

# BPCO, Asma e Malattie Allergiche

Nel corso del 2015 uno degli argomenti più dibattuti e di maggior interesse nell'ambito delle patologie broncostruttive (asma e BPCO) è stato sicuramente quello della descrizione e definizione dei pazienti che presentano delle caratteristiche cliniche comuni sia all'asma che alla BPCO (ACOS: *asma-COPD overlap syndrome*) e che quindi non possono essere classificati, secondo i criteri standard delle linee guida, come affetti da "tipica asma" o "tipica BPCO". Questa necessità deriva sia dal riconoscimento che l'asma e la BPCO sono condizioni cliniche complesse ed eterogenee in cui sono riconoscibili differenti fenotipi, sia dalla constatazione che solo una piccola percentuale di pazienti nella cosiddetta "real life" presenta le caratteristiche della cosiddetta "tipica asma o BPCO".

Attualmente quasi tutte le linee guida internazionali riconoscono la necessità di inserire la descrizione di questo "nuovo fenotipo" nelle linee guida dell'Asma e della BPCO (vedi GOLD, GINA, Linee Guida Spagnole, Canadesi, Cecoslovacche, Giapponesi, Australiane ...) ed è in corso di pubblicazione il documento Italiano delle Società Scientifiche AIPO-SIMeR sull'argomento "Sindrome da sovrapposizione Asma-BPCO. Work in progress".

In quest'ambito vorrei segnalare tre lavori di particolare interesse, pubblicati nel 2015, che utilizzano diversi tipi di approccio all'argomento ACOS: il primo è il lavoro di Christenson et al.<sup>1</sup> che impiega metodiche di biologia molecolare, il secondo è un lavoro di tipo epidemiologico di Barrecheuren et al.<sup>2</sup> e l'ultimo una importante e recente revisione di Postma et al.<sup>3</sup>

Christenson et al. hanno studiato l'espressione genica dell'epitelio delle vie aeree ottenuto in broncoscopia con spazzolato bronchiale in una coorte di asmatici (n = 105) ed in due coorti di pazienti affetti da BPCO (prima coorte: BAEC; n = 237 e SAEC; n = 171) e della coorte di Groningen e Leiden University (studio GLUCOLD n = 89). In precedenti lavori lo stesso gruppo aveva osservato, sempre utilizzando una tecnica di microarray e di trascrizione polimerasica inversa, che in circa il 50% degli asmatici è presente, nelle cellule dell'epitelio bronchiale, un'elevata espressione dei geni indotti dalla IL-13,

identificabile come pattern Th2 (T2score). In particolare è stata dimostrata, rispetto ai normali, un'aumentata espressione dei geni che codificano: CLCA1 (*chloride channel, calcium-activated, family member 1*), la periostina e l'inibitore-2 dell'attivatore del plasminogeno. Questo pattern genico è associato al fenotipo "asmatico tipico" caratterizzato da: atopia, un aumento delle IgE totali e della reattività bronchiale, una spiccata eosinofilia parenchimale e periferica e una buona risposta ai broncodilatatori ed alla terapia steroidea.

Lo scopo dell'attuale studio è quello di valutare se è identificabile un sottogruppo di pazienti con BPCO con un pattern infiammatorio "asma like" (Th2s) e di correlare questo tipo di flogosi con la eventuale presenza di caratteristiche cliniche comuni con l'asma. I risultati dello studio dimostrano che un elevato pattern Th2 (T2s) è associato nei pazienti con BPCO ad una più grave ostruzione ( $p < 0,001$ ), correla con un aumento degli eosinofili nelle biopsie bronchiali ( $p = 0,001$ ) e circolanti ( $p = 0,03$ ), con un maggior grado di reversibilità bronchiale ( $p = 0,001$ ) e, nella coorte GLUCOLD, con un miglioramento dell'iperinsufflazione polmonare (valutato come riduzione del rapporto VR/TLC e aumento IC) dopo trattamento con steroidi inalatori ( $p = 0,019$ ) ma non con una precedente storia clinica di asma bronchiale. Non sono attualmente disponibili biomarcatori umorali che possano facilitare l'individuazione dei soggetti con BPCO e Th2s per cui la distinzione tra i diversi fenotipi deve, almeno in questo momento, basarsi prevalentemente sulle caratteristiche cliniche di sovrapposizione con l'asma.

Il lavoro di Barrecheuren et al. è uno studio multicentrico effettuato su 3125 pazienti affetti da BPCO, arruolati sia in ambulatori di MMG che specialistici, in cui è stata valutata la prevalenza dei pazienti con ACOS che è stata diagnosticata in base alla presenza: a) dei criteri diagnostici delle linee guida spagnole, b) di una precedente diagnosi di asma insorta prima dei 40 anni. La prevalenza dell'ACOS riscontrata è stata del 15,9%. Questi pazienti si differenziano dai restanti soggetti con BPCO in quanto presentano una maggior frequenza di riacutizzazioni, un minor consumo di ta-



Adriano Vaghi

UOC Pneumologia, ASST Rhodense  
Ospedale di Garbagnate Milanese,  
Garbagnate Milanese (MI)



Adriano Vaghi  
avaghi@asst-rhodense.it

bacco e una miglior funzione respiratoria; inoltre hanno una maggior probabilità di manifestare caratteristiche in comune con l'asma come: una buona risposta broncodilatatrice, ipereosinofilia periferica e un aumento delle IgE totali. Nei pazienti con ACOS però solo il 30% presenta i criteri diagnostici delle linee guida spagnole ma i due gruppi non si differenziano sostanzialmente tra loro. Gli autori concludono che una precedente diagnosi di asma rappresenta un importante criterio per individuare i pazienti con ACOS.

I risultati di questo studio divergono da quelli del lavoro di Christenson et al. in cui il dato anamnestico di una diagnosi di asma giovanile non si associa, nei pazienti con BPCO, alla presenza di caratteristiche "asthma like"; bisogna però considerare che nello studio di Christenson una precedente storia nota di asma rappresentava un criterio di esclusione dallo studio.

Una possibile risposta a questo quesito la possiamo trovare nella revisione di Postma et al. che, analogamente ad altri autori<sup>4</sup>, riconosce nell'ACOS non tanto un unico fenotipo ma plurimi fenotipi associati a differenti storie naturali che possono determinare l'espressione di un quadro clinico compatibile con l'ACOS. Postma et al.<sup>3</sup> descrivono in tal senso pazienti con ACOS come risultato di un'asma in cui si sviluppa un quadro ostruttivo non reversibile ad esempio per una concomitanza di storia di fumo e un ACOS come risultato di una BPCO in cui operano anche dei meccanismi flogistici di tipo Th2. Per altri autori come Reddel un quadro clinico di ACOS può essere l'espressione fenotipica di pazienti che geneticamente presentano una predisposizione

all'atopia ed all'enfisema e sono esposti al fumo ed agli allergeni nel corso della vita oppure possono sviluppare ACOS in età adulta i soggetti che nell'infanzia presentano iperreattività bronchiale associata ad uno iposviluppo polmonare anche in assenza di una evidente sintomatologia asmatica e che per tali ragioni nel corso della vita sono soggetti ad un più rapido declino della funzione respiratoria che esita in un quadro ostruttivo non reversibile. Come suggerito nel documento italiano, l'ACOS rappresenta perciò verosimilmente una tappa intermedia, ma operativamente utile in questo momento (vedi anche Reddel<sup>4</sup>), di un processo che porterà ad un rinnovamento della tassonomia delle broncopneumopatie croniche ostruttive grazie all'individuazione di specifici "endotipi" dell'asma e della BPCO che consentiranno di effettuare una terapia sempre più personalizzata ed efficace (*precision medicine*).

## Bibliografia

- 1 Christenson SA, Stelling K, van den Berge M, et al. *Asma-COPD Overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:758-66.
- 2 Barrecheguren M, Roman-Rodriguez M, Miravittles M. *Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD?* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1745-52.
- 3 Postma DS, Rabe K. *The asthma-COPD overlap syndrome*. N Engl J Med 2015;373:1241-9.
- 4 Reddel HK. *Treatment of overlapping asthma-chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence-free zone?* J Allergy Clin Immunol 2015;136:546-52.

## Oncologia Toracica

Il trattamento integrato del tumore polmonare è ormai da tempo argomento di vivo interesse per gli specialisti coinvolti nella gestione di questa patologia.

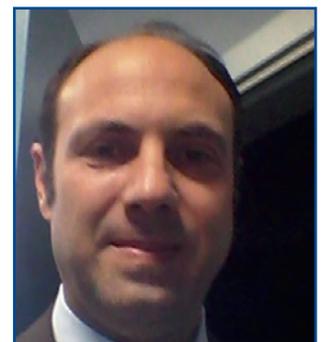
Lo studio di Robinson et al.<sup>1</sup> si pone l'obiettivo di analizzare l'impatto delle moderne tecniche radioterapiche post-operatorie sulla sopravvivenza globale (OS), in pazienti affetti da neoplasia polmonare non a piccole cellule stadiati come pN2 dopo chirurgia e sottoposti a successiva chemioterapia adiuvante.

Tutti i pazienti sottoposti, dal 2006 al 2010, a chirurgia radicale (istologicamente pN2) e chemioterapia adiuvante, sono stati identificati dal "National Cancer Data Base" e divisi in base all'esecuzione o meno della radioterapia post-operatoria (PORT, dose totale superiore o uguale a 45 Gy). In totale sono stati selezionati 4483 pazienti (1850 sottoposti a radioterapia post-operatoria;

2633 non sottoposti a radioterapia post-operatoria). È stata analizzata l'influenza delle variabili (relative sia alle caratteristiche del paziente che al tipo di trattamento eseguito) sulla sopravvivenza globale.

Il follow-up mediano è stato di 22 mesi. L'aumento della sopravvivenza globale è risultato essere correlato alla più giovane età del paziente, al trattamento eseguito presso una struttura ad alta specializzazione, al sesso femminile, alla popolazione urbana, al reddito più alto, ad uno score più basso documentato con l'indice di comorbilità di Charlson, alla dimensione più piccola del tumore, alla chemioterapia, alla resezione chirurgica se eseguita almeno con una lobectomia ed alla radioterapia post-operatoria.

L'esecuzione della radioterapia post-operatoria è risultata essere associata ad un aumento della sopravvivenza mediana e



Danilo Rocco

*Pneumologia ad indirizzo Oncologico AORN dei Colli – plesso Monaldi, Napoli*



Danilo Rocco  
danilo.rocco@ospedaledicolli.it