

## Dalla BPCO alla sindrome infiammatoria sistemica cronica?

**Leonardo Fabbri**

**Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Direttore Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia (Modena), Presidente European Respiratory Society-ERS**

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da una scarsa reversibilità della progressiva limitazione del flusso aereo ed è associata ad una abnorme risposta infiammatoria dei polmoni a particelle o gas, soprattutto al fumo di sigaretta. La diagnosi di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i fumatori, pregressi o abituali, con oltre 40 anni di età che presentino sintomi quali tosse, espettorato o dispnea. La diagnosi e la valutazione della gravità della BPCO si basano sul grado di ostruzione al flusso aereo determinato mediante la spirometria.

Tuttavia, con sempre maggiore evidenza si pensa che gli aspetti clinici della BPCO e la limitazione del flusso aereo sono scarsamente correlati ed è necessario un approccio globale, comprendente l'aspetto radiologico e la valutazione della tolleranza allo sforzo e dell'indice di massa corporea.

In questo articolo, ci proponiamo di far comprendere il messaggio che la BPCO non può più essere considerata soltanto una patologia a carico dei polmoni. Ci proponiamo di aggiungere il termine sindrome infiammatoria cronica sistemica alla diagnosi di BPCO per stimolare la discussione sulle frequenti e complesse comorbidità croniche che affliggono i pazienti con BPCO e di provocare un nuovo aspetto (punto) della malattia in generale.

Il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio per la BPCO ed è uno dei principali fattori di rischio per tutte le malattie croniche e per alcuni tumori. Fino ad ora, le definizioni di BPCO sono state focalizzate sui polmoni in base all'idea che l'inalazione di particelle e gas interessasse principalmente il tratto respiratorio. Tuttavia il fumo di sigaretta causa non solo una infiammazione a carico del polmone e delle vie aeree, ma anche una infiammazione sistemica cellulare ed umorale, uno stress ossidativo sistemico, alterazioni della funzione vasomotoria ed endoteliale, ed aumenta la concentrazione in circolo di numerosi fattori procoagulanti. Questi effetti sistemici del fumo potrebbero contribuire in maniera sostanziale allo sviluppo non solo delle alterazioni a carico delle vie aeree e dei polmoni caratteristiche della BPCO, ma anche di altre malattie croniche - ad esempio le malattie cardiovascolari, i disordini metabolici, ed alcuni tumori indotti dal fumo o da altri fattori di rischio come l'obesità, l'iperlipidemia, e l'ipertensione. Queste malattie croniche possono svilupparsi sia con la BPCO sia in maniera indipendente.

Le più comuni comorbidità descritte insieme alla BPCO sono le alterazioni dei muscoli scheletrici, l'ipertensione, il diabete, la malattia coronaria, l'insufficienza cardiaca, le infezioni polmonari, il cancro e la malattia vascolare polmonare. Le comorbidità croniche influiscono sullo stato di salute dei pazienti con BPCO (4), che muoiono soprattutto per disordini non respiratori come le patologie cardiovascolari o il cancro.

Le malattie croniche influiscono in gran parte sullo stato di salute della popolazione generale e comprendono la malattia cardiovascolare, il cancro, le malattie respiratorie croniche ed il diabete. Ci si aspetta un aumento senza precedenti delle malattie croniche nei prossimi decenni in relazione all'aumento dell'età della popolazione, un aspetto di grande importanza per i Ministeri della Salute.

Le malattie croniche di solito si sviluppano insieme. La BPCO è associata con l'insufficienza cardiaca cronica in più del 20% dei pazienti e con l'osteoporosi fino al 70% dei pazienti- in parte, indipendentemente dal trattamento con steroidi, da una diminuita attività fisica o entrambe. Cionondimeno, in un piccolo studio quasi il 50% dei pazienti con BPCO ha una o più

componenti della sindrome metabolica. L'insufficienza cardiaca cronica è associata, in oltre il 50% dei pazienti, ad ipertensione arteriosa e malattia delle coronarie o delle arterie periferiche, al diabete nel 20-30% e ad anemia nel 20-30%. Il diabete di tipo 2 è legato all'ipertensione in oltre il 70% dei soggetti e le malattie cardiovascolari e l'obesità in oltre l'80%. Il diabete è associato in maniera indipendente ad una ridotta funzione polmonare, che insieme all'obesità può peggiorare la gravità della BPCO.

Quasi la metà della popolazione con oltre 65 anni presenta almeno 3 malattie croniche ed un quinto ne hanno cinque o più, con costi sempre in aumento in pazienti che presentano due o più comorbidità croniche. I maggiori fattori predittivi dell'aumento del costo per i pazienti con BPCO sono l'età, i sintomi cronici come la dispnea e il respiro affannoso, e le comorbidità; queste ultime influiscono per oltre il 50% sulle risorse sanitarie.

Potenzialmente, il meccanismo comune attraverso il quale i maggiori fattori di rischio come il fumo, l'iperlipidemia, l'obesità, e l'ipertensione portano alla malattia cronica è l'infiammazione sistemica. La proteina C reattiva è quasi sempre aumentata nella componente della sindrome infiammatoria cronica sistemica, suggerendo che questa sostanza possa rappresentare il marcatore biologico sentinella per tutte le malattie croniche.

La sindrome metabolica è stata definita dall'insieme di numerosi fattori di rischio specifici per la malattia cardiovascolare e con aspetti fisiopatologici simili (per esempio l'insulino-resistenza). Questo paradigma è stato utile poiché ha posto l'attenzione sul fatto che i fattori di rischio per la malattia cardiovascolare a volte sono raggruppati ed è servito come aiuto per ricordare ai clinici avere un approccio più ampio verso i pazienti. Dalla sua definizione la sindrome metabolica ha stimolato un grande interesse e la ricerca fino al punto che ora ha un proprio codice di classificazione ICD-9 (Classificazione Internazionale delle Malattie, 9° edizione). Tuttavia, la sindrome metabolica non è una sindrome di per sé, l'introduzione del termine ha stimolato lo sviluppo di tre idee fondamentali. Per primo, uno o più fattori di rischio possono essere associati e causare il simultaneo sviluppo delle malattie, per esempio il diabete, l'obesità, l'ipertensione e la malattia cardiovascolare. Secondo, è necessario un approccio diagnostico completo ai disordini cronici. Infine, tutti i fattori di rischio dovrebbero essere trattati contemporaneamente con le modifiche dello stile di vita (per esempio la cessazione dell'abitudine tabagica, la perdita di peso, l'attività fisica) e con il trattamento di ogni disordine cronico.

In questo articolo noi proponiamo un approccio verso tutte le patologie, la valutazione della gravità, e la gestione della BPCO e le sue frequenti comorbidità. Nei pazienti con oltre 40 anni di età con storia di fumo di oltre 10 pacchetti/anno, che sviluppano alterazioni cliniche e funzionali suggestive di BPCO, suggeriamo di non restringere l'approccio diagnostico solo alla BPCO ma di cercare i segni delle principali componenti della malattia infiammatoria cronica sistemica con una dettagliata descrizione per le alterazioni cliniche e funzionali dell'apparato respiratorio, cardiovascolare e metabolico.

Il termine cronico si riferisce al lento e progressivo sviluppo delle alterazioni, sistemico si riferisce al fatto che il fattore di rischio agisce direttamente o indirettamente su tutti gli organi bersaglio contemporaneamente; infiammatoria si riferisce a tutte le componenti dell'infiammazione; e sindrome si riferisce all'associazione di numerose caratteristiche clinicamente riconoscibili, sintomi e segni che agiscono insieme, così che la presenza di uno solo di essi metta in guardia il medico sulla possibile presenza degli altri.

La diagnosi di sindrome infiammatoria cronica sistemica può essere stabilita in base alla presenza di almeno tre delle sei componenti elencate nella tabella (vedi). BPCO, insufficienza cardiaca cronica, e sindrome metabolica sono diagnosticate secondo le attuali linee guida internazionali dopo una completa valutazione delle funzioni polmonari, cardiache e metaboliche. Gli altri disordini cronici come la malattia vascolare coronarica e delle arterie periferiche, l'anemia, l'osteoporosi e l'artrite reumatoide possono esse considerate sia come delle ulteriori comorbidità sia come delle complicanze (per esempio l'osteoporosi steroideo-indotta) o come modificatori indipendenti della gravità della sindrome cronica (per esempio la depressione).

La gravità della sindrome infiammatoria cronica sistemica dovrebbe essere accertata dalla combinazione di queste diverse componenti. Invece, l'attuale approccio per definire la gravità della BPCO in base alla spirometria ha delle ovvie limitazioni. Per esempio, la diagnosi di BPCO moderata in base al valore del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1 o VEMS) di oltre il 50% ma meno dell'80% dopo somministrazione di broncodilatatore e del rapporto FEV1/FVC (capacità vitale forzata) meno di 0.7 ha un valore clinico molto limitato se si ignora la contemporanea presenza di insufficienza cardiaca, diabete o entrambi.

Il nostro principale motivo di suggerire l'introduzione del termine sindrome infiammatoria cronica sistemica è di enfatizzare l'importanza dei complessi fattori di rischio (per esempio il fumo, l'obesità, l'ipertensione) in sviluppo non solo nella malattia di base (per esempio la BPCO, insufficienza cardiaca cronica o sindrome metabolica) ma anche della alterazioni sistemiche e complesse che colpiscono gli altri organi e che sono indotte dal fumo o dalla interazione dei principali fattori di rischio. Per valutare l'effetto sulla sanità pubblica di questo approccio, si dovrebbe valutare mediante studi clinici randomizzati creati ad hoc il rapporto costo/beneficio della valutazione e del trattamento di ogni componente. La realizzazione di questi studi è possibile, e ci aspettiamo che lo scopo di ricercare le più frequenti comorbidità della BPCO sia uno stimolo utile per i clinici per comprendere la complessità degli effetti del fumo.

I fattori di rischio delle malattie croniche sono ben noti, ed approcci di prevenzione e di profilassi- come la prevenzione e la cessazione del fumo, il controllo del peso e la dieta, la riabilitazione e l'esercizio fisico- sono possibili ed efficaci e rappresentano probabilmente l'unico approccio con cui si possono affrontare tutte le componenti della sindrome infiammatoria cronica sistemica.

Modificare gli algoritmi dei trattamenti farmacologici per rispondere ai molti aspetti della sindrome sarà probabilmente molto complesso, poiché di solito i farmaci sono prodotti per ogni malattia o per gli organi bersaglio. Tuttavia, poiché la terapia farmacologia delle malattie croniche-in particolare della BPCO, è soprattutto sintomatico, si dovrebbe provvedere ad un approccio più ampio per la gestione della BPCO e delle sue comorbidità per modificare la storia naturale della BPCO permettendo l'identificazione di nuovi bersagli per il trattamento.

L'idea è molto importante per i disordini che sembrano essere più preventivabili e trattabili della BPCO, come quelli cardiovascolari e metabolici. E' stato anche visto che i farmaci cardiovascolari hanno effetti benefici nella BPCO. Le statine, usate soprattutto come agenti ipolipemizzanti per il trattamento della sindrome metabolica, hanno potenti effetti antinfiammatori che agiscono in maniera positiva sulla BPCO, l'insufficienza cardiaca cronica e le malattie vascolari. Allo stesso modo i farmaci sviluppati ed usati per il trattamento della malattie respiratorie (per esempio i broncodilatatori inalatori e gli steroidi) potrebbero avere effetti benefici per le malattie cardiovascolari.

Le linee guida in genere sembrano ignorare il fatto che la maggior parte dei pazienti con una malattia cronica hanno altre comorbidità esse sono state disegnate in gran parte da commissioni composte prevalentemente da specialisti per la gestione di singole malattie forniscono ai clinici pochi suggerimenti per il trattamento dei pazienti con più malattie croniche con il risultato di creare una polifarmacia.

Speriamo che l'introduzione dell'idea dominante della sindrome infiammatoria cronica sistemica migliori il riconoscimento delle comorbidità croniche ed influisca sulla cura dei pazienti, in particolare su quella degli anziani. I clinici non solo dovranno accordarsi per cambiare l'approccio terapeutico delle malattie croniche, ma anche i nostri sistemi sanitari dovranno aderire a questo importante cambiamento.