

Caratteristiche dell'infiammazione delle vie respiratorie e reversibilità nella BPCO*

Una potenziale guida terapeutica

Diahn-Warng Perng, MD, PhD, FCCP; Han-Yu Huang, MD;
Hua-Ming Chen, MD; Yu-Chin Lee, MD, FCCP;
Reury-Perng Perng, MD, PhD, FCCP

Obiettivi dello studio: La gestione dei pazienti con BPCO in fase stabile dipende dalla gravità dei sintomi e dalla limitata funzionalità delle vie respiratorie. Circa l'infiammazione, i corticosteroidi sono gli unici farmaci che sono consigliati, e solo in circostanze ben definite. I corticosteroidi tendono a curare in modo limitato o, al contrario, eccessivo, i pazienti affetti da BPCO, quando si prendono in considerazione solo le manifestazioni cliniche e i risultati di una semplice spirometria. Di conseguenza, il nostro scopo è stato quello di esaminare le caratteristiche dell'infiammazione delle vie respiratorie in pazienti affetti da BPCO in fase stabile e di valutare le interrelazioni fra le cellule infiammatorie, i mediatori infiammatori, la reversibilità al broncodilatatore e la funzione polmonare. I fattori correlati all'infiammazione delle vie respiratorie e la reversibilità del broncodilatatore potrebbero essere importanti nella gestione dei pazienti affetti da BPCO in fase stabile.

Metodi: 88 pazienti affetti da BPCO in fase stabile causata dal fumo sono stati reclutati per questo studio. Tutti i pazienti non erano in trattamento con steroidi, ma con teofillina, β_2 -agonisti orali, anticolinergici e talora mucolitici. Sono stati effettuati test con broncodilatatore e induzione dell'espettorato per valutare la reversibilità al broncodilatatore e il numero di cellule infiammatorie e di mediatori (ad es. l'interleuchina [IL]-8, l'eotassina e le normali cellule T, regolate all'attivazione e secrete [RANTES]).

Risultati: Trentuno dei 48 pazienti (64,6%) che avevano una reversibilità al broncodilatatore e 19 dei 40 pazienti (47,5%) senza reversibilità al broncodilatatore avevano eosinofilia nell'espettorato (mediana: 8,0% e 7,0%, rispettivamente). Il FEV₁ ha mostrato una significativa correlazione inversa con il numero di neutrofili dell'espettorato. Il coefficiente di correlazione per il FEV₁ postbroncodilatatore rispetto alla percentuale di neutrofili nei pazienti affetti da BPCO non reversibile è risultato maggiore di quello dei pazienti affetti da BPCO reversibile. I livelli di IL-8 sono stati strettamente associati alla percentuale di neutrofili. Le concentrazioni nell'espettorato di IL-8 e di albumina si sono rivelate significativamente maggiori nei pazienti con BPCO non reversibile rispetto a quelli con BPCO reversibile. Una correlazione significativamente inversa è stata riscontrata fra la risposta al broncodilatatore (cioè FEV₁ e Δ FVC) e FEV₁ prebroncodilatatore.

Conclusioni: L'infiammazione eosinofila potrebbe giocare un ruolo essenziale nella BPCO, mentre i neutrofili e l'IL-8 potrebbero avere una maggiore influenza sulle vie respiratorie ostruite non reversibili. La valutazione dell'infiammazione delle vie respiratorie e le risposte al broncodilatatore potrebbero contribuire alla selezione di specifiche terapie e alla previsione dei risultati clinici nei pazienti affetti da BPCO.

(CHEST Edizione Italiana 2004; 4:10-16)

Parole chiave: BPCO; eosinofili; espettorato indotto; neutrofili; reversibilità

Abbreviazioni: IL = Interleuchina; RANTES = regolate all'attivazione, cellule T normali espresse e secrete

La diagnosi della BPCO si basa su una storia di esposizione a fattori di rischio e sulla presenza della limitata funzionalità delle vie respiratorie che non è completamente reversibile ed è associata ad una reazione infiammatoria anormale.¹ La gestione dei pazienti con BPCO in fase stabile dipende essenzialmente dalla gravità dei sintomi e dalla limitata funzionalità delle vie respiratorie. La terapia con farmaci broncodilatatori riveste un ruolo cen-

trale nella gestione dei sintomi della BPCO. Circa la cura dell'infiammazione, i corticosteroidi sono l'unica terapia standard, e il loro uso è stato suggerito solo in ben definite circostanze, in quanto essi tendono a curare in modo limitato o al contrario eccessivo, i pazienti affetti da BPCO, allorché vengono presi in considerazione solo le manifestazioni cliniche e i risultati della semplice spirometria.

È ben documentato il fatto che la maggior parte

delle cellule infiammatorie nei pazienti con sindrome ostruttiva delle vie respiratorie sono eosinofili nei pazienti con asma^{2,3} e neutrofili nei pazienti affetti da BPCO.⁴⁻⁶ Comunque, è stata suggerita l'ipotesi di una sovrapposizione esistente fra asma e BPCO, che è caratterizzata dalla prevalenza di neutrofili in pazienti con forme più gravi di asma e dall'aumento del numero e all'attivazione di eosinofili nei pazienti affetti da BPCO in fase stabile.⁷⁻⁹ Attualmente, i corticosteroidi sono ampiamente usati per la terapia e sono i farmaci antiinfiammatori più efficaci attualmente disponibili per la cura dell'asma e della BPCO. Sebbene i corticosteroidi possono modificare in modo efficace l'infiammazione delle vie respiratorie eosinofili nei pazienti affetti da asma, e il loro uso si correla ad un miglioramento dei sintomi,¹⁰ il ruolo degli steroidi nel trattamento della BPCO è ancora controverso.¹¹ Alcuni studi^{12, 13} hanno indicato che i corticosteroidi sono efficaci specialmente per quei casi di BPCO con infiammazione eosinofila delle vie respiratorie. Così, le caratteristiche delle cellule infiammatorie nelle vie respiratorie potrebbe divenire un'utile guida per il trattamento della BPCO.

La limitazione del flusso aereo nei pazienti affetti da BPCO non è completamente reversibile. È stato riportato¹⁴ che il tasso di diminuzione del FEV₁ ancora normale si correla in modo negativo con le risposte ai broncodilatatori nei pazienti affetti da BPCO. Maggiore è la reversibilità iniziale, maggiore è il tasso di sopravvivenza e minore è la diminuzione del FEV₁.¹⁵ Uno studio¹⁶ ha suggerito che la risposta al broncodilatatore si associa ad un aumento di espirazione di ossido nitrico e di eosinofili nell'espettorato, e ciò indica una relazione fra l'infiammazione e la reversibilità della limitazione del flusso aereo.

La misura della reversibilità bronchiale e l'entità dell'infiammazione delle vie respiratorie nei pazienti affetti da BPCO, influenzano certamente le scelte terapeutiche e i risultati clinici. Le informazioni di

cui sopra sono quindi richieste prima di iniziare la terapia. Di conseguenza, il nostro obiettivo è stato quello di esaminare le caratteristiche dell'infiammazione delle vie aeree nei pazienti con BPCO in fase stabile che non assumono steroidi per la cura della BPCO e usano farmaci standard. Sono state analizzate le interrelazioni fra cellule infiammatorie, mediatori, reversibilità dei broncodilatatori e funzione polmonare.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Questo è uno studio prospettico per esaminare l'infiammazione delle vie aeree e la reversibilità dei broncodilatatori nei pazienti con BPCO in fase stabile collegata al fumo, che hanno usato farmaci standard. 88 pazienti maschi sono stati reclutati dalla nostra attività ambulatoriale. La BPCO è stata diagnosticata secondo le linee guida della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease,¹ dall'osservazione dei sintomi di progressiva riduzione del respiro, tosse produttiva e occasionale asma. Tutti i pazienti sono stati trattati con teofillina, β_2 agonisti orali, farmaci anticolinergici e talora mucolitici. I soggetti non avevano assunto o inalato corticosteroidi per almeno 3 mesi prima di iniziare questo studio. Essi avevano avuto una storia di > 20 pacchetti/anno di sigarette. Tutti i soggetti erano non atopici, non avevano alcun precedente di rinite, eczema o asma, ed erano esenti da infezioni delle vie respiratorie o da peggioramenti per le 4 settimane precedenti i test di funzionalità polmonare e l'induzione dell'espettorato. I test di funzionalità polmonare sono stati effettuati al mattino, seguiti dall'induzione dell'espettorato. Il gruppo di confronto comprendeva soggetti che erano non fumatori, non atopici, e per i quali non era in corso alcuna terapia medica. La riduzione della funzionalità delle vie respiratorie è stata caratterizzata da un rapporto FEV₁/FVC < 70% e da un FEV₁ < 80% dei valori teorici dopo broncodilatatore. La reversibilità da broncodilatatore è stata definita come incremento del 12% e di 200 mL sia per il FEV₁ (o Δ FEV₁) che per la FVC (o Δ FVC) rispetto ai valori di base prebroncodilatatore, 30 min dopo l'inalazione di 400 μ g di salbutamolo.¹⁷ I pazienti non hanno assunto alcun farmaco per 24 h prima di essere sottoposti ai test di reversibilità al broncodilatatore. Il comitato etico dell'ospedale ha approvato lo studio, ed è stato rilasciato il consenso scritto da tutti i soggetti prima dell'inizio dello studio.

Induzione dell'espettorato e suo trattamento

La produzione dell'espettorato è stata indotta usando 3%, 4% e poi 5% di soluzione salina ipertonica dopo pretrattamento con salbutamolo inalato (400 μ g). Sono state scelte le parti di espettorato indotte opache e dense. Se da un campione è stato estratto materiale sufficiente (cioè da quattro a cinque tamponi di muco), abbiamo interrotto il procedimento di inalazione. I campioni sono stati pesati per ridurre al minimo l'effetto di diluizione che potrebbe influenzare i risultati e sono stati trattati con 0,1% di ditiotreitolo, come descritto da Pin e coll.¹⁸ Il supernatante risultante dal trattamento con citospina è stato colorato con May-Grunwald-Giemsa, e sono state contate 400 cellule non squamose. Un campione è stato considerato adeguato quando la percentuale di cellule squamose è risultata essere < del 20%. Il conteggio differenziale delle cellule è stato espresso come per-

*Dalla Scuola di Medicina (Dott. D.-W.Perng), Università Statale di Yang Ming, Taipei, Taiwan; Dipartimento di Medicina Toracica (Dott. Huang, Chen, Lee e R.-P.Perng), Ospedale Generale dei Reduci di Taipei, Taiwan.

Questo lavoro è stato finanziato dai fondi di ricerca del Taipei Veterans General Hospital (VGH93-185). Non c'è alcun potenziale conflitto di interessi in questo studio.

Manoscritto ricevuto il 18 settembre 2003; revisione accettata il 2 marzo 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Diahn-Warng Perng, MD, PhD, FCCP, Department of Chest Medicine, Taipei Veterans General Hospital, 201, Section 2, Shih-Rai Rd, Taipei 11217, Taiwan; e-mail: duperng@vghtpe.gov.tw

(CHEST 2004; 126:375-381)

centuale del conteggio totale di cellule. Il supernatante dei campioni di espettorato indotto è stato aspirato e congelato a -80°C fino alla misurazione dei mediatori.

Misurazione dell'interleuchina-8, dell'eotassina, delle cellule T normali espresse e secrete, regolate all'attivazione e dell'albumina

I livelli di interleuchina (IL-8), le normali cellule T, regolate all'attivazione e secrete (RANTES) [BioSource International; Camarillo, CA], e l'eotassina (R&D Systems; Abingdon, Regno Unito) nei supernatanti, sono stati verificati con tecnica EIA, secondo le istruzioni. I livelli inferiori di sensibilità sono stati da 1 a 3 pg/mL per IL-8, 3 pg/mL per RANTES, e 5 pg/mL per l'eotassina. I risultati del test sono stati corretti con l'albumina quantificata nei surnatanti. È stata misurata l'albumina nei supernatanti dell'espettorato indotto. Una curva standard con un ambito di concentrazione da 10 a 2.000 µg/mL è stata ottenuta dalla diluizione dell'albumina di siero umano purificata in soluzione salina tamponata con fosfato. Un millimetro di soluzione salina tamponata con fosfato (incolore) o campione/standard, è stata aggiunta ad una quantità uguale di verde di bromocresolo, ed è stata portata avanti la reazione per 10 minuti. I tassi di assorbenza sono stati misurati spettrometricamente a 628 nm.

Analisi statistica

Le differenze fra i gruppi sono state analizzate innanzitutto usando il test di Kruskal-Wallis. I confronti degli intergruppi sono stati valutati con un metodo non parametrico, usando il test *U* di Mann-Whitney. I valori di $p < 0,05$ sono stati considerati significativi. Le associazioni fra eosinofili, neutrofilo, IL-8, albumina, FEV₁ e la risposta ai broncodilatatori sono stati misurati usando il test di correlazione di Spearman.

Tabella 1—Caratteristiche dei soggetti*

Caratteristiche	Controlli (n = 29)	BPCO	
		BR (+) (n = 48)	BR (-) (n = 40)
Età, anni	71,9 ± 2,3	74,6 ± 1,1	73,9 ± 0,8
Sesso			
Maschi	24	48	40
Femmine	5	0	0
Fumatori attuali, %	0	45	43
Pacchetti-anno, media	0	48	47
FEV ₁			
L	2,29 ± 0,1	1,24 ± 0,1	1,32 ± 0,1
% del predetto	94,5 ± 2,4	54,2 ± 2,5	55,4 ± 2,5
FVC			
L	2,9 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,36 ± 0,1
% del predetto	94,9 ± 2,5	76,1 ± 3,0	73,0 ± 3,4
FEV ₁ /FVC, %	80,6 ± 1,7	54,0 ± 1,7	56,7 ± 2,8
Aumento del FEV ₁ dopo BDT, %	NA	22,4 ± 8,9	4,9 ± 3,4
ΔFEV ₁ , mL	NA	264 ± 35	84 ± 49
Aumento del FVC dopo BDT, %	NA	21,9 ± 11,2	5,4 ± 3,0
ΔFVC, mL	NA	470 ± 30	90 ± 30

*Valori espressi come media ± DS, se non diversamente indicato. BR (+) = con reversibilità al broncodilatatore; BR (-) = senza reversibilità al broncodilatatore; BDT = test al broncodilatatore; ND = non disponibile.

RISULTATI

Le caratteristiche di tutti i soggetti in studio sono elencate nella Tabella 1. I due gruppi di pazienti affetti da BPCO sono risultati simili per età e funzione polmonare di base, eccetto che per la reversibilità di FEV₁ e FVC.

Cellule infiammatorie e mediatori

Tutti i pazienti sono stati capaci di produrre espettorato dopo l'induzione con soluzione salina ipertonica. I risultati relativi a neutrofilo ed eosinofilo e le concentrazioni di vari mediatori infiammatori nell'espettorato indotto sono mostrati nella Tabella 2. Trentuno dei 48 pazienti (64,6%; mediana 8,0%), che avevano reversibilità al broncodilatatore, avevano eosinofili nell'espettorato, e 19 dei 40 pazienti (47,5%; mediana 7%), senza reversibilità ai broncodilatatori, avevano eosinofili nell'espettorato. La percentuale di neutrofilo è risultata simile nei gruppi reversibili e non reversibili affetti da BPCO. I livelli di albumina e di IL-8 nell'espettorato sono risultati significativamente superiori nei pazienti affetti da BPCO senza reversibilità ai broncodilatatori, rispetto a quelli affetti da BPCO con reversibilità ai broncodilatatori. Non si sono registrate differenze fra i due gruppi affetti da BPCO circa i livelli di eotassina e RANTES.

Correlazione fra funzione polmonare, cellule infiammatorie e mediatori

Indipendentemente dalla reversibilità ai broncodilatatori, i neutrofilo hanno mostrato una significativa correlazione inversa con il FEV₁ prebroncodilatatore in percento del predetto ($r = -0,37$; $p = 0,001$) e il FEV₁ postbroncodilatatore in percento del predetto previsti (Figura 1). Le correlazioni fra il FEV₁ postbroncodilatatore in percento del predetto e la percentuale di neutrofilo nei pazienti affetti da BPCO senza reversibilità ai broncodilatatori sono risultate maggiori di quelle nei pazienti affetti da BPCO con reversibilità ai broncodilatatori ($r = -0,57$ e $p = 0,001$ contro $r = -0,31$ e $p = 0,035$, rispettivamente). I livelli di IL-8 sono stati significativamente correlati alla percentuale di neutrofilo (Figura 2, *in alto*, A) e albumina (Figura 2, *in basso*, B) nell'espettorato indotto. Comunque, le percentuali di FEV₁ teorico prebroncodilatatore e postbroncodilatatore non sono state correlate ai livelli di IL-8.

Reversibilità al broncodilatatore, cellule infiammatorie e funzione polmonare

I cambiamenti di FEV₁ dopo inalazione di salbutamolo non sono stati significativamente correlati alle percentuali di eosinofilo o neutrofilo nell'espettorato. Anche la correlazione fra cambiamenti di FVC

Tabella 2—Caratteristiche cellulari e mediatori nell'espettorato indotto*

Caratteristiche	Controlli (n = 29)	BPCO		Valore p
		BR (+) (n = 48)	BR (-) (n = 40)	
Eosinofili				
< 3%	0,7 (0-2)	1,0 (0-2)	1,0 (0-2)	NS
No.	29	17	21	
≥ 3%		8,0 (3-31)	7,0 (3-15)	NS
No.		31	19	
Neutrofilo, %	53,0 (4-76)	77,0 (45-96)	80,0 (51-98)	NS
Albumina, mg/mL	0,45	1,37 ± 0,07	1,63 ± 0,09	< 0,05
IL-8, albumina pg/mL/mg	260 ± 35	1360 ± 215	1816 ± 219	< 0,01
Eotassina, albumina pg/mL/mg	26,9 ± 6,4	31,5 ± 3,9	29,9 ± 4,0	NS
RANTES, pg/mL/mg	8,9 ± 0,8	12,4 ± 1,2	8,5 ± 0,9	NS

*Valori espressi come mediana (range) ± ES, se non diversamente indicato. ND = non disponibile. Si veda la Tabella 1 per altre abbreviazioni non usate nel testo.

e percentuali di eosinofili o neutrofilo non sono state rilevanti. Non c'è stata correlazione fra la reversibilità ai broncodilatatori e i livelli di IL-8. Una significativa correlazione inversa è stata osservata fra percentuale di Δ FEV₁ teorica e percentuale di FEV₁ teorica prebroncodilatatore (Figura 3), e anche fra percentuale di Δ FVC teorica e percentuale di FEV₁ teorica prebroncodilatatore ($r = -0,41$; $p = 0,001$).

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio mostrano che un grado sostanziale di infiammazione eosinofila si può osservare nella BPCO, sebbene nessun soggetto dello studio abbia avuto precedenti di asma e allergia, e tutti abbiamo avuto diagnosi determinate secondo le linee guida della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.¹ I neutrofilo dell'espetto-

rato, ma non gli eosinofili, nei pazienti con BPCO in fase stabile, sono stati in modo significativo negativamente correlati alla percentuale di FEV₁ teorica. Queste correlazioni sono state più rilevanti nei pazienti affetti da BPCO senza reversibilità ai bron-

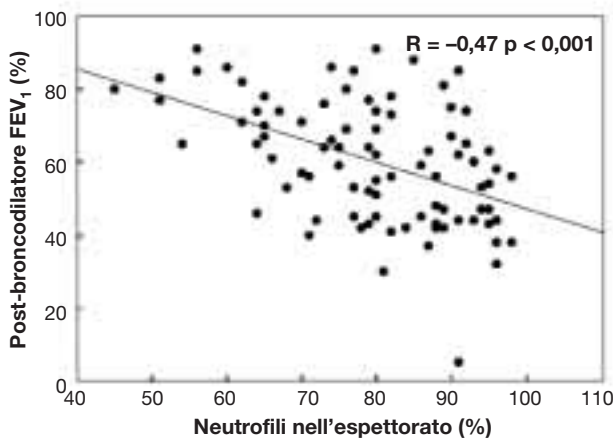


FIGURA 1. Correlazioni fra percentuale di neutrofilo nell'espettorato e FEV₁ postbroncodilatatore in percento del predetto.

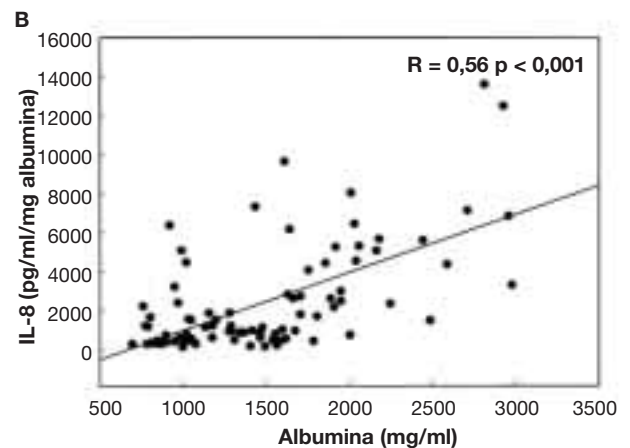
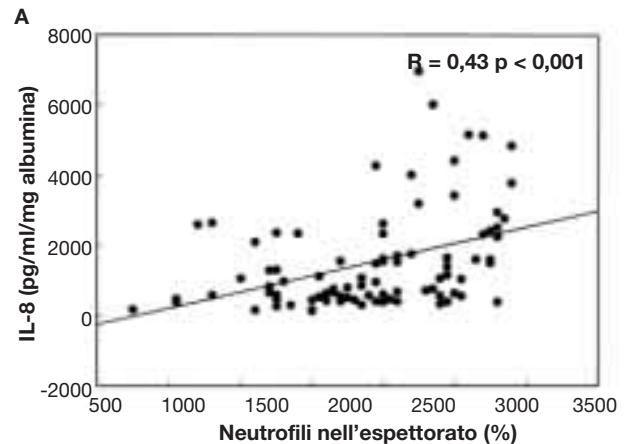


FIGURA 2. Correlazioni fra IL-8 e percentuale di neutrofilo nell'espettorato (in alto, A) e livello di albumina (in basso, B) nel supernatante dell'espettorato indotto.

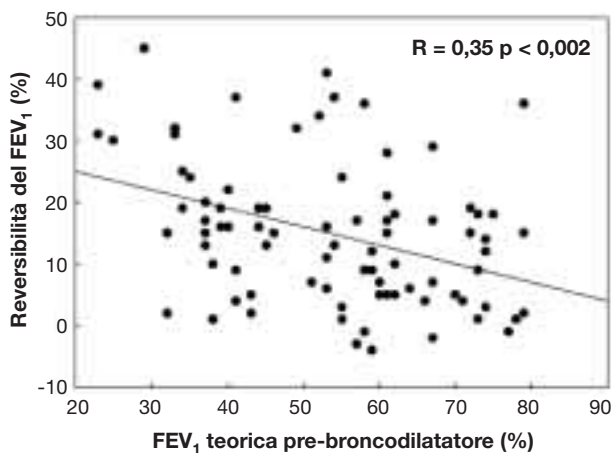


FIGURA 3. Correlazione della percentuale di FEV₁ teorica pre-broncodilatatore con la percentuale di reversibilità al broncodilatatore del FEV₁.

codilatatori che in quelli con reversibilità ai broncodilatatori. Inoltre, l'IL-8 è stata strettamente associata alle percentuali di neutrofili ed albumina nell'espettorato indotto, e i livelli di IL-8 e di albumina sono risultati significativamente superiori nei pazienti affetti da BPCO non reversibile rispetto a quelli affetti da BPCO reversibile. I neutrofili e l'IL-8 potrebbero essere associati al deterioramento della funzione polmonare. Così, l'individuazione delle caratteristiche dell'infiammazione delle vie aeree usando l'induzione dell'espettorato, potrebbe essere di grande valore nella definizione della farmacoterapia nei pazienti affetti da BPCO e nel contribuire a prevedere i risultati clinici.

Le cellule infiammatorie che esistono nei pazienti affetti da BPCO sono eterogenee. I neutrofili, gli eosinofili, i mastociti e i linfociti CD8+ hanno dimostrato^{7,8,16,19,20} di giocare ruoli importanti nei processi infiammatori nei pazienti affetti da BPCO. Comunque, in accordo alla percentuale e al numero di cellule, i neutrofili e gli eosinofili sono i due maggiori tipi di cellule infiammatorie nelle vie respiratorie dei pazienti affetti da BPCO. I corticosteroidi sono attualmente i farmaci antinfiammatori più popolari usati nel trattamento delle malattie ostruttive respiratorie, sebbene l'effetto dei corticosteroidi nel trattamento della BPCO rimanga incerto. In uno studio biotico di 3 mesi, in doppio cieco, controllato con placebo,²⁰ l'uso dei corticosteroidi inalati non ha influenzato il numero di neutrofili nei pazienti affetti da BPCO. Questo fenomeno è stato anche osservato nei pazienti affetti da asma con infiammazione neutrofilica delle vie respiratorie.²¹ Invece, i corticosteroidi sono efficaci nel trattamento di pazienti affetti da BPCO con infiammazione eosinofilica delle vie respiratorie, non solo perché riducono il numero di eosinofili, ma anche

perché migliorano i sintomi clinici.^{12,13} La risposta ai corticosteroidi nei pazienti con BPCO potrebbe essere maggiore in un sottogruppo di pazienti che presentano un maggior numero di eosinofili e livelli superiori di proteina cationica eosinofilica.²² Pertanto, è fondamentale classificare un sottogruppo distinto di pazienti affetti da BPCO, prima dell'inizio della terapia.

Già nel 1958, la BPCO era definita come gruppo di malattie con ostruzione irreversibile delle vie respiratorie.²³ Quasi un mezzo secolo dopo, la BPCO è stata considerata come una malattia con limitazione del flusso aereo non del tutto reversibile, associata ad infiammazione delle vie aeree.¹ La terapia antinfiammatoria è quindi risultata particolarmente importante nella gestione della BPCO. Uno studio recente²⁴ ha dimostrato che la risposta alla terapia con prednisolone orale sembra non essere stata un buon fattore di previsione della successiva diminuzione di FEV₁ e del tasso di deterioramento dello stato di salute in un vasto gruppo di pazienti affetti da BPCO. Circa la funzione polmonare, il FEV₁ nei pazienti affetti da BPCO che fanno terapia inalatoria con corticosteroidi, è risultato maggiore di quello del gruppo placebo di almeno 70 mL in ciascuna osservazione in uno studio condotto per 3 anni,²⁵ sebbene non si sia verificata alcuna significatività statistica circa le differenze dei tassi di diminuzione del FEV₁. Analogamente, Pauwels e coll.²⁶ hanno dimostrato che la diminuzione media di FEV₁ dopo broncodilatatore per un periodo di oltre 3 anni, è stata di 140 mL nei pazienti che hanno inalato budesonide e di 180 mL nel gruppo sottoposto a placebo. Inoltre, la terapia con corticosteroidi inalatori ha fatto migliorare la reattività delle vie respiratorie e i sintomi respiratori, e diminuire il ricorso a servizi di assistenza sanitaria per problemi respiratori.²⁷ L'uso di steroidi per via inalatoria non influenza il deterioramento progressivo a lungo termine di FEV₁, ma esistono differenze di funzionalità polmonare fra gruppo sottoposto a terapia e quello sottoposto a placebo. Potrebbero alcuni di questi pazienti affetti da BPCO mostrare una diminuzione normale della funzionalità polmonare dopo un'adeguata terapia con steroidi? Quali sono le caratteristiche di questi responders in termini di infiammazione delle vie aeree? Avranno essi caratteristiche simili a quelle dei pazienti asmatici? Abbiamo bisogno di esaminare gli effetti dei corticosteroidi inalatori nei pazienti affetti da BPCO e di determinare le differenze fra i pazienti che beneficiano di questa terapia e quelli che non ne beneficiano. I parametri possibili di infiammazione nell'espettorato potrebbero contribuire ad individuare quei pazienti che rispondono alla terapia selettiva con corticosteroidi inalati rispetto a quelli che non rispondono a tale terapia.

Nel nostro studio i neutrofili sono stati inversamente associati alla percentuale di FEV₁ teorica. Ciò è in accordo con i risultati di uno studio precedente.⁸ Abbiamo anche riscontrato che queste associazioni sono state rilevanti nei pazienti affetti da BPCO senza reversibilità ai broncodilatatori. Inoltre, i livelli di IL-8 e di albumina sono risultati significativamente superiori nei pazienti con BPCO non reversibile, indicando con ciò che l'infiammazione neutrofila gioca un ruolo cruciale nelle vie respiratorie con ostruzione non reversibile. È difficile sapere se nei pazienti con BPCO in fase stabile l'IL-8 gioca un ruolo come chemioattrattore per i neutrofili o come mediatore proinfiammatorio rilasciato dai neutrofili. Comunque, questo mediatore non è stato correlato alla percentuale teorica di FEV₁. L'IL-8 agisce come indicatore della gravità dell'infiammazione neutrofila piuttosto che come indicatore di diminuzione della funzione polmonare.

L'infiammazione eosinofila delle vie respiratorie ha giocato un ruolo in un sostanziale numero di casi di pazienti affetti da BPCO in questo studio. Non si sa come questi eosinofili siano richiamati nelle vie respiratorie. I chemioattrattori per gli eosinofili, compresa l'eotassina e la RANTES, non sono risultati elevati nei pazienti affetti da BPCO, in confronto ai soggetti sani di riferimento. Il meccanismo dell'afflusso di eosinofili nelle vie aeree ostruttive non è quindi chiaro. Uno studio²⁸ ha dimostrato che il grado di infiammazione eosinofila è correlato a cambiamenti precoci della funzione polmonare e all'abitudine al fumo. I conteggi più alti di eosinofili nell'espettorato indotto sono associati ad un numero maggiore di pacchetti/anno e a valori inferiori della fase medio-espilatoria del picco espilatorio di flusso.²⁸ Il numero medio di pacchetti/anno di sigarette riscontrato in questo studio è stato di circa 47, numero che è più alto di quello riportato da Pizzichini e coll.²⁹ Questo potrebbe in parte spiegare perché la percentuale media di eosinofili nel gruppo con espettorato contenente eosinofili è maggiore di quella riportata da Pizzichini e coll.²⁹ (media, 5,4%). D'altra parte, se alcuni di questi pazienti avessero l'asma (senza apparenti precedenti) ciò potrebbe contribuire all'aumento del livello di eosinofili riscontrati nel nostro studio? È possibile che alcuni pazienti asmatici sviluppino una BPCO a causa di un'esposizione a lungo termine al fumo di sigarette. Ciò potrebbe costituire un fattore importante per la sovrapposizione fra asma e BPCO. Comunque, è difficile distinguere fra l'asma e la BPCO solo mediante la storia clinica, le manifestazioni cliniche e i risultati della spirometria. Così, indagare le caratteristiche dell'infiammazione delle vie respiratorie ed elaborare una guida pratica alla terapia potrebbe far passare in secondo piano l'importanza di fare una

diagnosi specifica. Un problema che sorge a tal riguardo è come definire la gravità dell'infiammazione delle vie respiratorie che potrebbe richiedere e trarre beneficio dalla terapia con corticosteroidi. Sono necessari ulteriori studi per affrontare questo tema.

L'assenza di risposte a breve termine all'azione dei broncodilatatori indica che l'ostruzione del flusso d'aria nei polmoni potrebbe essere scarsamente reversibile o fissa, una caratteristica che distingue la BPCO dall'asma. Si dovrebbe notare che molti pazienti con BPCO hanno una risposta al broncodilatatore.³⁰ In tali pazienti, c'è un miglioramento clinico e funzionale dopo terapia con corticosteroidi inalatori che è simile a quello osservato nei pazienti asmatici.³¹ Uno studio recente³² ha dimostrato che i pazienti affetti da BPCO che rispondono alla terapia con broncodilatatori hanno risultati clinici migliori (riguardo alla funzione polmonare, la dispnea e alla qualità della vita relativamente allo stato di salute) di quelli che non rispondono alla terapia con broncodilatatori, dopo 1 anno di terapia con inalazione di broncodilatatore. Inoltre, è stata suggerita una maggiore reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree, come fattore di previsione di un declino più lento del FEV₁ e un migliore tasso di sopravvivenza.^{14,15} Così, la reversibilità al broncodilatatore potrebbe essere un utile indicatore non solo per la valutazione dell'effetto clinico della terapia, ma anche per prevedere i risultati clinici e il tasso di sopravvivenza.

È stato proposto che la componente reversibile nei pazienti affetti da BPCO sia dovuta alla modificabilità del tono vagale e simpatico.³⁰ Il contributo dell'infiammazione delle vie aeree alla reversibilità bronchiale non è chiaro. I cambiamenti di FEV₁ o di FVC dopo l'inalazione di β_2 -agonisti, non sono stati correlati a concentrazioni di eosinofili, neutrofili e IL-8 nell'espettorato. Sembra che la misura della risposta al broncodilatatore da parte dei pazienti affetti da BPCO non sia da correlarsi all'infiammazione delle vie aeree, almeno in questo studio. Al contrario, la reversibilità delle vie aeree è stata riportata³³ come associata al livello di eosinofili nel sangue. Grosse e coll.³⁴ hanno dimostrato che si registrano maggiori risposte al broncodilatatore nei pazienti affetti da BPCO con valori di FEV₁ prebroncodilatatore < 55% del teorico e che esse sono da associarsi al tono colinergico che è aumentato in proporzione alla gravità dell'ostruzione delle vie aeree. È compatibile con il nostro risultato il fatto che la reversibilità al broncodilatatore è stata inversamente correlata ai valori di FEV₁ prebroncodilatatore, indicando con ciò che sostanzialmente un certo grado di reversibilità potrebbe esistere in pazienti con grave ostruzione delle vie aeree, che può essere alleviata con terapia a base di broncodilatatori inalatori.

Riassumendo, attraverso la valutazione delle caratteristiche dell'infiammazione delle vie aeree mediante l'induzione dell'espettorato e le risposte ai broncodilatatori, possiamo fornire terapie più utili e specifiche e possiamo contribuire a prevedere i sintomi clinici nei pazienti affetti da BPCO.

BIBLIOGRAFIA

- 1 National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2001
- 2 Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033–1039
- 3 Fahy JV, Liu J, Wong H, et al. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1126–1131
- 4 Linden M, Rasmussen JB, Piitulainen E, et al. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1226–1232
- 5 Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530–534
- 6 Ronchi MC, Piragino C, Rosi E, et al. Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD. *Thorax* 1996; 51:1000–1004
- 7 Lacoste JY, Bousquet J, Chané P, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:537–548
- 8 Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, et al. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease: relationship with neutrophils and airway function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1486–1492
- 9 Louis R, Lau LC, Bron AO, et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:9–16
- 10 Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:669–674
- 11 Boushey HA. Glucocorticoid therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1990–1991
- 12 Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, et al. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999; 115:697–702
- 13 Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1480–1485
- 14 Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:14–20
- 15 Postma DS, Sluiter HJ. Prognosis of chronic obstructive pulmonary disease: the Dutch experience. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S100–S105
- 16 Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1773–1777
- 17 Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, et al. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator: epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:317–320
- 18 Pin I, Radford S, Kolendowicz R, et al. Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1993; 6:1249–1256
- 19 Peleman RA, Rytala PH, Kips JC, et al. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:839–843
- 20 Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1592–1596
- 21 Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875–879
- 22 Chané P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1529–1534
- 23 Ciba Foundation Guest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14:286–299
- 24 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003; 58:654–658
- 25 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297–1303
- 26 Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking: European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1948–1953
- 27 Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1902–1909
- 28 Dippolito R, Foresi A, Chetta A, et al. Eosinophils in induced sputum from asymptomatic smokers with normal lung function. *Respir Med* 2001; 95:969–974
- 29 Pizzichini E, Pizzichini M, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1511–1517
- 30 Nisar M, Earis JE, Pearson MG, et al. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:555–559
- 31 Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease: Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327:1413–1419
- 32 Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003; 123:1441–1449
- 33 Sitkauskienė B, Sakalauskas R, Malakauskas K, et al. Reversibility to a beta2-agonist in COPD: relationship to atopy and neutrophil activation. *Respir Med* 2003; 97:591–598
- 34 Gross NJE, Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD: estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest* 1989; 96:984–987