

## Aspetti clinici della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Pierluigi PAGGIARO e Barbara VAGAGGINI

*Dipartimento Cardio-Toracico, Sezione di Pneumologia, Università degli Studi, Pisa*

**Riassunto.** - La broncopneumopatia cronica ostruttiva rappresenta una sindrome clinica composta da diverse malattie (la bronchite cronica, l'enfisema polmonare e l'asma cronico) nel momento in cui si accompagnano ad ostruzione bronchiale persistente, più o meno reversibile. Le manifestazioni cliniche dipenderanno pertanto dal contributo relativo delle diverse malattie nel singolo caso. La relazione tra sintomi e gravità della malattia (espressa dal volume espiratorio massimo in un secondo) è modesta, e in una parte consistente di pazienti l'ostruzione bronchiale persistente precede la comparsa dei sintomi. La tosse, l'espettorazione, il respiro sibilante, la dispnea da sforzo e accessionale sono i sintomi della broncopneumopatia cronica ostruttiva, e vanno attentamente ricercati e quantizzati. I sintomi e i segni obiettivi della broncopneumopatia cronica ostruttiva sono dipendenti dal tipo di malattia che ne è alla base (bronchite cronica o enfisema), oltre che dalla comorbilità e dalla presenza di complicanze. Un'attenta definizione dell'eterogeneità della broncopneumopatia cronica ostruttiva può risultare utile ai fini della prognosi e della gestione della malattia.

**Parole chiave:** broncopneumopatia cronica ostruttiva, bronchite cronica, enfisema, volume espiratorio massimo in un secondo.

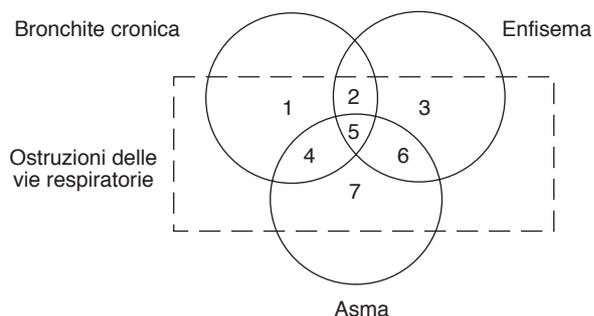
**Summary** (*Clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease*). - Chronic obstructive pulmonary disease represents a complex syndrome including chronic bronchitis, pulmonary emphysema and chronic asthma, characterised by persistent airway obstruction with different degree of reversibility. Clinical manifestations depend on the relative contribution of these different diseases in the single patient. Relationship between symptoms and severity (as expressed by forced expiratory volume in one second) is weak, and chronic airway obstruction generally precedes symptoms. Cough, sputum, wheezing, and dyspnea are the main symptoms of chronic obstructive pulmonary disease, and they must be carefully inquired and quantified. Symptoms and signs of chronic obstructive pulmonary disease depend on the type of disease (chronic bronchitis or emphysema), and also on the complications and comorbidities. Accurate definition of the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease can be useful in the prognosis and management of the disease.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, emphysema, forced expiratory volume in one second.

### Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva è una sindrome clinica caratterizzata da ostruzione cronica al flusso aereo, che ha la caratteristica di essere poco variabile nel tempo e lentamente progressiva, ed in genere dovuta ad un'abnorme risposta del polmone ad irritanti ambientali, in particolare al fumo di sigaretta [1]. Questa condizione si realizza in seguito a meccanismi diversi che caratterizzano le tre malattie che compongono questa sindrome, secondo il ben noto diagramma di Venn: la bronchite cronica, l'enfisema polmonare e l'asma (Fig. 1). Queste tre malattie, che hanno sintomi e segni caratteristici, possono manifestarsi con peso differente nello stesso paziente, determinando quei quadri "misti" che frequentemente

si osservano nella pratica clinica. Pertanto gli aspetti clinici della broncopneumopatia cronica ostruttiva dipenderanno dalla quota relativa che le varie malattie hanno nel singolo caso: di fronte a soggetti con quadri clinici ben definiti di asma cronica, bronchite cronica ostruttiva o enfisema ostruttivo, sono osservabili pazienti che mostrano segni e sintomi combinati delle varie malattie. La caratterizzazione clinica di quale delle varie malattie che compongono la broncopneumopatia cronica ostruttiva sia più importante nel singolo paziente è un problema spesso non facile, ma che dovrebbe sempre essere affrontato per conoscere meglio l'eterogeneità della malattia e valutare più accuratamente la storia naturale e la risposta al trattamento delle diverse forme. Se è stato già dimostrato che i soggetti con ostruzione cronica



**Fig. 1.** - Diagramma non proporzionale di Venn per l'inquadramento nosografico del paziente affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva. Nei sottoinsiemi 1-6 sono compresi i pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva più propriamente detta, cioè pazienti affetti da bronchite cronica e/o enfisema polmonare, con o senza componente asmatica, che presentano una limitazione al flusso aereo cronico mai completamente reversibile. Nel sottoinsieme 7 si comprendono i pazienti con asma cronico che hanno sviluppato col tempo una ostruzione bronchiale persistente; questi pazienti, che potrebbero anch'essi essere compresi nella categoria della broncopneumopatia cronica ostruttiva, vengono in genere distinti poiché anche in questi casi (come negli altri casi di asma) l'ostruzione bronchiale è variabile nel tempo (anche se può non normalizzarsi mai) ed i meccanismi fisiopatologici e le alterazioni anatomopatologiche sono differenti.

persistente provenienti da una storia di asma hanno una prognosi [2] ed aspetti biologici e morfologici delle vie aeree [3] differenti da quelli che raggiungono lo stesso grado di ostruzione fissa delle vie aeree provenendo da una storia di bronchite cronica od enfisema polmonare, non è ancora noto se la distinzione tra bronchite cronica ed enfisema abbia importanza nel condizionare la storia naturale e la risposta al trattamento. Pur essendo stato dimostrato che i segni della bronchite cronica si associano costantemente ad un certo grado di enfisema polmonare [4], tuttavia è indubbio che sono clinicamente osservabili pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva con prevalente bronchite cronica e pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva con prevalente enfisema. Tale distinzione dovrebbe essere sempre ricercata nel singolo paziente e possibilmente anche nel corso degli studi clinici controllati multicentrici.

### I sintomi della broncopneumopatia cronica ostruttiva

I sintomi che possono essere presenti nel paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva e che devono essere sempre attentamente ricercati in ogni singolo caso, sono: la tosse, spesso associata ad

espettorato, la presenza di respiro sibilante, la dispnea da sforzo o accessionale (Tab. 1). Nelle fasi più avanzate della malattia possono comparire sintomi dovuti alle conseguenze dell'insufficienza respiratoria o delle complicanze cardiache; inoltre sono spesso presenti sintomi dovuti alla comorbilità che in questi pazienti è particolarmente elevata, sia per l'età che per la concomitanza dei fattori di rischio.

La relazione tra sintomi e gravità della broncopneumopatia cronica ostruttiva è piuttosto modesta, sia per il contributo differente che le diverse malattie che compongono la broncopneumopatia cronica ostruttiva hanno nel singolo caso, sia per la lenta evolutività della malattia che determina quindi un progressivo adattamento del soggetto alle diverse condizioni funzionali. Poiché il volume espiratorio massimo nel primo secondo (VEMS) è considerato l'indice che meglio esprime la gravità e la evoluzione della malattia, sia per la sua "stabilità" che per la sua semplicità di misura, sia per essere correlato alla mortalità [5], questo parametro funzionale è l'indice più importante che definisce il grado di ostruzione bronchiale. Ad esempio, è noto che un paziente con enfisema polmonare, a parità di VEMS, presenta una dispnea più importante rispetto ad un soggetto con bronchite cronica, a causa del maggior grado di insufflazione polmonare. Oppure, un soggetto con asma cronico avrà meno sintomi, sempre a parità di VEMS, rispetto ad un soggetto con asma di grado lieve-moderato che presenta un peggioramento acuto della sua malattia. La relazione tra gravità della broncopneumopatia cronica ostruttiva, sempre definita in base al VEMS, e la presenza di sintomi, è schematizzata nella Tab. 2.

Per un lungo periodo nella storia naturale della broncopneumopatia cronica ostruttiva i sintomi possono essere scarsi o assenti, sia a causa del limitato impatto che il modesto grado di ostruzione bronchiale ha sulle possibilità di vita e di lavoro del soggetto, sia per la

**Tabella 1.** - Principali sintomi della broncopneumopatia cronica ostruttiva

#### *Tosse ed espettorazione*

In relazione al fumo di sigaretta  
Possono ridursi con la cessazione del fumo

#### *Respiro sibilante*

Nei casi con componente asmatica

#### *Dispnea da sforzo*

Presente in fase iniziale nell'enfisema  
In genere presente in fase avanzata

#### *Accessi di dispnea*

Nei casi con componente asmatica  
Nelle riacutizzazioni

**Tabella 2.** - Presenza di sintomi nei diversi livelli di gravità della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Stadio	VEMS (%)	Sintomi
Stadio 0 Soggetti a rischio	> 80%	Tosse ed espettorazione abituale
Stadio I Lieve	> 80%	Tosse ed espettorazione abituale Respiro sibilante Accessi di dispnea (se asma)
Stadio II Moderato	50-80%	Tosse ed espettorazione abituale Respiro sibilante Accessi di dispnea (se asma)
Stadio III Grave	30-50%	Dispnea da sforzo Limitazione all'esercizio fisico
Stadio IV Molto grave	< 30%	Dispnea da sforzo e a riposo Limitazione in attività quotidiane Sintomi da insufficienza respiratoria Sintomi da insufficienza cardiaca

(%) VEMS: volume espiratorio massimo nel primo secondo.

lentezza con cui l'ostruzione bronchiale progredisce, che comporta un progressivo adattamento del paziente alle mutate condizioni funzionali. Fino a quando il VEMS non è ridotto in maniera rilevante (oltre il 50%), i sintomi riferiti dal paziente possono essere solo quelli della bronchite cronica (tosse ed espettorazione abituale) se fumatore, o dell'asma (episodi di accessi di dispnea con costrizione toracica e sibili), oppure solo i sintomi associati alle riacutizzazioni che, con frequenza diversa nei diversi soggetti, possono costellare la storia naturale della malattia. Quando il VEMS si riduce a meno del 50%, ed in questo caso è spesso presente limitazione al flusso aereo [6], allora compare la dispnea da sforzo e la limitazione all'esercizio fisico. Ovviamente, in soggetti con prevalente enfisema, la dispnea da sforzo può comparire anche per gradi più lievi di ostruzione bronchiale. Con l'ulteriore progressione dell'ostruzione bronchiale, e con la possibile comparsa dell'insufficienza respiratoria e dello scompenso cardiaco, possono comparire i sintomi dovuti all'insufficiente scambio gassoso e alla ridotta funzionalità cardiaca. Nei casi più avanzati sarà presente una importante limitazione nelle attività della vita quotidiana. In ogni caso, la presenza di riacutizzazioni, che a questi livelli di gravità della broncopneumopatia cronica ostruttiva sono più frequenti e più gravi, sarà causa di ulteriori sintomi.

#### *La fase asintomatica della broncopneumopatia cronica ostruttiva*

Anche se in alcuni casi i sintomi di tosse ed espettorazione abituale, caratteristici della bronchite cronica, possono essere presenti in assenza di ostru-

zione bronchiale, ed in tal caso possono rappresentare una fase "a rischio" (il cosiddetto stadio 0) [7], è molto frequente che l'ostruzione bronchiale sia presente anche in assenza di sintomi cronici.

Esistono due tipi di evidenza di questo fenomeno. Molti studi epidemiologici della broncopneumopatia cronica ostruttiva hanno dimostrato che, confrontando la distribuzione dei sintomi respiratori cronici con la presenza di ostruzione bronchiale, una discreta percentuale di ostruzione bronchiale è osservabile in soggetti asintomatici e senza diagnosi precedente di broncopneumopatia cronica ostruttiva [8, 9]. Nello studio epidemiologico trasversale condotto in una zona dell'Italia del Nord, la presenza di ostruzione bronchiale (effettuata secondo i criteri suggeriti dalle Linee Guida Europee) [10] era osservabile in circa il 6% dei soggetti asintomatici (Tab. 3) [9].

La seconda dimostrazione viene dagli studi di individuazione precoce della broncopneumopatia cronica ostruttiva, condotta in vari paesi d'Europa. In soggetti non sintomatici, o con sintomi non suggestivi per broncopneumopatia cronica ostruttiva, e con fattori di rischio (in genere fumatori), l'esecuzione di una semplice spirometria, anche da parte del medico di medicina generale nel suo ambulatorio, può individuare fino al 30% di soggetti con ostruzione bronchiale asintomatica o paucisintomatica [11, 12] (Fig. 2). Ciò ha delle importanti implicazioni in termini di prevenzione, con la possibilità, attraverso un intervento precoce di cessazione del fumo, di arrestare l'inevitabile e progressivo declino della funzione respiratoria fino ai gradi più avanzati della malattia.

**Tabella 3.** - Prevalenza dell'ostruzione bronchiale (definita secondo diversi criteri) in soggetti con diversi sintomi o malattie respiratorie, nel corso dell'indagine epidemiologia del Delta del Po (modificata da [9])

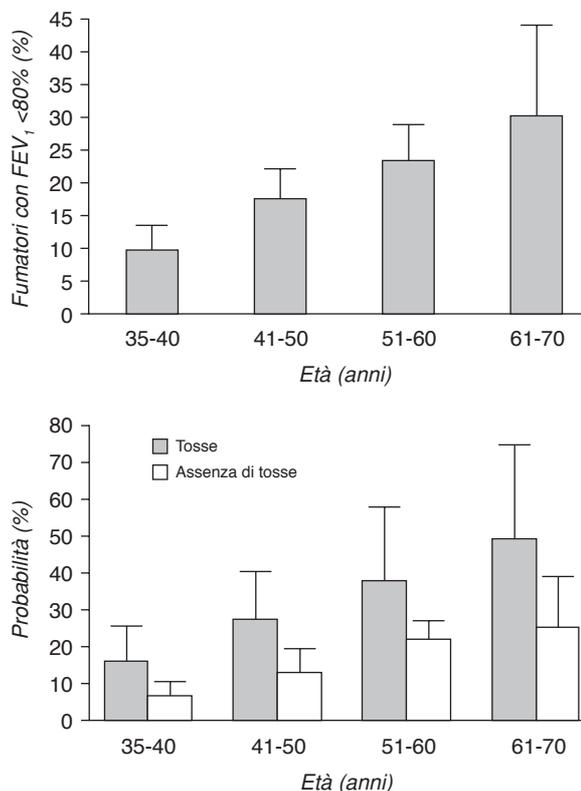
Soggetti	Criterio ERS (a)	Criterio ATS (b)	Criterio Screening (c)
<i>Asintomatici</i>			
Maschi	6,4	27,8	11,7
Femmine	6,2	23,8	7,5
<i>Tosse, espettorato o dispnea</i>			
Maschi	18,0	48,3	26,8
Femmine	14,4	33,4	16,1
<i>Diagnosi di BPCO</i>			
Maschi	19,3	50,4	29,8
Femmine	11,8	33,3	17,1

(a)  $FEV_1/VC < 88\%$  del valore teorico nei maschi e  $89\%$  del valore teorico nelle femmine; (b)  $FEV_1/FVC < 75\%$ ; (c)  $FEV_1/FVC < 70\%$ . ERS: European Respiratory Society; ATS: American Thoracic Society; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.

### Tosse ed espettorazione

Sono i sintomi tipici della bronchite cronica. La tosse è presente spesso al mattino o al risveglio, e raramente rappresenta un fattore di disturbo importante per il paziente. E' per questo motivo che il fumatore ritiene questo sintomo "normale" in relazione al fumo, e non consulta il medico, se non quando questo sintomo diventa frequente, fastidioso ed invalidante. Le donne riferiscono espettorazione meno frequentemente degli uomini, anche a parità di fumo, poiché tendono più spesso ad inghiottire le secrezioni bronchiali e non ad espettorarle. Poiché il sintomo è sottovalutato dal paziente, è importante sempre chiedere attentamente la presenza, la frequenza e la modalità di comparsa della tosse, nonché l'entità dell'espettorazione abituale. Per l'espettorato, è importante richiederne il colore, dal chiaro (mucoide) al giallo (mucopurulento) al verde (purulento); è stato infatti recentemente dimostrato quanto empiricamente veniva ritenuto vari anni or sono, cioè che il diverso colore corrisponde a diversi livelli di infiammazione bronchiale e di carica batterica [13]. La presenza di espettorato ematico può realizzarsi in corso di riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva; se il reperto è frequente, deve porre il sospetto di bronchiectasie o di altra patologia polmonare associata, come una neoplasia.

La tosse e l'espettorazione possono ridursi o addirittura scomparire con la cessazione del fumo, come dimostrato da studi longitudinali [14]. Tuttavia, se l'interruzione del fumo si realizza troppo tardi nella storia naturale della malattia, la cessazione del sintomo non corrisponde ad un miglioramento sostanziale della dispnea o delle riacutizzazioni, e la malattia continuerà a progredire lentamente, anche se con un declino meno evidente.



**Fig. 2.** - Percentuale di fumatori con volume espiratorio forzato in un secondo ( $FEV_1$ )  $< 80\%$  in diversi gruppi di età (pannello superiore) e probabilità di avere ostruzione bronchiale con l'aumentare dell'età nei fumatori con o senza tosse (pannello inferiore) (Riprodotta per gentile concessione da *BMJ* 2002;324:1370-4. [12]).

### Il respiro sibilante e la dispnea accessionale

Il respiro sibilante, cioè la sensazione riferita dal soggetto di emettere sibili o rumori durante la normale respirazione, che viene riportata in vario modo dal paziente ("ho il fischio", "mi sento il rantolo") è consi-

derato l'equivalente del reperto obiettivo toracico di rumori continui espiratori ad alta tonalità (il cosiddetto *wheezing*) auscultabili sul torace, ed è ritenuto indicativo di broncospasmo e quindi sinonimo di asma. Ciò è vero solo parzialmente, in quanto anche pazienti con bronchite cronica ed ostruzione bronchiale stabile riferiscono frequentemente questo sintomo (fino al 70% di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva in alcuni studi). Gli accessi di dispnea, presenti anche a riposo o di notte, e variabili da un giorno all'altro, sono spesso riferiti dal paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva. Anche in questo caso si ritiene che questo sintomo esprima la presenza di una componente asmatica, che si manifesta con maggiore variabilità dell'ostruzione bronchiale, con la presenza di parziale reversibilità dell'ostruzione bronchiale con l'uso di un broncodilatatore, e talora anche con eosinofilia nel sangue o nell'espettorato. Queste caratteristiche sono tipiche di quei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva a componente asmatica, ben riportati in tutti gli studi della broncopneumopatia cronica ostruttiva e individuabili nel diagramma di Venn. Una certa reversibilità dell'ostruzione bronchiale è osservabile fino al 35% dei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva [15], mentre la presenza di indicatori biologici di infiammazione eosinofila può essere osservata anche in soggetti clinicamente definibili come broncopneumopatici cronici ostruttivi non reversibili [16]; queste caratteristiche sembrano associarsi ad una migliore risposta terapeutica all'uso dei corticosteroidi inalatori e sistemici.

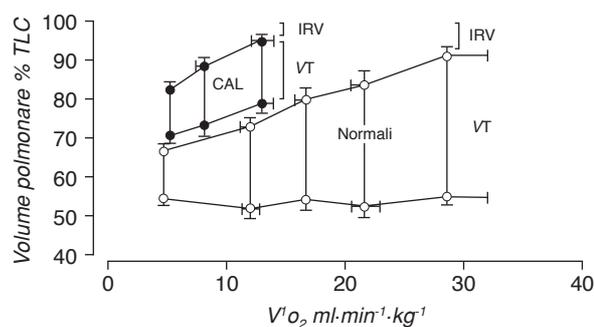
Gli accessi di dispnea possono essere uno dei segni di comparsa di una riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva, evento frequente in alcuni pazienti, specialmente nelle fasi più avanzate della malattia, e che rappresenta un serio rischio di complicazioni e anche di mortalità [17]. Recentemente è stato dimostrato che le riacutizzazioni si associano ad un più rapido declino della funzione respiratoria nel tempo [18].

### La dispnea

La dispnea da sforzo è il sintomo più importante della broncopneumopatia cronica ostruttiva, ed è in genere quello che porta il paziente a consultare il medico. L'origine della dispnea nella broncopneumopatia cronica ostruttiva è complessa, ed è attribuibile alle diverse componenti fisiopatologiche della malattia: dall'aumento del carico resistivo dei muscoli respiratori, al differente rapporto lunghezza-tensione dei muscoli respiratori e alla distorsione delle strutture muscolo-scheletriche della gabbia toracica a causa dell'iperinsufflazione polmonare, all'aumentato carico di stimoli afferenti al centro respiratorio ad opera dei vari

chemiocettori e barocettori [19]. Nel paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva avanzata, anche la debolezza dei muscoli scheletrici degli arti contribuisce all'origine della dispnea, grazie al decondizionamento muscolare dovuto all'ipomobilità, a cui consegue una precoce acidosi lattica in corso di esercizio e conseguente stimolo al centro respiratorio [20]. Tra i vari meccanismi, l'iperinsufflazione dinamica in corso di esercizio fisico è uno dei più importanti nell'origine della dispnea nel paziente con enfisema polmonare: il rallentato svuotamento del polmone nell'enfisema determina un progressivo aumento del volume polmonare di fine espirazione in corso di esercizio fisico (che come è noto determina un accorciamento del tempo espiratorio), a cui consegue uno spostamento del rapporto lunghezza-tensione dei muscoli espiratori verso una situazione sempre più sfavorevole, con conseguente sviluppo di dispnea (Fig. 3) [21].

Va sottolineato come, a causa del lento sviluppo della malattia, il paziente spesso adegui le sue attività ai limiti imposti dalla malattia: inizialmente ridurrà gli esercizi più faticosi (sport, bricolage), poi limiterà anche l'esercizio fisico quotidiano (fare le scale, camminare svelto o correre): in pratica, il paziente, specie se anziano, si autolimita e quindi apprezza poco la presenza della dispnea. E' quindi importante che in ogni paziente con sospetta o provata broncopneumopa-



**Fig. 3.** - Relazione tra i volumi polmonari e l'entità dell'esercizio in soggetti normali (cerchi vuoti) e in soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (cerchi pieni). Nei soggetti sani, l'aumento del consumo di ossigeno ( $VO_2$ ) si associa ad un aumento del volume corrente (VT) ma il volume di fine-espirazione non si modifica. Nei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'aumento del  $VO_2$  comporta un minor aumento del VT poiché i pazienti non possono aumentare il loro flusso espiratorio, con conseguente insufflazione dinamica ed aumento del volume di fine-espirazione (Modificata da: Postma DS, Siafakas NM, Ed. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory Monographs. 3 May 1998. p. 9). TLC: capacità polmonare totale; IC: capacità inspiratoria; IRV: volume di riserva inspiratorio; CAL: *chronic airway limitation*.

tia cronica ostruttiva si faccia una attenta valutazione della dispnea, anche alla luce della reale attività fisica svolta dal paziente.

La dispnea è valutabile attraverso semplici questionari, che fanno riferimento ad attività della vita quotidiana. Il metodo più semplice è far riferimento alla scala della dispnea del Medical Research Council, che è stata quasi completamente tradotta nelle domande di specifici questionari (Tab. 4) [22].

Questa valutazione della dispnea è sicuramente capace di distinguere pazienti con diversa gravità della dispnea, ma è poco sensibile nel cogliere le variazioni del sintomo nello stesso soggetto in un periodo medio-breve di tempo (ad es., tra prima e dopo un periodo di trattamento farmacologico o di riabilitazione polmonare). E' quindi importante che la dispnea venga più precisamente caratterizzata con altri sistemi, che sono più soggettivi ma che, nello stesso paziente, permettono di valutarne le variazioni in un breve intervallo di tempo. Il metodo più semplice è ricorrere alla scala di Borg della dispnea, applicata immediatamente prima e alla fine di un test di tolleranza allo sforzo standardizzato. Tra questi ultimi, il più semplice è rappresentato dal test del cammino dei 6 minuti (*6 minute walking test*), che è stato da tempo standardizzato nell'esecuzione e nella interpretazione [23]. Altri test di valutazione della dispnea per il singolo paziente sono disponibili (come il test BDI/TDI proposto da Mahler) [24], ma sono più complessi e richiedono uno speciale addestramento. In ogni modo è necessario che il medico, nella comune pratica clinica, indaghi attentamente l'entità, i fattori scatenanti, e le variazioni di questo importantissimo sintomo, facendo specialmente riferimento alle caratteristiche e allo stile di vita del paziente.

#### *Altri sintomi*

Altri sintomi relativi alla malattia polmonare possono essere riferiti dal paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva, e devono alertare il medico nei confronti di possibili complicanze. Il dolore toracico può essere indicativo di una riacutizzazione infettiva (per versamento pleurico parapneumonico) o di un episodio embolico polmonare; la comparsa di edemi periferici può essere in relazione alla comparsa di cuore polmonare cronico e scompenso cardiaco congestizio, come pure può essere in relazione ad aumentato riassorbimento renale per ipossiemia; la presenza di apnea notturna, spesso associata a sonnolenza diurna, può indicare la possibilità di una *overlapping syndrome* specialmente in pazienti con bronchite cronica ed obesità. Infine possono esser riferiti sintomi collegati con la possibile insufficienza respiratoria cronica (confusione mentale, torpore, cefalea). Tutti questi sintomi, che possono orientare verso la presenza di

**Tabella 4.** - Questionario della dispnea (derivato dal Medical Research Council, con qualche modifica)

<i>Dispnea di grado 1</i>	Ha difficoltà di respiro facendo un leggero pendio o una rampa di scale a passo normale?
<i>Dispnea di grado 2</i>	Ha difficoltà di respiro camminando a piedi in pianura con una persona della sua età?
<i>Dispnea di grado 3</i>	Deve fermarsi per prendere fiato camminando in pianura con una persona della sua età?
<i>Dispnea di grado 4</i>	E' capace di percorrere almeno 150 metri in pianura senza fermarsi per la mancanza di respiro?
<i>Dispnea di grado 5</i>	Ha difficoltà di respiro nelle comuni attività domestiche (ad es. accudendo alla sua persona)?

**Tabella 5.** - Segni obiettivi della broncopneumopatia cronica ostruttiva

<i>In fase iniziale</i>	
Insufflazione polmonare	Aumento di volume del torace Ipomobilità del torace Riduzione del rumore respiratorio
Ostruzione bronchiale	Prolungamento dell'espiazione Rumori aggiunti espiratori continui
Ipersecrezione bronchiale	Rumori aggiunti inspiratori ed espiratori discontinui
<i>In fase avanzata (oltre ai precedenti)</i>	
Tachipnea	> 25 atti respiratori al minuto
Uso dei muscoli accessori	Ipertrafia muscolo sternocleideo mastoideo
Movimenti paradossi	Segno di Hoover, ecc.
Cianosi	Insufficienza respiratoria ipossiémica
Cuore polmonare cronico	Edemi declivi, turgore giugulare

complicazioni o di comorbilità, devono essere sempre attentamente ricercati. E' infatti noto che la prognosi della malattia è fortemente influenzata dalla comorbilità e dalla presenza di insufficienza respiratoria [25].

#### *I segni della broncopneumopatia cronica ostruttiva*

I reperti obiettivi della broncopneumopatia cronica ostruttiva variano in base al tipo di malattia e specialmente alla gravità di questa (Tab. 5).

In una fase iniziale della malattia, il quadro obiettivo può essere del tutto negativo, anche se l'ascoltazione del torace può permettere di individuare la presenza di segni iniziali di ostruzione bronchiale. In particolare, il prolungamento della fase espiratoria a oltre 6 secondi (nel normale è in genere inferiore a 4

secondi) si associa a riduzione del rapporto VEMS/CV, ed è correlato al grado di ostruzione bronchiale. Nei pazienti con bronchite cronica, specialmente se in fase di riacutizzazione, possono essere udibili i reperti dell'ipersecrezione bronchiale (con rumori aggiunti discontinui ad alta o a media tonalità, i cosiddetti *coarse crackle* o rantoli grossolani) e di ostruzione bronchiale (con rumori aggiunti continui ad alta o a bassa tonalità, i cosiddetti *ronchi and wheezing*, o ronchi e sibili, specialmente udibili facendo effettuare al paziente una manovra di espirazione forzata). Nel paziente con enfisema è possibile inoltre osservare i primi segni dell'insufflazione polmonare, che diventeranno più evidenti nelle forme conclamate: l'aumento di volume del torace specialmente a carico del diametro antero-posteriore (fino al cosiddetto "torace a botte"), la ipomobilità della gabbia toracica (specialmente del diaframma), la riduzione del rumore respiratorio. Alcuni studi suggeriscono che questi reperti possono essere segni discretamente sensibili della presenza di ostruzione bronchiale ed insufflazione polmonare [26].

Nelle fasi più avanzate di malattia compaiono anche i segni della alterata meccanica polmonare e dell'insufficienza respiratoria e/o cardiaca. I primi sono particolarmente evidenti in fase di riacutizzazione di malattia, con presenza di tachipnea, uso dei muscoli accessori della respirazione (in particolare dello sternocleidomastoideo e degli scaleni), e presenza di movimenti paradossi del torace (come il segno di Hoover, cioè il rientramento inspiratorio della parte inferiore del torace); questi ultimi segni sono prognosticamente negativi poiché individuano la presenza di fatica muscolare e possono segnalare un imminente arresto respiratorio. I segni dell'insufficienza respiratoria e cardiaca sono la comparsa di cianosi centrale (ai prolabi, ai padiglioni auricolari e alle estremità), di edemi declivi, di turgore delle giugulari e di epatomegalia, di segni di interessamento neurologico (tremori, alterazioni del sensorio). Inoltre in questi pazienti è spesso evidente una alterazione dello stato fisico generale, più frequentemente con riduzione del peso corporeo ed in particolare della massa magra muscolare.

Infine vanno sempre accuratamente ricercati i segni di eventuali comorbidità cardio-vascolari e metaboliche, che spesso condizionano l'evoluzione della malattia, come alterazioni del ritmo cardiaco, segni di insufficienza venosa cronica, alterazioni epato-renali.

#### *Le manifestazioni extra-polmonari e la comorbidità*

Le manifestazioni extrapolmonari della broncopneumopatia cronica ostruttiva interessano vari organi e apparati (Tab. 6) e sono dovute alle complicazioni cardio-respiratorie (insufficienza respiratoria, cuore polmonare cronico) e alla comorbidità.

Il cuore polmonare cronico è una evoluzione frequente della broncopneumopatia cronica ostruttiva in fase avanzata, ed è stato riportato fino al 40% dei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva più grave. La dilatazione del cuore destro è conseguente al sovraccarico di pressione del circolo polmonare, a causa sia della riduzione del letto vascolare polmonare che specialmente dell'ipossiemia; è presente quasi inevitabilmente nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva grave (VEMS < 1 litro, PaO<sub>2</sub> < 55 mmHg). E' spesso di difficile evidenza all'esame ECG e radiografico del torace, ma un buon esame ecocardiografico è in genere capace di documentarlo. I segni clinici sono gli edemi periferici e l'epatomegalia, con portata cardiaca normale ed assenza di vasocostrizione periferica (segni dell'insufficienza cardiaca sinistra). Compare quando la pressione polmonare aumenta a valori doppi di quella normale, ed è causa ulteriore di aggravamento della dispnea. Un segno tardivo è rappresentato dalla presenza di un soffio da rigurgito tricuspideale.

L'interessamento renale nella broncopneumopatia cronica ostruttiva avanzata è frequente, fino al 25% dei casi. In particolare, la presenza di ipercapnia induce, attraverso un aumento delle resistenze vascolari renali, un aumentato riassorbimento tubulare di acqua e sodio, e conseguentemente edema. Altre alterazioni che contribuiscono alla comparsa dell'edema di origine renale sono lo sviluppo di iperaldosteronismo secondario ed un aumento inappropriato di ormone antidiuretico.

A livello ematologico, l'ipossiemia cronica determina iperincrescenza di eritropoietina a cui consegue poliglobulia secondaria. La risposta poliglobulica è comunque differente nei vari pazienti, ed è influenzata da molteplici fattori, come il livello di 2,3-DPG eritrocitario ed il livello di CO-Hb nei persistenti fumatori, entrambi fattori che contribuiscono alla ulteriore desaturazione dell'emoglobina, o come la contemporanea iposideremia (per microemorragie gastro-intestinali) o la presenza di processi infettivi cronici (colonizzazione delle vie aeree) o ricorrenti che riducono la risposta poliglobulica. Inoltre la presenza di periodi consistenti di desaturazione arteriosa durante il sonno, svelabili con studi polisonnografici, può contribuire notevolmente allo sviluppo della poliglobulia. La poliglobulia ha poi conseguenze emodinamiche negative (in particolare sul flusso cerebrale) e determina un sovraccarico di lavoro cardiaco.

L'interessamento del sistema nervoso centrale è conseguente all'insufficienza respiratoria, ed è dovuto all'ipertensione endocranica causata dall'ipercapnia (con cefalea, nausea, tremori) e alla ipossiemia. Quest'ultima è responsabile di una diffusa compromissione delle funzioni neurocognitive (confusione,

difficoltà nell'ideazione), che può essere migliorata con il miglioramento dell'ipossiemia [27]. Inoltre la cronicità e gravità della malattia è causa di ansia, depressione ed insonnia. E' riportata anche la frequente presenza di una neuropatia periferica, specialmente di tipo sensitivo, spesso evidenziabile solo con test neurofisiologici, in relazione a molteplici alterazioni (danno ipossico, neurotossicità della nicotina o di altri eventuali farmaci come l'almitrina, deficit di fattori nutritivi).

La malnutrizione e la perdita di peso sono elementi importanti nella broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado avanzato, e sono dovute a molteplici cause: ridotta mobilità, difficoltà digestive, infiammazione sistemica con alti livelli di citochine anoressizzanti (come il TNF- $\alpha$ ). E' stato dimostrato che la malnutrizione è un fattore di rischio indipendente della mortalità nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva [28]. A sua volta la perdita di peso causa una perdita della massa magra muscolare (fino al 35%), a cui consegue ulteriore limitazione nelle attività della vita quotidiana e conseguente autolimitazione, isolamento sociale e depressione. La scarsa massa muscolare scheletrica è responsabile di una precoce comparsa di acidosi lattica per sforzi modesti, e questo contribuisce allo sviluppo della dispnea. Questo meccanismo che automantiene la dispnea e limita ulteriormente le possibilità di vita del paziente è il cosiddetto "circolo vizioso" della broncopneumopatia cronica ostruttiva, che può essere in parte interrotto dai programmi di riabilitazione respiratoria [29]. L'osteoporosi è frequente nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, sia per l'età avanzata che per la malnutrizione, l'ipomobilità e l'uso ricorrente di corticosteroidi per via sistemica. Anche alterazioni endocrine sono riportate, come disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisario, ipotiroidismo e ipogonadismo con bassi livelli di testosterone; anche in questo caso i fattori causali sono vari, ma l'ipossiemia cronica e l'uso ricorrente di corticosteroidi sembrano avere un ruolo principale in tali alterazioni endocrine.

Infine nel paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva è presente una importante comorbilità, specialmente di tipo cardiovascolare e metabolico, che condiziona notevolmente l'evoluzione della malattia ed è causa di particolare aggravamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva, specialmente in corso di riacutizzazioni [30]. Cardiopatia ischemica, disturbi del ritmo cardiaco e scompenso cardiaco sinistro sono spesso osservabili nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, e in genere sono dovuti al comune fattore di rischio rappresentato dal fumo di sigaretta. Anche disturbi del metabolismo glucidico fino al diabete mellito conclamato sono frequenti nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, e possono limitare l'uso di corticosteroidi nelle fasi di riacutizza-

zione della malattia. Un'altra comorbilità, dovuta ai comuni fattori di rischio, è rappresentata dal carcinoma del polmone, che può comparire in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva; in tal caso, la broncopneumopatia cronica ostruttiva può rappresentare un elemento che condiziona le scelte terapeutiche della neoplasia. Infine l'obesità del bronchitico cronico può essere responsabile di sindrome delle apnee notturne (OSAS), le quali contribuiscono allo sviluppo dell'ipossiemia cronica, della poliglobulia secondaria e del cuore polmonare cronico.

#### *L'eterogeneità della broncopneumopatia cronica ostruttiva*

La distinzione tra asma cronico (con ostruzione bronchiale fissa ma ancora parzialmente reversibile) e le altre due forme di broncopneumopatia cronica ostruttiva (bronchite cronica ed enfisema polmonare) è stata ben descritta, sia da un punto di vista clinico-funzionale (diversi fattori di rischio, diversi sintomi, diverse alterazioni funzionali) che prognostico e terapeutico [2, 31]. La dimostrazione di una differente base morfologica di infiammazione bronchiale [3] sottolinea ulteriormente questa differenza. E' per tale ragione che molti autori riservano il termine broncopneumopatia

**Tabella 6.** - Manifestazioni extra-polmonari

<b>A carico di altri organi o apparati</b>	<b>Sistemiche</b>
Cuore e circolo	Perdita di peso
Rene	Malnutrizione
Sangue	Ipotrofia muscolare
Sistema nervoso	Osteopenia
	Disfunzioni endocrine

**Tabella 7.** - Principali differenze cliniche tra pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva di tipo *blue bloater* e *pink puffer*

<b>Reperti</b>	<b>Blue bloater</b>	<b>Pink puffer</b>
Tosse ed espettorato	frequente	occasionale
Dispnea	modesta ed intermittente	precoce e marcata
Insufflazione polmonare	assente	presente
Rumori respiratori	marcati	scarsi
Cuore polmonare cronico	precoce	tardivo
Cianosi e poliglobulia	presente	assente
Peso	frequente obesità	magrezza
Riacutizzazioni	frequenti	occasionalmente

cronica ostruttiva solo a soggetti con una varia combinazione di bronchite cronica ed enfisema polmonare.

Fin dagli anni '60 è stato ben definito che i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, pur presentando spesso quadri clinico-funzionali misti, con aspetti sia della bronchite cronica che dell'enfisema polmonare, potevano tuttavia essere distinti in due categorie: quelli a prevalente componente bronchitica (i cosiddetti *blue bloater*, BB, o gonfi blu, per l'aspetto pletorico e la cianosi) e quelli a prevalente componente enfisematosa (i cosiddetti *pink puffer*, PP, o sbuffanti rosei, per la marcata dispnea e l'assenza di cianosi). Anche se alcune osservazioni anatomo-patologiche hanno sminuito le differenze morfologiche tra questi due fenotipi della malattia, è tuttavia evidente nella pratica clinica che questi due diversi aspetti possono essere osservati. Le principali differenze cliniche tra i due gruppi di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva sono riportate nella Tab. 7.

Non è noto se queste differenze corrispondano a reali differenze di tipo anatomo-patologico o a differenze nel tipo e nella distribuzione dell'infiammazione bronchiale e parenchimale. Non è inoltre noto se tali quadri clinici differenti possano rispondere diversamente al trattamento farmacologico. E' possibile comunque che la eterogeneità nella risposta al trattamento farmacologico (ad es., verso i corticosteroidi inalatori) riportata dai vari studi sia almeno in parte collegata alla eterogeneità con cui la broncopneumopatia cronica ostruttiva può clinicamente manifestarsi. Una più attenta distinzione delle varie forme cliniche potrebbe pertanto essere di aiuto nella gestione della malattia.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 22 luglio 2003.

#### BIBLIOGRAFIA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Bethesda: National Institutes of Health; 2001. (NIH publications, 2701).
- Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987;317:1309-14.
- Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
- Fabbri LM, Giuntini C, Rampulla C. Rapporti fra bronchite cronica, enfisema polmonare e asma bronchiale cronico. In: Giuntini C, Grassi V (Ed.). *Il volto della BPCO che cambia*. Milano: UTET; 2001. p. 33-47.
- Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
- Tantucci C, Grassi V. Flow limitation: an overview. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:353-7.
- Vestbo J, Prescott E, Lange P, and the Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV<sub>1</sub> decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
- Renwick DS, Connolly MJ. Prevalence and treatment of chronic airways obstruction in adults over the age of 45. *Thorax* 1996;51:164-8.
- Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, Giuntini C. Prevalence of airways obstruction in a general population. European Respiratory Society versus American Thoracic Society Definition. *Chest* 2000;117(Suppl.):339S-45S.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
- van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, Tirimanna PR, den Otter JJ, van Grunsven PM, Buitendijk MJ, van Herwaarden CL, van Weel C. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-8.
- Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002;324:1370-4.
- Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001;56:366-72.
- Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AE. Effect of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999;106:410-4.
- Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:814-9.
- Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, Bousquet J. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.
- Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
- Manning HL, Schwartzstein RM. Mechanisms of dyspnea. In: Mahler DA (Ed.). *Dyspnea*. New York: Marcel Dekker Inc; 1998. p. 63-96.
- Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995;122:823-32.

21. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
22. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *BMJ* 1959;1:257-66.
23. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
24. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984;85:751-8.
25. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, Pistelli R. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794-800.
26. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, Petty TL. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94:188-96.
27. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. The nocturnal oxygen therapy trial group. Psychological effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983;143:1941-7.
28. Schols AMWJ, Wouters EFM. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21:753-62.
29. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(Suppl):1-40.
30. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000;67:495-501.
31. Buist AS. Similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease: treatment and early outcomes. *Eur Respir J (Suppl.)* 2003;39:30S-5S.