

Endotipi e fenotipi clinici della BPCO: aspetti fisiopatologici e immunopatologici

Alessia Verduri¹
Elisabetta Pace²

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria cronica di carattere ostruttivo che colpisce soggetti adulti, fumatori o ex-fumatori, e si manifesta clinicamente con dispnea ingravescente accompagnata da tosse e/o espettorato cronici in alcuni individui. La diagnosi di questa malattia, caratterizzata da un'alterata risposta infiammatoria cronica al fumo di sigaretta e/o altri inquinanti domestici o ambientali, viene confermata dall'evidenza di una ostruzione bronchiale non reversibile alle prove di funzionalità respiratoria. Per qualsiasi grado funzionale di gravità, i sintomi possono essere di entità variabile. La BPCO si configura come una patologia complessa, multifattoriale, caratterizzata da differenti quadri clinici anche molto variabili nel tempo.

Il termine attuale di fenotipi clinici identifica raggruppamenti di pazienti affetti da BPCO che condividano comuni caratteristiche cliniche, in termini ad esempio di ipersecrezione di muco, di risposta al trattamento o in termini di frequenza e gravità delle riacutizzazioni. I motivi alla base dello sviluppo di diversi fenotipi nei vari pazienti per la stessa esposizione al fumo di sigaretta non sono chiari. Tra i fenotipi finora riconosciuti, anche se non tutti completamente definiti, sono compresi: pazienti con asma e BPCO *overlap*, pazienti frequenti riacutizzatori, pazienti con prevalente componente enfisematosa ai lobi superiori, pazienti con comorbidità (soprattutto metaboliche e cardiovascolari), pazienti con rapido declino della funzione respiratoria (*rapid decliner*), pazienti con fragilità fisica (*physical frailty*) e pazienti con fragilità emotiva (*emotional frailty*). Non si tratta di categorie fisse, per cui esiste la possibilità di sovrapposizione tra fenotipi.

¹ Policlinico di Modena - Università di Modena e Reggio Emilia, alessia.verduri@unimore.it

² Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM) - Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

I **pazienti con associazione di asma e BPCO** possono presentare più spesso riacutizzazioni cliniche, con un incremento complessivo dell'utilizzo delle risorse sanitarie e dei tassi di mortalità, e richiedono trattamento con steroidi inalatori in associazione ai broncodilatatori a lunga durata d'azione. Il **fenotipo frequente riacutizzatore** rappresenta una parte numericamente significativa dei pazienti con BPCO ed è gravato da aumento dei decessi insieme con una scarsa qualità di vita contrassegnata da ridotta attività fisica e sintomi persistenti di ansia e depressione. Alcuni farmaci possono prevenire il rischio di riacutizzazione, tra cui la triplice terapia inalatoria (anticolinergici, β_2 -gonisti e steroidi in combinazione), i macrolidi e il roflumilast. Pazienti selezionati, portatori del **fenotipo anatomico dell'enfisema prevalente ai lobi superiori**, migliorano sensibilmente dal punto di vista sintomatologico dopo riduzione chirurgica dei volumi polmonari. I **pazienti con comorbidità** in genere sono pazienti più anziani, in cui la BPCO assume un carattere sistemico. L'impatto che le patologie associate svolgono sul grado di dispnea, sulla scarsa qualità di vita, sul maggior ricorso alle strutture sanitarie e sull'incremento di mortalità, richiede che vengano adeguatamente trattate, soprattutto quando la funzione respiratoria è gravemente compromessa. Il **fenotipo clinico rapid decliner**, a patogenesi ancora indefinita, caratterizza un sottogruppo di pazienti affetti da BPCO con un più rapido declino della funzione respiratoria e con un alto grado di mortalità, che richiedono interventi terapeutici tempestivi e intensivi fino al trapianto polmonare. Il **fenotipo frail nella BPCO** assume molta importanza nel paziente anziano, soprattutto in termini di prognosi. Questi pazienti sono caratterizzati da grave ostruzione

al flusso aereo, sintomi intensi, frequenti riacutizzazioni e si giovano della riabilitazione respiratoria che migliora la loro capacità funzionale. Il **fenotipo emotional**, in particolare, comprende pazienti con frequenti sintomi di ansia e depressione, che si associano ad aumento dei ricoveri e delle ri-ospedalizzazioni, di ricoveri prolungati e di mortalità. Programmi riabilitativi che comprendano terapie cognitive comportamentali possono essere di aiuto in questo gruppo di pazienti con BPCO.

Alla base dei diversi riconosciuti fenotipi clinici possiamo identificare altrettanti differenti endotipi ovvero quadri patologici che siano contraddistinti da specifiche caratteristiche epidemiologiche, cliniche, genetiche, istopatologiche e fisiopatologiche che possano guidare il trattamento di scelta. Pertanto, a uno specifico fenotipo clinico possono corrispondere differenti endotipi con multipli meccanismi biomolecolari. Ciò comporta che un approccio terapeutico personalizzato è diventato prioritario in questa categoria di pazienti.

Nella BPCO sono stati identificati almeno sei endotipi: a) pazienti con deficit di α -1 antitripsina; b) pazienti con persistente infiammazione sistemica; c) pazienti eosinofili/Th2 *high*; d) pazienti con colonizzazione batterica; e) pazienti con riacutizzazioni; f) pazienti con comorbidità; g) pazienti con tumore del polmone.

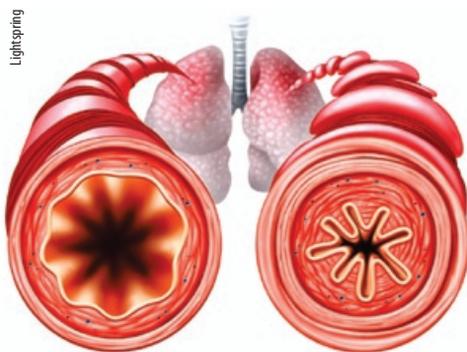
Deficit di α -1 antitripsina. I pazienti con deficit di α -1 antitripsina costituiscono un gruppo con tutte le caratteristiche tipiche di un endotipo, in quanto presentano peculiarità genetiche, epidemiologiche, istopatologiche, fisiologiche, cliniche e terapeutiche (*targeted therapy*).

BPCO con persistente infiammazione sistemica. Nel caso dell'endotipo con persistente infiammazione sistemica, si ri-

scontra un innalzamento del numero dei leucociti, della proteina C reattiva (PCR), dell'interleuchina 6 e del fibrinogeno, tuttavia non si dispone di un biomarcatore selettivo che possa orientare in modo mirato l'approccio terapeutico.

BPCO eosinofilo/Th2 high. L'endotipo eosinofilo/Th2 high ha come caratteristica la presenza anche in fase stabile di un numero elevato di eosinofili nell'espettorato, della presenza di eosinofilia periferica e di buona risposta al trattamento con corticosteroidi. Un'eosinofilia periferica superiore al 2% può essere considerata un valido surrogato di eosinofilia nell'espettorato ed è riscontrabile nel 37% dei soggetti BPCO reclutati nello studio longitudinale e osservazionale ECLIPSE. In questo raggruppamento potrebbe essere anche utile il trattamento con terapie biologiche mirate sul profilo Th2 come l'impiego del benralizumab, anti-recettore per IL-5. In un *trial* randomizzato su benralizumab in pazienti con BPCO, è stata riscontrata risposta favorevole al trattamento in soggetti con eosinofilia periferica uguale o superiore a 200 o 300 cellule/microlitro.

BPCO con colonizzazione batterica. In questo endotipo di soggetti con BPCO è possibile identificare in fase stabile il riscontro di colonizzazione batterica in grado di amplificare i meccanismi biologici che aumentano il danno della BPCO. Questi soggetti, se correttamente identificati, potrebbero avvantaggiarsi di un trattamento con azitromicina, che risulterebbe essere efficace non solo per le proprietà microbicide ma anche per le attività antinfiammatorie. La presenza di colonizzazione batterica, oltre che essere accertata da indagini microbiologiche di tipo molecolare su campioni direttamente prelevati dalle vie aeree, potrebbe essere suggerita, come



valido surrogato, dalla riduzione nel plasma dei livelli di sTNFrII.

BPCO con frequenti riacutizzazioni. Per quanto concerne l'endotipo con frequenti riacutizzazioni, occorre precisare che le riacutizzazioni possono avere differenti eventi eziologici. Sono stati descritti quattro sottotipi di riacutizzazioni definiti da specifici profili di biomarcatori: a) ad eziologia batterica con elevati livelli di IL-1 β nell'espettorato (superiori a 130 pg/ml) e di PCR (superiori a 10 mg/L); b) a eziologia virale con elevati livelli sierici di CXCL-10 (IP-10); c) con incremento degli eosinofili; d) pauci-infiammatorie. Il maggior numero di riacutizzazioni nei pazienti affetti da BPCO è certamente dovuto a eventi infettivi (batterici e virali, talora combinati) motivati dal deficit delle risposte immunitarie innate. A tal proposito è noto che il fumo di sigaretta aumenta il rischio infettivo in questi pazienti attraverso molteplici meccanismi, ad esempio riducendo la capacità fagocitaria dei macrofagi e/o la produzione di antibiotici naturali come le defensine.

BPCO con tumore del polmone. Un'ampia casistica di pazienti con tumore al polmone è affetta da BPCO, in quanto entrambi i quadri patologici condividono come principale fattore di rischio il fumo

di sigaretta. Appare sempre più evidente che i pazienti con BPCO a prevalente componente enfisematosa sono più a rischio di sviluppare tumore polmonare. La relazione tra BPCO e cancro è motivata dal fatto che alcuni aspetti dell'infiammazione cronica tipica della BPCO creano squilibri nei sistemi di controllo della crescita cellulare degli elementi epiteliali di rivestimento, come pure disordini funzionali del sistema immunitario che possono favorire lo sviluppo neoplastico.

Prospettive future

Un approccio multidimensionale che preveda la valutazione globale di marcatori bio-umoralì in aggiunta alla classica valutazione clinica è oggi accreditato dalla più recente letteratura come cardine della Medicina di Precisione. Questo consentirebbe una fenotipizzazione più completa del paziente affetto da BPCO, con una conseguente più accurata identificazione del soggetto *responder* con minimo impatto in termini di effetti collaterali. La Medicina di Precisione, quindi, si pone come una strategia che stratifica i pazienti in sottocategorie sulla base delle caratteristiche cliniche, funzionali e biomolecolari (approccio combinato per fenotipi ed endotipi) per il monitoraggio dell'andamento del quadro patologico in fase stabile e nel corso di riacutizzazione, per migliorare i successi terapeutici e minimizzare i rischi e gli effetti collaterali di trattamenti inefficaci. Tuttavia, attualmente, la possibilità di una valutazione multidimensionale (bio-umorale, clinica e fisiopatologica) contestuale non è inclusa nella gestione routinaria del paziente con BPCO per una serie di motivi, tra cui la necessità di personale e attrezzature specializzate, i costi elevati e i tempi lunghi. Il futuro prossimo offre un'op-

portunità per andare nella direzione di un approccio multidimensionale grazie alla messa a punto di innovativi sistemi elettrochimici anche nanostrutturati, di semplice utilizzo ed economici, in grado di misurare mediatori solubili in differenti campioni biologici. Ciò creerebbe anche le premesse per un monitoraggio in remoto a domicilio del paziente di specifici biomarcatori con trasmissione dei dati attraverso sistemi di Telemedicina per intercettare rapidamente un'evoluzione peggiorativa nella storia clinica del paziente e per fornire un rapido e tempestivo intervento correttivo.

Bibliografia di riferimento

- ALBERT RK, CONNETT J, BAILEY WC, ET AL. COPD Clinical Research Network. *Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD*. N Engl J Med 2011; 365: 689-98.
- Global initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. 2017. Available from: <http://www.goldcopd.org/> edition.
- HAN MK, AGUSTI A, CALVERLEY PM, ET AL. *Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 598-604.
- HURST JR, VESTBO J, ANZUETO A, ET AL. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2010; 363: 1128-38.
- SINGH D, ROCHE N, HALPIN D, ET AL. *Current controversies in the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 541-9.