

BPCO: la rilevanza clinica dei fenotipi

Franco Carnesalli

Medico di medicina generale, Milano
Area Respiratoria AIMEF

La caratterizzazione fenotipica del paziente con BPCO è importante per capire i processi alla base della malattia, oltre che per adottare adeguati schemi terapeutici

La comprensione della patogenesi della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e della sua epidemiologia è limitata dalla difficoltà di definire e classificare i fenotipi diversi che improntano questo gruppo variegato di manifestazioni respiratorie. Fin dagli anni '60 la BPCO è stata pensata come una sovrapposizione tra bronchite cronica, enfisema e sottotipi di asma, tutti caratterizzati da limitazione di flusso d'aria. Questa limitazione di flusso può essere il risultato di multipli e distinti processi patofisiologici, ciascuno dei quali può variamente influenzare le manifestazioni fenotipiche individuali.

Enfisema e malattia delle vie aeree sono comunemente descritti nella BPCO e coesistono variazioni quantitative delle due componenti.

Anche dagli stadi BPCO descritti nelle linee guida GOLD e dalle considerazioni in esse riportate può derivare un diverso impatto quantitativo e qualitativo della diagnostica clinica e strumentale spirometrica della bronchite cronica, ma anche della diagnosi radiologica dell'enfisema, soprattutto mediante TAC toracica, meglio con tecnologia multislices, da associare o meno con la presenza di una maggiore o minore ostruzione delle vie aeree.

L'enfisema però non sempre è coesistente con l'ostruzione delle vie aeree, distinguendosi così l'enfisema come una condizione spesso isolata. Questi aspetti sono stati dapprima rappresentati in un diagramma di Venn non proporzionale sulla BPCO, definendo unicamente una rigida e non elaborata sovrapposizione di condizioni fisiopatologiche e cliniche, non proporzionale alla sua reale rappresentazione anatomo-patologica.

Rapporto articolato tra le diverse condizioni cliniche

In seguito, la rappresentazione abbastanza riconosciuta di questo diagramma ha stimolato un approfondimento da parte della American Thoracic Society, che, dagli studi disponibili, ha dedotto un rapporto più articolato tra le varie condizioni, definendone anche l'aspetto quantitativo e proporzionale. Le linee guida attuali internazionali propongono che la diagnosi di BPCO richieda che la presenza di ostruzione di flusso d'aria incompletamente reversibile sia ovviamente confermata dalla spirometria, con un rapporto di FEV1 rispetto a FVC in un secondo inferiore a 0,7, in mancanza di altra patologia ben definita, come le bronchiectasie o la tubercolosi, per spiegare altrimenti l'ostruzione di flusso d'aria. Riconoscere i fenotipi diversi dentro la BPCO è importante per capire i processi alla base della malattia. Questi fenotipi hanno anche influenza sulle diverse risposte a diversi schemi terapeutici. Il tentativo precedente di quantificare la proporzione di soggetti dentro ciascuno dei sottoinsiemi proposti dal diagramma di Venn è stato limitato dalla mancanza di esami spirometrici dopo broncodilatatore per diagnosticare la BPCO, l'assenza di accertamenti radiologici, compresa la TAC del torace per diagnosticare l'enfisema e un'incapacità evidente del medico nel non standardizzare la diagnostica.

Problematiche metodologiche per l'interpretazione diagnostica

Numerosi studi riferiscono che l'asma è il fenotipo predominante nei soggetti più giovani, ma è presente in almeno la metà dei soggetti con BPCO defi-

nita come FEV1/FVC <0,7, conformemente alle linee guida internazionali. Il fenotipo classico di bronchite cronica e/o enfisema senza segni di asma è presente, d'altro canto, in uno su cinque soggetti con BPCO definita spirometricamente.

Il problema principale metodologico per la corretta interpretazione diagnostica è l'insieme dei criteri che vengono usati per definire BPCO, asma, bronchite cronica e enfisema.

Così, come già detto, il criterio per la BPCO è un rapporto FEV1/FVC <di 0,7, in mancanza di una patologia respiratoria diversa.

È stato dimostrato che nel rapporto FEV1/FVC il criterio dell'età potrebbe determinare una più alta proporzione di falsi positivi negli adulti anziani, consigliando l'uso del criterio alternativo di un valore di rapporto FEV1/FVC sotto un limite più basso del normale (il cosiddetto LLN) per definire una BPCO. Inoltre, i criteri usati per la diagnosi di bronchite cronica sono il complesso di sintomi ben confermati, come la presenza di tosse, dispnea e la produzione di muco in modo costante. La definizione di enfisema richiede dimostrazioni radiologiche di enfisema macroscopico mediante TAC (che corrisponde alla perdita di tessuto in tale condizione) o di uno scambio gassoso ridotto con presenza di ostruzione di flusso d'aria non completamente reversibile. Le linee guida internazionali, inoltre, che riguardano la diagnosi di asma hanno identificato, come noto, la presenza di reversibilità dopo broncodilatatore di FEV1 >15% alla base line o la variabilità del peak flow di almeno il 20%.

Un buon numero di soggetti con asma non dimostrerà queste caratteristiche in un determinato momento o in un

periodo breve di valutazione; dunque una diagnosi di asma in corrispondenza con la comparsa di sintomi o l'uso di un beta2-agonista short-acting recente riesce solo a identificare un quarto dei soggetti con asma. Le caratteristiche di base di questi soggetti non differiscono sostanzialmente dagli altri pazienti classificati come asmatici. Il diagramma di Venn è stato principalmente basato sulla spirometria prebroncodilatazione, e la definizione diagnostica era il principale determinante della prevalenza dei fenotipi diversi di BPCO nella popolazione. Le proporzioni di fenotipo in una popolazione con malattia più severa, come i pazienti con un'ammissione in ospedale precedente per BPCO ricattizzata, probabilmente sono un problema di classificazione. Così pure non sarà facile inserire nel diagramma di Venn in modo non proporzionato i pazienti BPCO ove si presume sia presente anche la bronchite cronica, l'enfisema o entrambi. Inoltre, il diagramma di Venn in modo non proporzionato non è compatibile con la definizione attuale di BPCO, che è principalmente fisiologica, richiedendo la presenza di ostruzione di flusso d'aria incompletamente reversibile confermata dallo spirometria. Queste limitazioni hanno condotto a rappresentazioni alternative di sovrapposizione fenotipica nella BPCO, come quella di Marsh et al, dove, al fine di includere tutti i soggetti in uno dei 16 potenziali fenotipi, sono state costruite aree proporzionali nelle quali ciascun fenotipo fosse rappresentato

con o senza BPCO (figura 1). È stato disegnato un diagramma proporzionale, in modo che la proporzione dei soggetti con BPCO fosse presentata con un cerchio chiaro in un certo sottogruppo diagnostico.

Ma, alla fine, logiche diverse potrebbero comunque rappresentare metodi ottimi con cui presentare dati epidemiologici diversi. Attraverso queste presentazioni proporzionali diagrammatiche, è possibile osservare per esempio che l'asma è il fenotipo più comune correlato con la BPCO definita spirometricamente; infatti le osservazioni degli studi longitudinali dimostrano che l'asma è il maggiore fattore di rischio per una successiva BPCO e che la reversibilità completa al broncodilatatore è una delle caratteristiche dell'asma, ed è frequentemente presente nei soggetti con BPCO.

Il fenotipo dell'asma nella BPCO è potenzialmente una conseguenza della perdita accelerata della funzione del polmone nell'asma, che è stato attribuito all'infiammazione delle vie aeree e al loro rimodellamento.

Comunque, mentre la manifestazione fisiologica della incompleta reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree nei soggetti con asma o BPCO può essere simile, le condizioni patologiche sappiamo essere molto variabili nei soggetti con BPCO e asma, in vari fenotipi e soggetti che sono o sono stati fumatori, e rinforzano l'importanza del fumo di sigaretta nella patogenesi della BPCO nei vari gruppi fenotipici. Anche la diagnosi di BPCO viene influenzata dal criterio utilizzato e questo è stato definito dal reperimento di un rapporto FEV1/FVC postbroncodilatatore ai limiti inferiori (LLN), per ovviare alla distorsione dei dati con l'invecchiamento. Ciò ha determinato un terzo in meno di diagnosi di BPCO, e in modo sensibile anche una percentuale inferiore di BPCO senza asma, bronchite cronica o enfisema.

L'uso di uno studio spirometrico prebroncodilatatore facilita la realizzazione pratica della spirometria in medicina generale, semplificandone l'esecuzione, ma fornisce inevitabilmente proporzioni diverse di fenotipi di BPCO. Un aspetto non secondario che può influenzare l'attendibilità dei

diagrammi e i dati epidemiologici corrispondenti sono anche l'ambiente (città, campagna, mare, montagna, zona industriale o agricola, paese in via di sviluppo o con economia arretrata). Quindi occorrerebbe una legenda per ogni diagramma disegnato.

Ma tutte queste considerazioni avrebbero solo un interesse accademico se non aiutassero il medico a interpretare le caratteristiche complesse di ciascun paziente, che geneticamente manifesta un fenotipo A o B o C a seconda del luogo dove abita, dello stile di vita, della terapia che esegue. Anche la risposta differenziale agli steroidi nei soggetti con asma, alla loro non efficacia nella BPCO, ma alla loro parziale efficacia nei soggetti BPCO con impronta asmatica, deve essere confrontata con eventuali quadri di eosinofilia, di esalato di NO o espettorato tipici di altre condizioni, che così è possibile ipotizzare e identificare.

Conclusioni

Sulla base di queste considerazioni si può affermare che la diagnosi di asma e di BPCO o enfisema deve essere condotta mediante le indagini e i controlli clinici consigliati. I risultati però, ancorché evidenti, non possono escludere che siano presenti altre condizioni evolutive della patologia prevalente.

A un certo punto della storia clinica, l'asmatico può presentare enfisema o può diventare bronchitico cronico. Il bronchitico cronico può diventare enfisematoso oppure no, che sia fumatore o meno. Può esistere l'enfisematoso puro senza manifestazioni bronchitiche o broncospastiche. Possono coesistere le tre condizioni simultaneamente. Tutto dipende dal pattern genotipico, molto complesso e in gran parte da studiare, e dall'espressione fenotipica, che mostra una completa variabilità.

La terapia va quindi orientata tramite le linee guida specifiche, ma adattata alle diverse e varie manifestazioni cliniche, con l'obiettivo di una normalizzazione degli indici vitali e soprattutto della qualità di vita soggettiva del paziente, in particolare per quanto riguarda la BPCO e l'enfisema, dove gli indici vitali sono scarsamente modificabili.

Figura 1

