

Asma e BPCO: analogie e differenze

di Gianni Balzano

8 **A**sma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono fra le malattie croniche più diffuse al mondo. Si stima attualmente che l'asma interessi il 3% - 5% della popolazione adulta e il 9% - 12% della popolazione pediatrica dei paesi economicamente avanzati, fra cui l'Italia, con ampie oscillazioni dovute, da una parte, ai diversi criteri epidemiologici utilizzati e, dall'altra, presumibilmente, a differenze di ordine ambientale e razziale [1].

Dopo un costante aumento verificatosi durante gli anni '70 e '80, la mortalità per asma è lievemente diminuita nel corso degli anni '90 in alcuni paesi, come, ad esempio, negli Stati Uniti, dove è stato registrato, nel 1997, un tasso di mortalità di 2 per 100.000 abitanti [2]. Analogo andamento è stato osservato in Italia, con 2000 morti per asma nel 1990, passati a 1500 nel 1994 (dati ISTAT). La BPCO colpisce circa il 5% della popolazione generale sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, è concentrata nelle fasce di età adulta e anziana e negli individui di sesso maschile e può raggiungere tassi di prevalenza del 20% nei maschi al di sopra dei 60 anni [3]. La BPCO rappresenta la quarta più importante causa di morte a livello mondiale e la causa di morte maggiormente in ascesa nei soggetti al di sopra dei 65 anni di età [3]. In Italia è responsabile di circa 20.000 morti all'anno (dati ISTAT). Asma e BPCO rappresentano, dunque, un pesante carico assistenziale per le organizzazioni sanitarie e sono responsabili di elevati costi per l'in-

dividuo e per la società. Asma e BPCO sono entrambe caratterizzate da ostruzione delle vie aeree, cui sono associati sintomi tipici, quali tosse con o senza espettorato, dispnea, senso di costrizione del torace e wheezing.

Altre caratteristiche salienti sono uno stato di iperresponsività bronchiale e un'inflammatione cronica delle vie aeree. Per ognuno di questi elementi – ostruzione, iperresponsività e infiammazione – è possibile individuare analogie e differenze. La maggior parte degli studiosi ritiene attualmente che asma e BPCO siano due diverse entità nosologiche, nelle quali fattori di rischio differenti, specifici per ciascuna delle due malattie (Tabella I), concorrono a determinare due diverse condizioni morbose, che condividono, sul piano funzionale, un'alterazione per certi aspetti simile, rappresentata dalla ostruzione cronica delle vie aeree [4]. Non mancano, invero, pur essendo attualmente in netta minoranza, i sostenitori di una comune origine per entrambe le malattie; queste non sarebbero altro che due diverse espressioni di una stessa "malattia polmonare non specifica", che assumerebbe diverse connotazioni clinico-funzionali in dipendenza dei diversi fattori ambientali operanti nel singolo individuo [5].

In realtà, col progredire delle conoscenze, sono andati emergendo numerosi elementi a favore di una sostanziale differenza fra asma e BPCO [4]. Non sono rari, tuttavia, casi di singoli pazienti in cui è difficile stabilire con certezza una diagnosi differenziale, anche perché, e ciò complica ulteriormente il problema, asma e BPCO possono coesistere nello stesso paziente, com'è il caso, per esempio, di un asmatico che abbia l'abitudine al fumo.

TABELLA 1.

FATTORI DI RISCHIO PER ASMA E BPCO (TRATTA DALLA VOCE BIBLIOGRAFICA 4).

ASMA			BPCO	
PROBABILITÀ	AMBIENTALI	COSTITUZIONALI	AMBIENTALI	COSTITUZIONALI
CERTA	esposizione agli allergeni	atopia	fumo	deficit alfa1-antitripsina
	sensibilizzanti occupazionali	Sesso	alcune esposizioni professionali	
BUONA	infezioni respiratorie	piccola taglia alla nascita	inquinanti ambientali	basso peso alla nascita
	farmaci e additivi alimentari		povertà	iperresponsività bronchiale
			alcool	storia familiare
			fumo passivo nell'infanzia	
INCERTA	fumo		altre esposizioni professionali	predisposizione genetica
	inquinanti ambientali		infezioni da adenovirus	gruppo sanguigno A
	dieta		deficit nella dieta di vitamina C	

9

Ostruzione delle vie aeree

L'ostruzione dell'asma è, per definizione, variabile e sostanzialmente reversibile, sia spontaneamente che in seguito a terapia [6]. I sintomi che ne derivano sono, pertanto, tipicamente variabili, eventualmente intermittenti e spesso possono essere messi in relazione con l'esposizione a determinati stimoli specifici (allergeni, sostanze sensibilizzanti occupazionali) o aspecifici (esercizio fisico, aria fredda e secca, inalazione di sostanze irritanti) [6]. Al contrario, la BPCO è definita dal punto di vista funzionale come un'ostruzione stabile, sostanzialmente irreversibile, progressivamente in-gravescente [3]. Di conseguenza i sintomi presentano un andamento cronico, con progressivo peggioramento nel corso degli anni e sono indipendenti da fattori precipitanti individuabili, benché non manchino episodi di riacutizzazioni, che, anzi, tendono a diventare più frequenti e gravi col progredire della malattia [3].

Dal punto di vista fisiopatologico esiste una profonda differenza fra ostruzione nell'asma e ostruzione nella BPCO. Infatti, nell'asma la limitazione al flusso aereo è causata fondamentalmente da un aumento di resistenza delle vie aeree bronchiali dovuto a bronco-spasmo e infiammazione della parete bronchiale, con edema, ipersecrezione di muco e infiltrazione cellulare, benché recentemente siano state anche ipotizzate, come conseguenza dell'infiammazione che interessa gli strati più esterni della parete delle piccole vie aeree, alterazioni nel meccanismo di interdipendenza bronchiolo-alveolare, con riduzione del ritorno elastico polmonare [7]. La BPCO, invece, nella maggioranza dei casi è sostenuta da un quadro misto di bronchite cronica ed enfisema, in varia misura fra loro associati; la limitazione al flusso aereo in questa malattia è, pertanto, determinata, oltre che da alterazioni delle vie aeree tipiche della bronchite cronica (ipersecrezione mucosa e ispessimento della parete bronchiale da edema e infiltrazione cellulare), anche

dalla iperdistensione e distruzione parenchimale tipica dell'enfisema, con riduzione del ritorno elastico polmonare e della pressione di spinta e conseguente limitazione del flusso aereo espiratorio [8]. Sul piano clinico la maniera più semplice per distinguere l'asma dalla BPCO è quella di dimostrare, mediante la spirometria, la presenza di un'ostruzione delle vie aeree reversibile o, rispettivamente, irreversibile nei confronti di farmaci broncodilatatori e/o antiinfiammatori, considerando come criterio di reversibilità una variazione del VEMS (volume espiratorio massimo al primo secondo dell'espirazione forzata) di almeno il 15% rispetto al valore basale [9]. Tuttavia, l'applicazione del criterio di reversibilità dell'ostruzione permette di confermare la diagnosi solo nei casi tipici di reversibilità completa (asma) o reversibilità assente (BPCO). In pratica, fra questi due estremi esiste un ampio spettro di possibilità, con, ad esempio, casi di asma con ostruzione non completamente reversibile o, addirittura, sostanzialmente irreversibile (soprattutto asma grave o asma di lunga durata o asma nei soggetti anziani) e, viceversa, casi, non infrequenti, di BPCO con una certa quota, a volte rilevante, di reversibilità dell'ostruzione, magari dovuta alla coesistenza di una componente asmatica (è stato già citato l'esempio di asmatici che fumano). Di fatto, quindi, è opportuno che la diagnosi differenziale fra asma o BPCO scaturisca da una valutazione complessiva del paziente, che includa in particolare un attento esame clinico-anamnestico. Anche se non sempre diagnostico, l'esame funzionale respiratorio conserva, comunque, un ruolo importante, soprattutto in termini di valutazione iniziale del grado di severità dell'ostruzione, di monitoraggio della malattia e di risposta obiettiva al trattamento [9].

Iperresponsività bronchiale

L'iperresponsività bronchiale è definita come un'aumentata risposta delle vie aeree nei confronti di stimoli broncocostrit-

tivi, che può essere dimostrata in laboratorio mediante i test di provocazione bronchiale [10]. L'iperresponsività bronchiale viene considerata come la caratteristica funzionale di base dell'asma, responsabile dell'ostruzione variabile delle vie aeree. Uno stato di iperresponsività bronchiale può essere, infatti, documentato nella quasi totalità dei pazienti asmatici e il grado di iperresponsività è ben correlato con i principali indici clinici e funzionali, quali sintomi, grado di variabilità dell'ostruzione delle vie aeree e quantità di farmaci necessaria per controllare la malattia [11].

La misura della responsività bronchiale viene, pertanto, utilizzata in clinica per stabilire la diagnosi di asma in pazienti con anamnesi positiva, che presentino al momento dell'osservazione una spirometria normale [11]; recentemente, inoltre, essa è stata proposta per il monitoraggio della malattia e come guida aggiuntiva al trattamento a lungo termine [12]. Nell'asma, l'iperresponsività bronchiale è correlata con l'infiammazione ed il rimodellamento delle vie aeree, che vengono attualmente considerati come gli elementi patogenetici di base della malattia [13]. Si ritiene, pertanto, che l'infiammazione e il rimodellamento delle vie aeree siano responsabili dello stato di iperresponsività bronchiale nell'asma, benché sfuggano tuttora i precisi meccanismi attraverso cui l'infiammazione induce l'iperresponsività. In molti pazienti con BPCO è dimostrabile uno stato di iperresponsività bronchiale, che, tuttavia, presenta notevoli differenze rispetto alla iperresponsività dell'asma [14]. Innanzitutto, non interessa la totalità dei pazienti con BPCO, ma, secondo studi recenti, solo circa i due terzi di pazienti con malattia lieve o moderata [15]. Inoltre, il grado di iperresponsività bronchiale nella BPCO non è correlato con l'andamento dei sintomi, mentre è correlato col grado di ostruzione basale delle vie aeree [16], il che sembra suggerire che l'iperresponsività non avrebbe un significato patogenetico come nell'asma, ma sarebbe semplicemente espressione del metodo di misura utilizzato.

In ogni caso, per questi motivi, la misura della responsività bronchiale nella BPCO non è utile ai fini diagnostici, ma rappresenta, piuttosto, un surrogato della misura della funzione respiratoria. È, invece, interessante notare come il grado di iperresponsività bronchiale nella BPCO sia correlato con la rapidità del declino funzionale [17] e, addirittura, con la mortalità [18], rivestendo, quindi, un notevole significato prognostico in questa malattia.

Infiammazione delle vie aeree

Se, come abbiamo visto finora, a fronte delle apparenti analogie, fra asma e BPCO prevalgono di fatto le differenze, sia riguardo al tipo di ostruzione che di iperresponsività delle vie aeree, questo discorso vale ancor più per quanto riguarda il tipo di infiammazione. Infatti, benché vi sia attualmente consenso sul fatto che asma e BPCO sono entrambe caratterizzate da un processo infiammatorio cronico delle vie aeree, il tipo di cellule infiammatorie infiltranti la parete bronchiale differisce nelle due malattie [19]. In breve, nell'asma le cellule predominanti sono linfociti T con fenotipo CD4, mastcellule e, soprattutto, eosinofili [20], mentre nella BPCO prevalgono macrofagi e, soprattutto, linfociti T CD8+ [21]. Il quadro anatomo-patologico appena descritto è valido per le forme lievi e moderate sia di asma che di BPCO, mentre, con l'aumentare della gravità, in entrambe le malattie può essere dimostrata la prevalenza di neutrofili. Infatti, un'infiammazione prevalentemente neutrofila è stata documentata sia nell'asma grave cortisone-dipendente, sia nell'asma riacutizzata [22]. Analogamente, in pazienti con BPCO di severa entità, all'infiammazione prevalentemente linfocitaria subentra un'infiammazione prevalentemente neutrofila [23]. Inoltre, una eosinofilia delle vie aeree è stata segnalata sia nella BPCO con componente asmatica [24], sia nella BPCO riacutizzata [25]. Infine, nel nostro laboratorio, è stata recentemente dimostrata nelle vie aeree di pazienti con BPCO di grado severo in condizioni di stabilità clinica una quantità di

eosinofili che, sebbene sia decisamente inferiore a quella dei neutrofili, è, tuttavia, significativamente maggiore della quantità di eosinofili presente nelle vie aeree di fumatori asintomatici e di controlli sani [23]; l'eosinofilia della BPCO sarebbe, inoltre, ben correlata con la severità dell'ostruzione delle vie aeree, il che potrebbe suggerire un ruolo patogenetico degli eosinofili nell'ostruzione delle vie aeree presente nella BPCO [23].

Conclusioni

Riassumendo, asma e BPCO si manifestano clinicamente con sintomi in larga misura fra loro sovrapponibili, consistenti in tosse con o senza espettorato, dispnea, sensazione di costrizione del torace e wheezing. Inoltre, sono entrambe caratterizzate da ostruzione delle vie aeree, iperresponsività bronchiale verso stimoli broncocostrittivi e infiammazione delle vie aeree. Tuttavia, numerose evidenze cliniche e sperimentali indicano che asma e BPCO, anche se, sul piano clinico, si rassomigliano e, non raramente, possono essere di difficile differenziazione, sono, tuttavia, due malattie diverse, ciascuna con specifici fattori di rischio – fondamentalmente, l'atopia per l'asma e il fumo per la BPCO – e con una caratteristica evoluzione.

Tali differenze riguardano, innanzitutto, l'ostruzione delle vie aeree, che è variabile e per gran parte reversibile nell'asma e stabile e per gran parte irreversibile nella BPCO, almeno nella maggioranza dei pazienti.

Riguardano, inoltre, l'iperresponsività bronchiale, che è dimostrabile, in pratica, nella totalità dei pazienti con asma, malattia nella quale essa presenta, inoltre, un chiaro ruolo patogenetico, mentre è documentabile solo in una parte dei pazienti con BPCO, nella quale essa sembrerebbe dipendere dall'ostruzione di base delle vie aeree. Riguardano, infine, l'infiammazione cronica delle vie aeree, che si esprime fondamentalmente con un'infiltrazione di linfociti T CD4+, mastcellule ed eosinofili nell'asma e di linfociti T CD8+ e macrofagi nella BPCO.

BIBLIOGRAFIA

[1] European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma, attacks and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95.

[2] Sly RM. Decreases in asthma mortality in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 121-7.

[3] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins C, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.

[4] Magnussen H, Richter K, Taube C. Are chronic obstructive pulmonary disease and asthma different diseases? *Clin Exper Allergy* 1998; 28 (suppl 5): 187-94.

[5] Sluiter HJ, Koeter GH, de Monchy JGR, et al. The Dutch hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J* 1991; 4: 479-89.

[6] Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No.02-3659, April 2002 (www.ginasthma.com).

[7] Macklem PT. A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 83-9.

[8] Cosio MG, Ghezzi H, Hogg JC, et al. The relation between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med* 1978; 298: 1277-81.

[9] Balzano G. Continuing Medical Education. I test di reversibilità dell'ostruzione bronchiale. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2000; 10: 54-8.

[10] Balzano G, Delli Carri I, Gallo C, Cocco G, Melillo G. Intrasubject between-

day variability of PD20 methacholine assessed by the dosimeter inhalation test. *Chest* 1989; 95:1239-43.

[11] Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 347-55.

[12] Sont JK, Willems LNA, Bel EH, et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1043-51.

[13] Chetta A, Foresi A, Del Donno M, et al. Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodelling of the airways in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 910-7.

[14] Postma DS, Kerstjens HAM. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: s187-s192.

[15] Tashkin DP, Altose MD, Bleeker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 301-10.

[16] Brand PLP, Postma DS, Kerstjens AM, et al. Relationship of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 916-21.

[17] Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1802-11.

[18] Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive

pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1313-7.

[19] Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 922-7.

[20] Jeffery PK, Wardlaw A, Nelson FC, et al. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantification study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1745-53.

[21] Sietta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 301-6.

[22] Fahy JV, Kim KW, Liu J, et al. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 843-52.

[23] Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, et al. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1486-92.

[24] Chanez 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: 1529-34.

[25] Sietta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-52.