

Introduzione

*Isa Cerveri**, *Vito Brusasco*^o

*Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo - Pavia

^oU.O. di Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale San Martino, Università di Genova – Genova

Negli ultimi 20 anni sono state investite grandi risorse nello studio della patogenesi della BPCO con l'obiettivo di ottimizzare i trattamenti farmacologici di questa malattia, che rimane un importante problema di sanità pubblica a livello mondiale⁽¹⁾. In effetti, la BPCO è frequente causa di richiesta di prestazioni sanitarie, è responsabile di un gran numero di ricoveri ospedalieri e può condurre a invalidità e morte prematura. Se da un lato, la malattia può essere definita prevenibile per i suoi stretti rapporti con il fumo di sigaretta o gli inquinanti ambientali⁽²⁾, la scarsità di conoscenze sui suoi meccanismi patogenetici la rende ancora difficile da trattare.

Sebbene fosse da lungo tempo noto come l'ostruzione al flusso aereo, che rappresenta la caratteristica fondamentale della BPCO, possa essere il risultato di una riduzione di calibro delle vie aeree periferiche di conduzione, cioè bronchite cronica, o di alterazioni distruttive dei bronchioli respiratori, dotti alveolari ed alveoli, cioè enfisema^(3,4), le più recenti definizioni di BPCO l'hanno considerata un'unica entità. Ciò ha inevitabilmente portato a non considerare, oltre all'eterogeneità della malattia, anche la sua storia naturale e le possibili differenze di risposta ai farmaci. La mancata fenotipizzazione dei singoli pazienti è stata probabilmente responsabile degli insuccessi di numerosi trial clinici e causa di impossibilità di ottimizzazione del trattamento nei singoli pazienti che rappresenta il problema clinico più rilevante. In un recente commento pubblicato su *Lancet*⁽⁵⁾, si sostiene fortemente l'idea di abbandonare il concetto di BPCO come malattia unica e di definire, identificare e trattare i diversi disordini che contribuiscono in varia misura alla patogenesi. Recenti studi hanno dimostrato che i pazienti con BPCO possono essere classificati in differenti cluster basati su caratteristiche cliniche e funzionali, quali la quantità di secrezione di muco, la frequenza di riacutizzazioni, la rapidità di declino funzionale, la reattività bronchiale, la tolleranza all'esercizio fisico e la presenza di enfisema^(6,7). Nel classico fenotipo di bronchite cronica, è comunemente accettato che l'ipersecrezione mucosa rappresenta la componente sintomatologica fondamentale, anche se il suo contributo all'ostruzione al flusso aereo è stata oggetto di discussione⁽⁸⁾. Per questo, la presenza di ipersecrezione cronica senza ostruzione delle vie aeree, dimostrata spirometricamente, è stata a lungo considerata come condizione benigna, senza rischio di progressione verso la BPCO. Uno studio anatomopatologico molto recente ha invece dimostrato che l'ostruzione delle piccole vie aeree da parte di essudato infiammatorio e muco è predittiva di morte precoce dopo intervento di riduzione chirurgica di volume polmonare per enfisema⁽⁹⁾, suggerendo che il ristagno di muco possa essere un fattore favorente le infezioni delle vie aeree periferiche. Ciò spiegherebbe le associazioni fra ipersecrezione di muco ed altri in-

dici di malattia, quali il rapido declino funzionale e gli eccessi di ospedalizzazioni e mortalità, riportate da studi epidemiologici^(10, 11). Inoltre, è degno di nota il fatto che la presenza di tosse e catarro cronici sono risultati fattori di predizione indipendenti per lo sviluppo di BPCO, identificando una sottopopolazione di soggetti particolarmente suscettibili agli effetti del fumo^(12,13).

Sulla base delle osservazioni sopra riportate, il ruolo del muco nella patogenesi della BPCO dovrebbe essere riconsiderato con attenzione in quanto non è del tutto chiaro se l'infiammazione cellulare rappresenti, in questa patologia, un meccanismo causale primario o un epifenomeno⁽¹⁴⁾. È certo che l'infiammazione costituisce uno dei sofisticati meccanismi che si integrano fra loro e determinano il perpetuarsi della malattia. In questo contesto, gli essudati infiammatori contenenti muco sembrano poter contribuire significativamente ad occludere il lume di vie aeree periferiche già ispessite da processi di riparazione tissutale, indipendentemente dalla presenza di cellule infiammatorie di qualunque tipo. Hogg e collaboratori⁽⁹⁾ hanno ipotizzato che il muco possa aumentare nelle piccole vie aeree sia perché prodotto in eccesso dalle cellule caliciformi stimulate dall'elastasi neutrofila o dai radicali di ossigeno libero, sia perché incapace di fuoriuscire a causa di un'altrata azione mucociliare. Il muco potrebbe così contribuire anche al declino della funzione respiratoria⁽¹⁵⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of non communicable diseases: prevent and control cardiovascular diseases, cancer, chronic respiratory diseases, diabetes. 2008. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_action_plan_en.pdf (accessed Aug 18, 2009).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (Update 2008) Medical Communications Resources, Inc, 2008. www.goldcopd.org. Data last updated: January 2009. Data last accessed: July 2, 2009.
3. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278:1355-1360.
4. Thurlbeck WM. Chronic Airflow Obstruction in Lung Disease. Philadelphia, PA: Saunders, 1976.
5. Beasley R, Weatherall M, Travers J, et al. Time to define the disorders of the syndrome of COPD. *Lancet* 2009; 374: 670-672.
6. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, et al. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007; 4: 355-384.
7. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009; 34: 812-818.
8. Vesbo J, Hogg JC. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax* 2006; 61: 86-88.
9. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airways pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 454-459.
10. Annesi I, Kauffman F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? A 22-year mortality survey of 1,061 working men. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:688-693.
11. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S49-S55.
12. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Crit Care Med* 2007; 175: 32-39.
13. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, et al. The natural History of chronic air flow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 3-10.
14. Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway inflammation in COPD: friend or foe? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 425-426.
15. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 2009; 4: 435-459.