

OSA, BPCO e sindrome infiammatoria cronica sistemica

Pierluigi Carratù, Onofrio Resta

Recentemente, Leonardo Fabbri e Klaus Rabe hanno pubblicato un interessante "Viewpoint" sulla rivista "The Lancet" intitolato: "From COPD to Chronic Systemic Inflammatory Syndrome?" [1].

Nell'articolo gli autori illustrano molto chiaramente che la BPCO non è solo una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree e dei polmoni, ma è in grado di compromettere anche il sistema immunitario, sia umorale che cellulare, con la presenza di stress ossidativo sistemico. Tali compromissioni sistemiche sono in grado di determinare decisive alterazioni delle funzioni vasomotorie ed endoteliali. Gli effetti sistemici dell'abitudine tabagica nell'indurre la BPCO sono quindi implicati anche nel determinismo di patologie cardiovascolari e metaboliche. La presenza di frequenti e complesse co-morbidità, associate alla BPCO, ha condotto gli autori a considerare la BPCO come una condizione predisponente per l'insorgenza di una nuova e distinta sindrome denominata "Sindrome Infiammatoria Cronica Sistemica" (CSIS). Pertanto, secondo gli autori, la diagnosi di CSIS dovrebbe essere stabilita in base alla presenza di almeno tre componenti di un pannello di sei maggiori frequenti co-morbidità, che provocano alterazioni cliniche e funzionali respiratorie, cardiovascolari e metaboliche [1].

Gli stessi autori hanno ultimamente scritto un'approfondita "Review" circa le frequenti e complesse co-morbidità associate alla BPCO [2]. Tra le più frequenti co-morbidità, vorremmo sottolineare il ruolo preminente della "Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno" (OSA) nel partecipare attivamente allo sviluppo della CSIS. Infatti, l'OSA ha una progressione lenta e severa; è in grado di

colpire tutti gli organi bersaglio contemporaneamente; è sostenuta persistentemente da un'inflammatione locale e sistemica; è infine determinata da segni e sintomi clinici facilmente riconosciuti. Inoltre l'OSA condivide con la BPCO alcune caratteristiche importanti: (a) l'OSA colpisce circa il 4-6% degli uomini e il 2% delle donne di mezza età, con percentuali simili alla BPCO [3]; (b) da studi epidemiologici controllati, è ormai stabilito che circa il 20% dei soggetti con OSA svilupperà BPCO [4], e circa il 10% dei pazienti BPCO soffre anche di OSA, indipendentemente dal grado di ostruzione bronchiale [5]; (c) il 63% dei pazienti con apnee notturne ha una storia di abitudine al fumo di sigaretta, che è un fattore predisponente sia per l'OSA che per la BPCO [5]. Per quanto riguarda le alterazioni cardiache e metaboliche, spesso descritte in pazienti BPCO, (d) patologie del cuore destro e co-morbidità del cuore sinistro, tra cui scompenso cardiaco congestizio e ipertensione arteriosa sistemica, sono spesso osservate in pazienti con OSA [6]. (e) Alterazioni metaboliche concomitanti, come dislipidemia, insulino-resistenza e obesità sono comunemente presenti in questi pazienti [5], confermando che l'OSA è caratterizzata da segni e sintomi che conducono verso alterazioni cliniche e funzionali sistemiche. (f) L'OSA è anche caratterizzata dalla presenza di inflammatione sistemica e delle vie aeree superiori: elevati livelli circolanti e locali di sostanze infiammatorie e di fattori di stress ossidativo sono stati altresì riscontrati in questo tipo di pazienti [7, 8], mentre ulteriori recenti studi hanno stabilito una forte correlazione tra aumentati livelli di proteina C-reattiva e severità dell'OSA [9]. L'amplificata risposta infiammatoria nell'OSA

Tabella con le più frequenti co-morbidità associate alla BPCO.

Età maggiore di 40 anni
Abitudine tabagica per più di 10 pacchi/anno
Sintomi e funzionalità respiratoria compatibile con BPCO
Scompenso cardiaco cronico
Sindrome metabolica
Aumento della proteina C-reattiva
Sindrome Apnee Ostruttive del Sonno

Modificata da [1].

è probabilmente determinata dall'attivazione del fattore nucleare kappa B (NF- κ B), a causa dello stress ipossico e/o dell'aumentato numero di adipochine e acidi grassi liberi, che, rilasciati dal tessuto adiposo in eccesso, rappresentano il meccanismo infiammatorio comune che unisce l'obesità, l'OSA e la sindrome metabolica, sia indipendentemente, che più spesso simultaneamente [10]. Infine (g) riguardo le complicanze che modificano la storia naturale della BPCO, è stato dimostrato precedentemente un aumentato rischio di sviluppare scompenso cardiaco destro, ipertensione arteriosa polmonare e cuore polmonare cronico in pazienti con OSA e BPCO associate (overlap syndrome), rispetto ai soli BPCO, indipendentemente dal grado di compromissione funzionale respiratoria [11]. Per tutti i suddetti motivi, insieme all'evidenza che sia la BPCO che l'OSA colpiscono maggiormente le persone anziane, vorremmo stimolare un dibattito circa l'ipotesi di inserire nel pannello delle più comuni co-morbidità e complicanze della BPCO, l'OSA, che potrebbe seriamente cambiare il decorso e la prognosi della "neonata" CSIS.

Bibliografia

- [1] Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007 Sep 1; 370 (9589 PubMed): 797-9.
- [2] Fabbri LM, Luppi F, Beghè B, Rabe KF. Complex chronic co-morbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 204-212
- [3] Coughlin S, Calverley P, Wilding J. Sleep disordered breathing--a new component of syndrome x? *Obes Rev*. 2001 Nov; 2(4): 267 PubMed -74. Review.
- [4] Fletcher EC. Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung*. 1990; 168 Suppl: 751-61. Review.
- [5] Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev*. 2007 Mar; 8(2): 119 PubMed -27. Review.
- [6] Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000 Jul; 16(1): 128-33.
- [7] Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003 Feb; 7(1): 35 PubMed -51. Review.
- [8] Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest*. 2002 Oct; 122(4): 1162-7.
- [9] Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim JW, Lee T, Choi DJ, Ahn HJ. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2007 Aug 1; 30 (8 PubMed): 997-1001.
- [10] Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, Chen G, Henderson T, Wilson D, Liu SF. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath*. 2006 Mar; 10(1): 43 PubMed -50.
- [11] Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jan; 151(1): 82-6.