

BPCO: una sindrome infiammatoria sistemica cronica?

È stato proposto il superamento della definizione di BPCO con una terminologia più generale - sindrome infiammatoria sistemica cronica (CSIS) - volta a spostare l'attenzione dei clinici sulle comorbidità croniche associate alla broncopneumopatia ostruttiva e per rivedere le linee guida di cura

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) comprende un insieme di alterazioni delle vie aeree e degli spazi alveolari che determinano bronchite cronica ed enfisema polmonare, causando una riduzione irreversibile dei flussi espiratori (www.goldcopd.com).

Il fattore di rischio principale per la BPCO è il fumo di tabacco, che è anche un fattore di rischio per malattie cardiovascolari e neoplastiche, mediante una patogenesi comune ossidativa e infiammatoria sistemica.

Questa spesso determina un aumento sierico della proteina C reattiva (PCR), valutabile come biomarker di flogosi (*Thorax* 2006, 61: 17-22). La BPCO, con l'aumentare dell'età, si rileva spesso associata a diverse malattie cardiovascolari e neoplasie che ne condizionano la prognosi e la mortalità, più della stessa evoluzione della BPCO.

■ Nuova proposta nosografica

Un recente articolo apparso su *Lancet* (2007; 370: 797-9) ha proposto di riclassificare la BPCO associata a polipatologie aggiungendo il termine di "Sindrome Infiammatoria Sistemica Cronica - Chronic Systemic Inflammatory Syndrome" (CSIS), sia per una migliore valutazione della loro reale gravità sia per stabilire linee guida di trattamento che considerino la complessità e le variabili delle polipatologie coesistenti.

Gli autori, tra cui il Prof. Leonardo Fabbri dell'Università di Modena e Reggio Emilia, Presidente dell'European Respiratory Society, hanno individuato sei criteri per definire la CSIS: età superiore ai 40 anni, consumo di tabacco superiore a 10 pacchetti di sigarette all'anno, sintomi e alterazioni funzionali spirometriche compatibili con BPCO, scompenso cardiaco cronico, sindrome metabolica e aumento della proteina C reattiva (tabella 1)

Tabella 1

■ Criteri di diagnosi della CSIS

- Età >40 anni
- Consumo di tabacco >10 pacchetti di sigarette/anno
- Sintomi e alterazioni funzionali spirometriche compatibili con BPCO
- Scompenso cardiaco cronico
- Sindrome metabolica
- Aumento della PCR

La diagnosi richiede la presenza di almeno 3 di questi criteri

La diagnosi di CSIS richiede la presenza di almeno tre dei sei criteri.

Le più comuni malattie rilevate in associazione alla BPCO sono l'insufficienza cardiaca cronica nel 20% dei casi e una o più manifestazioni della sindrome metabolica nel 50% dei casi e l'osteoporosi nel 70% dei casi

Le più frequenti comorbidità descritte in associazione con la BPCO sono alterazioni muscolari, ipertensione arteriosa, diabete mellito, arteriopatie coronariche e periferiche, scompenso cardiaco, infezioni polmonari, tumori e malattie vascolari polmonari.

Sebbene sia inverosimile che alcune associate comorbidità ad eziologia multifattoriale come l'osteoporosi e il diabete mellito siano riconducibili a un'unica patogenesi comune, l'articolo di *Lancet* sottolinea la possibile comune patogenesi infiammatoria della BPCO con alcune patologie frequentemente associate e l'importanza di una loro considerazione congiunta ai fini diagnostici, terapeutici e prognostici.

■ Lo stato dell'arte

La BPCO è una malattia soggetta a diagnosi tardiva e sottodiagnosticata e ciò comporta un alto costo sociale in termini di disabilità e mortalità. La valutazione della gravità della BPCO viene

Tabella 2

Classificazione GOLD per valutare la gravità della BPCO

Stadio	Gravità	Caratteristiche
I	BPCO lieve	FEV ₁ /FVC <0.70; FEV ₁ ≥ 80% del valore previsto
II	BPCO moderata	FEV ₁ /FVC <0.70; 50% ≤ FEV ₁ <80% del valore previsto
III	BPCO severa	FEV ₁ /FVC <0.70; 30% ≤ FEV ₁ <50% del valore previsto
IV	BPCO molto severa	FEV ₁ /FVC <0.70; FEV ₁ <30% del valore previsto oppure FEV ₁ <50% del valore previsto con segni di insufficienza respiratoria (PaO ₂ < 60 mmHg)

FVC = capacità vitale forzata, cioè il volume totale di aria che può essere espirato dalla massima inspirazione alla massima espirazione.

FEV₁ = volume espiratorio forzato al 1 secondo.

Il rapporto FEV₁/FVC inferiore al 70% è indicativo di ostruzione delle vie aeree, mentre invece nei deficit restrittivi come la fibrosi polmonare tale rapporto rimane normale. I pazienti BPCO mostrano tipicamente riduzione sia del FEV₁ sia del rapporto FEV₁/FVC.

www.goldcopd.com

attualmente effettuata mediante la classificazione GOLD (tabella 2), basata sul rilievo della progressione dei sintomi clinici (tosse produttiva e dispnea prima da sforzo e poi a riposo) e

del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) alla spirometria eseguita in condizioni di stabilità clinica, cioè almeno 4 settimane dopo l'ultima riacutizzazione.

L'ostruzione del flusso espiratorio è definita dal FEV₁ inferiore all'80% del valore atteso e dal rapporto FEV₁/FVC inferiore al 70%.

Spesso i pazienti con BPCO si rivolgono al medico quando la FEV₁ è ridotta al 30-45% del valore atteso, corrispondente a circa 1-1.5 litri. Con un FEV₁ inferiore al 30% (equivalente a 1 litro) la dispnea cronica è presente già dopo un minimo sforzo.

Inoltre la BPCO viene spesso sotto-trattata. I farmaci broncodilatatori rappresentano il trattamento di prima scelta per i pazienti con BPCO, associati ai glucocorticoidi con azione antinfiammatoria, secondo le linee guida GOLD (NEJM 2004; 350: 2689; NEJM 2000; 343: 269).

Come i pazienti con malattie cardiovascolari,

anche i pazienti con BPCO devono seguire un programma di riabilitazione polmonare che comprenda esercizi di allenamento all'esercizio fisico, prescrizioni dietetiche per il controllo del peso corporeo e un programma di educazione per migliorare l'adesione alle terapie e per la cessazione del fumo.

È di recente riscontro che la dieta mediterranea migliora la prognosi della BPCO sia nei maschi (*Thorax* 2007; 62: 785-90) sia nelle femmine (*Am J Clin Nutr* 2007; 86: 488-95), ugualmente viene indicata la sua efficacia anche nelle prevenzioni primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari e di molti dei loro fattori di rischio. Inoltre una supplementazione di acidi grassi polinsaturi omega-3 viene di recente consigliata per ridurre le citochine biomarker di flogosi nella BPCO (*Chest* 2005; 128: 3817-27). Le statine utilizzate nella cura delle dislipidemie e nelle malattie cardiovascolari hanno dimostrato un'azione antinfiammatoria e riducono i livelli di PCR, effetto che potenzialmente potrebbe risultare utile anche per la BPCO in cui i livelli di proteina C reattiva siano elevati.

Ma in realtà la proteina C reattiva non ha dimostrato ancora di essere un marker di flogosi con valore predittivo prognostico da utilizzare per diagnosticare la gravità di malattia, decidere chi trattare o monitorare l'efficacia di un trattamento (*J Gen Inter Med* 2007; 22: 197-204).

■ Riflessioni

Un merito del lavoro pubblicato su *Lancet* è quello di rilevare che le linee guida per singole patologie, poiché non considerano le variabili correlate alla co-morbilità, non garantiscono un trattamento adeguato dei pazienti con polipatologie, come già dimostrato da altri studi (*JAMA* 2005; 294:716-24). La BPCO associata a comorbilità non può dunque essere valutata e trattata seguendo semplicemente in modo acritico le linee guida GOLD.

Ad esempio, nei pazienti con BPCO è controindicato l'uso di farmaci betabloccanti che invece sono indicati per i pazienti con scompenso cardiaco cronico. Quando la BPCO e lo scompenso cardiaco coesistono, servono indicazioni che considerino la complessità del quadro clinico con le sue interazioni e controindicazioni.

Dunque la prescrizione di misure preventive comuni di cessazione del fumo di tabacco, di controllo del peso corporeo, dietetiche e di esercizio fisico, già validate per le singole patologie componenti la sindrome, potrebbe migliorare la prognosi dei pazienti con CSIS, come pure l'adozione di nuove linee guida terapeutiche che considerino la coesistenza di BPCO, scompenso cardiaco cronico e sindrome metabolica per garantire l'appropriatezza di cura a questi pazienti.