

# BPCO quaderno

La collana

## Think COPDifferently Diagnosi

- BPCO: concetti di base
- L'approccio diagnostico
- Stadiazione: le linee guida nella realtà clinica
- I biomarker nella riacutizzazione di BPCO

volume 1 **Diagnosi**

volume 2 **Fisiopatologia**

volume 3 **Trattamento**

volume 4 **Flogosi polmonare**

volume 5 **Inibitori della PD4**

A cura di:  
**F. Blasi, L. Corbetta,  
M. Lusuardi, A. Rossi**

**effetti** editore  
maggio 2010

## Comitato editoriale

**Editore: Leonardo M. Fabbri**

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio,  
Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Malattie Respiratorie  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**Bianca Beghè**

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**Francesco Blasi**

Sezione Medicina Respiratoria, Dipartimento Toraco-Polmonare e Cardiocircolatorio,  
Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Cà Granda, Milano

**Giorgio W. Canonica**

Clinica Tisiologica e Pneumologica/Allergologia, Università degli Studi di Genova

**Lorenzo Corbetta**

SOD di Broncologia diagnostico-interventistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,  
Università degli Studi di Firenze

**Manuel Cosio**

Dipartimento di Medicina Respiratoria, Università McGill, Montreal, Canada  
e Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche, Vascolari, Università degli Studi di Padova

**Giuseppe Lungarella**

Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica,  
Università degli Studi di Siena

**Mirco Lusuardi**

Riabilitazione Respiratoria, Ospedale San Sebastiano, Correggio (RE)

**Pier Luigi Paggiaro**

Dipartimento Cardio-toracico e Vascolare, Università degli Studi di Pisa

**Alberto Papi**

Clinica Pneumologica, Università degli Studi di Ferrara

**Massimo Pistolesi**

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

**Andrea Rossi**

UOC di Pneumologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

**Marina Saetta**

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche, Vascolari, Università degli Studi di Padova

**Antonio Spanevello**

Dipartimento di Medicina Clinica, Malattie dell'Apparato Respiratorio,  
Università degli Studi dell'Insubria

## Prefazione



## BPCO: concetti di base

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) definisce una condizione nosologica riconosciuta come quadro clinico-funzionale autonomo alla fine degli anni '50, dopo il *Ciba Guest Symposium* del 1958.

Si partì da una condizione che gli americani definivano prevalentemente come enfisema e gli inglesi come bronchite cronica. Entrambe le malattie erano chiaramente legate al fumo di sigaretta. Inoltre, si riteneva, Oltremarica, che le infezioni respiratorie avessero un ruolo fondamentale per la comparsa e l'evoluzione della malattia. La Scuola olandese dava invece molta importanza all'iperreattività bronchiale, tendendo ad inquadrare BPCO e asma bronchiale sotto un comune ombrello di malattie broncopolmonari ostruttive. Si raggiunse un accordo nel riconoscere che la BPCO, indipendentemente dall'essere associata a bronchite cronica e/o enfisema e/o asma, si manifestava come una situazione clinico-fisiopatologica caratterizzata da una persistente, progressiva e scarsamente reversibile ostruzione al flusso nelle vie aeree, particolarmente durante l'espiazione.

Il concetto che si trattasse di un'entità nosologicamente differente da altri quadri clinici noti da tempo, come la bronchite cronica, l'enfisema polmonare e l'asma bronchiale, è stato rinforzato dalla pubblicazione del classico libro di *Fletcher e coll. The natural history of chronic bronchitis and emphysema*, nel 1976 (1). Un raro caso in cui l'intera monografia ha preceduto la pubblicazione dell'articolo sul *BMJ* nel 1977 (2). In quel libro si riportava come esistessero due tipi (en .p?) di bronchite cronica:

- la **bronchite cronica semplice** ipersecretiva con tosse ed escreato cronici, più di tre mesi all'anno da più di due anni, e
- la bronchite **cronica ostruttiva**, in cui l'elemento

dominante non era il fenomeno ipersecretivo, spesso assente, ma l'ostruzione scarsamente reversibile e progressiva al flusso aereo nei bronchi, associata ad una ingravescente riduzione della tolleranza all'esercizio fisico, fino all'invalidità ed alla morte prematura.

Nel 1968, l'ormai classico articolo di *Hogg e coll.* sul *NEJM* (3,4) apriva la strada alla cosiddetta *aaae* e *epcc* e *veae* riportando dati funzionali e patologici sulla sede e la natura dell'ostruzione al flusso nella BPCO. La sede era individuata nelle vie aeree periferiche dopo la 12ª generazione dell'albero bronchiale. La natura delle lesioni era un insieme di infiammazione della parete, distorsione e rimodellamento bronchiale, distruzione parenchimale.

La bronchite cronica era invece caratterizzata prevalentemente da ipertrofia delle ghiandole nelle vie aeree centrali con iperproduzione di muco. Se il meccanismo di espulsione delle secrezioni attraverso la funzionalità del sistema ciliare ed il meccanismo della tosse rimaneva efficace, il lume bronchiale non avrebbe subito quella riduzione che avrebbe portato alla ostruzione del flusso aereo.

Secondo i risultati dello studio longitudinale di *Fletcher e coll.* (1,2), la cosiddetta bronchite cronica semplice, ipersecretiva, non avrebbe determinato significative anomalie funzionali polmonari che invece avrebbero caratterizzato la bronchite cronica ostruttiva o meglio la BPCO. Quest'ultima è associata ad una ostruzione spirometricamente dimostrabile e misurabile del flusso nelle vie aeree con scarsa reversibilità e inarrestabile progressione. Il rapido declino della funzione polmonare è dimostrato da una riduzione annua del VEMS (volume espiratorio massimo al secondo) ben superiore al normale decadimento fisiologico: ad esempio >50 ml/anno nei soggetti forti fumatori o con BPCO rispetto ai 20-30 ml/anno dei

LA BPCO È  
UN'ENTITÀ  
NOSOLOGICA-  
MENTE DIFFE-  
RENTE DA  
BRONCHITE  
CRONICA, ASMA  
ED ENFISEMA

non fumatori. La prematura comparsa di invalidità e la morte sono descritte come la conseguenza dell'accelerata riduzione del VEMS.

Sia la bronchite cronica semplice sia la bronchite cronica ostruttiva sono causate in grandissima parte dall'abitudine individuale al fumo di sigaretta, anche se fattori di inquinamento ambientale possono avere un ruolo nell'eziopatogenesi della malattia. Che vi sia anche una importante componente genetica di suscettibilità individuale è dimostrato dal fatto che solo una parte della popolazione dei fumatori si ammala. La percentuale varia dal 20% al 40% secondo i dati di diverse indagini epidemiologiche.

E' interessante riportare come la sospensione del fumo di sigaretta porti ad un evidente rallentamento del rapido declino funzionale fino a coincidere con il decadimento fisiologico.

La comunione della suscettibilità genetica con l'impatto ambientale, dal fumo di sigaretta all'inquinamento, porta conseguentemente alla differenziazione in fenotipi derivante dalle diverse possibilità di combinazione. Si va dai classici due fenotipi dei *fenotipi* e *a* e *p* *n* *p* e, a quelli della bronchite cronica e dell'emfisema.

Alcuni considerano l'asma bronchiale tra i fenotipi

della BPCO (5). Altri guardano alla frequenza delle riacutizzazioni come ad una caratteristica diversa di popolazioni dissimili nella *a* *assa* (se così la si vuole chiamare) della BPCO (6,7).

**E' UNA SINDROME COMPLESSA CHE RICHIEDE UN'ACCURATA VALUTAZIONE CLINICO-DIAGNOSTICA**

Alcune distinzioni hanno per ora scarso significato clinico, mancando di ogni ricaduta operativa. Altre sono invece diagnosi differenziali importanti, come quella con l'asma bronchiale, che comporta un uso più o meno aggressivo degli steroidi e quella tra *e* *en* e *n* *n* e *en* riacutizzatori, che può condizionare la terapia antibiotica.

Esiste inoltre il completamento clinico-diagnostico con le comorbilità e le complicanze (*te* *belle* 1). Ad esempio, le

cardiopatie, nei pazienti con BPCO possono essere sia comorbilità sia complicanze. Comorbilità per il comune fattore di rischio conseguente al fumo di sigaretta. Complicanze per due motivi. Uno ben noto per l'effetto dell'ipossiemia sul circolo polmonare ed il conseguente cuore polmonare cronico. L'altro meno noto, dovuto all'effetto delle variazioni di pressione intratoracica sull'emodinamica cardiaca (8).

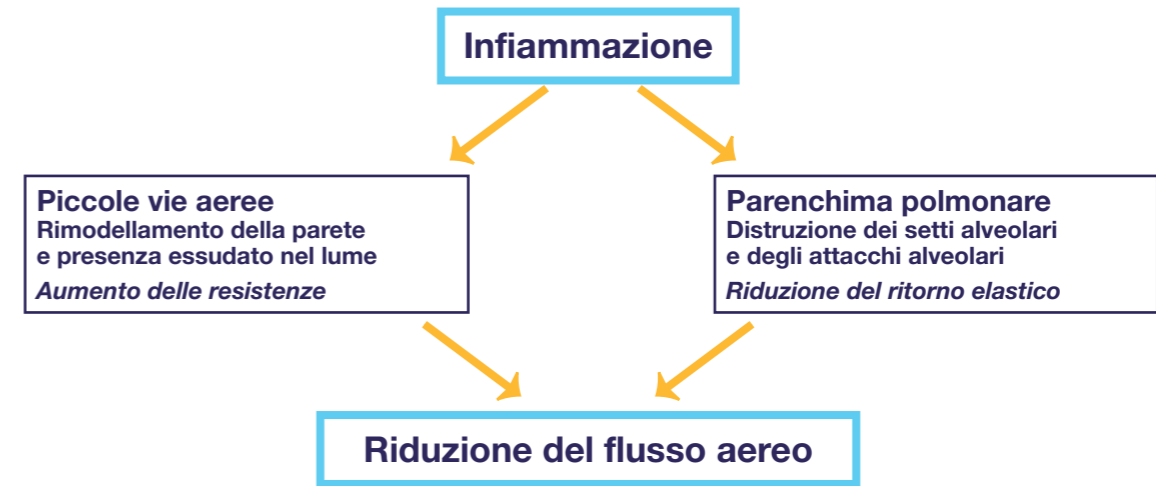
Infatti, a causa delle alterazioni della meccanica respiratoria, cioè l'aumento delle resistenze delle vie aeree e della elastanza dinamica e la presenza della pressione alveolare positiva di fine espirazione (PEEP intrinseca) per l'iperinflazione polmonare dinamica

## Tabella 1

### Il percorso diagnostico nel paziente con BPCO è così sintetizzabile

- sospetto diagnostico per la presenza di sintomi o fattori di rischio noti
- dimostrazione spirometrica di ostruzione al flusso aereo
- esclusione di altre cause di ostruzione al flusso aereo e diagnostica differenziale
- studio dei volumi polmonari per documentare l'eventuale iperinflazione
- studio dello scambio gassoso mediante la misura della capacità di diffusione alveolo-capillare ed eventualmente dell'emogasanalisi
- studio della funzione cardiaca
- accertamento di comorbilità e complicanze

**Figura 1** Meccanismi patogenetici della BPCO



(9), la variazione di pressione intratoracica necessaria per la ventilazione è maggiore di quella attuata in un soggetto normale. Ad esempio si passa da una variazione di pressione pleurica pari a circa -5 cmH<sub>2</sub>O ad una variazione doppia o tripla. In queste condizioni, ogni atto inspiratorio attira sangue venoso nei grossi vasi intratoracici ed aumenta il precarico sul ventricolo destro e quindi il lavoro cardiaco, anche in fasi non necessariamente avanzate della BPCO.

Il meccanismo che porta alla poco reversibile e progressiva riduzione del flusso aereo è complesso (*figure* 1). Vi è la riduzione del calibro bronchiale per la presenza di secrezioni nel lume, per ispessimento da fenomeni infiammatori nella parete bronchiale, per un ipertono della muscolatura liscia bronchiale. Ma vi è un altro fenomeno importante.

La distruzione dei setti interalveolari determina una perdita di stabilità delle piccole vie aeree che diventano collassabili durante l'espirazione, così da determinare un fenomeno noto come *az* *ne* e *ss*

ae e quando la velocità del flusso nelle vie aeree diventa indipendente dallo sforzo applicato dai muscoli espiratori e dalle variazioni di pressione transpolmonare, a causa appunto della compressibilità delle piccole vie aeree. Generalmente, questo fenomeno compare in una fase più avanzata della BPCO, ma molto dipende dalla combinazione tra alterazioni a carico delle vie aeree periferiche e distruzione parenchimale. Quest'ultima determina anche una riduzione della forza di retrazione elastica del polmone, che a sua volta diminuisce la pressione di spinta per il flusso aereo durante l'espirazione.

Quindi i meccanismi che portano alla riduzione del flusso aereo nella BPCO sono almeno tre:

- la diminuzione del calibro bronchiale per secrezioni, infiammazione e ipertono della muscolatura liscia bronchiale
- la compressibilità delle vie aeree periferiche
- la compromissione della forza di retrazione elastica del polmone.

**IL MECCANISMO CHE PORTA ALLA POCO REVERSIBILE E PROGRESSIVA RIDUZIONE DEL FLUSSO AEREO È SOSTENUTO DALL'INFIAMMAZIONE**

Il passaggio dalla BPCO all'insufficienza respiratoria è poi determinato da due fattori:

- il peggioramento della distribuzione del rapporto ventilazione/perfusione come causa principale dell'ipossiemia sia cronica che nelle riacutizzazioni
- l'iperinflazione polmonare come causa principale dell'inefficienza della pompa ventilatoria e conseguentemente di una modalità di ventilazione rapida

(frequenza respiratoria elevata) e superficiale (volume corrente ridotto con spazio morto aumentato) che conduce all'ipercapnia cronica e all'acidosi respiratoria nelle riacutizzazioni.

In sintesi, la BPCO è una malattia con un quadro fisiopatologico polmonare, toracico e sistemico molto complesso che deve essere studiato con attenzione prima di iniziare un programma terapeutico che coinvolgerà il paziente per il resto della sua vita.

## Bibliografia

1. Fletcher C, Peto R, Tinker C, et al. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. An eight-year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London. Oxford: Oxford University Press 1976.
2. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic air flow obstruction. Br Med J 1977; 1:1645-8.
3. Hogg JC, Macule PT, Thurlbeck M. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1968; 278:1355-1360.
4. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350:2645-2653.
5. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. Thorax 2008; 63:761-767.
6. Scott S, Walker P, Calverley PMA. COPD exacerbations – 4: Prevention. Thorax 2006; 61:440-447.
7. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE index. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180:1189-1195.
8. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. N Engl J Med 2010; 362:217-227.
9. Khirani S, Polese P, Aliverti A, et al. On-line monitoring of lung mechanics during spontaneous breathing: a physiological study. Respir Med 2010; 104:463-471.

# L'approccio diagnostico

## Punti chiave

- La BPCO è una sindrome respiratoria caratterizzata da una persistente limitazione al flusso delle vie aeree
- La conferma diagnostica di BPCO è spirometrica in presenza di fattori di rischio compatibili (soprattutto fumo ed esposizioni professionali)
- I sintomi di BPCO sono spesso misconosciuti e riferiti dal paziente al proprio medico tendivamente rispetto al manifestarsi ed al progredire delle ostruzione bronchiale, pertanto i fattori di rischio individuali (e ad es. fumo attivo) sono più importanti dei sintomi respiratori per individuare i soggetti a rischio
- Il case-finding opportunistico da parte del MMG è più efficiente degli screening di popolazione

Secondo la definizione GOLD la BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria cronica prevenibile e trattabile associata a significativi effetti e comorbidità extrapolmonari che possono contribuire alla sua gravità.

Le alterazioni broncopolmonari sono costituite da una ostruzione al flusso persistente ed evolutiva, legata a rimodellamento delle vie aeree periferiche ed enfisema. L'ostruzione, il rimodellamento delle vie aeree periferiche e l'enfisema sono dovuti ad una abnorme risposta infiammatoria delle vie aeree, del parenchima polmonare e sistemica all'inalazione di fumo di sigaretta o di altri inquinanti come polveri, gas, vapori irritanti e infezioni ricorrenti (1, 2) (figure 1).

I concetti principali sono quindi che la BPCO è di solito una patologia

- **progressiva**, soprattutto se l'esposizione del paziente agli agenti tossici continua
- **ostruttiva** per cui la diagnosi si basa sulla conferma spirometrica dell'ostruzione
- **irreversibile** o solo **parzialmente reversibile** sia a breve che a lungo termine poiché sintomi e funzione polmonare si modificano solo in parte con il trattamento
- **infiammatoria** sia a livello delle vie aeree periferiche che del parenchima polmonare.

Tuttavia la definizione GOLD e ERS/ATS, definendo **prevenibile e trattabile** la BPCO, apre nuove pro-

spettive sulla possibilità di modificare la storia naturale di questa malattia, affermando che in seguito all'interruzione dell'esposizione agli agenti nocivi, anche dopo la comparsa di una significativa limitazione al flusso aereo, si può determinare un miglioramento della funzionalità polmonare, rallentare la progressione della malattia e forse ridurre la mortalità nei pazienti, come dimostrato dagli ultimi trial e dalle successive analisi (3-9). Comunque, una volta che si sia sviluppata, la BPCO e le sue comorbidità non guariscono e ciò comporta la necessità di un trattamento continuo.

Tenendo presente queste premesse risulta chiaro l'approccio diagnostico e terapeutico verso la BPCO.

## Riconoscere e diagnosticare la BPCO

Un precoce riconoscimento dei soggetti BPCO con compromissione di grado lieve-moderato consentirebbe una presa in carico in una fase in cui il trattamento (farmacologico e non) potrebbe contribuire a rallentare l'evoluzione della malattia.

Di fronte ad un paziente che si presenta per la prima volta con sintomatologia respiratoria (in genere dispnea e/o tosse fastidiosa), una approfondita anamnesi (età, familiarità, professione, stili di vita, patologie pregresse o patologie non polmonari in atto, caratteristiche della sintomatologia) ed un esame obiettivo consentono il

più delle volte di porre un sospetto diagnostico di BPCO, estendendo la diagnosi differenziale alle principali patologie che possono causare una sintomatologia analoga (nelle malattie cardio-circolatorie, quindi le altre malattie respiratorie, in particolare l'asma, ma anche, meno frequentemente, le infezioni polmonari, le interstiziopatie, o le anemie o le malattie neuromuscolari ecc.).

Il sospetto clinico di BPCO, nella maggior parte dei casi favorito dalla presenza di tosse cronica produttiva in un soggetto adulto-anziano con anamnesi di tabagismo, va supportato dalla relativa diagnostica strumentale, rappresentata dalla spirometria con test di broncodilatazione. Sono raccomandabili anche altre indagini di primo livello per escludere eventuali comorbidità (Rx torace, ECG, emocromo...).

La spirometria consentirà anche di definire lo stadio di gravità della BPCO.

### Riconoscere i soggetti a rischio per BPCO: il case finding "opportunistico"

Si tratta di soggetti che per la limitata importanza della sintomatologia, difficilmente si presentano

spontaneamente al proprio medico per un problema respiratorio. Di qui l'importanza della ricerca dei soggetti a rischio che si presentano al Medico di Medicina Generale (MMG) per un qualsiasi problema, anche non respiratorio.

Ne consegue la necessità per il MMG di conoscere, riconoscere e ricercare i principali fattori di rischio per BPCO, in particolare il fumo di sigaretta e le esposizioni professionali.

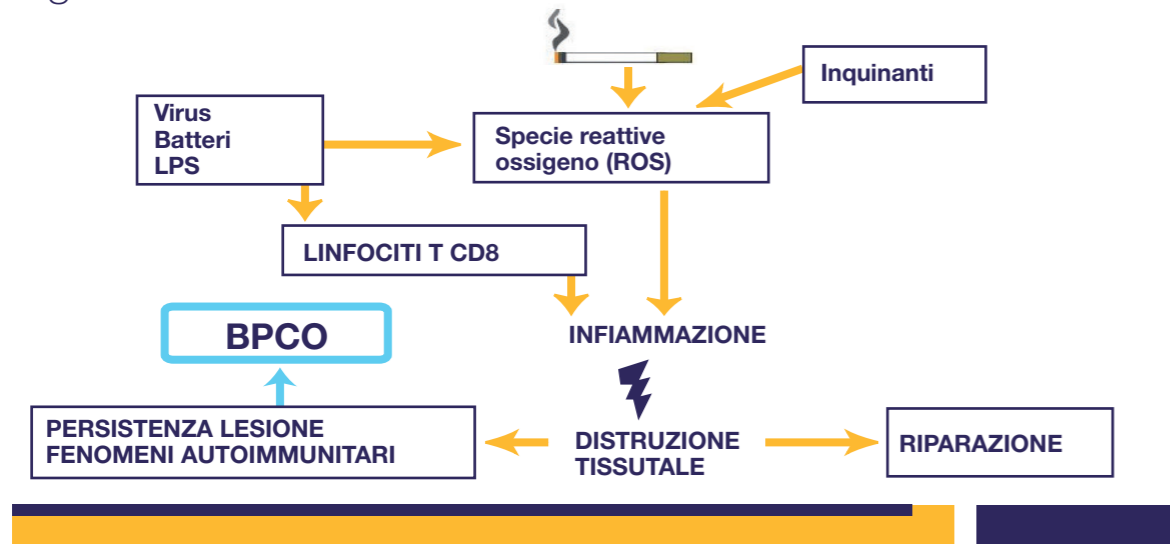
Poiché il paziente tende a minimizzare eventuali segni e sintomi respiratori, il medico dovrà ricercarli e quantificarli con cura (la tosse o la lieve dispnea del fumatore vengono il più delle volte considerate un fatto normale).

Gli strumenti a disposizione a questo scopo sono in genere semplici (ad esempio brevi questionari anamnestici su fumo e sintomi, somministrabili dal medico stesso o dall'infermiere o lasciati in sala d'attesa per essere autosomministrati), poco costosi e di dimostrata efficacia.

La letteratura scientifica evidenzia come il fumo, la tosse e l'età avanzata siano i principali predittori della malattia e come l'individuazione in Medicina generale dei fumatori da sottoporre a spirometria, con-

**L'INDIVIDUAZIONE PRECOCE DEI PAZIENTI IN FASE LIEVE-MODERATA PUÒ RALLENTARE L'EVOLUZIONE DELLA BPCO**

**Figura 1** Infiammazione delle vie aeree: schema delle possibili interazioni



sente di diagnosticare precocemente numerosi casi di BPCO altrimenti misconosciuti (circa 1 caso ogni 7 fumatori) o comunque di impostare interventi di rimozione del rischio con un favorevole rapporto costo-beneficio. In questo senso la maggior parte dei pareri concordano sul fatto che, nell'individuazione dei casi di BPCO, un case finding mirato sia più efficace e meno costoso di uno screening di popolazione.

**IL FUMO DI SIGARETTA È IL PIÙ IMPORTANTE E RICONOSCIUTO FATTORE DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI BPCO**

### Fattori di rischio

La BPCO è determinata da vari fattori di rischio che agiscono individualmente o interagendo in modo sinergico. Le linee guida GOLD suggeriscono una suddivisione tra fattori costituzionali e fattori ambientali. L'identificazione dei fattori di rischio è un aspetto fondamentale per la messa a punto delle strategie di prevenzione e di trattamento della BPCO.

Rientrano tra i fattori costituzionali eventuali anomalie genetiche (es. deficit ereditario di alfa1-antitripsina), la iperreattività bronchiale, incompleto sviluppo dell'apparato respiratorio prima della nascita (es. per carenze nutrizionali o fattori tossico-infettivi).

Tra i fattori ambientali va sottolineato in particolare il fumo di sigaretta, il più importante e riconosciuto

fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO e più in generale delle malattie respiratorie.

Da uno studio condotto su medici inglesi di sesso maschile, seguiti per un periodo di 40 anni, si evince che il rischio di mortalità per BPCO è mediamente 7 volte più elevato nei fumatori da 1 a 14 sigarette/die, aumenta a 10 volte nei fumatori moderati (15-24 sigarette/die) e a 21 volte nei forti fumatori (>25 sigarette) (figura 2) (10).

L'entità del danno broncopolmonare è inoltre direttamente correlata alla

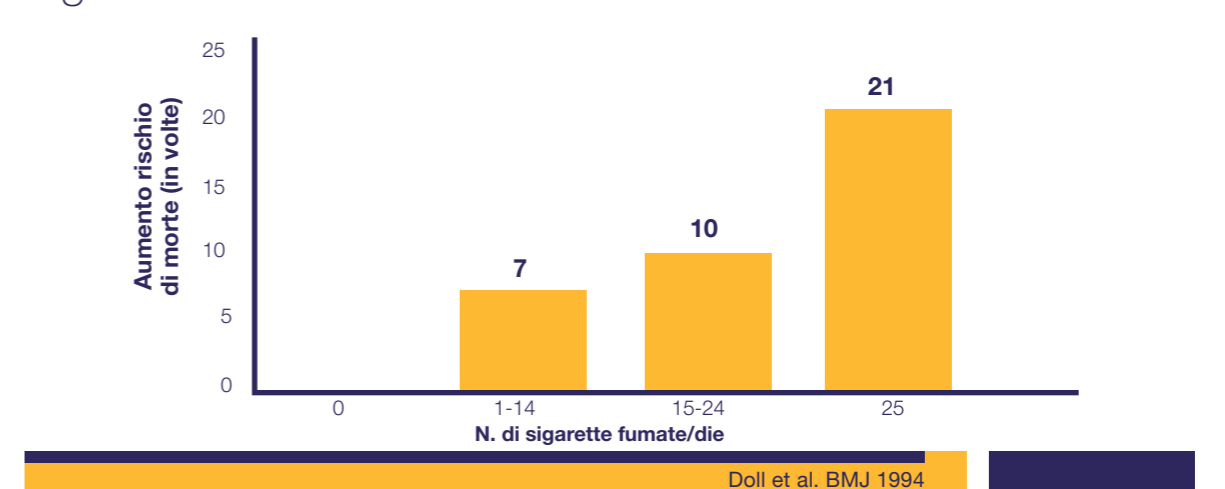
quantità totale di fumo inalato. Sebbene si tratti di un dato sicuramente sottostimato, solo il 15-20% dei fumatori sviluppa BPCO, suggerendo l'ipotesi di un'influenza genetica in grado di determinare una suscettibilità individuale agli effetti del fumo di sigaretta. Altri importanti fattori esogeni sono il fumo passivo, le esposizioni lavorative, l'inquinamento ambientale, le infezioni respiratorie, lo stato socio-economico.

### Metodologie per il case finding

Sono stati elaborati dei questionari anamnestici a differente grado di complessità per individuare i soggetti a rischio di BPCO.

A differenza degli screening sistemici vengono ge-

**Figura 2** Relazione tra il rischio di mortalità per BPCO e intensità di abitudine al fumo



neralmente somministrati ad una fascia di popolazione già individuata dai due principali predittori che sono l'età >40 anni e l'abitudine tabagica, ma il loro impiego può anche prescindere da età e fumo. Possono servire da guida ad una indagine anamnestica condotta dal medico o da altro personale sanitario, ma i più semplici possono anche essere autosomministrati. Un primo esempio è dato dal questionario BPCO dell'IPAG (na na a y a e a y s .p) che, sulla base della somma dei punteggi attribuiti alle varie risposte definisce, una soglia oltre la quale si deve procedere ad una diagnostica strumentale per BPCO (11).

Un questionario semplificato per facilitare il riconoscimento di sintomi e segni di BPCO da parte del paziente e del medico è stato proposto da Voelkel (12) per l'impiego in Medicina generale: anche un solo SI alle prime 7 domande rende consigliabile l'esecuzione di una spirometria.

- Soffri frequetemente di tosse?  
espettorazione?  
respiro corto?  
respiro sibilante?
- Sei o sei stato fumatore abituale?
- Hai dovuto assumere antibiotici lo scorso inverno per un raffreddamento?
- Fai fatica a salire le scale o a portare dei pacchi?
- C'è qualcuno tra i tuoi familiari che soffre o ha sofferto di problemi respiratori?
- Hai avuto malattie respiratorie da bambino?

Un altro strumento utile per il caso n n è rappresentato dalle carte del rischio dell'Istituto Superiore di Sanità.

La carta del rischio respiratorio si propone anche come uno strumento di educazione sanitaria ed ha lo scopo di fornire al medico e al cittadino una stima

quantitativa sia del rischio di sviluppare determinate patologie respiratorie in presenza di date condizioni, sia dei benefici derivanti da variazioni di una o più componenti delle stesse.

**L'ABITUDINE AL FUMO E LA PRESENZA DI TOSSE, ESPETTORATO E DISPNEA CONSENTONO DI PORRE IL SOSPETTO DIAGNOSTICO PER BPCO**

La carta del rischio assoluto serve a calcolare, prendendo in considerazione l'abitudine al fumo, la probabilità del soggetto di ammalarsi di BPCO nei 10 anni successivi all'età che ha al momento della consultazione. Il rischio è stato calcolato per i non fumatori, gli ex-fumatori e i fumatori, senza nessuna esposizione aggiuntiva e/o con l'esposizione lavorativa a sostanze nocive quali polveri, fumi, sostanze chimiche e con l'esposizione ad inquinamento ambientale.

La carta del rischio relativo serve a calcolare il numero di volte in più che il soggetto fumatore o ex-fumatore rischia di ammalarsi di BPCO rispetto al non fumatore della stessa classe di età non esposto (13).

**Diagnosi strumentale e clinica**

La diagnosi di BPCO si basa sull'anamnesi di presenza di fattori di rischio (ve s .pa) e sulla documentazione di una persistente riduzione del flusso aereo, in presenza o meno di sintomi, dopo aver escluso altre cause di bronco-ostruzione cronica.

I principali sintomi dei pazienti con BPCO sono costituiti da:

**Tosse ed espettorazione.** La tosse cronica è di solito il sintomo prevalente. In molti pazienti è più intensa al mattino e al risveglio ed è spesso produttiva. L'ipersecrezione cronica di muco è espressione di flogosi delle vie aeree e si associa all'accelerato declino della funzionalità respiratoria ed all'aumentato rischio di ospedalizzazione. Variazioni quanti-qualitative della produzione di espettorato possono segnalare una riacutizzazione.

**Dispnea.** La dispnea è descritta dal paziente come mancanza di respiro, senso di oppressione, fame d'aria. E' il sintomo tipico della BPCO: compare gradualmente nell'arco degli anni e, nella malattia avanzata, limita le normali attività quotidiane, incidendo in modo significativo sulla qualità di vita del paziente. Nelle prime fasi della BPCO, la mancanza di respiro è percepita dal paziente solo in occasione di uno sforzo insolito, mentre ne limita in modo drammatico

la vita proporzionalmente al declino della funzionalità respiratoria fino al punto che la dispnea si manifesta anche a riposo.

**Respiro sibilante.** Il respiro sibilante, così come il senso di oppressione toracica, è un sintomo non specifico della BPCO: è infatti un indice di limitazione al flusso aereo ma non è un indicatore affidabile della malattia.

**Altre manifestazioni cliniche.** Negli stadi avanzati, la BPCO si associa spesso a manifestazioni extra-polmonari, sia come complicanze della malattia di base sia come comorbidità che contribuiscono alla morbilità e al peggioramento della qualità di vita (es. cuore polmonare, coronaropatia, disturbi della nutrizione, osteoporosi, ipotrofia muscolare, diabete mellito, ecc.).

**Anamnesi**

Un'accurata storia clinica del paziente deve considerare:

- l'esposizione ai fattori di rischio, in particolare l'abitudine al fumo di sigaretta. I pazienti con BPCO hanno generalmente una storia di abitudine tabagica di almeno un pacchetto di sigarette al giorno per 20 e più anni prima dell'insorgenza dei sintomi clinici

- l'anamnesi familiare per le malattie respiratorie; la suscettibilità a infezioni respiratorie ricorrenti, durante l'infanzia e nel periodo invernale, ed eventuali ricoveri per malattie respiratorie
- l'impatto della malattia sulla vita del paziente (es. presenza di limitazioni delle attività quotidiane, assenteismo lavorativo, ansia e depressione)
- la presenza di comorbidità e l'adeguatezza di eventuali terapie in corso.

**Esame obiettivo**

La sensibilità dell'esame obiettivo è scarsa sia per confermare sia per escludere i casi di BPCO moderatamente gravi.

All'auscultazione possono essere presenti respiro sibilante e allungamento della durata dell'espansione, ma tali rilevazioni non sono indici affidabili della gravità della malattia. Possono anche essere presenti iperespansione del torace, iperfonesi e diminuzione dei suoni respiratori: anche questi segni hanno poco valore per definire il grado di ostruzione delle vie aeree.

L'uso dei muscoli respiratori accessori e la respirazione a labbra socchiuse sono indice di ostruzione grave. L'evidenza di cianosi di tipo centrale segnala un mar-

**LA DIAGNOSI DI BPCO SI BASA SULLA PRESENZA DI LIMITAZIONE AL FLUSSO AEREO NON COMPLETAMENTE REVERSIBILE CONFERMATA DALLA SPIROMETRIA**

**Figura 3** Diagnosi di BPCO



# BPCO quaderno

cato stato ipossiemico, ma può essere influenzata da

## **Test di risposta ai corticosteroidi**

Nei pazienti con BPCO in fase stabile, l'aumento di VEMS indotto dal trattamento prolungato (6 settimane-3 mesi) con corticosteroidi è indicativo per l'uso di questi farmaci su base regolare.

## **Imaging del torace**

L'utilità diagnostica della radiografia del torace è limitata all'esclusione di diagnosi alternative.

Non è raccomandato l'impiego di routine della Tomografia Assiale Computerizzata (TAC). L'utilizzo della TAC è utile nei casi dubbi di diagnosi per la maggiore superiorità rispetto alla radiografia standard, per evidenziare la presenza di enfisema e per predire il risultato di alcune procedure chirurgiche quali bullectomia e riduzione del volume polmonare.

## **Screening per il deficit di AAT**

Deve essere eseguito nei pazienti che hanno sviluppato BPCO in età giovanile (<45 anni) e che presentano una storia familiare di malattia.

## **Emogasanalisi**

Riservata ai pazienti con VEMS < 50% del teorico e/o con segni clinici di insufficienza respiratoria o scompenso cardiaco destro; è utile per determinare la pressione parziale dei gas ematici.

## **Diagnosi differenziale con altre malattie bronchiali croniche**

### **La bronchite cronica**

La conferma spirometrica di limitazione persistente al flusso aereo permette innanzitutto di differenziare, tra i pazienti con tosse produttiva, quelli con bronchite cronica semplice da quelli con BPCO associata a bronchite cronica.

I sintomi di bronchite cronica senza ostruzione costituiscono infatti una risposta patologica ad un fattore di rischio comune con la BPCO rappresentato principalmente dal fumo, ma si tratta verosimilmente di un quadro nosologico diverso dalla BPCO, caratterizzata invece principalmente da un'ostruzione non

CO, lo sputo indotto e l'ossido nitrico esalato (24). Da notare che il test di reversibilità non è più considerato discriminante fra asma e BPCO in quanto è stato dimostrato che vi sono forme di BPCO con reversibilità significativa e forme di asma con ostru-

zione fissa o parzialmente reversibile (21,24,25). Allo stesso modo una scarsa reversibilità nel paziente con BPCO non deve precludere un trattamento con broncodilatatori che possono dare un notevole beneficio sintomatico.

## Bibliografia

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (6):532-55.
2. BPCO, Progetto Mondiale. Aggiornamento 2009 adattamento italiano. <http://www.goldcopd.it>.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23 (6):932-46.
4. Tashkin DP, Celli B, Senn, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1543-54.
5. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. UPLIFT. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9696):1171-8.
6. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al. Mortality in the 4 Year Trial of Tiotropium (UPLIFT) in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(10):948-55.
7. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(4):332-8.
8. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res*. 2009; 30;10:59.
9. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 15;180(8):741-50.
10. Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:901-11.

# Stadiazione: le linee guida nella realtà clinica

## Punti chiave

- La classificazione della BPCO più utilizzata è spirometrica basata sul rapporto VEMS/CVF e sul VEMS rispetto al teorico
- La stadiazione spirometrica costituisce comunque un approccio pragmatico finalizzato all'uso pratico per la prima impostazione terapeutica. In realtà l'impatto delle malattie sul singolo paziente non dipende soltanto dal grado di limitazione al flusso aereo, ma anche dalle gravità dei sintomi (in particolare delle dispnee e delle ridotte tolleranze allo sforzo) e del numero di riacutizzazioni
- Alcune linee guida hanno proposto una classificazione basata anche sulle dispnee ed in particolare sulle classificazione MRC modificata, specificando che, una volta stabilita la diagnosi, la gestione del paziente debba essere guidata dai sintomi e dal grado di disabilità
- Sono stati validati alcuni indici compositi come il BODE Index ed il DOSE Index che considerano le varie componenti di una malattia complessa come la BPCO e che potranno in futuro permettere al medico una stadiazione più precisa delle malattie

La classificazione della BPCO proposta dalla maggior parte delle linee guida (GOLD, ERS/ATS) è basata su un rapporto fisso VEMS/CVF post-broncodilatatore <70 e sulla riduzione di VEMS rispetto al teorico (1-3). Poiché l'invecchiamento influisce sui volumi polmonari, l'uso del valore fisso può portare ad una sovrastima della diagnosi di BPCO nell'anziano, specialmente della malattia lieve.

Per minimizzare tale errore le linee guida inglesi del NICE raccomandano che, oltre alla riduzione del rapporto VEMS/CVF <70, sia presente un VEMS <80% (4).

L'utilizzo del Limite Inferiore alla Norma (LLN) per il VEMS/CVF o meglio per il VEMS/CV, che si basa sulle curve di distribuzione normali che classificano il 5% della popolazione sana al limite inferiore come anormale, è un altro modo per minimizzare i potenziali errori di classificazione (tabella 1) (5).

In teoria tutti gli spirometri programmabili potrebbero eseguire questo calcolo se fossero disponibili le equazioni di riferimento del LLN del rap-

porto. Comunque sono necessarie con urgenza le equazioni di riferimento che utilizzino il valore di VEMS post-broncodilatatore e studi longitudinali per validare l'uso di LLN. Tutte le linee guida raccomandano di eseguire la spirometria nei pazienti a rischio e sintomatici, specie in presenza di dispnea, mentre non vi è un'evidente utilità dello screening di massa (1-4, 6-8).

## Stadi della BPCO

La classificazione spirometrica di gravità della BPCO più utilizzata è quella proposta dal Progetto GOLD e dal documento ERS/ATS (vedi anche paragrafo 2.1) che attualmente include quattro

stadi identificati sulla base della spirometria post-broncodilatatore:

- **Stadio 0: A Rischio** - presente nel documento GOLD del 2001 non è attualmente inclusa come stadio della BPCO dal momento
- **Stadio 1: Lieve** - VEMS post-broncodilatatore >= 80% del teorico
- **Stadio 2: Moderato** - VEMS post-broncodilatatore < 80% del teorico e FEV1% del teorico >= 50%
- **Stadio 3: Grave** - VEMS post-broncodilatatore < 50% del teorico e FEV1% del teorico < 30%

Una quinta categoria - **Stadio 4: Molto grave** - è presente nel documento GOLD del 2001 non è attualmente inclusa come stadio della BPCO dal momento

**LE LINEE GUIDA RACCOMANDANO LA SPIROMETRIA IN TUTTI I PAZIENTI A RISCHIO E SINTOMATICI**

**Tabella 1** Differenze classificative tra linee guida NICE, ERS/ATS e GOLD

| VEMS/CVF post-broncodilatatore | FEV1% del teorico | NICE 2004 | ERS/ATS 2004 Gravità | GOLD 2009              |
|--------------------------------|-------------------|-----------|----------------------|------------------------|
| <0.7                           | 80%               |           | Lieve                | Stadio 1 - Lieve       |
| <0.7                           | 50-79%            | Lieve     | Moderato             | Stage 2 - Moderato     |
| <0.7                           | 30-49%            | Moderato  | Grave                | Stage 3 - Grave        |
| <0.7                           | <30%              | Grave     | Molto grave          | Stage 4 - Molto grave* |

\*o VEMS <50% con insufficienza respiratoria

che vi sono evidenze solo incomplete che gli individui che rientrano nella definizione **A Rischio** (tosse cronica, espettorazione, spirometria normale) necessariamente progrediscono verso lo stadio 1. Tuttavia, l'importanza del messaggio per la salute pubblica che la tosse cronica e l'espettorazione non sono normali resta valida e la presenza di questi sintomi dovrebbe essere motivo di ricerca delle/a cause/a sottostanti.

La stadiazione spirometrica costituisce comunque un approccio pragmatico finalizzato all'uso pratico per la prima impostazione terapeutica. In realtà l'impatto della malattia sul singolo paziente non dipende soltanto dal grado di limitazione al flusso aereo, ma anche dalla gravità dei sintomi (in particolare dalla dispnea e dalla ridotta tolleranza allo sforzo) (tabella 2). Non c'è infatti una perfetta correlazione tra il grado di limitazione al flusso aereo e la presenza dei sintomi.

Per tale motivo le linee guida ERS/ATS hanno affiancato alla classificazione spirometrica anche uno schema che considera anche i sintomi, anche se in termini generici.

Anche le linee guida Canadesi hanno proposto una classificazione basata sul grado di dispnea e di intolleranza allo sforzo derivate dal questionario del *Medical Research Council* (MRC), specificando che

(tabella 3), una volta stabilita la diagnosi, la gestione del paziente debba essere guidata dai sintomi e dal grado di disabilità.

La classificazione MRC modificata integra quella basata sul VEMS ed è utile in quanto il grado di dispnea spesso correla poco con la riduzione del VEMS (6).

**Tabella 2** Ulteriori fattori determinanti la prognosi nella BPCO

- Dispnea
- Frequenza e gravità delle riacutizzazioni
- Grado di intolleranza allo sforzo
- Malnutrizione (BMI < 21 Kg/m<sup>2</sup>)
- Insufficienza respiratoria (PaO<sub>2</sub> < 60 Torr)
- Ipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 45 Torr)
- Cuore polmonare
- Numero e gravità delle comorbidità

Linee Guida GOLD 2009



## Bibliografia

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6):532-55.
2. BPCO, Progetto Mondiale. Aggiornamento 2009 adattamento italiano. <http://www.goldcopd.it>.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6):932-46.
4. NICE Clinical Guideline 12 - Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care. 2004.
5. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5):943-63.

Trattato di Fisiologia e Patologia della Respirazione, Edizione 8, C. Scriveri, Ed. Masson, 1997, pag. 100-101.

che e na va az ne e a e a pa (6) certamente non è specifica né è in grado di guidare il medico sulla eziologia della stessa riacutizzazione.

La riacutizzazione di BPCO può variare in modo ampio in termini di gravità passando da casi molto lievi, dove l'aggiustamento posologico dei farmaci in uso è in grado di controllare i sintomi, a situazioni in cui il paziente è in pericolo di vita richiedendo trattamenti intensivi e di supporto ventilatorio.

La frequenza e la gravità delle riacutizzazioni sono peraltro i fattori determinati la prognosi della BPCO.

### I biomarker come indicatori prognostici

Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che i livelli di Proteina C reattiva (CRP) sono associati con la mortalità cardiovascolare e globale del paziente con BPCO (7,8) anche se uno studio osservazionale più recente effettuato su pazienti con BPCO da moderata a molto grave non ha confermato il ruolo di CRP come predittore di sopravvivenza (9).

In questo studio i livelli di CRP non erano associati con la sopravvivenza e non miglioravano la *prognosi* di altri indici prognostici come il *rischio*. Il ruolo dei *biomarker* come predittori della prognosi

**E' STATO EVIDENZIATO CHE ALCUNI BIOMARKER POSSONO ESSERE UTILI PER INDIVIDUARE LE RIACUTIZZAZIONI CHE NECESSITANO DI TRATTAMENTO ANTIBIOTICO**

delle riacutizzazioni di BPCO non è stato molto studiato.

Uno studio interessante ha dimostrato che la CRP plasmatica, in presenza di uno o più sintomi di riacutizzazione, era in grado di differenziare la riacutizzazione dalla variazione circadiana dei sintomi ma non si dimostrava sufficientemente sensibile né specifica per essere un *marker* utile in assenza della valutazione dei sintomi (10).

Inoltre, nessuno dei 36 *marker* plasmatici testati era utile nel predire la gravità clinica della riacutizzazione.

Stolz e coll. hanno analizzato, in una *revisione* di uno studio randomizzato, il valore di Copeptina, CRP e procalcitonina (PCT) come potenziali parametri prognostici della riacutizzazione a breve e lungo termine (11). Solo la Copeptina, ma non CRP e PCT, era un discreto predittore di degenza prolungata e fallimento a lungo termine.

Lo stesso gruppo ha poi riportato uno studio sul ruolo dei livelli plasmatici al ricovero di pro-endotelina-1 (proET-1) e pro-adrenomedullina (proADM) come predittori di sopravvivenza in pazienti con riacutizzazione (12).

In questo studio, che ha incluso prospetticamente 167 pazienti con BPCO, sia proET-1 che proADM erano molto aumentate al momento della riacutizzazione e diminuivano significativamente alla remis-

sione sintomatologica e nelle fasi di stabilità clinica. I livelli plasmatici di proADM correlavano con la sopravvivenza a due anni.

### I biomarker come indicatori del trattamento antibiotico e della sua durata

Anche se diversi studi hanno dimostrato che le infezioni batteriche sono coinvolte fino al 50% delle riacutizzazioni (13,14), il ruolo degli antibiotici nel trattamento della riacutizzazione è ancora in discussione.

I ben noti *marker* come *purulenza* e il colore dell'espettorato, sono spesso chiamati in causa per identificare il paziente che necessita di trattamento antibiotico. Ciò nonostante, l'uso degli antibiotici nelle riacutizzazioni è senza dubbio eccessivo, esponendo il paziente a costi e effetti collaterali e avendo una possibile ricaduta sull'insorgere delle resistenze batteriche.

E' chiaro che avere a disposizione un *marker* sensibile e specifico sarebbe di grande utilità. Sicuramente la CRP non è un buon *marker* e sia in

termini di sensibilità che di specificità (15). Uno studio, con un disegno randomizzato e controllato, ha suggerito che la PCT possa essere un buon *marker* e per ridurre l'uso di antibiotici (16). In effetti applicando un algoritmo basato sui livelli di PCT lo studio ha evidenziato una riduzione del rischio di esposizione all'antibiotico del 31.5%. L'editoriale di accompagnamento all'articolo sottolinea come questo studio dia interessanti spunti per implementare un più ampio studio per definire un percorso diagnostico terapeutico della riacutizzazione di BPCO ed in particolare dell'uso degli antibiotici (17).

### Conclusioni

Pur con tutte le limitazioni che sono state evidenziate c'è una evidenza che i *marker* possano rivestire un ruolo di supporto alla valutazione clinico-anamnestica e prognostica del paziente con BPCO.

I *marker* potrebbero anche rivestire un importante ruolo nei *dati* clinici sulla BPCO, consentendo un migliore approccio alla diagnosi di infezione e una migliore stima della risposta clinica e microbiologica.

**Tabella 1** Cause più frequenti di riacutizzazione di BPCO

| Riacutizzazione   | Eziologia  |
|---|--|
| Patologie sovrapposte alla malattia di base (circa 30%) | Embolia polmonare (fino a 20%)<br>Scompenso cardiocircolatorio<br>Pneumotorace<br>Fratture costali o vertebrali<br>Uso inappropriato di sedativi, narcotici e betabloccanti<br>Polmonite |
| Legata direttamente alla patologia di base (circa 70%)  | Infezioni virali (fino al 50%)<br>Infezioni batteriche (fino al 40%)<br>Infezioni miste (virali-batteriche) (fino al 30%)<br>Esposizione a inquinanti ambientali (circa 10%)             |

### Domande aperte

- La ricerca condotta sui biomarker ha il potenziale di definire il ruolo dell'infiammazione nella malattia di base e nelle riacutizzazioni, provvedendo a fornire determinanti informazioni sul ruolo delle riacutizzazioni nella storia naturale della malattia, sulle loro natura e dare ulteriori indicazioni per il trattamento dei pazienti con BPCO
- Probabilmente la disponibilità di un set di biomarker, usato in associazione ai dati clinici, potrebbe favorire le decisioni mediche e terapeutiche, permettendo di identificare con maggior precisione il paziente con BPCO con prognosi sfavorevole e/o a più alto rischio di fallimento terapeutico

Bibliografia