di ipossiemia, di desaturazione arteriosa indotta dallo sforzo fisico e da alterazioni funzionali, anche se non lo sappiamo con certezza questo potrebbe riflettere un processo biologico unico.

I pazienti BPCO che non hanno mai fumato hanno un diverso fenotipo? Pochi studi sono stati fatti sui non fumatori; uno studio condotto su donne messicane, esposte al fumo della biomassa, che avevano la BPCO ha mostrato che avevano caratteristiche cliniche, qualità di vita e mortalità simile rispetto a quelle affette da BPCO per esposizione al fumo di tabacco. Un altro studio ha mostrato che le donne esposte al fumo della biomassa hanno più fibrosi polmonare, deposizione maggiore di pigmento e uno spessore maggiore della tonaca intima delle arterie delle donne esposte a fumo di tabacco che avevano maggiore enfisema e danno epiteliale (Salvi 2009).

Da tempo è stata segnalata l'importanza delle riacutizzazioni nell'evoluzione della BPCO e del tutto recentemente sono stati identificati soggetti che possono essere definiti *“frequent exacerbators”*, nei quali la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni può essere ritenuta responsabile della rapida e sfavorevole evoluzione della malattia. Non è ancora definito, tuttavia, se i *“frequent exacerbators”* possano essere considerati dei veri fenotipi clinici di BPCO.

Da considerare attentamente è anche l’**“endotipo”** o **“fenotipo intermedio”**, che corrisponde alle modalità con le quali il genoma o proteoma risponde agli stimoli ambientali e che è alla base dell’armamentario biologico per rispondere ai danni all’organismo (trombosi, infiammazione, fibrosi, risposta immune) (v. oltre).

3.3 Differenze tra fenotipo, fattori di rischio, severità (gravità) e attività di malattia

Un **fattore di rischio** è “un aspetto del comportamento personale, uno stile di vita, una esposizione ambientale, una caratteristica ereditaria o acquisita che, in base a dati epidemiologici, è nota essere associata ad una condizione di salute”.

Nel caso della BPCO, è noto, ad esempio, che sono fattori di rischio ben definiti l’età, il fumo, il sesso, bassi livelli di educazione e socio economici, deficit di alfa-1 antitripsina. Alcuni di questi fattori di rischio sono modificabili e quindi devono essere evitati, mentre altri influenzano l’espressione della malattia, ma non sono modificabili, come l’età o il sesso.

Da quanto detto, è evidente che un fattore di rischio non è un fenotipo di malattia.

Severità (o **gravità**) ed **attività** di malattia sono termini che andrebbero meglio definiti e separati nella valutazione dei pazienti con BPCO. La **severità** (o **gravità**) di malattia è verosimilmente

legata alle caratteristiche di attività biologica del processo patologico. Quindi la severità è generalmente legata alla “estensione del danno funzionale degli organi interessati” alla BPCO.

Tradizionalmente, la gravità della BPCO è stata valutata dal grado di limitazione al flusso aereo, cioè attraverso il FEV₁. Negli anni più recenti, sono stati adottati parametri più complessi e compositi come il BODE index, l'ADO index, che sono apparsi indici più utili per la prognosi (sopravvivenza) di questi pazienti. Pertanto, FEV₁, Bode e ADO index non vanno considerati fattori di rischio o fenotipi di malattia, ma piuttosto parametri di misura della gravità di malattia e risultano utili come “fattori prognostici” della BPCO.

Tuttavia è anche comprensibile che ci possano essere livelli diversi di **attività** ad ogni determinato stadio di severità della malattia. L'attività di una malattia è infatti un concetto che si correla al “livello di attivazione dei processi biologici che determinano la progressione della malattia”. Per alcune malattie polmonari, come la tubercolosi, il concetto di attività è ben definito e accettato. Per la BPCO non ancora, ma è evidente che quando questo avverrà, sarà possibile affrontare il trattamento di forme stabili in modo differente da quelle attive.

E' importante anche mettere a fuoco il concetto di **presentazione** della malattia, che può essere **precoce** (*early*) o **tardiva** (*late*). Il termine si riferisce al periodo in cui la malattia è diagnosticata o analizzata e viene spesso usato come sinonimo di severità della BPCO (lieve o severa). Tuttavia i due parametri vanno differenziati. Una riduzione dell'FEV₁ del 60% non ha lo stesso significato se documentato in un individuo di età avanzata, nel quale è un danno grave, ma non precoce, rispetto allo stesso danno trovato in un paziente giovane, nel quale è un danno non solo grave, ma

anche precoce. Quindi la severità si riferisce alla perdita di funzione, mentre la precocità del danno alla sua tempistica e i due parametri possono coincidere o essere differenti.

Questa distinzione è importante perché di recente è stato segnalato che pazienti in stadio GOLD II possono avere un più rapido declino del FEV₁ rispetto a pazienti in stadio GOLD III o IV. In questi casi non è corretto parlare di *early disease*, come è stato fatto, ma di maggiore gravità della malattia.

Di conseguenza, alcuni ricercatori hanno di recente proposto di definire come:

- **Severità (o gravità)** della BPCO l'entità della perdita di funzione polmonare e di altri organi colpiti dalla malattia, che impattano sulla prognosi del paziente perché interessano il grado di limitazione del flusso aereo, l'iperinflazione polmonare, gli scambi gassosi ;
- **Attività** della malattia, la quale va legata a parametri biologici capaci di documentare obiettivamente l'attivazione di cellule o dei network molecolari che regolano la progressione di malattia.

3.4 Outcomes e markers di malattia

Outcome: Il termine andrebbe tradotto correttamente con “parametro di valutazione”. Nel campo della BPCO, per *outcome* si intende riferirsi in genere agli aspetti clinici della malattia. La BPCO è infatti caratterizzata da iperproduzione di muco, ostruzione bronchiale, danni alle strutture alveolari e, dal punto di vista generale, da effetti sul *body mass index* (BMI) e sulla funzione cardio-

vascolare. Tutti questi parametri possono essere considerati eccellenti “outcomes” della malattia. Tra pazienti con BPCO vi è infatti grande eterogeneità nella presentazione clinica, severità, grado di progressione della malattia. Sono quindi adeguati parametri clinici di valutazione: sintomi, perdita di peso, scarsa tolleranza all’esercizio fisico, riacutizzazioni, qualità di vita, uso delle risorse sanitarie, exitus.

A volte il termine di *outcome* viene usato in sostituzione di “**end point**”, cioè del risultato finale che si intende raggiungere in uno studio clinico e questo può creare confusione. La differenza andrebbe notata, anche se a volte i termini si possono equivalere. Ad esempio un parametro di facile valutazione clinica (un outcome come l’*exitus*) può coincidere con il principale risultato da raggiungere (end point: riduzione della mortalità).

Outcome clinici compositi: BODE, ADO, DOSE index: sono indici di valutazione multidimensionale basati su variabili cliniche e funzionali il **BODE index** (body mass index, FEV₁, dispnea, capacità di esercizio), l’**ADO index** (age, dyspnea, FEV₁), il **DOSE index** (dyspnea, FEV₁, smoking status e frequenza delle riacutizzazioni).

Marker è il termine adottato invece, per i parametri biologici associati con gli *outcome* clinici. Quindi molti parametri ottenibili in laboratorio, generalmente biologici, possono costituire parametri di valutazione che secondo quanto stabilito da un ERS/ATS position paper, deve intendersi per **biomarker** “ogni molecola o materiale (es. cellule o tessuti) capaci di riflettere lo stato di malattia”.

Da notare che questa definizione:

- a. esclude misure di tipo funzionale o di imaging, concentrandosi su determinazioni biologiche;
- b. il termine “stato di malattia” è indefinito e può variare da un semplice meccanismo biologico ad un vero e proprio outcome di utilità clinica pratica.

Da notare anche che per essere utile nella pratica clinica, ogni *biomarker* deve:

- a. essere tecnicamente misurabile con specificità e affidabilità;
- b. fornire nuove informazioni non ottenibili con altri, più semplici metodiche
- c. essere utile per l'effettiva gestione del paziente.

Tra i biomarkers più attentamente considerati negli ultimi anni ve ne sono alcuni che meritano di essere citati:

- a. *proteina C reattiva* (PCR): trovata aumentata in pazienti con BPCO, indipendentemente dal fumo e riconosciuta come predittore indipendente di eventi importanti quali ospedalizzazione e morte. E' incerto, invece, se i valori tendano a ritornare normali dopo terapia;
- b. livelli circolanti della Clara cell “secretory protein-16” (CC-16), marker di tossicità delle Clara cells, segnalata ridotta in pazienti con BPCO;
- c. “surfactant protein D” (SP-D), proteina del polmone associata con infiammazione del parenchima polmonare: trovata associata con l'uso di tabacco e potenzialmente utile nell'identificare pazienti a rischio di riacutizzazione, sembra rispondere alla terapia corticosteroidica inalatoria;
- d. Fibrinogeno, la persistenza di livelli alti si associa con il rischio di eventi cardiovascolari.

e. “serum amyloid protein A” (SAA), ritenuta utile nella diagnosi di episodi di riacutizzazione di COPD.

Oltre che isolatamente, sono stati valutati anche più biomarkers simultaneamente: una protein microarray platform con 24 markers sierici; un micro ribonucleic acids formata da piccoli (22 nucleotidi) RNA strains. La loro utilizzazione può andare da rapida identificazione di diversi sottotipi della malattia, a diagnosi di eventi acuti di malattia, a selezione di terapia appropriata per diversi fenotipi, a monitoraggio della progressione o della attività della malattia.

Fenotipo	Ogni caratteristica strutturale o funzionale osservabile di un individuo, determinata dal suo genotipo e modulata dal suo ambiente
Genotipo	Ogni caratteristica genetica ereditaria, indipendentemente dal fatto che sia più o meno espressa
Fenotipo Clinico	E' il risultato di interazioni casuali tra genotipo e fenotipo
Fattore di rischio	Aspetto del comportamento personale, uno stile di vita, una esposizione ambientale, una caratteristica ereditaria o acquisita che, in base a dati epidemiologici, è nota essere associata a una condizione di salute (fumo di sigaretta, stato socio economico, deficit alfa-1 antitripsina)
Severità di malattia	Stima della estensione del danno funzionale degli organi interessati (misurabile con BODE, FEV1, etc...)
Attività di malattia	Livello di attivazione dei processi biologici che determinano la progressione della malattia
Presentazione della malattia	Periodo in cui la malattia è diagnosticata o analizzata (per es. precoce o tardiva)
Outcome	“parametro di valutazione”, aspetti clinici della malattia (per es. sintomi, riacutizzazioni, tolleranza all'esercizio fisico, risposta alla terapia, etc..)
Outcome clinici compositi	Indici di valutazione multidimensionale basati su variabili cliniche e funzionali (per es. BODE Index: BMI, FEV1, Dispnea, capacità esercizio fisico)
Marker	Parametri biologici associati con gli outcome clinici (per es. PCR, proteina amiloide sierica A, fibrinogeno, etc...)

Tabella 1: Definizioni.

3.5 Metodologia di approccio statistico ed epidemiologico allo studio dei fenotipi.

La identificazione di gruppi diversi di pazienti (fenotipi) con BPCO può essere tentata con approccio soggettivo, clinico, basato sull'esperienza del clinico e cioè sul riconoscimento di pattern di malattia noti e condivisi come tipici della malattia. La validità dei gruppi identificati può essere verificata, ma l'approccio si presta comunque ad errori dovuti al giudizio personale.

Poiché vi è un largo numero di variabili potenzialmente importanti, ma anche spesso sovrapponibili tra loro, l'attenzione si è concentrata su approcci statistici di analisi multivariate, come l'analisi delle componenti principali della malattia attraverso analisi fattoriale o cluster analisi.

Analisi fattoriale: risulta utile quando si affronta un problema di natura multidimensionale. Mira a identificare fattori indipendenti di una malattia (nel caso della BPCO, alcuni esempi possono essere la dispnea, la limitazione al flusso aereo, l'iperinflazione, l'infiammazione delle vie aeree) (outcome/variabili) con lo scopo di rappresentare graficamente le relazioni che intercorrono tra le diverse unità, e ciò permette di verificare e contemporaneamente di visualizzare i rapporti di associazione tra gli oggetti ovvero l'interdipendenza esistente tra gli attributi presi in esame. Molto spesso infatti misurazioni differenti possono avere un denominatore comune, cioè potrebbero rappresentare manifestazioni differenti con un'origine comune.

E' un metodo statistico che può essere applicato ad un gran numero di dati contenenti variabili multiple. La combinazione di particolari variabili può indicare una relazione dovuta ad un comune processo fisiopatologico e quindi supportare l'identificazione di un fenotipo specifico basata su quelle variabili. La scelta delle variabili, tuttavia, può influenzare la valutazione finale e quindi non è sempre immune dai presupposti adottati.

Nel caso della BPCO, l'analisi fattoriale ha comunque dimostrato che sono componenti indipendenti per l'identificazione di diversi fenotipi di BPCO: la misura dell'ostruzione bronchiale (FEV_1), l'iperinflazione, la tolleranza all'esercizio fisico, l'ipereattività bronchiale, la reversibilità dell'ostruzione, l'infiammazione, la dispnea, i parametri di valutazione della qualità di vita.

Cluster analisi: mira a riunire in gruppi individui sulla base di caratteristiche determinate, così che la differenza tra gruppi viene esaltata e quella all'interno dei gruppi minimizzata. Anche in questo caso un elemento chiave dell'analisi è il metodo di reclutamento dei soggetti, la scelta e il numero delle variabili adottate. Se, ad esempio, i soggetti inclusi sono troppo simili, i cluster identificati possono indicare fenotipi non veri; al contrario, se i gruppi sono troppo eterogenei si avranno clusters multipli molto piccoli e di dubbio significato.

Nel caso della BPCO, la maggior parte degli studi condotti con analisi fattoriale e cluster analisi hanno limitazioni legate a:

- range di variabili limitato per descrivere l'eterogeneità della malattia, con l'evidente rischio di avere risultati parziali;

- solo pochi lavori (Burgel 2010, Aymerich, 2011) includono informazioni sulle manifestazioni extrapolmonari della BPCO, un campo ritenuto ormai di determinante importanza nella valutazione della BPCO come sindrome eterogenea e complessa;
- solo il lavoro di Aymerich considera il valore predittivo dell'identificazione di particolari fenotipi e quindi la loro rilevanza clinica.

Da sottolineare inoltre che metodi come l'analisi fattoriale e la cluster analisi descrivono associazioni tra dati, ma non provano che esse rappresentano distinti disordini che abbiano reale significato clinico. E' stato anzi suggerito che queste metodologie debbano essere viste come "*hypothesis generating*" più che come risultati conclusivi di rilevanza clinica. Nel caso della BPCO, sulla base di queste considerazioni, è stato proposto che il termine fenotipo sia riservato per indicare pattern di attributi di malattia che descrivono differenze tra individui con BPCO purchè essi siano riferibili ad outcome di rilevanza clinica come sintomi, riacutizzazioni, risposta al trattamento, grado di progressione della malattia o morte.

E' anche importante che, una volta che i fenotipi siano stati identificati, vengano definite precise "*allocation rules*" che consentano di usare l'identificazione di quei specifici disordini nella pratica clinica. In altri termini è importante che si possano usare solo poche variabili per collocare, nella maggior parte dei casi, un paziente nell'apposito fenotipo. Una collocazione ideale dovrebbe consentire sulla base di sole poche variabili di identificare nella pratica clinica la possibilità di predire per ogni singolo paziente la corretta collocazione nel fenotipo di appartenenza.

3.6 Lavori clinici recenti sulla fenotipizzazione della BPCO

Negli anni più recenti sono stati pubblicati importanti studi clinici che hanno contribuito alla conoscenza sempre più approfondita dell'argomento. Per citare solo alcuni, tra i più recenti e complessi, tentandone una semplificazione di utilità clinica, ricorderemo che studi di *analisi multifattoriale* (Ries, 91; Mahler, 92; Wegner, 94; Kostianev, Fuchs-Climent 2001; Lapperre, 2004; Roy 2009) hanno usato un relativamente ampio numero di componenti indipendenti della malattia, da un ridotto numero di variabili.

Studi di *cluster analisi* sono state inoltre molto usate negli ultimi anni, dimostrando la possibilità di individuare fenotipi diversi di BPCO in campioni randomizzati di popolazione (Weatherall, 2009), in pazienti provenienti da ambulatori di secondo e terzo livello (Wardlaw, 2005; Pistolesi, 2008; ; Burgel 2010; Cho, 2010) e in pazienti ricoverati per la prima volta in ospedale per riacutizzazione di COPD (Garcia-Aymerich, 2011).

Autore	Fonte di reclutamento dei pazienti	Variabili	Riassunto dei Cluster
Burgel	Pazienti con diagnosi clinica di BPCO (asmatici esclusi)	Età, BMI, grado della dispnea, frequenza delle riacutizzazioni, FEV1% predetto, punteggio HAD, p/y, punteggio SGRQ	-Giovane, malattia severa, sottopeso -Giovane, malattia moderata -Anziano, malattia lieve, sovrappeso -Anziano, malattia moderata, sovrappeso
Wardlaw	Pazienti asmatici o BPCO	Età, reversibilità al broncodilatatore, FEV1/FVC, FEV1%pred, p/y, IgE sieriche, sesso, eosinofilia nell'escreato	-BPCO classico -Sovrapposizione di asma e BPCO -Asma con elevata eosinofilia nell'escreato e IgE sieriche elevate - Asma con bassa eosinofilia nell'escreato e basse IgE
Weatherall	Campioni di soggetti con fev1/FVC <70% o con storia di respiro sibilante	Reversibilità al broncodilatatore, DLCO/Va%, FeNo, FEV1/FVC%, FEV1%pred, FRC%pred, p/y, IgE sieriche, produzione di espettorato	-Enfisema -Sovrapposizione di asma e BPCO -Asma atopico con aumento del FeNO -Ostruzione delle vie aeree e presenza di espettorato senza aumento del FeNO -Ostruzione delle vie aeree

Tab. 2: Riassunto dei fenotipi della BPCO identificati utilizzando le principali variabili mediante la cluster analisi.

Si tratta di studi che è difficile paragonare tra loro per la diversa metodologia statistica adoperata e per il numero di variabili considerato, che è stato davvero considerevole (da 4 alla 20 a 224 alla 14). Nello studio di Aymerich, inoltre, nel quale sono state usate solo 10 variabili ritenute di

particolare significato, va precisato che non tutte risultavano di routinario impiego nella pratica clinica.

La differenza tra due fenotipi clinici descritta da Burrows è stata ripresa da Pistolesi e coll (2008) i quali adottando un modello di analisi multivariata con 9 parametri variabili derivati dalla clinica (caratteristiche dell'espettorato), esame del paziente (ascoltazione e percussione), rapporto FEV₁/VC e Rx del torace (aumento della rete vascolare, ispessimento della parete bronchiale, ridotta densità del parenchima polmonare) hanno validato la separazione tra due gruppi di pazienti le cui caratteristiche corrispondono a un fenotipo di BPCO con ostruzione delle vie aeree ed uno con caratteristiche di distruzione alveolare. Il cut off per differenziare i due fenotipi nell'analisi multivariata è 0.56. In seguito a questo lavoro è stato creato un modello per la differenziazione dei due fenotipi, disponibile on line: www.clipcopd.com.

Nello studio di Weatherhall (2009) la cluster analisi eseguita su una popolazione di soggetti affetti da malattia delle vie aeree, ha identificato cinque gruppi di pazienti. Le variabili considerate erano età, indice di Tiffenau e FEV₁ pre-broncodilatatore (% pred), reversibilità, DLCO/Va (%), FRC (% pred), IgE, FeNO ppb, p/y.

I cinque cluster erano:

- Pazienti con grave e variabile ostruzione delle vie aeree e caratteristiche intermedie tra asma atopico, bronchite cronica ed enfisema;
- Aspetti esclusivamente di enfisema;

- Asma atopico con infiammazione eosinofila delle vie aeree;
- Ostruzione lieve delle vie aeree senza ulteriori aspetti clinici rilevanti;
- Bronchite cronica in non fumatori.

Il primo cluster sembra particolarmente rilevante, perché rappresenta pazienti con malattia grave e caratteristiche intermedie di asma cronico e COPD, cioè pazienti che sarebbero esclusi dalla maggior parte dei trial clinici controllati e randomizzati sia sull'asma che sulla COPD. Quindi si tratta di pazienti per i quali mancano attualmente linee guida affidabili.

Inoltre questa classificazione, se fosse confermata da altri studi potrebbe portare a una modificazione della tassonomia dei disordini ostruttivi delle vie aeree.

Lo studio condotto da Burgel e coll. (2010) si propone di identificare fenotipi differenti di BPCO usando varianti cliniche multiple. Otto varianti, in particolare, sembrano agli AA rilevanti nella malattia: età, fumo, FEV₁ (% del predetto), BMI, riacutizzazioni, dispnea (scala del MRC modificata), stato di salute (SGRQ), sindrome depressiva. Sono stati esaminati 322 soggetti con BPCO, 77% maschi, età media 65 anni, FEV₁ medio 48.9 % pred e 21, 135, 107, 59 soggetti erano classificati rispettivamente nello stadio GOLD I, II, III, IV. La cluster analisi ha distinto 4 fenotipi clinici non inquadrabili secondo lo schema GOLD (Tab. 3). E' importante sottolineare come soggetti con eguale ostruzione bronchiale (FEV₁) appartenevano a fenotipi differenti con marcate differenze in età, sintomi (dispnea), *outcomes* (riacutizzazioni e mortalità predetta) e co-

morbilità. Da questo lavoro emerge la reale ed evidente necessità di una valutazione multidimensionale della BPCO.

VARIABILI	Fenotipo 1: giovane/severo	Fenotipo 2: anziano/lieve	Fenotipo 3: giovane/moderato	Fenotipo 4: anziano/severo
Età	Giovane	Anziano	Giovane	Anziano
Grado della malattia respiratoria *	Estremamente severo	Lieve	Moderato	Moderato
Stato nutrizionale	Sottopeso	Sovrappeso	Normale	Sovrappeso
Insufficienza cardiaca	Assente	Assente	Assente	Frequente
Depressione	Molto frequente	Assente	Assente	Frequente
Valutazione HRQoL	Molto severa	Lieve	Moderata	Severa

Tab. 3: Riassunto dei fenotipi della BPCO identificati utilizzando le principali variabili e la cluster analisi. (da Burgel 2010).

E' interessante anche notare che questo studio giunge a risultati concordanti con quelli di Wardlaw (2005) e di Watherall (2009), i quali, anche per la diversa selezione di pazienti e dei parametri di valutazione, giungono alla identificazione di un cluster caratterizzato da grave e variabile ostruzione bronchiale con aspetti tanto di asma atopico, che di bronchite cronica ed enfisema. Pazienti di questo fenotipo difficilmente potrebbero soddisfare i criteri di inclusione nei maggiori trial clinici controllati e randomizzati né per l'asma che per la COPD.

Di particolare rilievo appare lo *studio ECLIPSE* (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) (Agusti, 2010) che dimostra in modo inequivocabile come la COPD sia una complessa, eterogenea e composita malattia la cui presentazione clinica, funzionale e

radiologica può variare grandemente da paziente a paziente, nonostante essi possano avere uno stesso grado di ostruzione bronchiale. ECLIPSE è un ampio studio osservazionale condotto in 46 centri di 12 differenti Paesi su 2164 pazienti affetti da COPD clinicamente stabile, 337 fumatori e 245 non fumatori verso altrettanti controlli. Lo scopo è stato di definire i fenotipi di BPCO, identificare i biomarkers e/o i fattori genetici capaci di predire la progressione della malattia. In realtà, il primo risultato è stato quello di documentare e caratterizzare l'eterogeneità della malattia.

La maggiore forza dello studio è il numero estremamente ampio di pazienti studiati (e controlli), accuratamente caratterizzati dal punto di vista clinico e nei rapporti tra clinica, funzione respiratoria e variabili radiologiche. Il principale risultato dello studio è che l'attuale definizione di gravità della malattia, basata sul grado di ostruzione bronchiale, così come stabilito dalla classificazione GOLD, è un debole predittore degli altri aspetti della COPD.

I risultati concordano per molti aspetti sostanzialmente con quelli ottenuti da Burgel.

Per quanto riguarda il fenotipo "*frequent exacerbations*", sono stati fatti diversi studi (Donaldson (2002), Makris (2007), Hurst (2010), Kim (2011); questi studi sono inanzitutto diversi per la definizione di riacutizzazione utilizzata, ma, nonostante questo tutti mostrano le implicazioni negative delle riacutizzazioni. Lo studio di Hurst (2010) è condotto sulla stessa coorte esaminata per lo studio ECLIPSE, riprende l'analisi dei determinanti delle frequenti riacutizzazioni in pazienti con COPD. Le riacutizzazioni sono definite in base al ricorso alle prestazioni sanitarie assistenziali

con impiego di antibiotici o corticosteroidi sistemici; le conclusioni sono che il fattore che maggiormente influisce sulle “frequenti riacutizzazioni” è l’anamnesi positiva di “*frequent exacerbations*”, mentre il grado di ostruzione bronchiale, la qualità di vita, un elevato numero di leucociti, e una storia di reflusso gastro-esofageo sono fattori indipendentemente associati con l’aumentata frequenza di riacutizzazioni, indipendentemente dallo stadio di malattia.

E’ anche molto interessante che la frequenza e la severità delle riacutizzazioni aumenta con la severità della malattia, ma i pazienti con “*frequent exacerbations*” (due o più per anno) e quelli con “*infrequent exacerbations*” (nessuna o una per anno) tendono a rimanere nella categoria di frequenza loro assegnata durante i tre anni di osservazione dello studio, indipendentemente dalla gravità della categoria. Gli autori interpretano la stabilità dell’appartenenza ad una specifica categoria di riacutizzatori (frequenti o infrequenti) come una caratteristica sufficiente a definire fenotipi diversi, con questo intendendo che alla base del fenotipo vi può essere un qualsiasi meccanismo genetico, biologico o comportamentale capace di determinare la suscettibilità o resistenza alle riacutizzazioni, svincolato dalla gravità della malattia. I pazienti con “*frequent exacerbations*” potrebbero pertanto avere prognosi e necessità di trattamenti diversi.

Nello studio di Makris (2007), i soggetti presi in esame erano BPCO, ex o attuali fumatori, osservati per tre anni. Per riacutizzazione, è stata presa la definizione di Anthonisen e coll: l’aumento di almeno due sintomi respiratori (dispnea, quantità di escreato e cambiamento del colore dell’escreato) o la presenza di almeno uno tra questi almeno uno dei sintomi minori (respiro

sibilante, tosse, febbre, scolo rino faringeo, raffreddore) per almeno due giorni consecutivi; sono stati considerati “*frequent exacerbators*” i pazienti che durante lo studio sono andati incontro a un numero di riacutizzazioni maggiore di quello mostrato dalla media dei pazienti studiati. Tali pazienti sono poi stati sotto classificati in ex fumatori e attuali fumatori.

I “*frequent exacerbators*”, al baseline, mostravano un più basso valore di FEV₁ , una maggiore dispnea (MRC scale) non erano differenti per la terapia in atto (LABA, e/o corticosteroidi inalatori) dagli “*infrequent exacerbators*”; al follow-up i “*frequent exacerbators*” andavano incontro ad un più alto numero di ospedalizzazioni e la durata del ricovero era maggiore, avevano un declino del FEV₁ maggiore, più alto nei soggetti fumatori; ma i declino del FEV₁ così come la frequenza delle riacutizzazioni erano presenti anche nei soggetti non fumatori: contribuendo all’idea che le riacutizzazioni sono associate ad un declino del FEV₁.

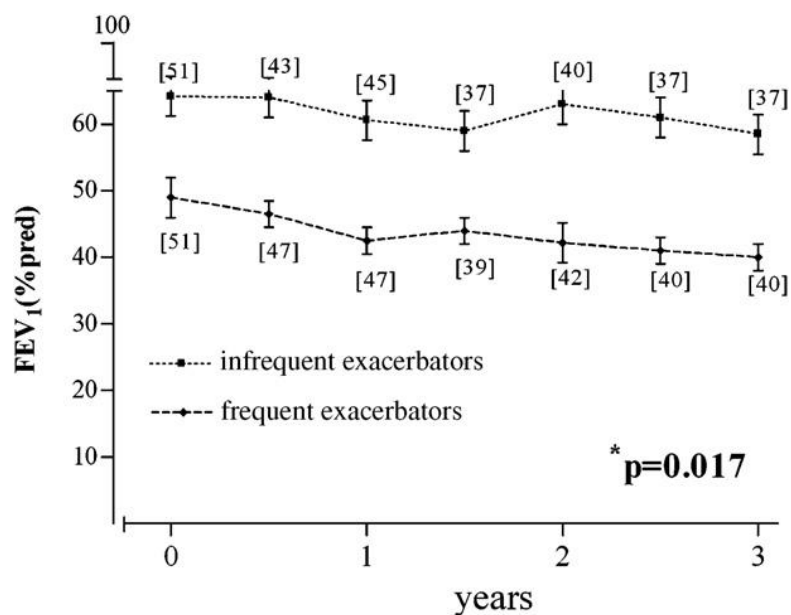


Fig. 2: Cambiamento del FEV₁ (% pred) in un follow up di 3 anni.(da Makris 2007).

Donaldson (2002), prese in esame pazienti BPCO stabili da almeno quattro settimane, osservandoli per quattro anni. Per riacutizzazione è stata presa la definizione di Anthonisen e coll. e i pazienti sono stati divisi in "*frequent exacerbators*" e "*infrequent exacerbators*" con lo stesso criterio usato da Makris e coll., Donaldson, notò che i pazienti con frequenti riacutizzazioni mostravano un più veloce declino del FEV₁ dei pazienti con infrequenti riacutizzazioni. Anche il PEF aveva un andamento simile. Tra i due gruppi non vi erano differenze di età, BMI, sesso, funzionalità respiratoria, PaO₂, PaCO₂, anni di fumo, uso di steroidi inalatori. Le differenze erano per i sintomi (dispnea cronica e sibilo) e l'abitudine tabagica intesa come ex o attuale fumatore.

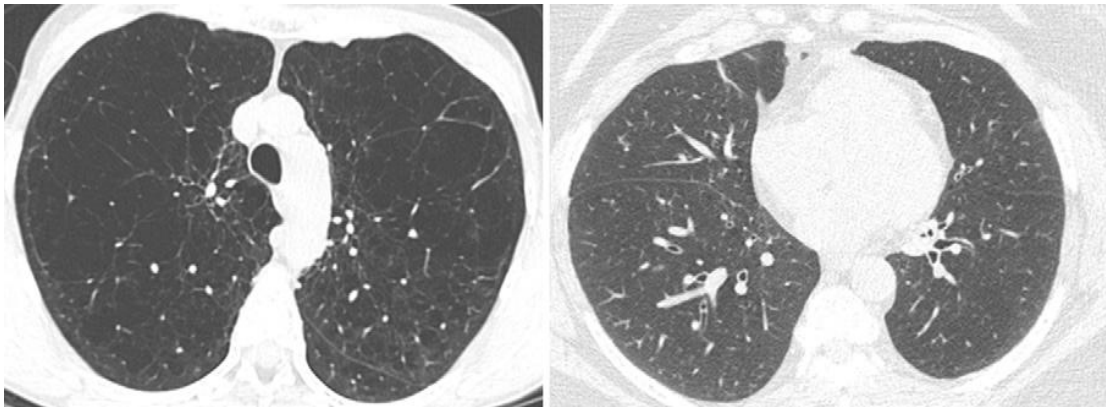
Pare utile segnalare un'analisi di Han eseguita sui dati dei pazienti arruolati nell'ambito del "COPDGene Study". Il COPDGene Study è uno studio osservazionale multicentrico (21 centri degli US) scritto per identificare i fattori genetici associati alla BPCO. Si tratta di pazienti BPCO, di età compresa tra 45-80 anni, fumatori attivi o ex fumatori di almeno 10 p/y che sono stati sottoposti a spirometria e a TAC torace per la stima quantitativa dell'enfisema e dello spessore delle vie aeree.

Han (2011) ha eseguito su questi pazienti uno studio caso-controllo; ad essi ha chiesto se avessero avuto riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti, e quante riacutizzazioni avessero avuto. Dallo studio è emerso che la frequenza delle riacutizzazioni sia relativa alla severità dell'enfisema e anche alla malattia delle vie aeree, studiate alla TAC.

I pazienti che più frequentemente andavano in contro a riacutizzazione erano più giovani, più frequentemente di sesso femminile, meno frequentemente fumatori attivi e avevano valori di FEV₁ inferiori.

Inoltre, sembra che ad alti livelli di enfisema fosse associato un aumento della frequenza delle riacutizzazioni, e che lo spessore delle vie aeree diventasse più importante a bassi livelli di enfisema, ma anche che a un maggiore spessore delle vie aeree fosse associato un aumento della frequenza delle riacutizzazioni e che la severità dell'enfisema diventasse importante a bassi livelli di spessore della parete delle vie aeree; questo suggerisce che i fattori che portano alla riacutizzazione i pazienti con severo enfisema potrebbero essere diversi da quelli che portano alla riacutizzazione i pazienti con aumentato spessore delle vie aeree.

Quindi possono emergere due fenotipi con " *frequent exacerbations*": un gruppo con *predominanza di enfisema* ($\geq 35\%$ enfisema, < 1.75 mm spessore della parete bronchiale) e un gruppo con *predominante malattia delle vie aeree* ($< 35\%$ enfisema, ≥ 1.75 mm spessore della parete bronchiale).



A

B

Fig. 3: Scansione TC assiale in due pazienti con diverso fenotipo: **A-** BPCO enfisema-predominante (enfisema $\geq 35\%$, spessore delle vie aeree segmentali < 1.75 mm); **B-** BPCO vie aeree-predominante (enfisema $< 35\%$, spessore vie aeree segmentali ≥ 1.75 mm).

Il fenotipo enfisematoso aveva più bassi livelli di FEV_1 , più alti livelli di MRC dispnea score, valori minori di BMI e valori maggiori di BODE score; per ogni aumento di enfisema score pari al 5 %, vi era un aumento di probabilità pari a 1,18 nella frequenza delle riacutizzazioni. Nel fenotipo con predominante interessamento delle vie aeree ad ogni aumento di 1 mm dello spessore delle vie aeree vi era un aumento della probabilità di 1,84 volte della frequenza delle riacutizzazioni.

Il messaggio che questo studio può lasciare è che la spirometria risulta inadeguata, anche come unica procedura per stabilire il rischio di riacutizzazione della BPCO; la TAC potrebbe in questo senso aiutare nell'identificare i soggetti a rischio, potendo consentire di definire follow-up personalizzati.

I meccanismi alla base delle frequenti riacutizzazioni potrebbero identificarsi con la maggiore o minore suscettibilità alle infezioni, una delle cause principali di riacutizzazione, con le

microaspirazioni di succo gastrico nei pazienti con reflusso gastro-esofageo, in fattori psicologici come la percezione della dispnea (sintomo principale delle riacutizzazioni) o l'aderenza al trattamento.

Non è ancora chiaro se i "Frequent exacerbators" (Donaldson, 2002; Makris, 2007; Hurst 2010) siano accomunabili o identificabili con qualcuno dei fenotipi descritti sin'ora.

Del tutto recentemente, Judith Garcia-Aymerich e coll, (2011) in uno studio del PAC-COPD (*Phenotype and Course of COPD*) Study Group, usando la cluster analisi, hanno riportato i risultati ottenuti in una indagine condotta su 342 pazienti ricoverati per la prima volta per riacutizzazione di BPCO in una rete di 9 ospedali in Spagna. I dati raccolti includevano misure di funzionalità respiratoria, tolleranza all'esercizio fisico, infiammazione, atopia, sintomi, qualità di vita, stato nutrizionale, gas analisi. Alcuni sottogruppi di pazienti avevano anche dati da TAC polmonare su densità parenchimale e spessore della parete bronchiale, dati microbiologici sull'espettorato e test da sforzo cardio-respiratorio. I pazienti sono stati seguiti per 4 anni per ottenere dati di morbidità e mortalità. Gli autori dimostrano che è possibile identificare tre fenotipi di BPCO clinicamente rilevanti:

- "*COPD respiratoria severa*" con il peggior stato respiratorio documentabile sia con prove di funzionalità respiratoria che con test da sforzo cardio-polmonare;
- "*COPD respiratoria moderata*", con deficit respiratorio più lieve del gruppo precedente;

- “COPD sistemica”, con lieve deficit respiratorio, ma prevalenza di obesità, malattie cardiovascolari, elevati markers di infiammazione sistemica.

La storia naturale della malattia risulta differente nei diversi fenotipi:

- nel primo erano più frequenti i ricoveri ospedalieri per riacutizzazione della malattia ed era documentabile elevata mortalità;
- nel gruppo “COPD sistemica” erano più frequenti i ricoveri per malattie cardiovascolari.
- Gli autori concludono che per questo fenotipo è compatibile la definizione di “*chronic systemic inflammatory syndrome*” prospettato nell’ambito della COPD (Fabbri, Rabe). E’ interessante notare come in questo gruppo non fossero documentabili segni di aumentata infiammazione bronchiale, suggerendo che l’infiammazione sistemica sia dovuta più alle comorbidità che al fenomeno cosiddetto di *spill-over* polmonare, cioè di una infiammazione proveniente prevalentemente dalla flogosi del parenchima polmonare.

Nonostante notevoli discordanze nei risultati ottenuti, attualmente vi sono aree di concordanza concettuale tra i diversi studi, come il concetto di “*overlap group*” descritto da Wardlaw e Weatherall e rappresentato da severa e molto variabile ostruzione delle vie aeree con aspetti di asma atipico, bronchite cronica ed enfisema in fumatori. Pistolesi e Cho concordano invece sui due fenotipi classici di enfisematosi e bronchitici e lo stesso Weatherall concorda che vi è un gruppo di predominanti enfisematosi. I lavori di Burgel e Garcia-Aymerich sottolineano invece, come un fenotipo che emerge ben distinto è quello di obesi con scompenso cardio-respiratorio cronico.

3.7 Trattamento

Il trattamento della BPCO, secondo quanto definito dalle linee guida GOLD, si basa sulla valutazione della gravità della malattia, raccomandando di aumentare il dosaggio dei farmaci in rapporto alla sua gravità. Passando dagli stadi GOLD 1, COPD lieve, agli stadi GOLD 3 e 4, malattia severa e molto severa, nuove categorie e aumentati dosaggi di farmaci sono consigliati. Tuttavia la severità della BPCO è sempre valutata con il parametro del FEV₁, del tutto inadeguato a valutare sia la complessità delle manifestazioni di malattia che la sua progressione. Inoltre, la BPCO riconosce come fattore di progressione un' anormale risposta infiammatoria agli stimoli più diversi, primo tra i quali il fumo di sigaretta.

Alcuni farmaci antiinfiammatori, come i corticosteroidi e gli inibitori della fosfodiesterasi 4 sono stati proposti come sostanza potenzialmente capaci di modificare la progressione della malattia, modificando la flogosi bronco-polmonare, oltre che riducendo i sintomi della malattia.

In particolare recentemente è stato introdotto in commercio un nuovo inibitore della 4 fosfodiesterasi, *roflumilast*, inizialmente testato su una popolazione generale di pazienti BPCO è poi risultato determinare un miglioramento clinico solo nel sottogruppo BPCO, *“bronchitico cronico: con FEV₁<50%, tosse cronica, produzione di espettorato e anamnesi positiva per recenti riacutizzazioni”*.

Dati recenti emersi da analisi dei dati dello studio **TORCH** hanno dimostrato l'esistenza di soggetti con moderata BPCO possono essere definiti *“rapid decliners”*, mentre soggetti con severa o molto

severa BPCO non dimostrano avere maggiore “attività” di malattia. Analoghi risultati sono stati ottenuti in una analisi di un sottogruppo di pazienti inclusi nello studio **UPLIFT**. Questi dati sottolineano che il FEV₁ è una misura della gravità di malattia, ma non della sua attività. Per misurare l’attività della malattia con il grado di declino del FEV₁ sarebbero necessarie valutazioni a lungo termine, praticamente inattuabili.

Probabilmente, altri parametri di valutazione, come la frequenza delle riacutizzazioni (i “frequent exacerbators” sono più frequenti nei pazienti con BPCO grave) possono rivelarsi riconoscimento di fenotipi da trattare in modo diverso dai comuni pazienti.

Se la presenza o assenza dei markers biologici possa definire la presenza di una infiammazione sistemica, questa potrebbe rappresentare un fenotipo a parte. Infatti non è presente in tutti i soggetti affetti da BPCO e la sua prevalenza varia a seconda dei marcatori scelti. Non sono chiari i meccanismi che guidano la presenza, il tipo e la severità dell’infiammazione sistemica e non è nemmeno chiaro se la terapia che mira a migliorare la funzionalità respiratoria possa determinare una riduzione degli effetti sistemici e se eventualmente farmaci agenti a livello sistemico possano influenzare la storia naturale della BPCO. Due articoli riguardanti la terapia inalatoria con fluticasone hanno visto effetti positivi sull’infiammazione sistemica e sul rischio di infarto del miocardio (Sin 2004); questi potenziali effetti della terapia inalatoria non avvengono con la terapia steroidea orale, che invece è associata a diversi effetti collaterali sistemici.

3.8 Verso una nuova classificazione della BPCO: il fenotipo intermedio

La classificazione delle malattie è attualmente basata sulle correlazioni osservabili tra sindromi cliniche e dati patologici e di laboratorio. Questo approccio ha due principali limiti:

- a. manca di sensibilità nell'identificare malattie in fase preclinica
- b. manca di specificità nel definire le malattie senza possibilità di errore, perché le malattie hanno spesso modi differenti di presentazione (es: fenotipi).

Partendo dall'osservazione che una data malattia o suo fenotipo riflettono le conseguenze dinamiche dell'interazione casuale tra il genotipo dell'individuo e l'ambiente, è stato suggerito che è importante considerare due tipi differenti di modificazioni geniche capaci di modificare la malattia:

- a. quelle mutazioni genetiche e quei polimorfismi localizzati essenzialmente in quei moduli funzionali specifici che caratterizzano quella particolare malattia o i suoi fenotipi;
- b. quei geni (o network di geni) le cui azioni riflettono risposte generiche allo stress organico, determinate o da mutazioni principali o da esposizioni ambientali. Queste risposte generiche costituiscono il cosiddetto **fenotipo intermedio** ed includono infiammazione, trombosi, emorragia, fibrosi, risposte immuni, proliferazione, apoptosi, necrosi.

Poiché questi fenotipi intermedi costituiscono l'intero armamentario che gli uomini hanno per rispondere ai danni apportati all'organismo, non dovrebbe sorprendere che tutte le malattie note possano avere di base una certa proporzione di una o più delle risposte suddette.

4. Contributi personali.

4.1 Relazione tra ostruzione delle vie aeree e rischio di cancro mediante analisi morfologico funzionale del danno polmonare e profilo proteomico. (Centro Coordinatore: Istituto Nazionale Tumori di Milano).

RIASSUNTO del PROTOCOLLO: partendo dalla considerazione che il fumo di tabacco è il principale fattore di rischio per BPCO, enfisema, nonché un importante agente cancerogeno e dal fatto che la suscettibilità al danno tissutale indotto dal fumo varia individualmente, derivando dall'interazione tra ospite e fattori ambientali e in considerazione del fatto che sono stati eseguiti diversi studi riguardanti la correlazione tra BPCO e cancro in termini eziopatogenetici, genetici, bioumorali, enzimatici ma pochi hanno esaminato le effettive correlazioni tra fumo di sigaretta, tumore polmonare e BPCO, lo scopo dello studio è quello di identificare in una popolazione affetta da BPCO i soggetti con più alto rischio di cancro polmonare basandosi sulla valutazione del danno polmonare evidenziato mediante prove di funzionalità respiratoria, esame radiologico e profilo proteomico nel plasma eseguiti al momento del reclutamento. I dati di questi soggetti saranno poi messi a confronto con quelli di soggetti forti fumatori sani, con quelli di soggetti affetti da neoplasia polmonare screening detected e con quelli di pazienti trattati per neoplasia polmonare non screening detected.

Questo confronto permetterà, mediante un'analisi multivariata di definire il rischio relativo di tumore polmonare e di identificare test attendibili per la valutazione del rischio individuale di cancro polmonare in forti fumatori.

OBIETTIVO: studiare se la predisposizione individuale a sviluppare patologie fumo-correlate così come le caratteristiche cliniche e patologiche di tali malattie, differiscono in base al grado di alterazione della funzionalità respiratoria e del danno strutturale del parenchima polmonare.

CRITERI di INCLUSIONE: pazienti affetti da BPCO con età compresa tra 50-75 anni, fumatori attuali o ex fumatori di almeno 20 p/y (che non abbiano smesso di fumare da più di 10 anni); che non abbiano avuto neoplasie negli ultimi 5 anni.

METODI:

- 1) QUESTIONARIO autosomministrato comprendente dati demografici, anamnesi tabagica, anamnesi patologica remota e recente, grado di dispnea (scala MRC), terapia inalatoria.
- 2) PFR semplice con un spirometro portatile KoKo collegato a un computer portatile. Vengono registrati i seguenti parametri: Capacità vitale forzata (FVC), Volume espiratorio forzato (FEV), Flusso espiratorio forzato 25%- 75%, Picco di flusso espiratorio (PEF).
- 3) TAC LOW DOSE del TORACE a 64 strati senza mezzo di contrasto. I parametri TC sono i seguenti: 120 Kvp, 30 mAs, tempo di rotazione 0.5 s, collimazione 16x0.75 mm, pitch 1.5. Le immagini vengono ricostruite a 1mm (Kernel B 50 F) e a 5 mm (Kernel B 30 F). Viene utilizzato un software che fornisce la densità polmonare e la volumetria. Le TC vengono esaminate mediante l'impiego di un software (MeVisPulmo, Bremen) che consente la misurazione totale del volume polmonare, la densità media, i pixel, il "bulla index" e l'analisi sia qualitativa che quantitativa dell'enfisema polmonare. La valutazione prevede la segmentazione delle vie aeree e del polmone. I dati processati vengono stored come immagini DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). Alla fine della

processazione dei dati i valori vengono visualizzati e trascritti in un report. Le regioni lobari vengono indicate con differenti colori nelle sezioni sagittali, coronali e assiali.

- 4) PRELIEVO di un CAMPIONE di SANGUE di 30 ml che viene trasferito in una provetta Falcon (50 ml) contenente EDTA (300 µl EDTA 0.5 M pH 8). Vengono prelevate 5 aliquote da 1 ml di sangue intero che vengono congelate a -80°C . I rimanenti 25 ml vengono usati per la separazione del plasma. Il plasma viene separato dalla frazione cellulare mediante due centrifugazioni a 2500 rpm per 10 min a 4°C . Il supernatante (plasma) è diviso in 9 aliquote da 1 ml per l'analisi proteomica. Le analisi comprenderanno lo studio di specifiche alterazioni del profilo proteomico (amiloidi A, proteina C reattiva, citochine pro-infiammatorie, IL-1 β , IL-6, IL-8, fattore attivante delle piastrine e tumor necrosis factor α) che potrebbero segnalare precocemente la presenza di un tumore polmonare.
- 5) RACCOLTA del CONDENSATO ESALATO (EBC) usando una camera di condensazione commerciale. L'aria espirata entra ed esce dalla camera attraverso valvole di entrata ed uscita ad una via, mantenendo chiusa la camera. I soggetti porteranno delle clip nasali e respireranno per 10 minuti attraverso un boccaglio collegato al condensatore. Si preleveranno aliquote da 1 mL che verranno trasferite in provette da 0,5 ml congelate a -80°C , fino al momento dell'analisi.

RISULTATI:

Nel periodo compreso tra novembre 2009 e marzo 2011 sono stati reclutati 67 pazienti.

Due dei 67 pazienti reclutati avevano anamnesi positiva di asma bronchiale; i restanti 66 pazienti affetti da BPCO erano: 52 di sesso maschile e 17 di sesso femminile, suddivisi nelle classi GOLD nel seguente modo: 6 stadio GOLD 1, 30 stadio GOLD 2, 26 stadio GOLD 3, 5 stadio GOLD 4. 38/66 pazienti erano fumatori attivi mentre 28/66 ex fumatori. A 4/66 pazienti è stato diagnosticato un tumore polmonare al momento del baseline. In Tab. 1 è riportata l'analisi descrittiva del campione.

Per quanto riguarda gli **end point riportati nel protocollo** l'analisi proteomica su sangue ed esalato condensato deve essere ancora eseguita e con questa anche l'analisi multivariata.

<i>Variabili</i>	No.	MEDIA/MEDIANA	DS/RANGE
Età (anni)	67	67	6
BMI	67	27	4
p/y	67	44	22
FEV ₁ (% pred)	67	55	17
FVC (% pred)	67	75	16
FEV ₁ /FVC (%)	67	57	10
FEF ₂₅₋₇₅ (% pred)	67	25	13
SCORE enfisema	65	10	1-37
MRC dispnea score	31	2	0-4
Indice di Charlson	64	5	1-9

Tab. 1: Analisi descrittiva del campione.

4.2 Identificazione del “fenotipo riacutizzatore”.

Dai dati dello studio precedente sono emerse due caratteristiche del “*fenotipo riacutizzatore*”.

Nel mese di gennaio 2012, 61 pazienti dei 67 reclutati (sono stati esclusi 2 pazienti che avevano anamnesi positiva per asma bronchiale e i 4 pazienti a cui era stato riscontrato un tumore polmonare) sono stati contattati telefonicamente. Solo 50 di questi pazienti hanno risposto alla chiamata. Con la premessa che per riacutizzazione abbiamo inteso “l’aumento di tosse e/o catarro con necessità di dover intraprendere terapia antibiotica” ai 50 pazienti contattati, sono state poste le due seguenti domande: a) “da quando ha eseguito la TAC per lo studio dell’enfisema polmonare ha più avuto tosse e catarro che l’ha portata ad intraprendere la terapia antibiotica?” b) “ha necessitato di ricovero ospedaliero?”. Sulla base della risposta è stato indicato con “Non riacutizzazioni” se la risposta era “no”, con “Riacutizzazioni” se la risposta era “sì”.

Dei 50 pazienti che hanno risposto al questionario telefonico 38 erano di sesso maschile mentre 12 di sesso femminile; divisi per lo stadio GOLCD erano distribuiti nel seguente modo: GOLD I: 4/50 (8%), GOLD II: 24/50 (48%), GOLD III 17/50 (34%), 5/50 (10%). La Tab. 2 descrive il campione.

Nel periodo intercorso tra il reclutamento e il contatto telefonico (tempo medio di 12 mesi) 26, dei 50 pazienti, erano andati incontro ad almeno una riacutizzazione, di cui 9 di sesso femminile e 15 di sesso maschile; 24 pazienti non avevano avuto nemmeno una riacutizzazione, di cui 3 di sesso

femminile e 23 di sesso maschile. Quindi il 75 % (9/12) dei pazienti di sesso femminile era andato incontro a riacutizzazione, contro il 38 % (15/38) di pazienti di sesso maschile.

Il 70 % (17/24) dei pazienti che erano andati incontro ad almeno una riacutizzazione erano fumatori attivi; mentre nel gruppo dei pazienti non riacutizzatori, i fumatori erano il 42% (11/26).

Guardando all'interno dei gruppi, sesso maschile e femminile, le variabili che potevano influire sulle riacutizzazioni (funzionalità respiratoria, score di enfisema, BMI, età) non avevano differenze statisticamente significative. Tab. 3.

Guardando invece le stesse variabili nei gruppi, ex fumatori e fumatori attivi, sono state riscontrate differenze statisticamente significative per il BMI e per l'età, ovvero i fumatori erano più giovani e più magri degli ex fumatori. Tab. 4.

DISCUSSIONE:

Seppur in una piccola popolazione di soggetti affetti da BPCO, lo studio ha mostrato che la probabilità di andare incontro a riacutizzazione è maggiore per i pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile ($\chi^2 = 4.612$, $p = 0.032$; odd ratio = 4,6, IC al 95%: 1.07-19.8) e per i pazienti fumatori rispetto ai non fumatori ($\chi^2 = 4,121$, $p = 0,042$; odd ratio: 3,312, IC al 95%: 1.02-10.72). Fig. 1 e 2.

I pazienti di sesso femminile hanno mostrato una probabilità di 4,6 volte maggiore di andare incontro a riacutizzazione rispetto ai soggetti di sesso maschile. I fumatori hanno mostrato una probabilità di 4,12 volte maggiore rispetto ai non fumatori.

La dimostrazione che le riacutizzazioni sono più frequenti nei pazienti di sesso femminile conferma i risultati di altri studi (Han 2011, de Torres 2005); nello studio di de Torres, i pazienti di sesso femminile erano più giovani, fumavano meno e avevano meno comorbidità, camminavano meno metri al test del cammino e avevano valori minori di pCO_2 .

Non è noto se la differente probabilità di riacutizzazione tra i due sessi, rifletta processi biologici, fisiologici e psicosociali al momento ignoti.

Nell'ambito del National Emphysema Treatment Trial è stata eseguita l'analisi istologica di pezzi operatori di pazienti operati per enfisema polmonare. I pazienti di sesso femminile mostravano un più piccolo lume delle vie aeree con uno spessore della parete delle vie aeree maggiore e avevano enfisema meno esteso e con un minore coinvolgimento periferico (Martinez 2007).

<i>Variabili</i>	No.	MEDIA/MEDIANA	DS/RANGE
Età (anni)	50	66	7
BMI	50	27	4
p/y	50	40	14-100
FEV ₁ (% pred)	50	54	17
FVC (% pred)	50	75	16
FEV ₁ /FVC (%)	50	57	10
FEF ₂₅₋₇₅ (% pred)	50	25	12
SCORE enfisema	49	9	1-37
MRC dispnea score	42	2	0-4
Indice di Charlson	50	5	1-8

Tabella 2: Analisi descrittiva del campione. (I.C.: Indice di Charlson score; MRC: Medical Research Council dispnea score per la valutazione della dispnea).

VARIABILI	SESSO	No. Paz.	Media/ Mediana	DS/range	P
Fev ₁ /FVC	0,0	38	56	10	0.30
	1,0	12	59	11	
Score enfisema	0,0	37	9	0-37	0.163
	1,0	12	8	1-18	
Età	0,0	38	67	6	0,37
	1,0	12	6	7	
BMI	0,0	38	28	4	0.48
	1,0	12	27	4	

Tabella 3: Statistica di gruppo. Gruppi differenziati per sesso: 0,0: sesso maschile; 1,0: femminile. (E' stato considerato positivo un $p < 0,05$).

Variabile	FUMO	No. Paz.	Media/ Mediana	DS/range	P
Fev ₁ /FVC	0,0	22	55	10	0,30
	1,0	28	58	11	
Score enfisema	0,0	22	10	2-37	0,748
	1,0	27	9	0-30	
Età	0,0	22	69	5	0,01
	1,0	28	64	7	
BMI	0,0	22	29	4	0,01
	1,0	28	26	3	

Tabella 4: Statistica di gruppo. Gruppi differenziati per abitudine tabagica: 0,0: ex fumatori; 1,0: fumatori Attivi. (E' stato considerato positivo un $p < 0.05$.)

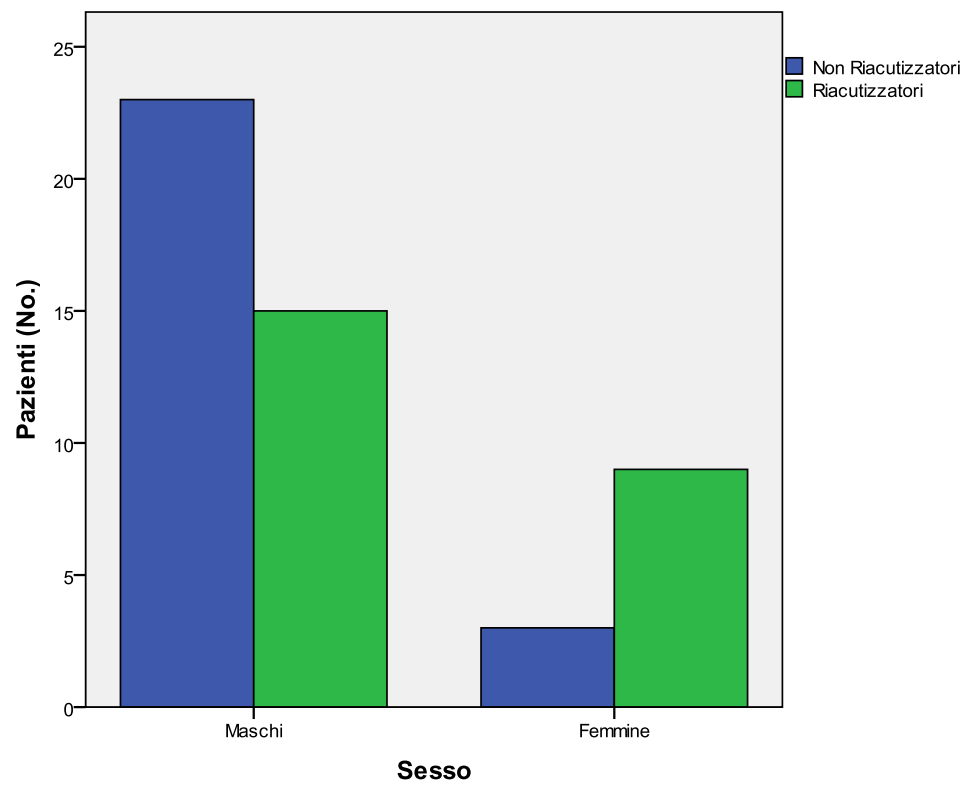


Figura 1: Numero di pazienti riacutizzati e non riacutizzati in base al sesso.

($\chi^2 = 4.612$, $p = 0.032$; odd ratio= 4,6, IC al 95%: 1.07-19.8).

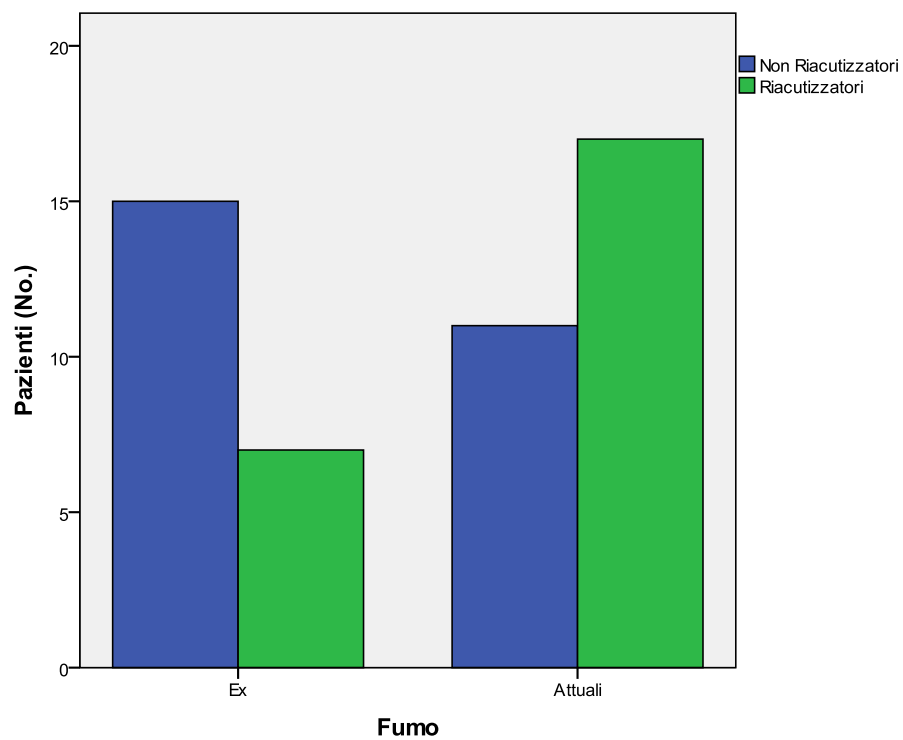


Figura 2: Numero di pazienti riacutizzati e non riacutizzati in base all'abitudine tabagica.
 ($\chi^2 = 4,121$, $p = 0,042$; odd ratio: 3,312, IC al 95%: 1.02-10.72).

5. Considerazioni conclusive

La BPCO è attualmente definita dalla presenza di ostruzione bronchiale non completamente reversibile e il trattamento della malattia è fondamentalmente guidato dalla gravità dell'ostruzione. Tuttavia, la BPCO è una malattia complessa per il gran numero di componenti extrapolmonari e dalla eterogeneità nei confronti delle manifestazioni cliniche, fisiopatologiche e di imaging, risposta al trattamento farmacologico, declino della funzione respiratoria e sopravvivenza.

La maggior parte dei trials clinici rivolti al trattamento della BPCO sono stati condotti selezionando i pazienti in base alla gravità o all'evoluzione della malattia usando come parametro principale di valutazione e controllo il FEV₁. L'alternativa che viene oggi intravista è quella di selezionare i pazienti sulla base di parametri clinici e biologici diversi, creando così dei sottogruppi, espressione di fenotipi differenti della BPCO. Questa suddivisione tuttavia ha senso, se il raggruppamento in fenotipi diversi avviene secondo criteri clinici significativi, in particolare se questa suddivisione può guidare il trattamento in modo più efficiente del trattamento generico e indifferenziato.

Possono dimostrarsi utili nel differenziare i diversi fenotipi: *a. parametri clinici* (età, sesso, limitazione all'esercizio fisico, segni di bronchite); *b. parametri fisiopatologici* (reversibilità dell'ostruzione bronchiale, iperreattività); *c. imaging* (enfisema piuttosto che patologia

bronchitica, presenza di bronchi ectasie); **d. markers biologici** (PCR, fibrinogeno); **e. *sindrome da infiammazione sistemica*** (e presenza di importanti co-morbidità).

La recente identificazione di pazienti con BPCO che dimostrano essere anche “*frequent exacerbators*” o di pazienti con BPCO caratterizzata da bronchite cronica, abbondante espettorazione e storia di riacutizzazioni, i quali rispondono a specifici trattamenti meglio di altri fenotipi clinici di malattia, deve richiamare l’attenzione sulla sempre più evidente importanza della identificazione di fenotipi diversi della malattia.

I dati originali riportati confermano la possibilità di identificare soggetti “frequent riacutizzatori” nell’ambito di una popolazione di pazienti affetti da BPCO, attuali o ex fumatori.

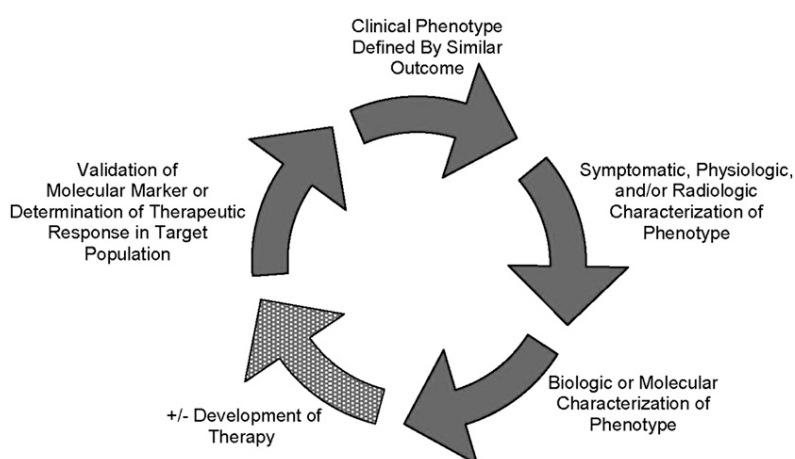


Fig. 1: Costruzione ideale del fenotipo. (da Han 2010).

La Fig. 1 mostra che ci sono diversi punti potenziale di ingresso nel processo interattivi di identificazione dei fenotipi. Ad esempio simili outcomes clinici potrebbero definire un sottogruppo che porta all'identificazione di target biologici e terapia mirate, oppure la differenziazione dei sottogruppi di popolazione basata su markers biologici potrebbe essere poi validata da simili risposte cliniche all'interno del sottogruppo.

Ulteriori indagini sono necessarie affinché si arrivi, nell'ambito dei pazienti affetti da BPCO, ad una chiara identificazione dei fenotipi, magari associata anche all'identificazione dei genotipi, per mirare ad una più adeguata conoscenza della malattia, nei suoi aspetti eziologici, fisiopatologici, clinici e di risposta alla terapia.

6. Bibliografia

Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J. Systemic effect of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J **2003**; 21: 347-360.

Agusti AGN: COPD a multicomponent disease: implications for management. Respir Med **2005**, 99: 670-682.

Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Inter Med **1987**; 106: 196-200.

Burgel PR, Paillaseur JL, Caillaud D et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. Eur Respir J **2010**; 36: 531-539.

Burrows B, Bloom JW, Traver GA, et al. The course of the prognosis of different forms of chronic airways obstructive in a sample from the general population. N Engl J Med **1987**; 317: 1309-1314.

Calverley P, Rabe K F, Goehring U: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trial. Lancet **2009**; 374: 685-694.

Celli BR, MacNee. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patient with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J **2004**; 23:932-946.

Cho MH, Washko GR, Hoffmann TJ et al. Cluster analysis in severe emphysema subject using phenotype and genotype data: an exploratory investigation. Respir Res **2010**; 11:30.

de Torres JP, Casanova C, Henandez C: Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. Chest **2005**; 128 (4): 2012-2016.

de Torres JP, Marín JM, Casanova C. Lung Cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Crit Care Med, **2011**; 184: 913-919.

de Torres JP, Bastarrika G, Winsniveski JP. Assessing the relationship between Lung Cancer risk and Emphiseema detected on Low dose CT on Chest. Chest **2007**,132: 1932-1938.

- Donaldson** GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **2002**; 57: 847-52.
- Fabbri** M, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* **2007**; 370:797-799.
- Fletcher** C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977, 1: 1645-1648.
- Gan** WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between a chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and meta- analysis. *Thorax* **2004**; 59: 574-580.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease (update 2009).<https://www.goldcopd.org> (accessed 30 Mar 2010).
- Han** M, Kazerooni E, Lynch D: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in the COPD Gene Study: Associated Radiologic Phenotypes. *Radiology* **2011**; 261: 274-282.
- Han** MK, Agusti A, Calverley PM. COPD Phenotypes: the Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**, 182 (5): 598-604.
- Hurst** JR, Perera WR, Wilkinson TM. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 173: 71-78.
- Hurst** JR, Vestbo J, Anzueto, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1128-1138.
- Leone** N, Courbon D, Thomas F. Lung function Impairment and the Metabolic Syndrome: The critical Role of Abdominal Obesity. *Am J Crit Care Med* **2009**; 179: 509.
- Lopez** A.D, Shibuya K, Rao C. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir Journal* **2006**; 27:397-412.
- Makris** D, Moschandreass J, Damianaki A, et al. Exacerbation and lung function decline in COPD: new insight in current and ex-smokers. *Respir Med* **2007**; 101: 1305-12.
- Mannino** D M, Aguayo S M, Petty T L. Low Lung Function and Incident Lung Cancer in the United States: Data From the First National Health and Nutrition Examination Survey Follow-up; *Arch Intern Med* **2003**; 163: 1475-1480.

Marsh S E, Travers J, Weatherall M : Proportional classification of COPD phenotypes. *Thorax* **2008**; 63: 761-767.

Martinez EJ, Curtis JL, Sciurba F: Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 176 (3): 243-252.

Murray C, Lopez A: Alternative projection of mortality and disability by cause 1990- 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* **1997**; 349: 1498-1504.

Paoletti M, Camiciottoli G, Meoni E. Explorative data analysis techniques and unsupervised clustering methods to support clinical assessment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *J Biomed Inform* **2009**; 42: 1013-1021.

Pistolesi M, Carmiciottoli G, Paoletti M, et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. *Respir Med* **2008**; 102: 367-76.

Redline S: Assessment of genetic and non genetic influences on pulmonary function. A twin study. *Am Rev Respir Dis* **1987**; 135: 217–222.

Salvi S, Barnes P: Chronic Obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* **2009**; 374: 733-743.

Skyba P, Ukropec J, Pobeha P. Metabolic Phenotype and Adipose Tissue Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2010, 9 :1-9.

Snider G. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implication of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* **1989**; 140: S3-S8,

Tockman MS, Anthonisen N R, Wright E C. Airways Obstruction and the Risk for Lung Cancer. *Ann Intern Med* **1987**; 106 : 512-518.

Weatherall M., Travers J, Caillaud D et al. Clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* **2008**; 34: 812-18

Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, et al. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy* **2005**; 35:1254-62.

Weatherall M, Travers J, Schirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, Aldigton S, Beasley R. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* **2009**; 34: 812-818.

Wedzicha JA: The heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax **2000**, 55: 631-632.

Wilson D O, Weissfeld J L, Balkan A: Association of Radiolgraphic Emphysema and Airflow. Obstruction with Lung Cancer., Am J Respir Crit Care Med **2008**; 178; 738-744.

www.clipcopd.com (ultimo accesso 22/01/2012).

7. Abbreviazioni

ADO: Age, Dispnea, Airflow Obstruction

BMI: Body Mass Index (peso-kg/altezza²)

BODE: BMI, Obstruction, Dispnea, Exercise

FEF₂₅₋₇₅: Media del Flusso espiratorio forzato al 25% e al 75% del volume espirato

FEV₁/FVC: indice di Tiffenau

FEV₁: volume espiratorio forzato nel primo secondo

FVC: capacità vitale forzata

MRC: Medical Research Council score dispnea.