



Disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



RASSEGNA

BPCO e altre malattie polmonari croniche

Pulmonary comorbidities associated with chronic obstructive pulmonary disease

Fabrizio Luppi*, Bianca Beghè, Pietro Roversi

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento ad Attività Integrata di Oncologia, Ematologia e Patologie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Ricevuto il 22 maggio 2011; accettato il 7 giugno 2011

Disponibile online il 15 settembre 2011

KEYWORDS

Bronchiectasis;
Combined pulmonary
fibrosis and emphysema;
Lung cancer;
Sleep-related
respiratory disorders;
Pulmonary embolism.

Summary

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a relatively irreversible airflow limitation caused by chronic inflammation, in most cases tobacco-related. The impact of COPD on morbidity and mortality at the single-patient level depends upon the severity of COPD symptoms and the existence of other types of systemic and/or pulmonary disease, also known as co-morbid conditions.

Materials and methods: This review examines the pulmonary diseases commonly associated with COPD, in terms of their prevalence, clinical features, pathogenic mechanisms, prognoses, and implications for management of COPD.

Results: The incidence and prevalence of various pulmonary diseases are significantly increased in patients with COPD. These conditions include symptomatic bronchiectasis, combined pulmonary fibrosis and emphysema, lung cancer, sleep-related respiratory disorders, and pulmonary embolism. Some of these concomitant respiratory diseases have an independent negative impact on the prognosis of COPD patients, and their presence has important implications for treatment of these patients.

Conclusions: Physicians treating patients with COPD need to be aware of these coexisting pulmonary diseases. All patients with COPD should be carefully evaluated to identify pulmonary comorbidities, since they not only influence the prognosis but also have an impact on disease management. The treatment of COPD is no longer restricted exclusively to inhaled therapy. The therapeutic approach to this disease is becoming increasingly multidimensional in view of the fact that successful management of comorbidities might positively affect the course of COPD itself.

© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

* Corrispondenza: Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, largo del Pozzo 71 - 41100 Modena.
E-mail: fabrizio.luppi@unimore.it (F. Luppi).

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia polmonare causata da inquinanti ambientali, e in particolare dal fumo di sigaretta, che è prevenibile e trattabile, ed è caratterizzata da ostruzione bronchiale persistente ed evolutiva, spesso associata a significativi effetti extrapolmonari che nei singoli pazienti possono contribuire alla gravità delle manifestazioni cliniche. L'ostruzione bronchiale è in genere accompagnata da un'abnorme risposta infiammatoria broncopolmonare e sistemica a inquinanti ambientali, e in particolare al fumo di sigaretta [1]. L'ostruzione bronchiale non reversibile viene definita in base a un rapporto VEMS/CVF inferiore al 70% misurato dopo broncodilatatore. Questo dato indica che, di tutta l'aria mobilizzabile in una manovra espiratoria completa, meno del 70% viene mobilizzata nel primo secondo. Caratteristica peculiare nella BPCO è che tale ostruzione, a differenza di quella presente nei pazienti con asma bronchiale, non è completamente reversibile dopo somministrazione di un broncodilatatore [1]. Altro carattere distintivo della malattia è l'accelerata caduta nel tempo della funzionalità respiratoria; infatti, la caduta annua del volume espiratorio massimo al primo secondo (VEMS), che è di circa 10-30 mL nel soggetto normale non fumatore, può arrivare a 100 mL/anno nel paziente con BPCO sia fumatore sia ex fumatore [2].

In realtà l'acronimo BPCO non identifica una malattia, ma riassume in un termine aspecifico due diversi quadri patologici broncopolmonari: la malattia delle piccole vie (o bronchiolite ostruttiva), dovuta a flogosi cronica e al rimodellamento delle vie aeree periferiche, e l'enfisema polmonare, cioè la distruzione della superficie deputata agli scambi gassosi (parenchima polmonare). Tali alterazioni costituiscono le basi strutturali dell'ostruzione bronchiale. Infatti il flusso durante una manovra espiratoria forzata è determinato dal rapporto tra la forza di ritorno elastico del polmone (che promuove il flusso) e la resistenza delle vie aeree (che si oppone al flusso). L'enfisema polmonare contribuisce alla riduzione di flusso diminuendo la forza di retrazione elastica del polmone (per distruzione delle pareti alveolari), mentre la bronchiolite vi contribuisce aumentando le resistenze delle vie aeree periferiche (per restringimento del lume). Va infine sottolineato che le lesioni a carico delle vie aeree e del parenchima polmonare si sviluppano progressivamente con il progredire della malattia, ma possono essere presenti in proporzioni disuguali nei diversi individui.

Studi recenti sembrano indicare che nella BPCO l'infiammazione non sia confinata al polmone, ma sia riscontrabile anche a livello sistemico, e si associ a manifestazioni cliniche extrapolmonari concomitanti, comprendenti sarcopenia/astenia muscolare, malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, osteoporosi, depressione e deterioramento delle funzioni cognitive, disturbi del sonno, disfunzioni sessuali e renali [3]. Il giudizio di gravità del paziente affetto da BPCO dovrebbe pertanto includere anche una valutazione delle eventuali manifestazioni extrapolmonari.

Nel sangue periferico dei pazienti affetti da BPCO sono riscontrabili elevati livelli di diverse molecole proinfiammatorie. Le concentrazioni di proteina C reattiva (PCR) sono aumentate nel siero dei pazienti affetti da BPCO, indipendentemente dal fatto che questi siano o non siano fumatori.

Nel sangue periferico si è inoltre osservato un aumento del numero dei granulociti neutrofili, i quali risultano anche attivati, e dei linfociti T CD4+ e CD8+. Infine, anche le concentrazioni del tumor necrosis factor- α (TNF- α) e del suo recettore solubile sono elevate nel paziente affetto da BPCO, soprattutto in quelli che presentano un basso indice di massa corporea (body mass index, BMI). Questa osservazione è particolarmente interessante perché un basso BMI è un importante fattore prognostico negativo, che è quindi in grado di individuare i pazienti con BPCO a maggior rischio di mortalità.

Le più recenti linee guida (GOLD) limitano le indicazioni alla BPCO indotta da irritanti respiratori e in particolare dal fumo di sigaretta, associata a flogosi cronica delle vie aeree periferiche e/o enfisema polmonare, escludendo quindi le forme di ostruzione dovute ad altre malattie quali gli esiti di tubercolosi, le bronchiectasie, le neoplasie e la fibrosi cistica in età adulta. Queste e altre malattie respiratorie possono tuttavia essere concomitanti nei pazienti affetti da BPCO. Scopo di questa rassegna è descrivere le patologie polmonari croniche che possono associarsi nel paziente affetto da BPCO.

BPCO e bronchiectasie

Le bronchiectasie, che sono state descritte per la prima volta da Laennec nel 1819, si definiscono come un'anomala dilatazione della parete dei bronchi e dei bronchioli determinata da ripetuti episodi di infezione e infiammazione [4,5]. Possono essere causa di gravi infezioni polmonari e di rapido declino della funzione respiratoria, quindi essere responsabili di grave morbidità, che può determinare la morte prematura dei pazienti che ne sono affetti [6]. Si possono distinguere molteplici cause che concorrono a determinare la formazione delle bronchiectasie: genetiche, anatomiche e sistemiche. La fibrosi cistica è in grado di causare gravi forme di bronchiectasie, determinate da alterazioni della clearance bronchiale e delle funzioni del muco. Sono responsabili dell'insorgenza di tosse cronica, espettorazione e infezioni ricorrenti [7]. Indipendentemente dalla causa che le determina, esse insorgono quando il danno alla parete bronchiale indotto dall'infezione e dall'infiammazione produce un circolo vizioso che porta al danno del parenchima polmonare [4]. L'analisi sia dell'espettorato sia del tessuto bronchiale mostra un'augmentata concentrazione degli enzimi proteolitici, in particolare dell'elastasi e di svariate molecole proinfiammatorie, fra cui l'interleuchina-8 (IL-8), il TNF- α e i prostanoïdi. Anche i marker sistemici di infiammazione risultano aumentati in pazienti stabili con bronchiectasie. Pertanto sia i fattori anatomici sia le infezioni croniche, l'infiammazione e le difese dell'ospite rappresentano importanti determinanti nell'insorgenza di bronchiectasie, anche se il loro reale ruolo è realmente poco conosciuto.

Le bronchiectasie dovrebbero essere sospettate in pazienti che presentano tosse cronica con espettorato mucopurulento; solo occasionalmente tali pazienti si presentano solamente con tosse secca. Tra gli altri sintomi figurano la dispnea, l'emottisi e sintomi sistemici non specifici quali l'astenia e il calo ponderale. I reperti riscontrabili all'esame obiettivo del torace non sono specifici e possono comprendere rantoli e sibili; vi può essere la concomitanza di unghie "a vetrino di orologio". Le prove di funzionalità ventilatoria

mostrano solitamente la presenza di un'insufficienza ventilatoria ostruttiva. La diagnosi di bronchiectasie è tuttavia confermata dall'esecuzione di una tomografia computerizzata (TC) del torace ad alta risoluzione. Inizialmente descritta da Naidich et al. [8], l'esecuzione della TC del torace ha soppiantato la broncografia come gold standard diagnostico. I segni caratteristici alla TC del torace sono la dilatazione bronchiale (evidenziata dal diametro interno del bronco che supera il diametro della corrispondente arteria polmonare) e la mancata riduzione del lume bronchiale in strati di TC sequenziali.

La frequenza di bronchiectasie risulta aumentata nei soggetti affetti da BPCO e – sia pur più raramente – in quelli affetti da asma bronchiale; in particolare, nei pazienti con BPCO il riscontro di bronchiectasie costituisce un reperto comune. In uno studio effettuato su pazienti ospedalizzati, Patel et al. [9] hanno infatti osservato – sottoponendo una coorte di pazienti affetti da BPCO in fase di stabilizzazione clinica a TC del torace ad alta risoluzione – che circa il 50% dei soggetti che presentavano un volume espiratorio massimo al primo secondo di 0,96 L erano affetti da bronchiectasie (fig. 1). La frequenza di bronchiectasie osservate, invece, alla TC del torace in 110 pazienti affetti da BPCO seguiti dal medico di Medicina Generale, e quindi meno gravi, si attestava al 29%. La concomitanza di BPCO e bronchiectasie si associa, inoltre, a episodi di riacutizzazione più frequenti e di maggiore gravità, maggiore colonizzazione batterica a livello delle basse vie aeree e più elevate concentrazioni dei marker di infiammazione nell'espettorato. Un'incidenza di circa il 3% di bronchiectasie è stata recentemente osservata in un piccolo gruppo di pazienti asmatici, nella maggior parte dei casi affetti da forme gravi e persistenti della malattia.

Questi dati portano a due ordini di considerazioni:

- è possibile che in alcuni pazienti le bronchiectasie costituiscano la causa prima dell'ostruzione bronchiale, anziché secondaria alla presenza di BPCO;

- nel corso di una riacutizzazione della malattia, può risultare del tutto artificioso distinguere fra una riacutizzazione delle bronchiectasie e una riacutizzazione di BPCO, in particolare quando la malattia è grave.

BPCO e fibrosi polmonare idiopatica

La fibrosi polmonare idiopatica (FPI) si definisce come una sindrome clinico-patologica caratterizzata dalla persistenza di tosse, dispnea da sforzo, rantoli crepitanti "a velcro" bibasali, dalla presenza di un'insufficienza ventilatoria restrittiva alle prove di funzionalità ventilatoria, dall'osservazione di un polmone "ad alveare" alla TC ad alta risoluzione del torace e dalla presenza di un quadro istopatologico di "usual interstitial pneumonia" (UIP) alla biopsia polmonare chirurgica. Si tratta di una patologia progressiva che conduce in genere a morte i pazienti entro 3-8 anni dal momento della diagnosi [10]. Non esistono prove di efficacia derivanti dalle terapie attualmente utilizzate; in particolare, la somministrazione di farmaci antinfiammatori (steroidi e immunosoppressori) è risultata molto deludente [11].

Nonostante la patogenesi della malattia sia solo in parte nota, è possibile ipotizzare che un danno a carico dell'epitelio alveolare (dovuto a un agente non noto) sia l'evento chiave nel determinare un aberrante processo di riparazione che conduce alla presenza di un elevato numero di fibroblasti e alla produzione di elevate quantità di collagene. In particolare, l'anomala interazione fra cellule epiteliali e mesenchima, l'alterato fenotipo dei fibroblasti (che divengono miofibroblasti), l'esagerata proliferazione dei fibroblasti e l'eccessiva deposizione di collagene costituiscono i principali fattori che concorrono a determinare il processo di fibrosi polmonare [10]. Diversi studi clinici sono attualmente in corso di esecuzione.

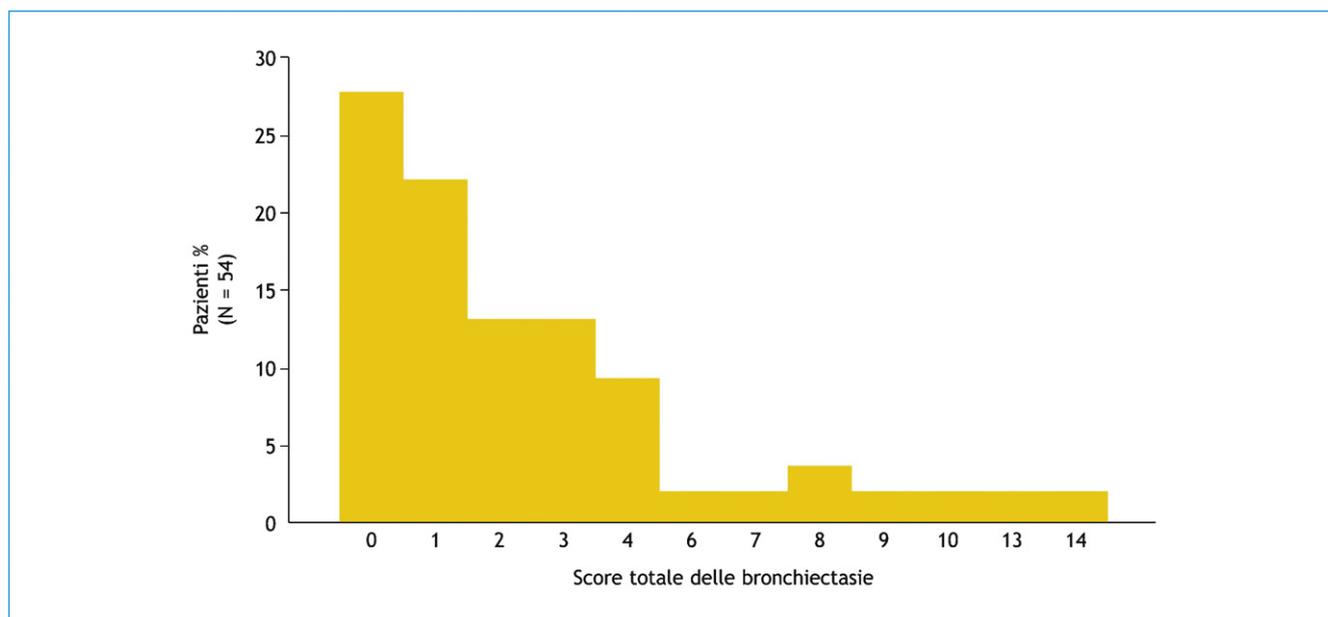


Figura 1 Il 50% dei pazienti affetti da BPCO in fase di stabilizzazione clinica (27/54) presenta un significativo numero di bronchiectasie alla TC del torace ad alta risoluzione (score delle bronchiectasie ≥ 2).

È stata recentemente caratterizzata una sindrome, a etiologia sconosciuta, che comprende la contemporanea presenza di enfisema a carico dei lobi superiori e fibrosi polmonare a livello dei campi polmonari inferiori [12]. Essa è stata riscontrata più frequentemente in pazienti di sesso maschile che sono o sono stati forti fumatori (più di 40 pacchetti/anno): il fumo costituisce il solo fattore di rischio. La loro età media è di 65 anni. La dispnea da sforzo è sempre presente in tali pazienti. Si apprezzano in genere rantoli crepitanti bibasali. Le prove di funzionalità ventilatoria mostrano di solito normali volumi e flussi polmonari, mentre la capacità di diffusione del CO è in genere marcatamente ridotta; concomita, inoltre, la presenza di ipossiemia durante lo sforzo fisico. La diagnosi si basa comunemente sull'esecuzione di una TC del torace ad alta risoluzione, che mostra la compresenza di enfisema centrolobulare a livello dei campi polmonari medio-superiori e/o la presenza di bolle di enfisema, associato a enfisema parasettale e a un quadro di fibrosi polmonare alle basi, caratterizzato da opacità polmonari a sede subpleurica associate a un quadro di polmone "ad alveare" e di bronchiectasie da trazione; si associano inoltre – più frequentemente che nei casi di sola fibrosi polmonare – opacità "a vetro smerigliato" (fig. 2). In circa il 50% dei pazienti si osserva la concomitanza di ipertensione polmonare, che costituisce il principale fattore prognostico negativo [13]. La presenza di ipertensione polmonare è più frequente nei pazienti affetti sia da enfisema sia da fibrosi polmonare rispetto ai pazienti che manifestano un quadro di sola fibrosi polmonare idiopatica. La sopravvivenza media di tali pazienti si attesta attorno ai 6 anni [13].

BPCO e neoplasie polmonari

Il cancro del polmone viene convenzionalmente suddiviso, per quanto riguarda l'istologia, in due grandi gruppi con un distinto comportamento clinico: il carcinoma polmonare non a piccole cellule e il microcitoma (o carcinoma polmonare a piccole cellule). Per la variante non a piccole cellule, quando viene identificata in fase precoce, il trattamento di elezione è la resezione chirurgica; nonostante ciò, tali pazienti hanno comunque un tasso di sopravvivenza a 5 anni relativamente basso, principalmente a causa della recidiva della neoplasia. Inoltre, le terapie citotossiche hanno raggiunto un plateau nella loro efficacia.

La BPCO è considerata un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza del cancro del polmone, con un incremento del rischio che oscilla da 2 a 5 volte a parità di abitudine tabagica rispetto ai fumatori che non presentano ostruzione bronchiale [14]. Si è inoltre osservata una correlazione negativa fra il grado di ostruzione bronchiale e il rischio di insorgenza del cancro del polmone. L'aumentato rischio è, quindi, maggiormente a carico dei pazienti affetti da forme moderate/gravi di malattia ed è pressoché esclusivamente limitato all'istotipo squamocellulare [15]. Nonostante la sospensione dell'abitudine tabagica riduca il rischio di contrarre il cancro del polmone nei pazienti affetti da BPCO, esso non ritorna mai alla stessa probabilità che presentano i fumatori non affetti da BPCO. Anche quando la BPCO insorge in soggetti non fumatori, essa costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza del cancro del polmone: la probabilità di contrarlo è, infatti, di 2,5 volte rispetto a pazienti non

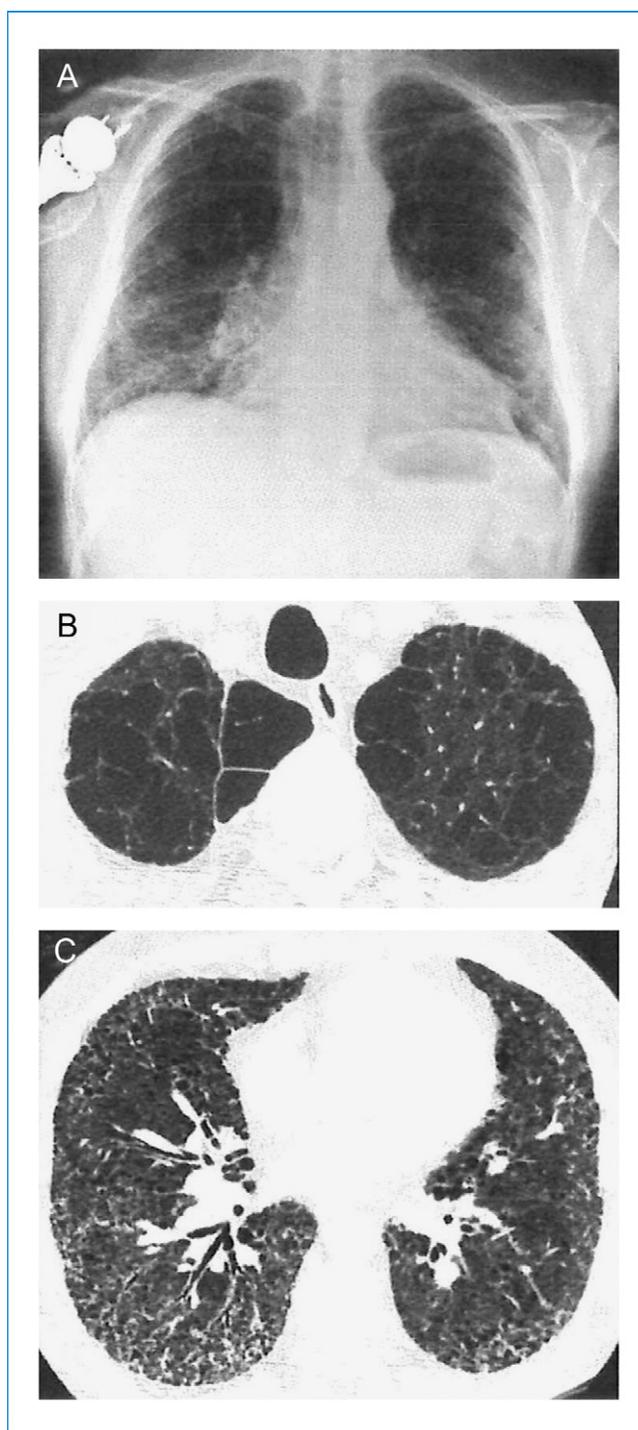


Figura 2 Radiologia di un tipico caso di enfisema associato a fibrosi polmonare. A) La radiografia del torace mostra la presenza di infiltrati bilaterali ai campi polmonare inferiori e un polmone iperlucente ai campi polmonari superiori; B) TC dei lobi superiori, che mostra la presenza di enfisema centrolobulare e parasettale; TC dei lobi inferiori, che mostra la presenza di opacità reticolari, polmone ad alveare e bronchiectasie da trazione.

fumatori, che non presentano ostruzione bronchiale persistente e progressiva [16]. I pazienti con BPCO che sviluppano un cancro del polmone hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti affetti da tale malattia ma non da BPCO: se si

confrontano, infatti, pazienti con un cancro polmonare allo stadio 1, quelli con BPCO presentano un rischio di morte doppio rispetto a pazienti neoplastici non affetti da BPCO. A parità di gravità, i pazienti che presentano un prevalente interessamento delle piccole vie aeree manifestano un maggior rischio di contrarre il cancro del polmone rispetto a quelli con un preponderante enfisema [14]. Tuttavia, i pazienti con preponderante enfisema che sviluppano il cancro del polmone hanno una minore sopravvivenza rispetto a quelli che presentano un prevalente interessamento delle piccole vie aeree quando il tumore sia diagnosticato in uno stadio precoce [14].

Sono ormai disponibili crescenti evidenze che dimostrano come l'infiammazione cronica possa avere un ruolo determinante nella patogenesi del cancro del polmone in pazienti affetti da BPCO, come confermato da diversi studi [17] (fig. 3). Questo dato è comprovato da diverse associazioni fra patologie infiammatorie e insorgenza di cancro: le malattie infiammatorie croniche dell'intestino favoriscono l'insorgenza

del cancro del colon, le patologie infiammatorie croniche del fegato aumentano la probabilità di insorgenza di epatocarcinoma. Il fumo di sigaretta stimola la produzione di citochine, quali la IL-1 β e altre citochine proprie di una risposta immunitaria di tipo 1, le quali promuovono una risposta infiammatoria da parte dei linfociti, che determina un'iperespressione di diverse citochine fra cui IL-6, IL-8 e IL-10. Alcune di queste molecole possono inibire l'apoptosi e promuovere l'angiogenesi [17]. L'infiammazione può avere un ruolo nell'insorgenza del tumore amplificando le mutazioni indotte dal fumo di sigaretta.

Il solo provvedimento terapeutico in grado di ridurre il rischio di contrarre il cancro del polmone in pazienti affetti da BPCO è la cessazione dell'abitudine tabagica [18]. Tuttavia, una volta smesso di fumare, il rischio di contrarre una neoplasia polmonare si riduce piuttosto lentamente. Inoltre, la cessazione dell'abitudine tabagica deve essere totale e persistente nel tempo, poiché i soggetti che smettono "a intermittenza" presentano una riduzione del rischio di

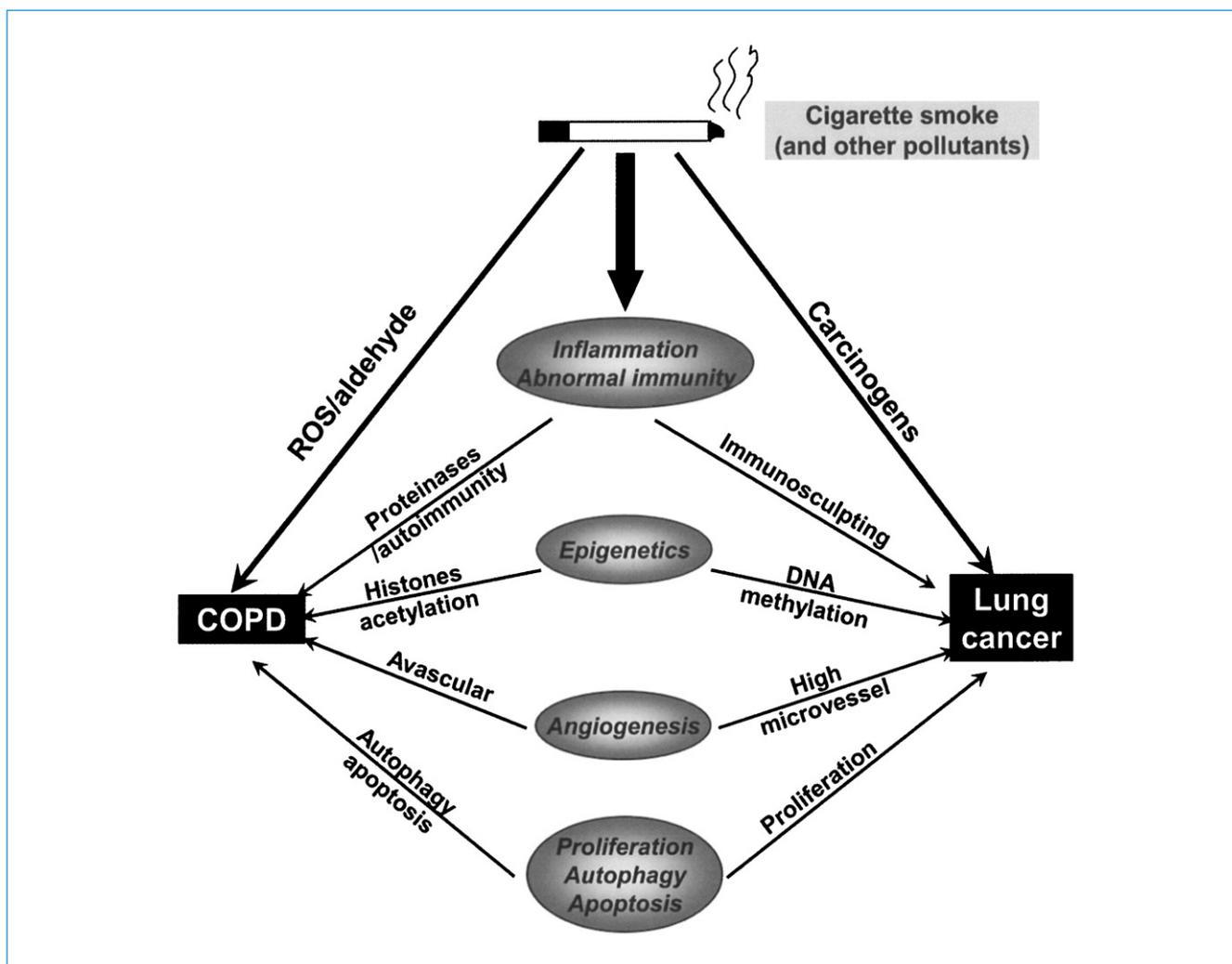


Figura 3 Eventi comuni nell'insorgenza della BPCO e del cancro polmonare. Il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio comune a queste due patologie, in grado di causare infiammazione e stress ossidativo. Un elevato numero di carcinogeni presenti nel fumo di sigaretta può indurre mutazioni genetiche, responsabili dell'insorgenza del cancro del polmone. Inoltre, tutta una serie di fenomeni biologici indotti dal fumo di sigaretta, quali le alterazioni del sistema immunitario, l'angiogenesi, la proliferazione cellulare, l'apoptosi cellulare e le modificazioni cromatiniche, possono contribuire all'insorgenza di cancro del polmone e BPCO.

sviluppare un cancro polmonare del tutto insignificante [18]. Non sono al momento disponibili farmaci in grado di prevenire l'insorgenza di una neoplasia polmonare. Tuttavia, un recente studio epidemiologico sembra suggerire un ruolo preventivo per gli steroidi inalatori: Parimon et al. hanno eseguito uno studio di coorte su veterani statunitensi affetti da BPCO, osservando una riduzione dose-dipendente del rischio di contrarre il cancro del polmone associata all'assunzione di steroidi inalatori. In pazienti in trattamento con 1,2 mg/die di beclometasone o equivalenti si è osservata una riduzione del rischio di contrarre il cancro del polmone del 61%. Questi dati sono in linea con quelli ottenuti da una metanalisi di tutti i grandi studi randomizzati e controllati che hanno considerato l'utilizzo degli steroidi inalatori in pazienti affetti da BPCO: in tale metanalisi si è infatti osservata una riduzione del 45% del rischio di cancro del polmone in pazienti che assumevano steroidi inalatori in quanto affetti da BPCO [19]. Non sono invece di univoca interpretazione i dati relativi all'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per tale scopo: alcuni studi indicano come tali farmaci non siano in grado di ridurre il rischio di cancro polmonare in pazienti affetti da BPCO, mentre altri sembrano mostrare un potenziale beneficio.

BPCO e sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno

Disturbi respiratori nel corso del sonno si sviluppano spesso in pazienti con malattie croniche [20], in particolare metaboliche [21], cardiovascolari [22] e respiratorie [23].

La combinazione di BPCO e sindrome dell'apnea/ipopnea durante il sonno (SAIS) è stata denominata "overlap syndrome" da David Flenley [24]. Non esiste al momento una definizione standardizzata della SAIS: in generale si considera la compresenza di un determinato livello di indice di apnea/ipopnea ($> 10/h$, $> 15/h$ ecc.) e di sintomi fra cui l'addormentamento diurno e la scarsa qualità del sonno. Molti pazienti affetti da BPCO lamentano una bassa qualità del sonno, e la presenza di disturbi del sonno è stata dimostrata in studi in cui ci si è avvalsi dell'elettroencefalogramma [25]: la qualità e la durata del sonno sono ridotte, l'addormentamento è ritardato e le ore notturne in cui il paziente è sveglio sono molteplici. Le cause di questa ridotta qualità del sonno sono probabilmente svariate e comprendono anche la tosse e la dispnea notturna, l'uso di farmaci e l'effetto dell'età sul sonno. Infatti, i primi studi hanno arruolato anche pazienti con grave BPCO e marcata ipossiemia diurna [25]. D'altro canto nel 2003 lo Sleep Heart Health Study (SHHS) – nel quale sono stati valutati 1.138 pazienti affetti da BPCO lieve – ha dimostrato che in assenza di apnee notturne il sonno veniva solo minimamente alterato. Si osservavano, inoltre, solo modeste alterazioni nella qualità del sonno in pazienti con i più bassi valori di FEV1 rispetto a coloro che presentavano i valori più alti. Pertanto la sola BPCO non altera la qualità del sonno. Sanders et al. hanno inoltre dimostrato che i soggetti affetti da overlap syndrome – rispetto a quelli con sola BPCO – presentano un più alto indice di Epworth, dormono meno durante una notte, hanno una peggiore qualità del sonno e un più alto indice di arousal [25]. Si sono osservate soltanto minime differenze fra i soggetti affetti solo da SAIS e quelli affetti da entrambi i disturbi (cioè i soggetti con overlap

syndrome). Pertanto, la qualità del sonno nei pazienti con BPCO è influenzata soprattutto dalla SAIS, e non tanto dalla gravità dell'ostruzione bronchiale.

Severità degli eventi respiratori e della desaturazione notturna

Chaouat et al. [26] hanno studiato prospetticamente 265 pazienti che erano stati selezionati sulla base della presenza di un elevato indice apnea/ipopnea durante il sonno. In 30 di questi si è osservata ostruzione bronchiale alla spirometria. I pazienti che presentavano overlap syndrome non differivano da quelli che non la presentavano (e che erano quindi affetti solo da episodi di apnea/ipopnea durante il sonno) in termini di indice di apnea/ipopnea, ma l'ipossiemia notturna era significativamente minore rispetto ai pazienti che presentavano soltanto una SAIS. I pazienti con overlap syndrome sono a rischio di sviluppare ipertensione polmonare (IP) anche se l'entità dell'ostruzione bronchiale non è marcata. Nello studio di Chaouat et al. [26] la prevalenza dell'IP in questi pazienti era del 36%, cioè molto più elevata che nei pazienti affetti dalla sola SAIS, ma tuttavia un po' inferiore rispetto ai pazienti con sindrome da obesità/ipoventilazione [27]. I pazienti affetti da overlap syndrome possono sviluppare IP anche se presentano un'ostruzione bronchiale di grado lieve; al contrario, nei pazienti affetti da BPCO, l'IP si associa ai casi in cui esiste una grave ostruzione bronchiale (con VEMS $< 50\%$ del predetto e generalmente < 1.000 mL) con associata una marcata ipossiemia. Tale differenza è stata rimarcata da diversi autori. La SAIS associata a ipossiemia e ipercapnia studiata da Bradley et al. [28,29] ha mostrato la presenza di cuore polmonare in questi pazienti: i pazienti arruolati presentavano overlap syndrome, ma non presentavano severa ostruzione bronchiale. Del tutto simile era la gravità dei pazienti nello studio di Fletcher et al. [30]: in tali pazienti la presenza di ipossiemia e IP è da considerarsi del tutto inusuale sulla base della gravità dei parametri di funzionalità ventilatoria. Questo dato può essere spiegato da un effetto sinergico determinato dalla contemporanea presenza delle due patologie sullo scambio gassoso e sull'emodinamica polmonare [26,30,31].

La ventilazione mediante cPAP nasale (nCPAP) costituisce il trattamento di elezione dei pazienti affetti da SAIS [32]. In tali pazienti, questa modalità di trattamento si è dimostrata efficace nell'abolire sia gli episodi di apnea e ipopnea sia l'ipossiemia che insorge durante il sonno. Tuttavia alcuni pazienti presentano una scarsa aderenza al trattamento, e ciò influisce negativamente sui risultati a lungo termine di tale modalità di trattamento. Non sono però disponibili dati che confrontino l'aderenza al trattamento in pazienti affetti da SAIS con e senza BPCO. La nCPAP può non correggere l'ipossiemia notturna in pazienti che siano anche affetti da BPCO [33,34]. In tali pazienti, infatti, può persistere un'ipossiemia che compare durante il sonno, in particolare durante la fase REM; spesso, risulta quindi necessaria la contemporanea somministrazione di ossigenoterapia (da 1 a 3 L/min) quando la saturazione persista al di sotto del 90% nonostante la somministrazione della nCPAP. Può inoltre essere utile passare a una diversa modalità di ventilazione notturna, quale quella a pressione positiva con modalità "bilevel", che viene anche chiamata ventilazione notturna

non invasiva (NIV) o ventilazione notturna a pressione positiva. In pazienti che presentino una grave ipercapnia – senza avere una SAIS associata – non è stata dimostrata in modo convincente l'efficacia della NIV [35], che ha invece prodotto eccellenti risultati nella sindrome da obesità/ipoventilazione [36]. A nostra conoscenza non sono stati effettuati studi controllati relativi all'effetto della NIV nell'overlap syndrome. L'efficacia della NIV nell'abolire le apnee e nel correggere l'ipossiemia deve essere valutata con l'esecuzione di un'ossimetria notturna e – nei casi in cui sia possibile – con l'esecuzione di una polisonnografia. Infine, nei pazienti affetti da overlap syndrome più gravi può persistere una marcata ipossiemia diurna, nonostante l'efficace trattamento delle apnee-ipopnee notturne. Questi pazienti richiedono anche l'assunzione di ossigenoterapia a lungo termine quando concomiti insufficienza respiratoria (per più di 16-18 h/die), in aggiunta al trattamento con nCPAP o NIV [37]. Tali pazienti sono quelli che più probabilmente svilupperanno IP [30] e l'ossigenoterapia a lungo termine può contribuire a ridurla o a stabilizzarla [38].

BPCO e asma bronchiale

L'asma bronchiale è definita come malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da episodi ricorrenti di dispnea, tosse, senso di costrizione toracica e sibili toracici dovuti a broncostruzione reversibile spontaneamente o dopo terapia farmacologica [39]. Comunemente l'asma bronchiale compare nell'infanzia o nel giovane adulto, è spesso di natura allergica e si contraddistingue per una buona risposta al trattamento farmacologico, in particolare agli steroidi inalatori, e per una prognosi buona. Al contrario, la BPCO è dovuta principalmente all'esposizione al fumo di tabacco, compare nell'adulto e nell'anziano ed è caratterizzata da un'ostruzione bronchiale non completamente reversibile e lentamente progressiva che conduce a un accelerato declino della funzionalità respiratoria e a una morte prematura [1]. Queste definizioni di asma e BPCO, didatticamente descrittive e utili, hanno alcuni limiti perché non tengono in considerazione l'ampio spettro di quadri funzionali di broncostruzione osservato nella pratica clinica. Infatti, se da un lato un accelerato declino della funzionalità respiratoria con quadri di broncostruzione non reversibile si osserva anche nei soggetti asmatici, in particolare in quelli che fumano [40], identificati nel 20-30% degli asmatici [41], dall'altro è frequente osservare in pazienti fumatori con broncostruzione fissa, intesa come VEMS/CVF < 70, una componente di reversibilità con un aumento del VEMS > 200 mL o > 12% (criteri di reversibilità proposti dalle linee guida internazionali) dopo somministrazione di un broncodilatatore.

Benché la "Dutch hypothesis" – che sostiene che asma e BPCO siano una sola malattia con un'evoluzione nel tempo dell'asma in BPCO – non abbia mai trovato una solida conferma scientifica, è comunque vero che le due patologie condividono alcuni fattori di rischio: il fumo di sigaretta, principale fattore di rischio per la BPCO, è associato ad alcuni fenotipi asma-correlati quali l'iperreattività bronchiale, l'elevata concentrazione sierica di immunoglobuline-E (IgE), la ridotta risposta agli steroidi inalatori osservata negli asmatici fumatori. Inoltre, nei pazienti asmatici che fumano è più facile il riscontro di enfisema polmonare alla TC del

torace rispetto ai pazienti asmatici non fumatori [42,43]. D'altra parte, l'iperreattività bronchiale e l'elevata concentrazione di IgE sono predittive di un accelerato declino del VEMS nei pazienti con BPCO. Asma e BPCO sono entrambe caratterizzate da riacutizzazioni, definite come peggioramento dei sintomi che richiedono una modificazione della terapia e la cui frequenza, sia nell'asma sia nella BPCO, è responsabile di un accelerato declino della funzionalità respiratoria. Tuttavia, lo studio di Fabbri et al. [44], condotto su un gruppo di soggetti di età > 50 anni con un quadro spirometrico di broncostruzione non reversibile, ha evidenziato che, a parità di deficit funzionale ostruttivo, il processo infiammatorio nei pazienti con storia di asma e nei soggetti con BPCO è diverso: in particolare, i soggetti con storia di asma bronchiale mantengono a livello bronchiale un infiltrato infiammatorio con eosinofili e linfociti T CD4+ e un ispessimento della membrana basale tipico dell'asma bronchiale, mentre i soggetti con storia di fumo presentano il tipico processo infiammatorio osservato nella BPCO, caratterizzato da neutrofili e linfociti T CD8+ [44]. Inoltre, dal punto di vista funzionale nei pazienti con storia di BPCO sono presenti un aumento del volume residuo (VR), un'alterazione della diffusione con riduzione del KCO e una maggiore componente enfisematosa alla TC del torace, assenti nei pazienti con storia di asma.

Nella pratica clinica è quindi necessario considerare le due patologie come entità distinte, valutando però se e come coesistano, perché questo permette una più appropriata gestione del paziente con BPCO e asma. Recenti studi epidemiologici su ampie casiste condotti negli Stati Uniti e nel Regno Unito hanno riportato che il 17% e il 19%, rispettivamente, dei pazienti con broncostruzione hanno sia la BPCO sia l'asma bronchiale e queste percentuali aumentano all'aumentare dell'età. In particolare, nei soggetti di età > 50 anni la coesistenza di asma ed enfisema polmonare supera il 50% [45,46].

Nella pratica clinica la diagnosi di asma e di BPCO si basa sui sintomi e sull'esame spirometrico con il test di reversibilità, che tuttavia alla luce delle osservazioni svolte sinora diventa, soprattutto nell'anziano, poco specifico. Il riscontro di broncostruzione non reversibile o solo parzialmente reversibile dovrebbe quindi indurre il clinico a:

- raccogliere un'approfondita anamnesi per una storia di fumo, da una parte, e per una pregressa storia di asma o di fattori di rischio per l'asma quali l'atopia o la familiarità, dall'altra;
- richiedere indagini funzionali più sensibili, come la misurazione della capacità di diffusione del CO (DLco) quale indice indiretto del danno parenchimale tipico dell'enfisema polmonare;
- richiedere in casi selezionati lo studio TC del torace ed eventualmente lo studio dell'infiammazione bronchiale con metodiche relativamente poco invasive come l'espettorato indotto o la misurazione dell'ossido nitrico nell'esalato.

Il trattamento farmacologico della BPCO è un trattamento a gradini che prevede un incremento della terapia in base agli stadi di gravità, stabiliti dal grado di broncostruzione alla spirometria (linee guida GOLD del 2009). I farmaci usati per il trattamento farmacologico della BPCO e dell'asma bronchiale, in particolare gli steroidi e i β_2 -agonisti a breve e lunga durata d'azione per via inalatoria, sono gli stessi;

tuttavia sono indicati a diversi livelli di gravità se si tratta di BPCO o di asma bronchiale. Infatti, se nel trattamento di fondo della BPCO l'approccio terapeutico prevede l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione, β_2 -agonista o anticolinergico, da solo e l'aggiunta degli steroidi inalatori soltanto negli stadi più avanzati o in presenza di frequenti riacutizzazioni (linee guida GOLD del 2009), nell'asma bronchiale il farmaco di fondo per tutti gli stadi di gravità è lo steroide inalatorio a cui si associa il broncodilatatore β_2 -agonista a lunga durata d'azione quando la malattia non è controllata dal solo steroide inalatorio a basse dosi [39]. In tal senso, di fronte al paziente con BPCO e un quadro clinico compatibile con asma bronchiale, può esservi l'indicazione a somministrare gli steroidi inalatori con quadri spirometrici di minore gravità seguendo le indicazioni proposte per il trattamento dell'asma in cui l'efficacia degli steroidi è provata.

BPCO ed embolia polmonare

La BPCO è unanimemente riconosciuta come uno dei fattori di rischio per tromboembolia polmonare (TEP) [47]. I soggetti con BPCO hanno un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e, nella fattispecie, il rischio di morte o di ricovero per TEP è più che doppio rispetto alla popolazione generale [48]. In alcune casistiche selezionate o in particolari setting clinici la frequenza di TEP in riacutizzazione di BPCO può arrivare a 1 caso ogni 4 o 5, mentre in popolazioni non selezionate di pazienti con BPCO si è riscontrata una prevalenza del 3% di TEP e del 10% di trombosi venosa profonda (TVP) [49]. In una recente metanalisi [50] sull'incidenza di TEP in pazienti con BPCO riacutizzata si evidenzia un'elevata prevalenza di TEP nei pazienti ospedalizzati rispetto a quelli ambulatoriali, pari al 24,7% (IC 95% 17,9-31,4%; $p = 0,001$), con una prevalenza media del 19,9% (IC 95% 6,7-33,0%; $p = 0,014$). Dati differenti sono riportati in uno studio [51] che ha arruolato pazienti con BPCO riacutizzata valutati sequenzialmente con TC presso il Dipartimento di Emergenza, in cui si riscontra una bassa incidenza di EP, pari al 3,3%. All'interno di popolazioni di BPCO i fattori di rischio correlati allo sviluppo di TEP sono diversi; nello studio di Tillie-Leblond et al. [49] vengono evidenziati tre fattori:

- presenza di neoplasia maligna (RR 1,82; IC 95% 1,3-2,92%);
- storia di pregressa TVP o TEP (RR 2,43; IC 95% 1,49-3,49%);
- riduzione della $\text{PaCO}_2 > 5$ mm Hg.

I pazienti con TEP e BPCO sono inoltre spesso più anziani e fumatori rispetto ai pazienti con BPCO senza TEP [52]; in questi soggetti il rischio aumenta in quanto entrambe le condizioni sono favorevoli per TEP. Uomini che fumano 15 o più sigarette al giorno presentano un rischio relativo di TEV di 2,82 (IC 95% 1,30-6,13%; $p = 0,009$) rispetto ai non fumatori [53]. Il fumo è un fattore molto importante nel condizionare lo stato trombofilico; aumenta, infatti, il rilascio di catecolamine [54] e i livelli di fattore tissutale che innesca la cascata emocoagulativa attraverso l'attivazione del fattore VII. Il fumo, inoltre, è in grado di inibire acutamente il rilascio di attivatore tissutale del plasminogeno indotto dall'endotelio attraverso un'inibizione della nitrossido-sintetasi [55]. I fumatori presentano anche un aumentato livello di omocisteina (odds ratio 2,10; IC 95% 1,62-27,4%; $p < 0,001$), che costituisce un fattore di rischio per la

patologia trombotica venosa e arteriosa [30]. Durante le riacutizzazioni della BPCO si riscontrano spesso un aumento del fibrinogeno correlato con la presenza di espettorato purulento e con l'età dei pazienti [56] e un aumento della IL-6, che possiede un importante effetto procoagulante e correla con l'aumento del fibrinogeno.

La diagnosi di TEP presenta molte insidie; nel soggetto con BPCO esiste una difficoltà particolare in quanto le due condizioni patologiche condividono segni e sintomi aspecifici, tanto che spesso non sono clinicamente distinguibili [57]. Le differenze più significative tra pazienti con riacutizzazione di BPCO con e senza EP sono descritte nella recente metanalisi di Rizkallah et al. [50]: nei soggetti con riacutizzazione di BPCO ed EP si riscontrano più elevate percentuali di pregressa TEV e di neoplasie maligne, una minore pressione arteriosa di CO_2 [49], una più severa ipossia, una maggiore probabilità di dolore toracico e di sincope e una minore presenza di sputo purulento [51,58]. La presenza o meno di BPCO non influenza l'accuratezza diagnostica del D-dimero [59] e la sua combinazione con un livello di probabilità medio-basso (score di probabilità clinica pre-test) esclude con un grande margine di sicurezza la TEP [60]. Anche la TC del torace con studio angiografico (angio-TC) non viene significativamente influenzata dalla presenza di BPCO e costituisce lo strumento di riferimento per la diagnosi di TEP, in particolare con i recenti apparecchi multistrato (MDCT). Una MDCT polmonare negativa è un esame relativamente sicuro per escludere l'EP in soggetti con BPCO se il test preclinico di probabilità non è elevato e ha una buona performance diagnostica (un caso positivo ogni 4-5 casi esaminati) in casistiche in cui siano stati esclusi soggetti con basso livello di probabilità e D-dimero negativo. La resa diagnostica della scintigrafia polmonare (ventilatoria o ventilatoria/perfusoria) è meno soddisfacente in soggetti con BPCO rispetto ai soggetti senza BPCO [59], a causa delle alterazioni ventilatorie/perfusionali proprie di questa malattia.

L'approccio al paziente con BPCO e sospetta TEP varia in base alla disponibilità locale degli strumenti diagnostici, al setting clinico in cui si opera (Dipartimento di Emergenza, reparti di degenza ordinaria, ambulatori ecc.) e alla gravità della presentazione clinica. In presenza di shock o ipotensione la diagnosi differenziale si pone innanzitutto verso patologie a elevato rischio di morte, come shock cardiogeno, tamponamento cardiaco, dissezione aortica, disfunzione valvolare acuta. In questa circostanza assume importanza determinante l'esame ecocardiografico in urgenza con possibilità di accesso alla sala di emodinamica per terapia in emergenza (trombolisi ed embolectomia). Nella situazione caratterizzata da stabilità emodinamica, fortunatamente più frequente nella pratica clinica, la valutazione in elezione consente di seguire una procedura diagnostica che tenga presente la specificità del paziente con BPCO, eventualmente con l'ausilio di algoritmi decisionali, associando la ricerca di segni di disfunzione ventricolare destra che identificano i soggetti con prognosi peggiore (stratificazione del rischio).

Un tema dibattuto riguarda la mortalità nel lungo periodo per le conseguenze emodinamiche sul ventricolo destro, con comparsa di IP e cuore polmonare cronico secondario a tromboembolia per un evento embolico non risolto o ricorrenti episodi submassivi con interessamento del circolo periferico e secondaria IP cronica. L'entità del fenomeno è stata

oggetto di studi recenti [26,61]. Nella maggior parte dei soggetti con BPCO, quando è presente IP, essa è di solito di entità lieve-moderata, correla con lo stadio di gravità e si associa a una prognosi peggiore [38]. Nei casi in cui si riscontrano valori di pressione arteriosa polmonare (PAP) severi (cosiddetti "out-of-proportion") deve essere considerata la presenza di IP primitiva oppure secondaria a scompenso cardiaco con insufficienza ventricolare sinistra, a sindrome delle apnee del sonno o a tromboembolismo cronico che rappresenta una percentuale minore nel totale.

Il trattamento anticoagulante è in grado di ridurre la frequenza di recidiva, di estensione e di embolizzazione polmonare delle TVP prossimali dal 15-50% al 5-8% e la frequenza di morte per EP dal 30% al 2-8%. La terapia dei pazienti con EP ha i seguenti obiettivi fondamentali:

- evitare la progressione del trombo nella sua sede primitiva di insorgenza, limitando quindi il pericolo di frammentazione ed embolizzazione;
- favorirne la regressione ed eventualmente l'organizzazione;
- prevenire lo sviluppo di ulteriori trombi in sedi differenti (nei pazienti con fattori predisponenti specifici).

In caso di grave compromissione emodinamica, il trattamento anticoagulante deve mirare a ottenere una disostruzione rapida dei vasi polmonari interessati al fine di evitare il collasso cardiocircolatorio. Per quest'ultimo scopo vengono impiegati gli agenti trombolitici. Rispetto alla semplice terapia eparinica, il trattamento trombolitico sistemico determina una più rapida regressione dell'ostruzione del circolo polmonare e delle alterazioni emodinamiche associate alla TEP (50), a prezzo però di un rischio quasi doppio di complicanze emorragiche maggiori.

La maggior parte della casistica esaminata negli studi riportati si riferisce agli anni antecedenti il 2001 (non sono considerate le linee guida GOLD), pertanto con accuratezza non ottimale in termini sia diagnostici sia di definizione dello stadio di gravità (bassa percentuale di diagnosi supportate da spirometria).

Molte raccomandazioni contenute nelle principali linee guida sulla TEP si riferiscono a studi condotti su casistiche non selezionate. Ciò costituisce una limitazione oggettiva e rende auspicabile che in futuro si effettuino ulteriori studi per valutare le indicazioni diagnostiche e terapeutiche in popolazioni selezionate di pazienti con BPCO.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al., Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532–55.
- [2] Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1(6077):1645–8.
- [3] Fabbri LM, Luppi F, Beghè B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31(1):204–12.
- [4] Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002;346(18):1383–93.
- [5] O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest* 2008;134(4):815–23.
- [6] King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:411–9.
- [7] Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2007;28(2):289–96.
- [8] Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 1982;6(3):437–44.
- [9] Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):400–7.
- [10] American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277–304.
- [11] Luppi F, Cerri S, Beghè B, Fabbri LM, Richeldi L. Corticosteroid and immunomodulatory agents in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2004;98(11):1035–44.
- [12] Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al., Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26(4):586–93.
- [13] Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al., GERM "O" P. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35(1):105–11.
- [14] Rodríguez-Roisin R, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(8):842–7.
- [15] Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004;59(8):679–81.
- [16] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33(5):1165–85.
- [17] Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9(4):375–83.
- [18] Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142(4):233–9.
- [19] Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(12):992–7.
- [20] Littleton SW, Mokhlesi B. The pickwickian syndrome-obesity hypoventilation syndrome. *Clin Chest Med* 2009;30(3):467–78.
- [21] Tiengo A, Fadini GP, Avogaro A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. *Diabetes Metab* 2008;34(5):447–54.
- [22] Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):686–717.
- [23] Kaw R, Hernandez AV, Walker E, Aboussouan L, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest* 2009;136(3):787–96.

- [24] Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985;6(4):651–61.
- [25] Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):237–41.
- [26] 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;151(1):82–6.
- [27] Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001;120(2):369–76.
- [28] Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, Lue F, Zamel N, Moldofsky H, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(6):835–9.
- [29] Bradley TD, Rutherford R, Lue F, Moldofsky H, Grossman RF, Zamel N, et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(5):920–4.
- [30] Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J, Fletcher JG. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(3):525–33.
- [31] Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallée E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(2):345–9.
- [32] Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1(8225):862–5.
- [33] Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996;9(4):787–94.
- [34] Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, Goldring RM. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the "Pickwickian syndrome". *Chest* 1986;89(5):627–35.
- [35] Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):538–44.
- [36] Subramanian S, Strohl KP. A management guideline for obesity-hypoventilation syndromes. *Sleep Breath* 1999;3(4):131–8.
- [37] American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt 2):S77–121.
- [38] Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):493–8.
- [39] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institute of Health 2007.
- [40] Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339(17):1194–200.
- [41] Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822–33.
- [42] Boulet LP, Lemièrre C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006;129(3):661–8.
- [43] Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993;188(3):829–33.
- [44] Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):418–24.
- [45] Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63(9):761–7.
- [46] Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124(2):474–81.
- [47] Poulsen SH, Noer I, Møller JE, Knudsen TE, Frandsen JL. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients. *J Intern Med* 2001;250(2):137–43.
- [48] Sidney S, Sorel M, Quesenberry Jr CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128(4):2068–75.
- [49] Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144(6):390–6.
- [50] Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;135(3):786–93.
- [51] Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007;62(2):121–5.
- [52] Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, Armstrong Jr JD, Shigeoka JW. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. A prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1981;123(1):32–6.
- [53] Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svärdsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "The study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1999;159(16):1886–90.
- [54] Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;295(11):573–7.
- [55] Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999;99(11):1411–5.
- [56] Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84(2):210–5.
- [57] Lesser BA, Leeper Jr KV, Stein PD, Saltzman HA, Chen J, Thompson BT, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;102(1):17–22.
- [58] Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, Remond A, Sevestre-Pietri MA, Jounieaux V. Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations. *Rev Mal Respir* 2002;19(4):415–23.
- [59] Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, Postmus PE, Prins MH. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTE-LOPE Study Group. *Advances in New Technologies Evaluating the*

- Localization of Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2232–7.
- [60] Sohne M, Kruip MJ, Nijkeuter M, Tick L, Kwakkel H, Halkes SJ, et al., Christopher Study Group. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4(5):1042–6.
- [61] Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32(5):1371–85.