I fondamentali in Medicina. La terapia della BPCO in *fase stabile*

Dr. FRANCESCO SGAMBATO

Direttore U.O.C. di Medicina Interna
Ospedale "S. Cuore di Gesù"
Fatebenefratelli - Benevento

Dottori: COSIMO CAPORASO, LUCA MILANO

INTRODUZIONE

La sigla BPCO (o COPD) è omnicomprensiva ed è stata una fortunata formula di comodo, servita spesso da schermo alla nostra pigrizia mentale, e che ci ha consentito di far confluire in essa tutta una serie di forme cliniche (anche differenti) senza andare troppo per il sottile ed esponendoci a critiche non sempre peregrine.

La sigla COPD ha avuto subito un grande successo negli anni '60 (Mitchell RS, Filley G.F, 1964; Morris 1965) ed io, innanzitutto, devo ammettere che preferisco la sigla italiana B.P.C.O. (Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva) rispetto a quella anglosassone C.O.P.D. (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) non per un motivo campanilistico, ma perché, a mio modesto giudizio, il termine B.P.C.O. esprime meglio il "concetto base" che le vie aeree (Bronco) e il parenchima (Pneumopatia) siano tra loro "separate" ed "interdipendenti" e che vengano coinvolte in maniera progressiva a partire dalle vie bronchiali (Fig. 1).

D'altra parte gli stessi autori Mitchell e Filley avevano intitolato il loro articolo storico: "Chronic Obstructive *Broncho-Pulmonary* Disease", ma la sigla finale escluse la "B" forse solo per semplificarne la dizione.

Nel termine C.O.P.D., infatti, sparisce la componente bronchiale (Broncho - B) accomunata con il parenchima nell'unico

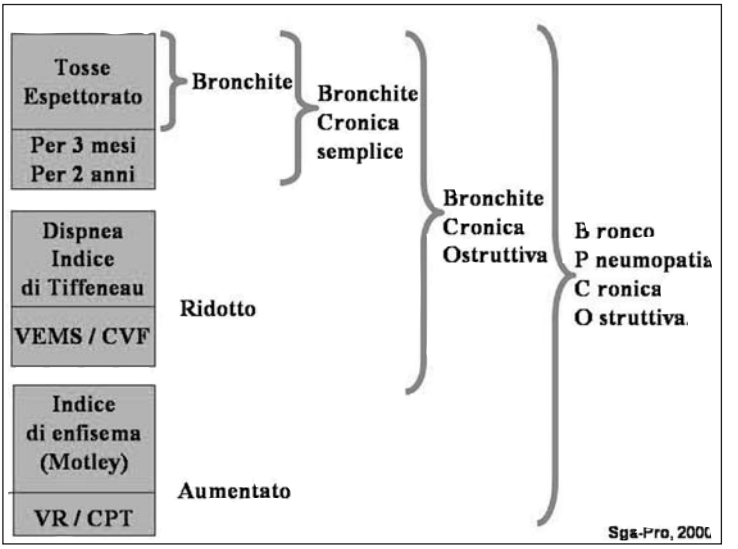


Fig. 1

termine “Pulmonary”, in un magma indistinto, che fa smarrire la primitività.

Nel 1975 il termine COPD viene confermato dal comitato congiunto ATS-ACCP.

L’alterazione “primitiva” di una delle due componenti progressivamente incide sulla funzionalità dell’altra, ma può anche fermarsi in sede alta e non coinvolgere il parenchima sottostante.

Il parenchima dipende dalle vie aeree per il flusso di aria che lo distende ed una loro ostruzione determina una limitazione al flusso. La sede dell’ostruzione delle vie aeree nella BPCO è riconosciuta a livello delle piccole vie aeree di conduzione (bronchi e bronchioli di diametro < 2 mm.) (The lung’s “quiet zone” - Zona silente) (Hogg JC et Al., NEJM 1968; Mead J, NEJM 1970).

A loro volta, anche le vie aeree dipendono dal parenchima polmonare a causa della forza di retrazione elastica, che contribuisce a mantenerle pervie. Il bronco normale rimane aperto grazie anche alle “fibre tiranti” (fibre elastiche d’inserzione del polmone), mentre in caso di enfisema le “fibre tiranti” elastiche sono danneggiate ed il calibro bronchiale si restringe per riduzione della trazione radiale.

In ogni caso, quindi, i termini BPCO e COPD fondono insieme realtà diverse ma accomunate da una “limitazione al flusso persistente” (VEMS / CVF < 70%).

Devo anche ammettere di aver provato un senso di soddisfazione e di “giustizia” quando ho appreso che le nuove linee guida GOLD avevano eliminato lo stadio “zero”. Era una contraddizione stridente ed inaccettabile. Come si poteva fare a chiamare BPCO o COPD (cioè con una dichiarata “ostruzione” e con una dichiarata compromissione della componete “polmonare”) una forma clinica che, per sua stessa definizione, era dichiarata con s**pirometria normale e solo con tosse ed escreato cronico?**

Tosse ed escreato che possono anche essere solo espressione di una faringite o di una tracheite cronica, con la possibilità di non evolvere mai verso la bronchite o verso la broncopneumopatia. Anzi bisognava fare molta attenzione nelle diagnosi di dimissione perché, etichettare come BPCO stadio “zero” una forma non ostruttiva, poteva far attingere al DRG corrispondente della BPCO, senza una reale giustificazione, il che potrebbe, poi, esporre ad accuse, non peregrine, di interessi fraudolenti con DRG inappropriati.

Se proprio si intende esaltare le forme cliniche di “tosse ed espettorato cronico” per attuare una strategia preventiva, capace di dissuadere, per es. i fumatori, dall’insistere in pratiche sicuramente dannose, si potrebbe utilizzare la dizione **“pre-BPCO”** che paventa il passaggio alla BPCO, senza etichettare come già ostruttive quelle forme che ostruttive ancora non sono.

I responsabili delle linee guida GOLD potrebbero prendere in considerazione questa soluzione, che è stata attuata anche in altre patologie internistiche come, per esempio, nel caso del “”pre-diabete” o della “ipertensione borderline”.

Negli ultimi anni, la sopravvivenza dei pazienti con BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), anche se ipossiemici, è migliorata in maniera rilevante.

Questo fenomeno ha modificato l’atteggiamento mentale del Medico, che da rinunciatario-nichilista è diventato propositivo-interventista.

Nel passato, anche recente, infatti, era deprimente leggere qualche frase di questo genere nei capitoli sulla terapia: “La ossigenoterapia a lungo termine (LTOT) è il solo trattamento che ha mostrato di aumentare la sopravvivenza nei pazienti con BPCO” Oggi la situazione è mutata: la BPCO è considerata una malattia respiratoria cronica *prevenibile e trattabile,* associata a significativi *effetti e co-morbilità extrapolmonari* che possono contribuire alla sua gravità (dalla definizione nelle Linee-guida GOLD 2008).

(1452 -1519)

“… il polmone sta sempre ripieno d’una quantità d’aria, ancora che esso abbia sospinto fori quell’aria che si richiede al suo esalare…”

Leonardo: “Dell’Anatomia”

Fig. 2

Le alterazioni broncopolmonari classiche sono costituite da una *ostruzione al flusso persistente ed evolutiva,* legata al rimodellamento delle vie aeree periferiche, e dall’enfisema.

L’ostruzione, il rimodellamento delle vie aeree periferiche e l’enfisema sono dovuti *ad una abnorme risposta infiammatoria* locale e sistemica (delle vie aeree, del parenchima polmonare) all’inalazione del fumo di sigaretta o di altri inquinanti.

Nella BPCO, la patologia delle vie aeree è contrassegnata da diverse componenti:

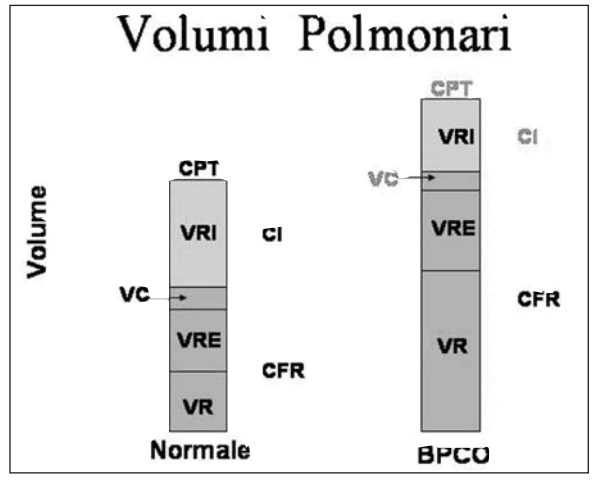


Fig. 3

a) Infiammazione della parete bronchiale, con infiltrati cellulari ed edema

b) Ipersecrezione

c) Disfunzione muco ciliare e perdita di cilia

d) Bronco-costrizione

e) Alterazioni strutturali: enfisema

f) Iperinflazione dinamica progressiva

PREMESSE FISIOPATOLOGICHE

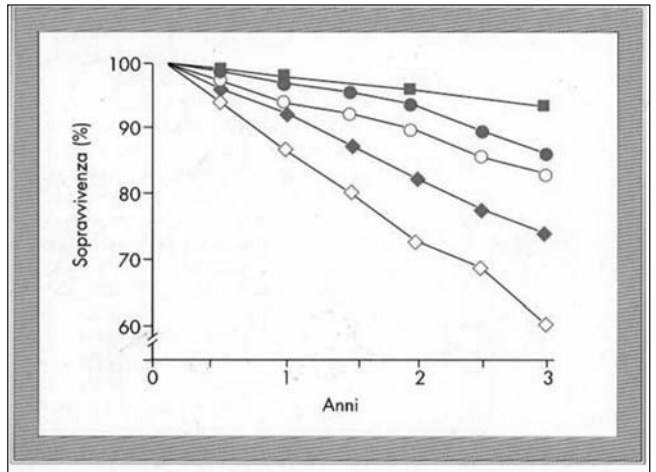
L’ aumento dell’aria residua all’interno del polmone, anche dopo una espirazione completa, era già stato descritto, in maniera molto chiara, da Leonardo da Vinci (1452-1519) nel suo libro “Dell’Anatomia”, (Fig. 2)

“… il polmone sta sempre ripieno d’una quantità d’aria, ancora che esso abbia sospinto fori quell’aria che si richiede al suo esalare…” e, nella BPCO, è tipico riscontrare l’aumento della Capacità Funzionale residua (CFR) accompagnata dalla diminuzione della Capacità Inspiratoria (CI) (Fig. 3) oltre alla progressiva diminuzione del VEMS (volume espiratorio massimo al secondo) e del rapporto VEMS su Capacità vitale forzata (VEMS / CVF).

In questo contesto generale, anche un piccolo miglioramento nel flusso aereo può avere un risvolto clinico importante, perchè:

- riduce l'intrappolamento di aria
- riduce l'iperinflazione dinamica polmonare
- riduce lo sforzo respiratorio
- aumenta la capacità di generare forza da parte dei muscoli respiratori

La diversa risposta del VEMS ad uno stimolo broncodilatatore stratifica gruppi di Pazienti diversi con diversa sopravvivenza, sempre più bassa man mano che i valori del VEMS diminuiscono (Fig. 4).



- Sopravvivenza in gruppi di pazienti stratificati secondo il valore del volume espiratorio massimo in 1 secondo (FEV_1) dopo broncodilatatore (J.R. Anthonisen, 1986).
■ FEV_1 valori di normalità; ● $FEV_1 \geq 50\%$ del teorico; ○ FEV_1 40-49% del teorico; ◆ FEV_1 30-39% del teorico; ◇ $FEV_1 < 30\%$ del teorico.
E.R.S., 1995

Fig. 4

Il peggioramento delle condizioni di salute diventa brusco, e quindi drammatico, nel passaggio dallo stadio II allo stadio III e questo fatto rende lo stadio II, una *"soglia critica"* da non superare. Questo argomento può diventare motivo di dissuasione dal fumo di sigaretta o da altri comportamenti a rischio, sempre che i nostri Pazienti vengano educati a misurare il loro respiro praticando una spirometria, il che rimane sempre il gold-standard diagnostico cui pochi vengono sottoposti.

La gravità della propria malattia respiratoria dipende molto dalla lenta progressione dell'ostruzione bronchiale, con un peggioramento molto graduale dallo stadio pre-BPCO allo stadio II, e, di conseguenza, con una scarsa percezione soggettiva.

Proprio questo fenomeno "naturale" compromette notevolmente l'approccio *"preventivo"* alla progressione della BPCO, aggravato dal fatto della mancata misurazione della propria funzionalità respiratoria, ritenuta erroneamente superflua.

Da alcuni anni, nella stadiazione dei Pazienti con BPCO, si va sempre più imponendo una metodologia (BODE INDEX) che tiene conto anche di altri parametri clinico-funzionali, quali l'indice di massa corporea (IMC), la dispnea (score), la capacità di esercizio fisico (Walk test) oltre alla classica ostruzione bronchiale (VEMS) (Fig. 5).

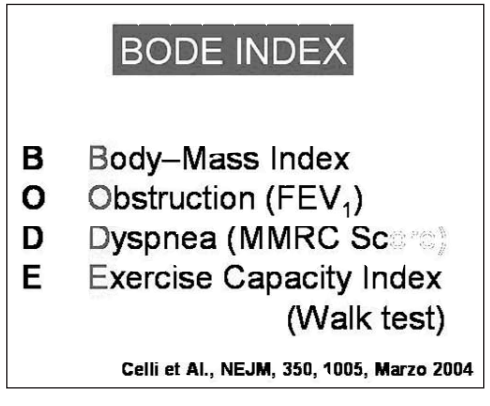


Fig. 5

Il calibro del bronco, nel soggetto normale, è regolato da un delicato equilibrio tra varie forze contrastanti o cooperanti:

a) il sistema Simpatico, che, attraverso le catecolamine, stimola i beta-recettori e determina una broncodilatazione,

b) il sistema Parasimpatico, che, attraverso il mediatore acetilcolina stimola i recettori-muscarinici e produce l'effetto broncocostrittore.

Ovviamente il sistema del tono broncomotore è molto più complesso e prevede il coinvolgimento di tanti altri attori quali, per esempio, anche il sistema delle prostaglandine e dei mediatori della flogosi (istamina, SRS-A, chinine, etc..) (Fig 6).

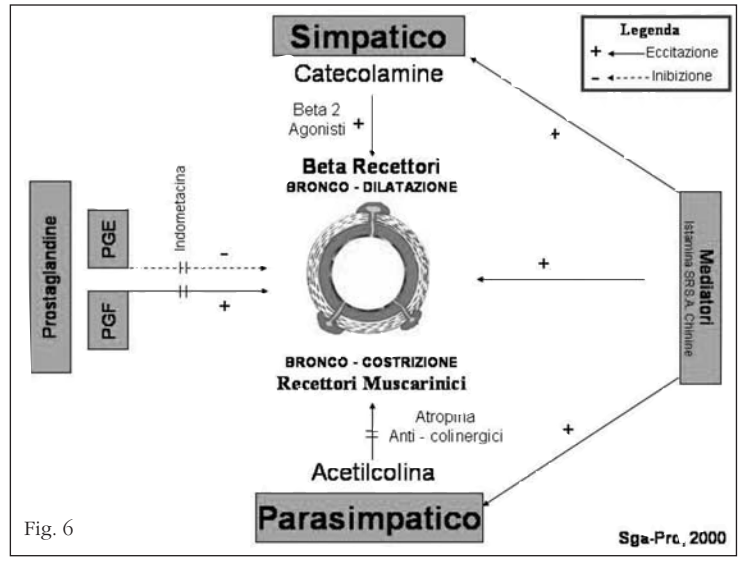


Fig. 6

Il bilanciamento adrenergico/colinergico nel tono broncomotore è espresso in uno schema rappresentato nella Fig. 7 ed è caratterizzato anche da un ritmo circadiano, che prevede oscillazioni durante le ore del giorno e della notte, molto più evidenti nei pazienti asmatici. Fig. 8.

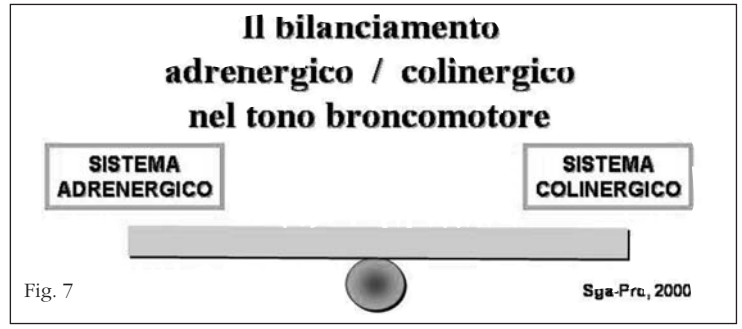


Fig. 7

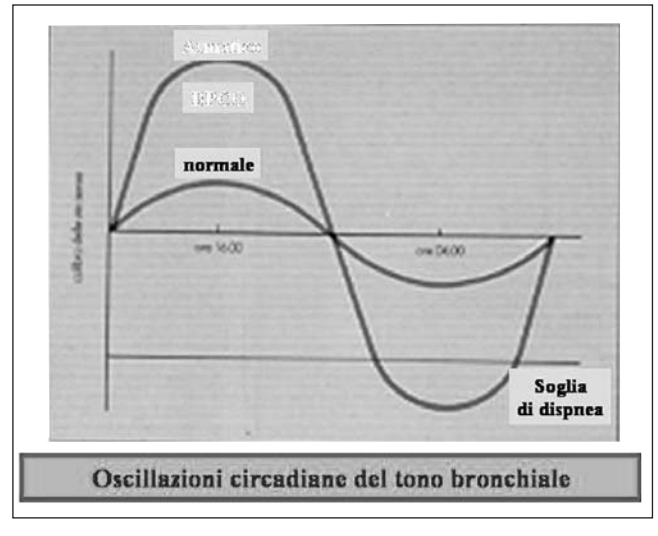


Fig. 8

Nel Paziente con BPCO è presente uno sbilancia-

mento adrenergico/colinergico e, in questo contesto, per poter ottenere un effetto broncodilatante, si può intuitivamente agire o stimolando il simpatico con i beta 2 stimolanti oppure inibendo il parasimpatico con gli anticolinergici (Fig. 9).

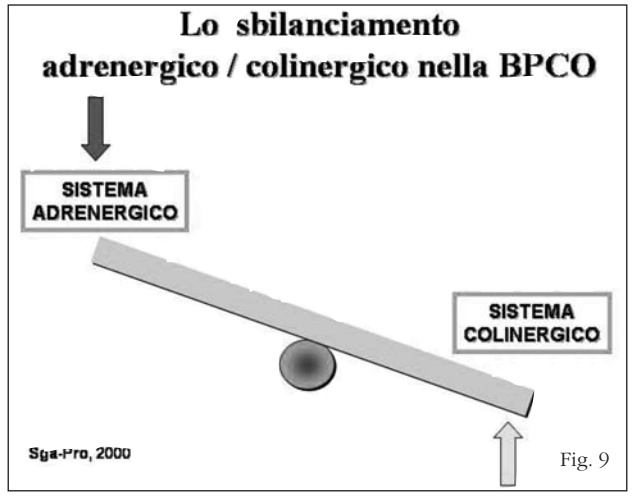


Fig. 9

Per il passato esisteva un classico schema terapeutico di gran successo, tale da consentirgli di imperare per alcuni decenni, e che rispondeva all'acronimo "ABC della Pneumologia" in cui A stava per Aminofillina, B per i Beta-2 stimolanti e C per Cortisone (Fig. 10), con i quali tre farmaci si impostavano vari schemi in base alle caratteristiche cliniche del soggetto interessato e delle sue co-morbilità, variando la sequenza delle molecole (ABC, BAC, CAB) in base anche alle predilezioni individuali.

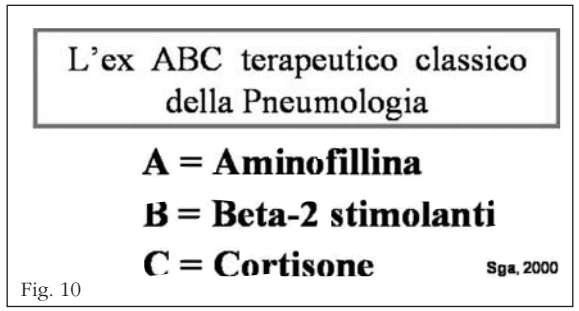


Fig. 10

In particolare, se si propendeva per una eziopatogenesi spastica-muscolare si privilegiavano le aminofilline o i beta-2 stimolanti, mentre nell'ipotesi di una prevalente componente flogistica-immunologica si anticipava l'utilizzo dei cortisonici rispetto agli altri due farmaci.

Lo schema che riscuoteva i maggiori consensi era quello BAC, ovverosia prima veniva utilizzato il Beta-2 (B) poi si associava l'aminofillina (A), e solo in casi più particolari, si aggiungeva il cortisone (C) per via locale o generale (Fig. 11).

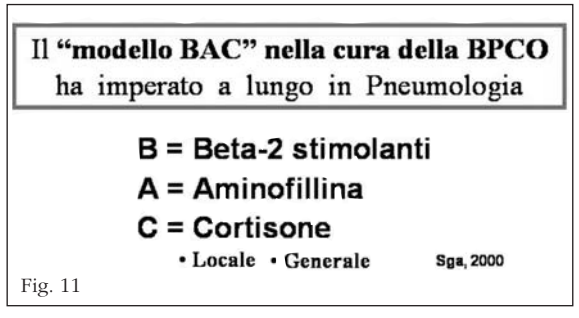


Fig. 11

Negli ultimi anni, a questi farmaci si è aggiunta anche la famiglia degli anticolinergici e, quindi, sono aumentate le variabili degli schemi potenzialmente possibili (Fig. 12).

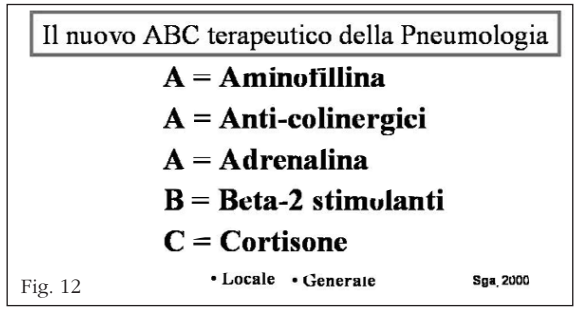


Fig. 12

Il nuovo modello più gettonato è quello che prevede il "modulo BAAC" (beta-2, anti-colinergico, aminofillina, cortisone, sempre in via locale o generale (Fig. 13).

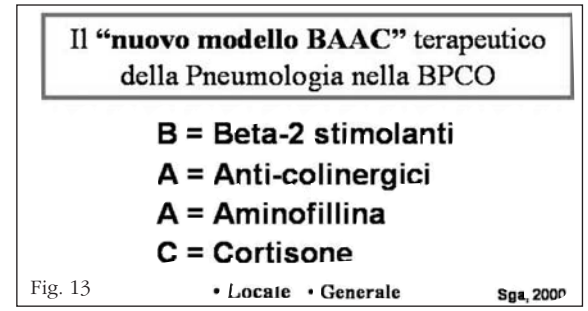


Fig. 13

Le linee guida GOLD ci ricordano che "L'efficacia dei broncodilatatori va valutata sia in termini di miglioramento funzionale (dell'ostruzione bronchiale e/o dell'iperinflazione polmonare) che di miglioramento dei sintomi, della tolleranza allo sforzo e della qualità della vita (evidenza A)

La mancata risposta spirometrica, in presenza di miglioramento soggettivo (sintomi), non è motivo di interruzione del trattamento (GOLD, 2008).

Negli ultimi tempi, per la valutazione funzionale dei Pazienti in corso di terapia, è stata data molta importanza, non alle modifiche del VEMS, che può anche non migliorare trattandosi di una ostruzione cronica, ma alle variazioni della capacità inspiratoria (CI) (Fig. 14), ormai rientrata nell'armamentario diagnostico moderno.

I broncodilatatori a lunga durata d'azione sono i farmaci più efficaci nel trattamento regolare (evidenza A) per controllare o migliorare i sintomi e lo stato di salute.

I beta2-agonisti e gli anticolinergici a lunga durata d'azione sono i broncodilatatori di prima scelta (evidenza A).

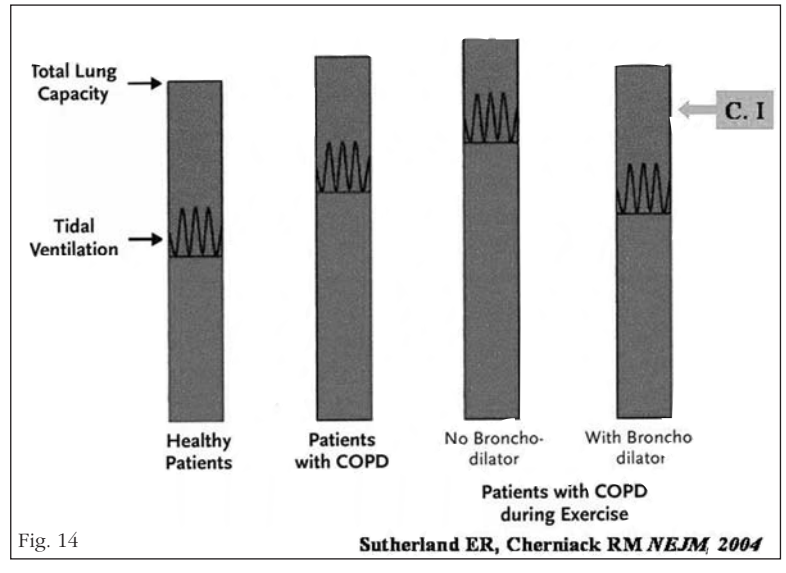


Fig. 14

Il trattamento regolare può indurre miglioramento della funzione respiratoria, anche in soggetti non reversibili, solo perché può ridurre l'iperinflazione dinamica.

In ogni caso la risposta terapeutica è sempre una risposta individuale.

Anche se siamo diventati patiti dell'EBM ed aspettiamo ansiosi le sue risposte, abbiamo capito bene che l' EBM non può rispondere a tutte le nostre domande, perché fin'ora ha studiato poco le comorbilità, per cui sono fermamente convinto che ogni nuovo schema terapeutico (nuovo farmaco, nuova associazione o nuova dose) è un piccolo esperimento "in vivo".

BETA – 2 STIMOLANTI

Farmaci comunemente impiegati nella terapia della BPCO sono i broncodilatatori a lunga durata d'azione: Salmeterolo e Formoterolo (in spray o in polvere per inalazione) hanno una durata d'azione che può arrivare a superare anche le 12 ore (quindi, 2 somministrazioni giornaliere).

Effetti collaterali
- " Palpitazioni
- " Tremori
- " Cefalea
- " Ipopotassiemia
- " Aritmie cardiache
- " Iperglicemia

Una dose singola di un ß2-agonista causa un aumento della frequenza cardiaca di 9,12 battiti / min. (Fig. 15).

Una dose singola di un ß2-agonista causa una riduzione della concentrazione di potassio di 0.36 mmol / L rispetto al placebo (Fig. 16)

ANTICOLINERGICI

Altri farmaci comunemente impiegati nella terapia della BPCO sono i broncodilatatori anticolinergici a lunga durata d'azione: il Tiotropio (in polvere per inalazione) è capace di raggiungere e superare anche le 24 ore di azione (monosomministrazione).

Effetti collaterali
- " effetti cardiaci
- " rari tremori
- " secchezza delle fauci
- " patologia prostatica?
- " glaucoma?

TEOFILLINA

Questa molecola presenta una modesta azione broncodilatante ed una azione anti-infiammatoria.

E' difficile stabilire il range terapeutico ottimale in ogni paziente (perchè la finestra terapeutica è stretta) ma, in ogni caso, dovrebbero essere utilizzate sempre le dosi più basse aventi già efficacia

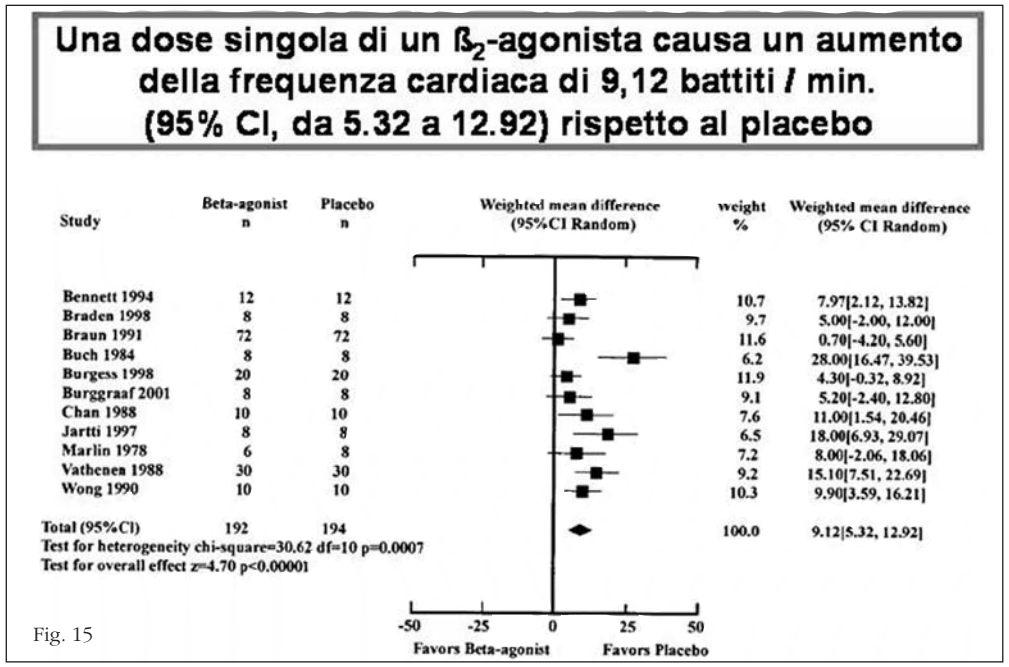


Fig. 15

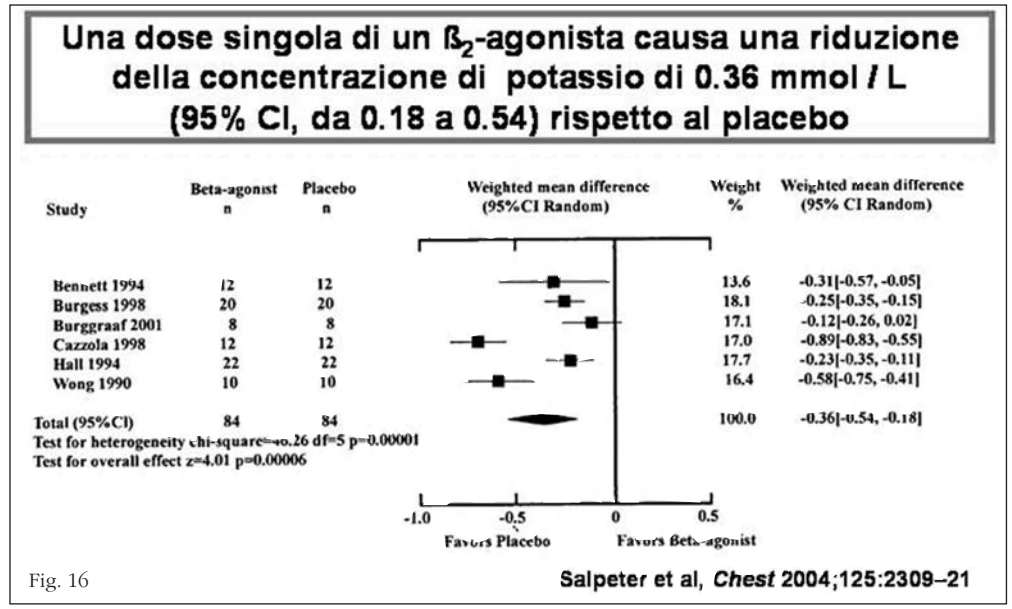


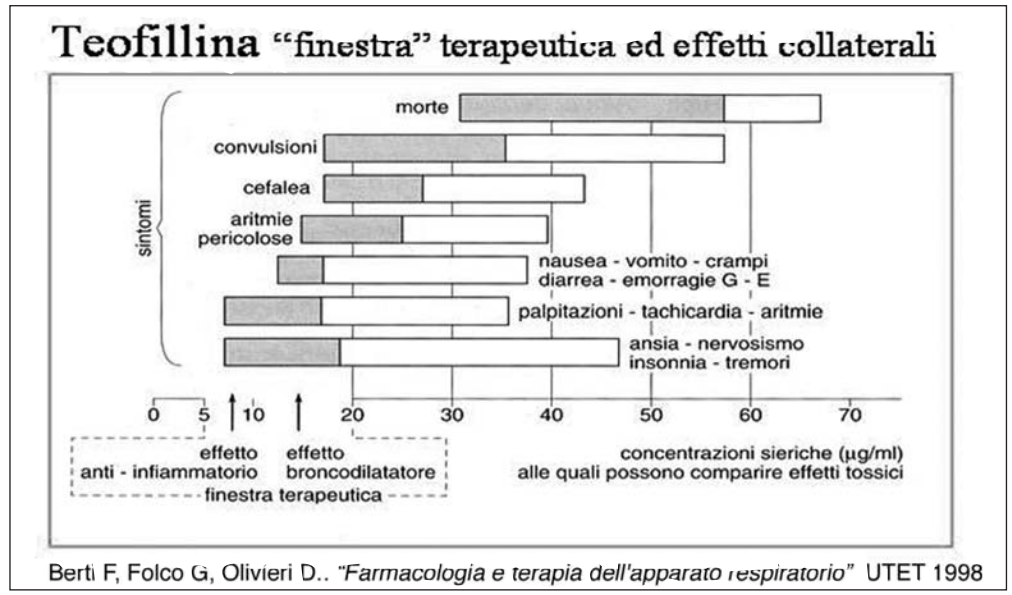
Fig. 16

Salpeter et al, *Chest* 2004;125:2309–21

clinica, facendo molta attenzione, in particolare, nei Pazienti epatopatici in cui il metabolismo epatico è molto variabile. (Fig. 17, 18)

La aminofillina ha anche un effetto diuretico ed aumenta la contrattilità cardiaca (ma può aumentare anche la sua eccitabilità, con possibilità di aritmie pericolose).

In caso di comparsa di fenomeni di tachi-aritmia è sempre consigliabile ipotizzare la sua responsabilità e ridurre i dosaggi o sospendere. Può essere di ausilio il dosaggio della teofillinemia, ma



Berti F, Folco G, Olivieri D.. *"Farmacologia e terapia dell'apparato respiratorio"* UTET 1998

Fig. 17

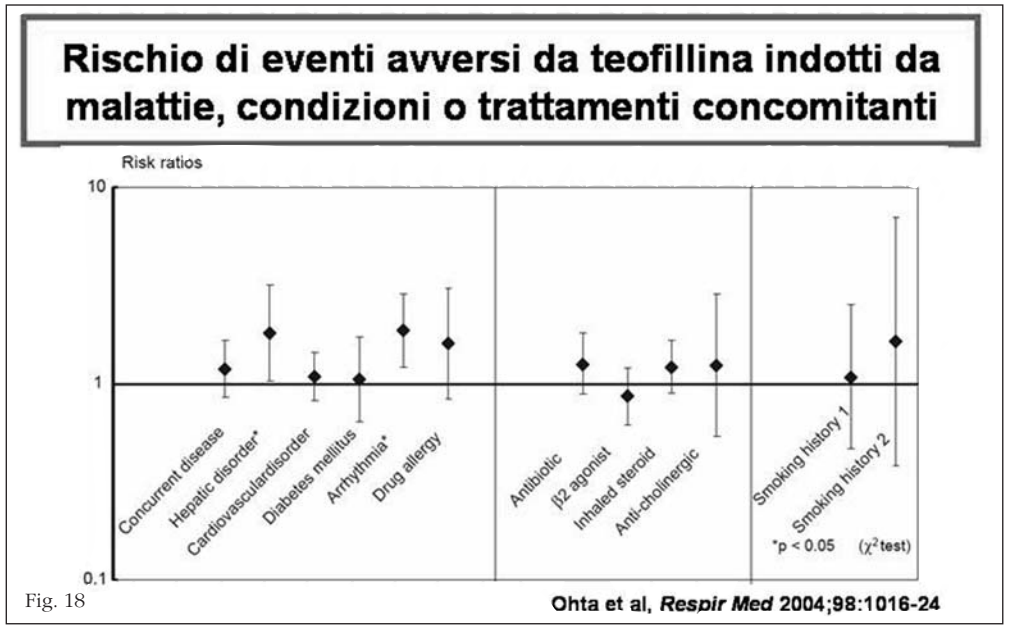


Fig. 18

il range terapeutico ottimale è variabile nel singolo Paziente.

CORTICOSTEROIDI INALATORI

"Il trattamento regolare con corticosteroidi inalatori determina in pazienti con BPCO di grado grave o molto grave un miglioramento dei sintomi, della funzione respiratoria, della tolleranza allo sforzo e della qualità della vita, ed una riduzione del numero e della gravità delle riacutizzazioni" - GOLD 2008 (Evidenza A).

"Nei pazienti in cui sono indicati sia i broncodilatatori a lunga durata d'azione che i corticosteroidi inalatori, la terapia di combinazione mostra effetti additivi rispetto ai singoli componenti su molti outcomes della BPCO"- GOLD 2008 (A).

Non bisogna, poi, mai dimenticare che, aumentando la flogosi, *diminuisce* l'effetto broncodilatante dei farmaci (Fig. 19).

Questo è un principio terapeutico che deve essere acquisito per evitare un equivoco di fondo, che porta molti Pazienti ad usare solo il broncodilatatore, ottenendo un minore ed effimero miglioramento che può essere solo temporaneo se non si va, contemporaneamente, a spegnere la flogosi sottostante responsabile del perpetuarsi della sintomatologia.

Ovviamente la flogosi viene inibita in maniera più energica con gli steroidi sistemici (orali o inietivi) ma "il trattamento cronico con corticosteroidi *sistemici* ha un rapporto rischio-beneficio sfavorevole (evidenza A), quindi deve essere evitato nei pazienti con BPCO in fase di stabilità" – GOLD 2008.

Fig. 19

E' possibile ed, anzi, è auspicabile svezzare i Pazientia dall'uso cronico sistemico di steroidi, per cui è un obiettivo che ci si deve sempre porre a breve o a lungo termine. Nei Pazienti "cortisonizzati da molto tempo" la riduzione graduale e progressiva del dosaggio di Cortisone deve avvenire senza superare i 3 mg per volta e con un intervallo minimo di 3 giorni fra uno "scalaggio" di dose ed il successivo.

In caso di accenno alla ripresa dei sintomi, si deve ritornare alla dose precedente che aveva dimostrato di consentire un buon controllo clinico della situazione. In caso di nuova stabilizzazione clinica si può (e si deve) rifare il tentativo, magari con riduzioni ancora più graduali.

Se si ritiene possibile ipotizzare uno "scalaggio" maggiore (es. 5 mg. alla volta) l'intervallo tra una riduzione e l'altra deve essere più lungo (es. 5 giorni e non tre).

Effetti collaterali dei cortisonici

" Ritenzione di sodio e liquidi
" Ritenzione di bicarbonati (alcalosi metabolica)
" Ipertensione
" Iperglicemia
" Osteoporosi
" Gastro-duodenopatie

Steroidi inalatori

Sono utili negli stadi III e IV GOLD in cicli di terapia a lunga durata. Certamente sono ancora più efficaci in quelle forme cliniche "overlap", asma-BPCO.

Nella BPCO stabilizzata le categorie di farmaci utilizzati hanno i seguenti "livelli di evidenza" secondo le linee GOLD:

" Beta-2 agonisti e anticolinergici (A)
" Corticosteroidi inalatori (A)
" Vaccino anti-influenzale (A)
" Vaccino antipneumococcico (B)
" Teofillina (B)
" Immunomodulatori (B)
" Antiossidanti (B)
" Mucolitici (D)

Ogni tanto, poi, arrivano notizie che fanno aumentare i nostri cronici sensi di colpa in ambito terapeutico

Una lunga diatriba, che ogni tanto riappare e che viene riproposta sui mezzi di comunicazione, riguarda i rapporti tra beta2-agonisti a lunga durata d'azione e mortalità.

Innanzitutto bisogna chiarire che <u>la *querelle valeva solo per l'asma e non per la BPCO*</u>, come si evince dalla diapositiva di Antonelli Incalzi, molto esplicativa: (Fig. 20) e dalla Fig. di Nelson (Fig. 21).

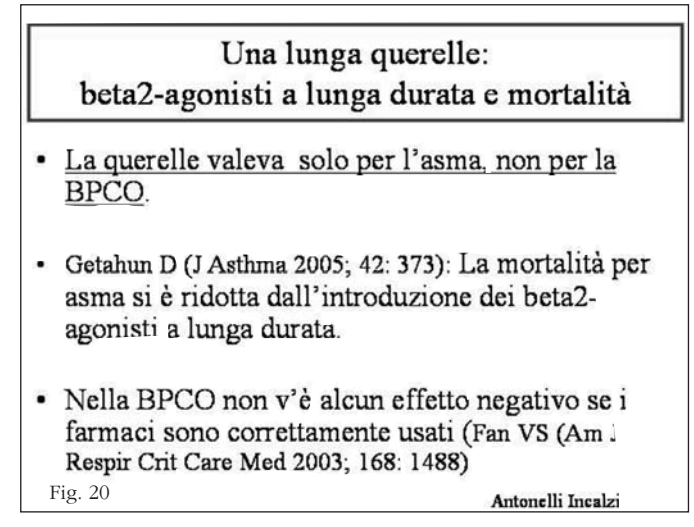


Fig. 20

Frattanto, periodicamente, compaiono articoli sulla sicurezza dei beta-2 e degli anticolinergici (a lunga durata d'azione) nella BPCO stabile, con alterne evidenze,

(Salpeter et Al., Task Force ACCP, Rodrigo et Al, Lee et Al., Singh et Al.) mentre recentemente sono stati pubblicati alcuni trials dai risultati interessanti.

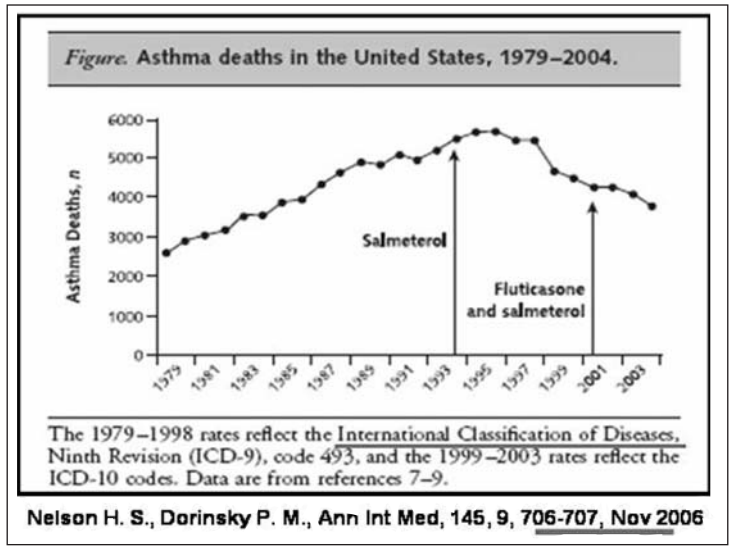


Fig. 21

Studio UPLIFT

Randomizzato, doppio-cieco, controllato verso placebo*

Durata del Trattamento: 4 anni
Pazienti randomizzati: 5.993 pazienti
Randomizzati .
Tiotropio (18 µg) + terapia abituale (n= 2.987)
o
Controllo + terapia abituale (n=3.006)

*** Farmaci permessi per tutta la durata dello studio: tutti i farmaci respiratori ad eccezione degli anticolinergici per via inalatoria**

Fig. 22

STUDIO UPLIFT
(Fig. 22)

L'end-point primario sulla velocità di declino del VEMS non è stato raggiunto: non si è potuto documentare alcun effetto sul declino del VEMS sia pre che post-dose terapeutica.

Si è avuto un miglioramento, statisticamente significativo e sostenuto nel tempo, dello score sulla qualità della vita (SGRQ) (Fig. 23).

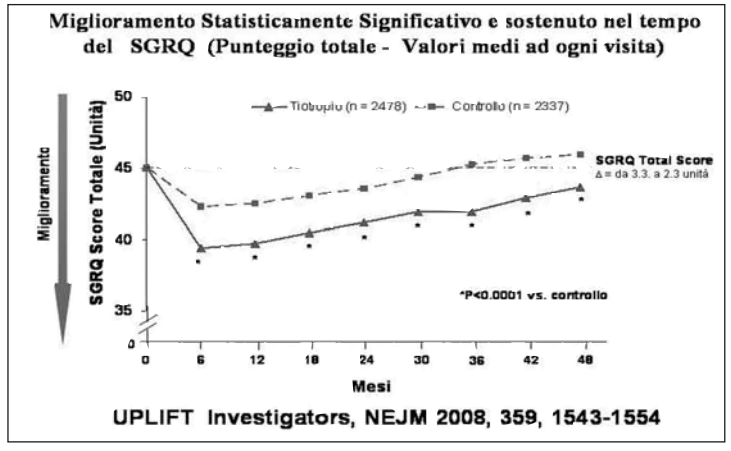


Fig. 23

STUDIO INSPIRE
Confronto sulla prevenzione delle riacutizzazioni tra Salmeterolo/Fluticasone e Tiotropio, ove si evince il maggior numero di interruzioni dallo studio nel gruppo Tiotropio e, nella fig. 24, si rilevano i differenti risultati sulla probabilità di mortalità.

STUDIO TORCH

Studio ambizioso, triennale, che andava a valutare, come obiettivo primario, l'analisi della mortalità per tutte le cause con l'utilizzo dell'associazione Salmeterolo/Fluticasone.

L'END-POINT primario non è stato raggiunto, però l'obiettivo statistico prefissato (cioè una significatività di p< 0,05) è stato mancato veramente solo per un soffio, infatti si è raggiunto il valore di p= 0,052.

E' stato utilizzato un metodo di analisi statistica LOG-RANK (che è più conservativo e prudente), mentre se avessero applicato l'analisi di COX (che tiene conto anche del peso delle variabili) avrebbero ottenuto un valore di "p" significativo, cioè si sarebbe avuto p= 0,03. (L. Allegra, GIMT, 61, 1, 2007).

Sicuro i vertici aziendali decisionali nello studio TORCH hanno dimostrato di amare il gioco d'azzardo ed ora si staranno mangiando le mani perchè è stato scelto il test statistico più difficile (la mortalità per tutte le cause) pur sapendo che molte cause di morte, in questi pazienti, non sono BPCO-correlate (per e., è notorio che gli eventi cardiaci siano una delle maggiori cause di morte per i pazienti con BPCO, nei quali, in età avanzata, frequentemente queste due patologie si associano). (Rabe KF, NEJM, 2007).

In ogni caso, lo studio TORCH ha documentato

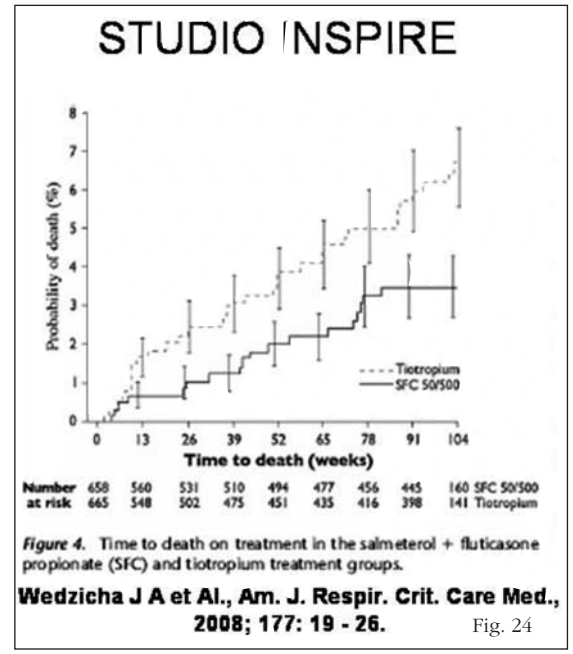


Fig. 24

che, nonostante che la BPCO sia una malattia cronica e progressiva, la associazione salmeterolo + fluticasone dopo tre anni, ottiene che il paziente conservi uno stato di salute ancora superiore a quello di partenza ((Fig. 25) ed è certo che il TORCH, al momento, è l'unico trial che

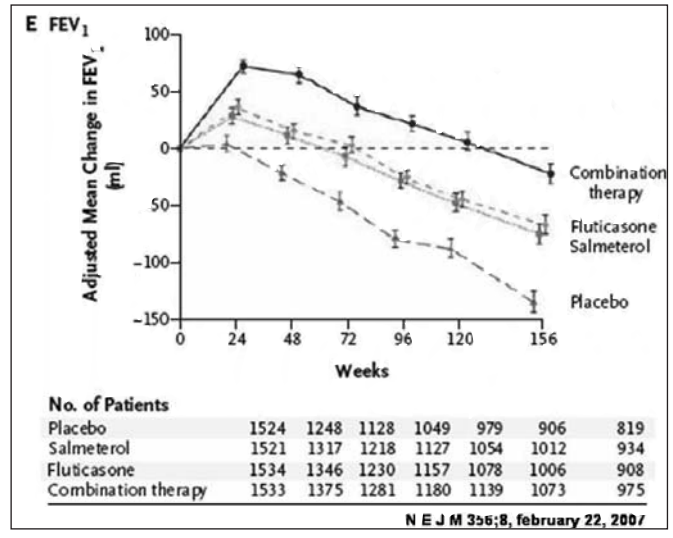


Fig. 25

abbia mostrato qualche effetto sulla mortalità, come ammesso anche da B. Celli (Chest 2008), mentre nessun altro lavoro precedente aveva mostrato una qualsiasi azione su tale parametro cruciale in pochi anni di un trattamento terapeutico. (Fig. 26).

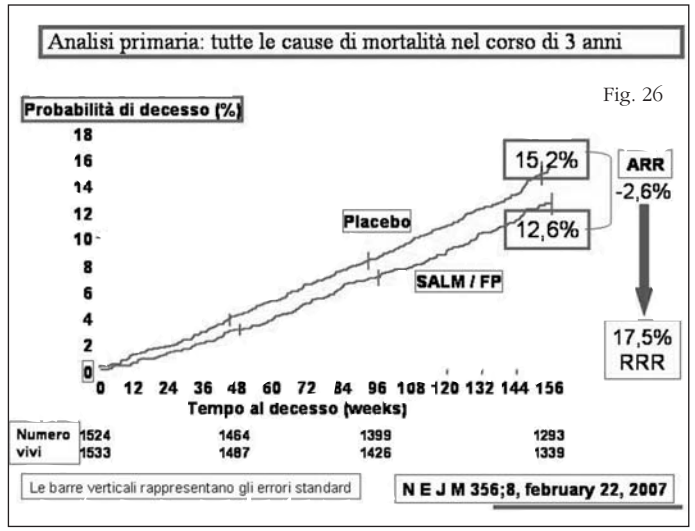


Fig. 26

Un altro studio sulla mortalità (es. quello di Anthonisen sulla dismissione da fumo, 2005) ha mostrato risultati significativi solo dopo circa 15 anni

Altro dato interessante, segnalato adeguatamente nel lavoro TORCH, è l' aumento delle forme di Polmoniti infettive nel braccio dello studio con trattamento attivo Fluticasone / Salmeterolo.

CONCLUSIONI

Innanzitutto non esiste la BPCO ma si deve pensare in termini di diverse BPCO, apparentemente etichettate allo stesso modo, superficialmente similari ma con eziologia, fisiopatologia e quadri clinici differenti, come viene espresso molto bene dalla immagine del NEJM (Reilly J.,2008) ove la BPCO è vista come una sommatoria di BPCO (Fig 27).

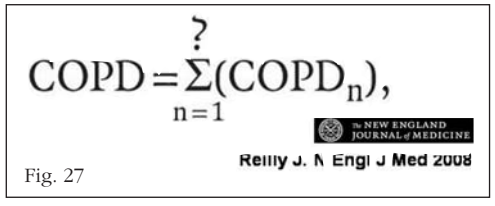


Fig. 27

E come già era stato ben evidenziato da Autori italiani: "Esistono diverse forme cliniche che compongono la sindrome, per la quale comincia ad essere giustificato l'uso del plurale: le BPCO" (Giuntini C., Grassi V., 2001).

In effetti, però, tutte le forme di BPCO hanno alcune cose in comune costanti e sfruttabili sul piano preventivo e clinico:

- è sempre utile ABOLIRE IL FUMO DI SIGARETTA
- è sempre utile EVITARE L'ESPOSIZIONE AGLI IRRITANTI RESPIRATORI AMBIENTALI (fumo passivo, polveri, pollini, inquinamento atmosferico, prodotti per l'igiene della casa, acidi e solventi…)
- è utile PROMUOVERE LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE ED ANTIPNEUMOCOCCICA
- è sempre utile PRATICARE L'ATTIVITA' FISICA, FINO ALLA GINNASTICA ED ALLA FISIOTERAPIA RESPIRATORIA per non far perdere il tono alle masse muscolari, specie quelle toraciche
- è sempre utile NON TRASCURARE GLI ASPETTI NUTRIZIONALI per prevenire la magrezza e la cachessia che sono prognosticamente sfavorevoli
- nelle forme avanzate, il controllo della ossiemia è vitale per il complesso cuore-polmoni, eppure molti si preoccupano del colesterolo, ma non tutti si preoccupano della saturazione dell'emoglobina, invece "uno dei segreti della terapia bipartisan cuore - polmoni è la ottimizzazione della ossigenoterapia".

L'ossigenoterapia migliora la sopravvivenza anche senza variare il declino del VEMS e l'ossigenoterapia "precoce" facilita l'esercizio fisico *riducendo l'immobilità*, prima causa della cachessia.

- al riguardo viene spontanea un'altra riflessione sul tema obesità/magrezza nella BPCO: notoriamente l'obesità è abitualmente associata ad una mortalità aumentata, che mediamente deriva da un incrementato rischio cardio-vascolare.

Nelle forme *severe* di BPCO, invece, la migliore prognosi si osserva proprio nei sovrappeso e negli obesi, i quali, stranamente, presentano una migliore sopravvivenza (Fig. 28).

Questi dati sorprendenti sono stati riportati da numerosi Autori in diverse parti del mondo. (Landbo C. et Al., 1999; Chailleux E. et Al., 2003

ULTIMA RIFLESSIONE

La Pneumologia è, inevitabilmente, una di quelle branche specialistiche a maggior coinvolgimento sistemico (cosiddetto "internistico"); basti pensare ai più comuni capitoli di suo interesse: la Tisiologia, la Fisiopatologia respiratoria, la Broncopneumologia, l'Allergologia, l'Immunologia, l'Infettivologia, l'Oncologia, la Chemioterapia, la Farmacologia generale, i binomi Cuore/Polmoni, Polmone/Rene, Polmone/Stomaco e Terapia "pneumologica"/ Effetti sistemici, etc...

D'altronde, tutte le esperienze cliniche sul campo e quelle statistiche presenti in letteratura confermano che la maggior parte dei ricoverati con Insufficienza Respiratoria presenta 2-3 patologie associate ed, in numero più ridotto di casi, anche 4-5 co-morbilità, tenendo conto che molto spesso Essi sono pazienti in età avanzata.

Tutto ciò rende evidente la complessità diagnostica e terapeutica di questi ammalati, che contemporaneamente si ritrovano ad avere una Insufficienza Respiratoria associata ad una Insufficienza Cardiaca oppure ad una Insufficienza Renale o Cerebro-vascolare o Epatopancreatica, oltre alle comuni concomitanti patologie diabetiche, dismetaboliche, ipertensive, etc.

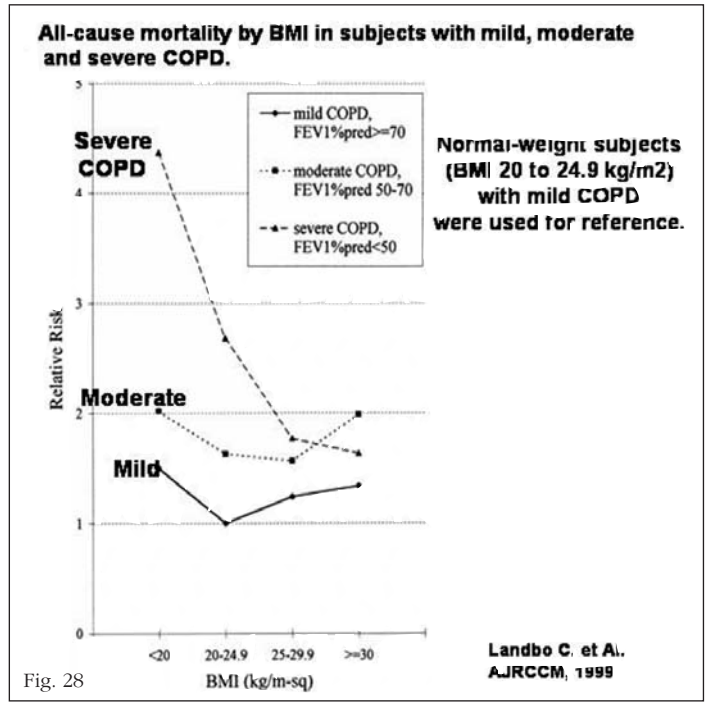


Fig. 28

Questo fatto impone obbligatoriamente un "approccio olistico", ma occorre subito chiarire, a scanso di equivoci, che quando si usano queste espressioni non si intende dire che tali Pazienti devono essere curati dagli "Internisti", bensì che tutti i Medici (di Medicina Generale e Specialisti) non devono abdicare al ruolo di "curanti della Persona intera".

Sappiamo bene che anche alcuni Internisti non si sforzano di acquisire ed applicare la "visione olistica", mentre abbiamo esperienza di averla trovata in molti Specialisti, specie quelli di maggiore età che hanno avuto la fortuna di formarsi in periodo giovanile nelle Cliniche mediche e nei Reparti ospedalieri di Medicina, prima di immettersi nella strada della Specialità.

Il problema, invece, riguarda molto i "nuovi Specialisti" che, negli ultimi tempi, imboccano la "strada laterale" senza aver percorso almeno un tratto di "autostrada", su cui, poi, si trovano a viaggiare inevitabilmente quando fanno i turni in Pronto Soccorso o, di notte, all'interno delle corsie dei Reparti o sulle ambulanze.

E questo non va bene, sia per i Pazienti che per gli stessi Medici.

La nostra epoca storica ha una grande responsabilità generazionale, quella cioè di aver contribuito, volontariamente od involontariamente, a formare una classe di Medici attenti più al particolare che all'insieme ed è da questi Colleghi che saremo tutti curati **(anche noi).** Questo fatto non mi lascia indifferente e tranquillo.

Ed invece deve essere **obiettivo, interesse e piacere di tutti,** far sì che il rispetto della interezza della persona umana (dal punto di vista fisico, psichico e spirituale) diventi una costante ineludibile, un minimo comune denominatore che sottenda a tutte le fasi della formazione dei Medici, Specialisti e non.

Se vogliamo fare la Medicina Clinica non dobbiamo rassegnarci a circoscrivere i nostri interessi in un ambito ristretto, ma dobbiamo allenarci, ed allenare chi lavora con noi, all'incontro "magico" Paziente-Medico, nella sua globalità.

"Horribile auditu et visu", l'esame obiettivo riferito ad un solo organo e magari solo sulla parete posteriore e non anteriore del torace, o viceversa.

Questa non è la vera Medicina, ma un suo surrogato.

E' una pia illusione pensare di poter fare a meno della clinica, dell'anamnesi e dell'esame obiettivo "completo", perché, come è ovvio, tutti gli organi sono integrati in maniera inscindibile (Fig. 29).

In conclusione, certo, è un grave

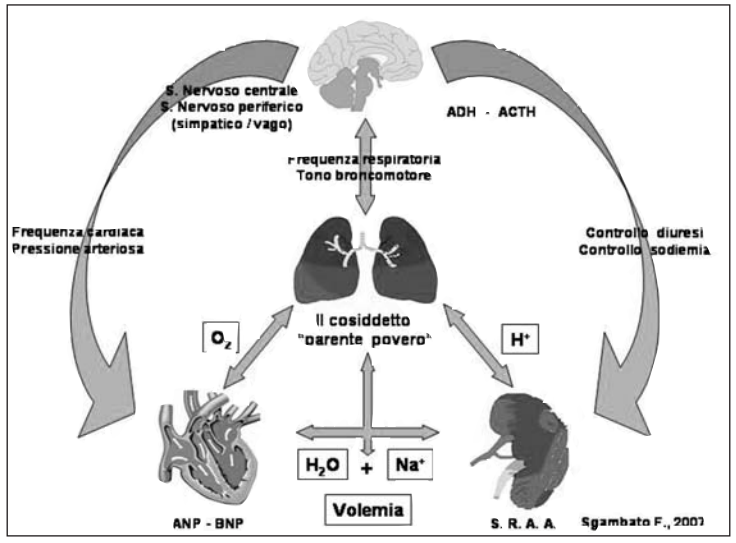


Fig. 29

errore considerare i polmoni come organi a sé stanti e indipendenti, poiché in tale ambito, come d'altronde in buona parte della Medicina, motivazioni altamente scientifiche e inderogabili ci convincono continuamente che l'Olismo non è una parola astratta, né è una vacua visione filosofica o platonica, ma una concreta realtà ineludibile con cui bisogna fare i conti inevitabilmente tutti i giorni nella pratica medica.

Noi tutti abbiamo la "responsabilità" di applicare, "testimoniare", difendere e tramandare il metodo clinico, il che è indipendente dall'essere Internista, o Pneumologo, o Cardiologo, o Gastroenterologo, etc..; questa è la Medicina del Medico (e basta, senza aggettivi) che ha ancora il "senso" e il "valore" del proprio ruolo e il rispetto dell'Uomo "intero" che tiene d'avanti, a cui deve fornire il frutto della sua umanità, della sua esperienza e della sua competenza, eventualmente specialistica, senza trascurare i fondamentali della clinica generale.

Questo è lo Pne**uomo**logo che immaginiamo per l'oggi e per il futuro, per dare una risposta al "where are we going ?" di Miravitless e questo è quello che abbiamo sempre inteso, per rispondere al "where have we come from ?".

Gli allievi degli allievi (Blasi, Catena, Olivieri, Bariffi) di Vincenzo Monaldi, di cui mi onoro di far parte, ancora possono meditare sul titolo del Trattato di Pneumologia del Prof. Ernesto Catena, che, sicuramente non a caso, aveva scelto di scrivere in copertina: "Trattato di Medicina Interna Respiratoria" e, da grande Pne**uomo**logo, non pensava minimamente di sminuire la sua Specialità, di cui era Direttore della Scuola, ma anzi credo che intendesse ulteriormente valorizzarla.

Venendo, poi, ad aspetti scientifici attuali ed al dilemma innescato dai famosi articoli (Wouters Chest 2002, Agusti ERJ 2003, Agusti Neff 2006, Fabbri-Rabet Lancet 2007, Fabbri-Rabe ERS Seminar 2007, Fabbri Luppi ERJ 2008, Celli 2008, Walter- Framingham 2008, etc..) sul tema che tanto sta interessando i Pneumologi e non solo, cioè: "la BPCO è primitivamente una patologia polmonare con conseguenze sistemiche, oppure è l'espressione locale polmonare di una sindrome infiammatoria cronica sistemica?", negli ultimi anni è andata affermandosi una concezione culturale tendente ad assegnare alla COPD un ruolo di malattia infiammatoria cronica sistemica.

Sicuramente ancora non è ben definito il ruolo della flogosi cronica: "se, cioè, l'intenso processo infiammatorio cronico nelle vie aeree si riversi nella circolazione sistemica o l'infiammazione sistemica aumenti il danno delle vie aeree" (Andreas Chest 2005) ed al dilemma attuale possiamo al massimo rispondere esprimendo un generico giudizio temporaneo di predilezione per una o l'altra ipotesi, lasciando ai posteri l'ardua sentenza definitiva.

Il dibattito è in corso, ci fa piacere assistervi, perchè questo rende più interessante e meno monotono il panorama culturale nazionale, tenendo anche conto che gli stessi Autori del lancio del sasso nello stagno ("From COPD to chronic systemic inflammatory sindrome ?" (Fabbri e Rabe, Lancet 2007) avevano usato il punto interrogativo nel titolo del loro famoso articolo, a dimostrazione della volontà di aprire un dibattito scientifico sereno, sempre auspicabile, tra ricercatori "amanti di ricercare e trovare la verità" (Fig. 30).

The Lancet Viewpoint

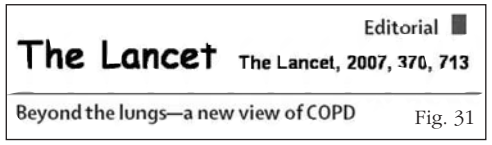
Leonardo M. Fabbri, Klaus Rabe

From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome?

The Lancet, 2007, 370, 797-799

Fig. 30

Il punto interrogativo (al quale, però, alcuni lettori "ipercritici" non hanno fatto molto attenzione) ha stimolato una discussione mondiale a partire dall'Editoriale di Lancet (Fig. 31), in accompagnamento all'articolo di Fabbri, ed intitolato significativamente "Beyond the lungs - a new view of COPD", "Al di là dei polmoni - Un nuovo punto di vista della BPCO" che concludeva in questo senso: "Only with a view of COPD that goes beyond the lungs can the research community deliver what many clinicians want and patients need: a holistic approach to the management of this disabling condition" "Solo adottando un punto di vista che vada oltre i polmoni, la comunità scientifica può scoprire che cosa **molti clinici auspicano e ciò di cui i pazienti hanno bisogno**", ovvero **"un approccio olistico a tale condizione disabilitante"**, il che esprime, con parole diverse ma forse più chiare, i concetti già espressi sopra.


Editorial
The Lancet The Lancet, 2007, 370, 713
Beyond the lungs—a new view of COPD
Fig. 31

In questi ultimi anni ogni congresso di Pneumologia e di Medicina Interna ha previsto nel programma una sessione dedicata a questo quesito, con spunti interessanti per tutti i Medici e per gli Internisti in particolare, per i quali le parole "olistico" e "sistemico" risuonano come musica celestiale.

Esse hanno un grande valore scientifico ed esprimono tutta una concezione della Medicina e della Vita non solo in termini filosofici ma anche nella applicazione clinica pratica al letto del Paziente.

"Non è possibile, infatti, illudersi di studiare e curare una patologia d'organo isolatamente considerato, eludendo le connessioni che esso intrattiene con il resto del corpo". Pensare il contrario è solo **una pia illusione**.

L'Olismo (da Olos = tutto, intero, totale) "tesi secondo cui il tutto è più della somma delle singole parti di cui è composto" (Treccani, VIII, 391) non è una "fissazione di alcuni Medici all'antica e ormai in estinzione", ma è ciò di cui hanno realmente bisogno i Pazienti, cioè "**what many clinicians want and patients need: a holistic approach",** come dice l'editoriale di Lancet.

Visione olistica che, a maggior ragione, deve tener conto e porre particolare attenzione anche alle problematiche derivanti dalle interazioni tra farmaci, considerato che questi Pazienti sono spesso pluripatologici ed affidatisi a Specialisti diversi, molte volte tenuti anche all'oscuro dell'utilizzo di altri farmaci prescritti da altri Colleghi.

Se questa è Medicina "umana"! o forse veterinaria? Ma oggi con gli animali, spesso, si fa più attenzione.

Alla luce di queste problematiche, in un'ottica ineludibilmente olistica, si deve realizzare un sistema sanitario in cui il Malato sia collocato al centro, affidato al medico di Medicina Generale, con gli Specialisti di contorno tra cui l'Internista, tenendo presente che quando le patologie sono più di una, l'Internista diventa, per vocazione e formazione culturale, il Medico più adatto a tenere in pugno la situazione complessa.

UNA SINDROME BACIATA DALLA FORTUNA

Tornando, poi, alla Sindrome in questione di Fabbri e Rabe, la cosiddetta "Chronic Systemic Inflammatory Syndrome- in sigla **CSIS**", il mio amico e collega Gambizzato (che ha uno spirito più goliardico di me) si permette, umilmente, di dare un piccolo consiglio ai loro creatori per rendere l'acronimo più accattivante, senza nulla togliere alla scientificità.

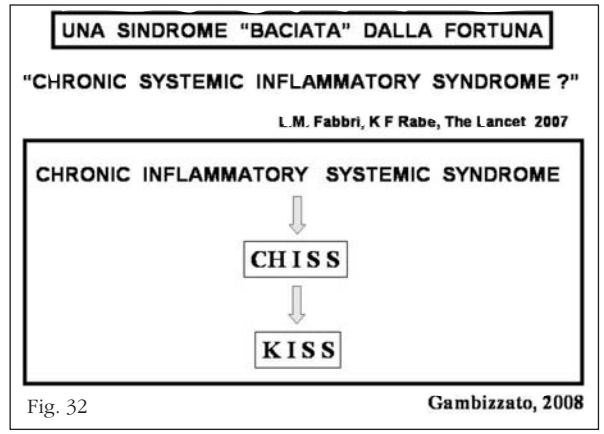


Fig. 32

Invece di usare quella dizione (con una sigla difficilmente pronunciabile, CSIS) e facendo una piccola inversione solo dei due aggettivi utilizzati ("sistemica" e "cronica"), senza nulla togliere alla scientificità, si può trasformare il nome della Sindrome nella più "gradevole" formulazione "**ch**ronic **i**nflammatory **s**ystemic **s**yndrome", da cui emerge l'acronimo **"CHISS"** facilmente riconducibile a **"KISS"** (Fig. 32).

Questa piccola variazione può migliorarne la memorizzazione e la diffusione, rendendo questa Sindrome ancora più pubblicizzata perché, come tutte le cose mediatiche, possa anche essere baciata ("kissed") dalla fortuna: "audaces fortuna juvat", sempre che si riveli giusta e non solo una ipotesi da verificare, per dare risposta al punto interrogativo.

BIBLIOGRAFIA

ACCP COPD Task Force - A review of Anticholinergic Inhalers for COPD patients. Chest 2008

Agusti AG et Al., Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21:347–360.

Berti F, Folco G, Olivieri D.: "Farmacologia e terapia dell'apparato respiratorio". UTET 1998

Calverley PMA et AL. STUDIO TORCH, NEJM 2007, 356; 8, february 22

Celli et Al., NEJM, 2004, 350, 1005

Celli B., Chest 2008, 133: 1431-1462

Chailleux E. et Al., Antadir Observatory, CHEST, 2003

Criner GJ, Ann Intern Med., 2007;146: 606-608

Editoriale Lancet, 2007, Volume 370, 9589, 713

Ernst P. et Al., Ann Int Med, 2006, 2996, 692-694

Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet 2007; 370, 9589, 797-799.

Rodrigo GJ et Al., Chest 2008, 133: 1079-1087

Giuntini C., Grassi V., Il volto della BPCO che cambia, UTET 2001

Allegra L, G I M T, 2007, 61, 1

Landbo C. et Al., AJRCCM, 1999

Lee T. A., et Al, Ann Int Med 2008, 149, 380 - 390

Miravitlles, M. et Al., Pneumologists: Where are we going and where have we come from? Arch Bronconeumol, 2002, 38(7): 334-5.

Mitchell RS, Filley G.F. "Chronic Obstructive *Broncho-Pulmonary* Disease". Clinical Features. Am. Rev. Respir. Dis. 1964, 89, 360-371

Morris JF. "Chronic obstructive pulmonary disease: a manual for physicians" Oregon Thoracic Society, 1965

Nelson H. S., Dorinsky P. M., Ann Int Med, 2006, 145, 9, 706-707

Ohta et al, Respir Med 2004; 98:1016-24

Rabe KF, NEJM 2007, 356; 8, february 22

Reilly J., N Engl J Med 2008

Salpeter SR, J Gen Int Med, 2006, 21, 10

Sin DD, Man SFP - Eur Respir J 2003; 21:260-266

Singh S. et Al., JAMA 2008, 300, 1439 - 1450

Tashkin et UPLIFT Investigators, NEJM 2008, 359, 1543-1554

Wedzicha J A et Al., STUDIO INSPIRE, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2008; 177: 19 - 26.

Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002; 121: 127S–130S.