



**UNIVERSITA'
DEGLI STUDI DI
PALERMO**

**FACOLTA' DI MEDICINA
E CHIRURGIA**

Dottorato di Ricerca in
**Scienze e Biotecnologie Mediche
Sperimentali e Applicate**

indirizzo

Pneumologia Sperimentale e Clinica

Coordinatore: Ch.ma Prof.ssa Carla Giordano

XXV Ciclo

**Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
(Di.Bi.M.I.S.)**

**Asthma-COPD overlap syndrome:
extent, disease-related health status,
and prognostic implications
of a new disease entity**

Tesi di dottorato del

Dr. Claudio Sorino

Tutor

Ch.mo Prof. Nicola Scichilone





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Scienze e Biotecnologie Mediche Sperimentali e Applicate

indirizzo Pneumologia Sperimentale e Clinica

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica

Settore Scientifico Disciplinare MED/10

ASTHMA–COPD OVERLAP SYNDROME (ACOS): PREVALENZA, QUALITÀ DI VITA CORRELATA ALLO STATO DI SALUTE E IMPLICAZIONI PROGNOSTICHE DI UNA NUOVA ENTITÀ NOSOLOGICA

IL DOTTORE
CLAUDIO SORINO

IL COORDINATORE
CH.MA PROF.SSA CARLA GIORDANO

IL TUTOR
CH.MO PROF. NICOLA SCICHILONE

CICLO XXV
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2015

**“Sous le nom de
capacité pulmonaire utilisable à l’effort,
nous désignons
le plus grand volume qui peut être expiré en une seconde”**

Tiffeneau R, Pinelli AF.
*Air circulant et air captif dans l’exploration
de la fonction ventilatrice pulmonaire.*
Paris Med. 1947;133:624–8.

Indice

Asthma–COPD overlap syndrome	3
1. Introduzione	4
2. Cenni storici.....	6
3. Quando le due malattie si sovrappongono.....	8
4. La flogosi nelle patologie bronco-ostruttive.....	10
5. Diagnosi differenziale tra asma e BPCO	13
6. Approcci diagnostici proposti per l'ACOS.....	15
7. Conseguenze dell'ACOS rispetto ad asma e BPCO.....	18
Contributo sperimentale.....	20
1. Premesse e finalità dell'indagine	21
2. Materiali e metodi.....	23
<i>Fonte dei dati: il progetto SA.R.A.</i>	23
<i>Criteri di inclusione ed esclusione</i>	25
<i>La valutazione funzionale</i>	26
<i>La valutazione multidimensionale</i>	27
<i>La selezione del campione e il follow-up</i>	29
<i>La classificazione dei soggetti</i>	30
<i>L'approccio analitico</i>	31
3. Risultati principali	33
4. Discussione	39
 Bibliografia.....	 44

~ I ~

ASTHMA-COPD OVERLAP SYNDROME



1. INTRODUZIONE

L'asma bronchiale e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono malattie croniche con elevata prevalenza nella popolazione generale. Sebbene sia riconosciuta una notevole differenza nella fisiopatologia dell'asma e della BPCO, in determinate circostanze le due malattie possono convergere nello stesso paziente. La sovrapposizione delle due entità sembra interessare soprattutto pazienti anziani con asma di lunga data, in particolare se anche attuali o ex-fumatori. In tal caso, ad una storia di asma bronchiale con ampia iperreattività bronchiale si possono sovrapporre caratteristiche funzionali e radiologici di BPCO. Ciò ha indotto a definire una nuova entità patologica, denominata Asthma-COPD Sindrome Overlap (ACOS). Il riconoscimento dell'ACOS ha importanti implicazioni terapeutiche, dal momento che in tale condizione è generalmente richiesto un trattamento cronico con corticosteroidi inalatori.

Studi preliminari indicano che l'ACOS comporti una peggiore qualità della vita relativa allo stato di salute, una maggiore frequenza di esacerbazioni e un aumento dei costi sanitari rispetto ai soggetti con solo asma o solo BPCO. Precedenti osservazioni suggeriscono che il rischio di mortalità nella BPCO aumenta se i pazienti presentano caratteristiche compatibili con una sovrapposta asma, quali attacchi di broncospasmo con eosinofilia e significativa iperreattività bronchiale. D'altra parte, il rischio di mortalità nei pazienti con asma sembra essere aumentata dalla presenza di una limitazione al flusso aereo non completamente reversibile o da una concomitante diagnosi di BPCO. Risultati simili sono emersi in un paio di studi di popolazione, ove i soggetti ascrivibili ad ACOS avevano tassi di mortalità più elevati rispetto ai soggetti con una sola delle due malattie.

Al contrario, secondo altri studi la presenza di asma concomitante nei pazienti con BPCO non aumenterebbe il rischio di mortalità. A causa di questi dati apparentemente contrastanti, si è ritenuto necessario ottenere ulteriori dati sulle ripercussioni prognostiche dell'avere un'ACOS.

Lo studio SARA ha fornito l'opportunità di valutare la diffusione dell'ACOS nella popolazione anziana italiana, di valutare i tassi di mortalità a 15 anni associati a tale condizione e confrontarli con quelli di anziani sani e anziani con solo BPCO o asma. Lo

stesso studio è apparso adatto a stimare la qualità di vita correlata allo stato di salute e identificare i fattori di rischio per mortalità in tali gruppi.

2. CENNI STORICI

Nell'850 avanti Cristo, quando il termine broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) era ben lungi dall'essere concepito, Omero nell'Iliade descrisse la difficoltà nella respirazione di Ettore, utilizzando per la prima volta il termine "asma". Dopo questa definizione, che risale all'antica Grecia, altre descrizioni storiche di pazienti con problemi respiratori sono state proposte nei secoli successivi. Poiché fino al medioevo e all'era pre-industriale, la sopravvivenza media mediana non superava i 40 anni di età e il fumo di sigaretta era pressochè assente, si potrebbe supporre che una malattia con le caratteristiche tipiche della BPCO non esistesse (e di conseguenza la sovrapposizione asma-COPD). Tuttavia, il fatto che secoli fa la sopravvivenza media fosse così bassa non vuol dire che non esistessero persone anziane. In effetti, fino a un paio di secoli fa, l'aspettativa di vita era drasticamente ridotta dalle frequenti morti in età infantile e neonatale. Seneca (4 aC - 65 dC) è un esempio di un sessantenne, vissuto circa 2000 anni fa, affetto da problemi respiratori. Nel descrivere la sua malattia, Seneca ha evidenziato due delle caratteristiche peculiari di asma: la reversibilità e la ricorrenza degli attacchi dispnoici. Inoltre, Seneca ha riconosciuto come anno dopo anno il suo respiro tendeva a peggiorare, identificando ciò che sarebbe stato scientificamente dimostrato molto più tardi, ovvero che l'asma è responsabile di un accelerato declino della funzionalità polmonare (15). Questo può talvolta comportare una limitazione al flusso aereo non completamente reversibile, che è una delle caratteristiche utilizzate nell'attuale definizione di BPCO (16). Tuttavia, la prima descrizione di enfisema come "polmoni voluminosi" è stata fatta nel 1679 da Bonet (17), e solo nel 1789 i lavori di Baillie suggerivano che l'enfisema potrebbe essere parte di una malattia più complessa (18). Molto più tardi, nel 1814, Badham (19) ha usato la parola "catarro" per indicare la tosse cronica e l'aumento della secrezione di muco quali sintomi di bronchiolite, e il termine "bronchite cronica" come parte della BPCO. Nel 1821 Laënnec, l'inventore dello stetoscopio, ha descritto una combinazione di enfisema e bronchite cronica (20).

Due importanti passi avanti nella diagnosi della BPCO sono stati compiuti nel 1846, quando John Hutchinson ha inventato lo spirometro (21) e nel 1947, quando Tiffeneau e Pinelli hanno introdotto il concetto di "timed vital capacity" come misura del flusso aereo (22). La prima reale definizione di BPCO è stata proposta dal "CIBA Guest

Symposium” nel 1959 (23) e dall’“American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards” nel 1962 (24).

3. QUANDO LE DUE MALATTIE SI SOVRAPPONGONO

Nel corso degli anni, diversi ricercatori hanno sostenuto un'origine comune per asma e BPCO. Secondo tale ipotesi, detta *ipotesi olandese*, le due malattie non sono altro che due espressioni di un'unica "malattia polmonare cronica aspecifica" (25). Questa assumerebbe diverse connotazioni cliniche e funzionali in relazione a diversi fattori ambientali coinvolti nello stesso individuo. Con il progresso delle conoscenze sono emersi diversi elementi in favore di una sostanziale differenza tra asma e BPCO (26). La maggior parte degli autori attualmente considera l'asma e la BPCO due malattie distinte, in cui diversi e specifici fattori di rischio concorrono a determinare due diverse condizioni patologiche, con diversi meccanismi patogenetici, e richiedenti diversi approcci terapeutici. Tuttavia, l'invecchiamento pone le basi per la coesistenza delle due malattie nello stesso individuo (6). Ciò si verifica principalmente in pazienti anziani con asma di lunga data, soprattutto se i fumatori.

È stato stimato che nei paesi più sviluppati circa il 25% degli adulti con asma è costituito da abituali fumatori (27). Il fumo di sigaretta può modificare le caratteristiche infiammatorie associate all'asma. Individui asmatici che fumano presentano sintomi più gravi, un accelerato declino della funzionalità respiratoria, una maggiore necessità di farmaci estemporanei, peggiori indici dello stato di salute, e un'alterata risposta terapeutica a breve termine ai corticosteroidi rispetto agli asmatici non fumatori (28-32). Un'osservazione longitudinale effettuata sulla coorte del "Tucson Epidemiology Study of Airway Obstructive Disease" (TESAOD) ha evidenziato che i soggetti asmatici presentavano una probabilità 12 volte maggiore di sviluppare la BPCO rispetto agli individui sani. In tale contesto la BPCO è definita dalla presenza di una limitazione al flusso aereo non completamente reversibile e dalla riduzione della capacità di diffusione alveolo-capillare al monossido di carbonio (DLCO) (9). Pertanto, vi è un consenso generale sul fatto che l'asma in alcuni casi possa progredire nella BPCO (25). Autori che si occupano degli aspetti genetici delle malattie ostruttive delle vie respiratorie si chiedono se la BPCO inizi in età infantile (33, 34). L'ipotesi olandese sostiene il concetto che l'asma bronchiale e l'iperreattività bronchiale predispongano i pazienti a sviluppare la BPCO nel corso della vita (25) e che l'asma e la BPCO siano espressioni diverse di una singola malattia con un background genetico comune. Lo studio COPDGene ha arruolato altri 10.000 soggetti che sono stati sottoposti a tomografia

computerizzata del torace con analisi quantitativa e a tipizzazione del genotipo al fine di definire meglio le caratteristiche cliniche, radiografiche e genetiche del gruppo ACOS (35). Nei soggetti che avevano sia BPCO che asma è stato riscontrato uno spessore maggiore della parete delle vie aeree e meno enfisema rispetto ai soggetti con BPCO da sola. Nelle analisi genetiche sono state trovate diverse varianti associate con ACOS (35). Le due associazioni più significative tra soggetti bianchi non-ispanici con ACOS includevano varianti del gene CSMD1, che è stato associato con enfisema, e del gene SOX5, che è stato correlato con la BPCO e che potrebbe svolgere un ruolo nello sviluppo dei polmoni. Al contrario, nei soggetti bianchi non-ispanici e afro-americani diverse varianti del gene GPR65 sono state associate con l'ACOS.

Diversi fattori, quali le infezioni, l'atopia e l'esposizione tabagica, oltre alla predisposizione genetica, il basso peso alla nascita e l'incompleto sviluppo dei polmoni, possono contribuire all'origine dell'ACOS sin dall'infanzia. Una parte di asmatici mai fumatori che sviluppano l'ACOS può essere spiegata con l'ampio ricorso alla combustione del legno (o altro), per cucinare e riscaldarsi, in ambienti poco ventilati. Ciò rende non rara "l'abnorme risposta infiammatoria del polmone a particelle nocive o gas" in determinati contesti sociali anche in assenza di fumo di sigaretta.

4. LA FLOGOSI NELLE PATOLOGIE BRONCO-OSTRUTTIVE

L'infiammazione cronica delle vie aeree nella BPCO è diversa rispetto a dell'asma (Figura 1). L'asma è caratterizzata da iperreattività delle vie aeree e infiammazione eosinofila che interessa tutte le vie aeree, ma non il parenchima polmonare. Tuttavia, i pazienti asmatici fumatori sviluppano caratteristiche patologiche simili alla BPCO (27, 36), mentre alcuni pazienti con BPCO possono dimostrare caratteristiche dell'asma (37), come ad esempio un pattern infiammatorio misto con aumento degli eosinofili (38) ed eosinofilia nell'espettorato, che sono state riportate come associate a un miglioramento del FEV1 con il trattamento con corticosteroidi inalatori (ICS) (39). È stato ipotizzato che anche i pazienti con ACOS possano avere caratteristiche cliniche quali l'eosinofilia nell'espettorato cui conseguirebbe una migliore risposta al trattamento con ICS. Kitaguchi e collaboratori (40) hanno condotto uno studio con l'obiettivo di valutare le caratteristiche dei pazienti con BPCO con sintomi asmatici, quali episodi di dispnea, respiro sibilante, tosse e oppressione toracica, con peggioramento dei sintomi nella notte o il mattino presto, rispetto alle caratteristiche dei pazienti con BPCO senza sintomi asmatici. Gli autori hanno dimostrato che l'aumento del FEV1 in risposta al trattamento con ICS, la conta degli eosinofili periferici e nell'espettorato e la prevalenza di pazienti con ispessimento della parete bronchiale alla TC ad alta risoluzione erano significativamente più alti nei soggetti con BPCO con sintomi simili all'asma. Secondo tali autori, pertanto, gli ICS dovrebbero essere considerati come un potenziale trattamento precoce in questi pazienti, e l'elevata eosinofilia nell'espettorato come un buon predittore di risposta agli ICS. Nessuna differenza significativa è stata trovata nell'aumento del FEV1 in risposta ai β 2-agonisti tra i due gruppi. A conclusioni differenti sono giunti invece Lim HS e collaboratori (41), che, in uno studio osservazionale retrospettivo di 12 anni su 125 pazienti affetti da ACOS, hanno riscontrato che l'uso di ICS non era significativamente associato a miglioramenti nel tasso annuale di diminuzione del FEV1, nell'incidenza di riacutizzazioni gravi, e nella mortalità complessiva rispetto al gruppo che non riceveva ICS.

Uno studio condotto su adulti con malattia ostruttiva delle vie aeree stabile (asma e/o BPCO) ha sottolineato che il numero di cellule totali e di neutrofili nell'espettorato era maggiore nei soggetti con ACOS rispetto ad asmatici e controlli sani. Gli eosinofili

nell'espettorato non erano invece differenti tra i gruppi con malattia delle vie aeree (42). Pertanto, la componente infiammatoria dell'ACOS resta ancora da chiarire e ulteriori studi servirebbero per affrontare adeguatamente la tematica.

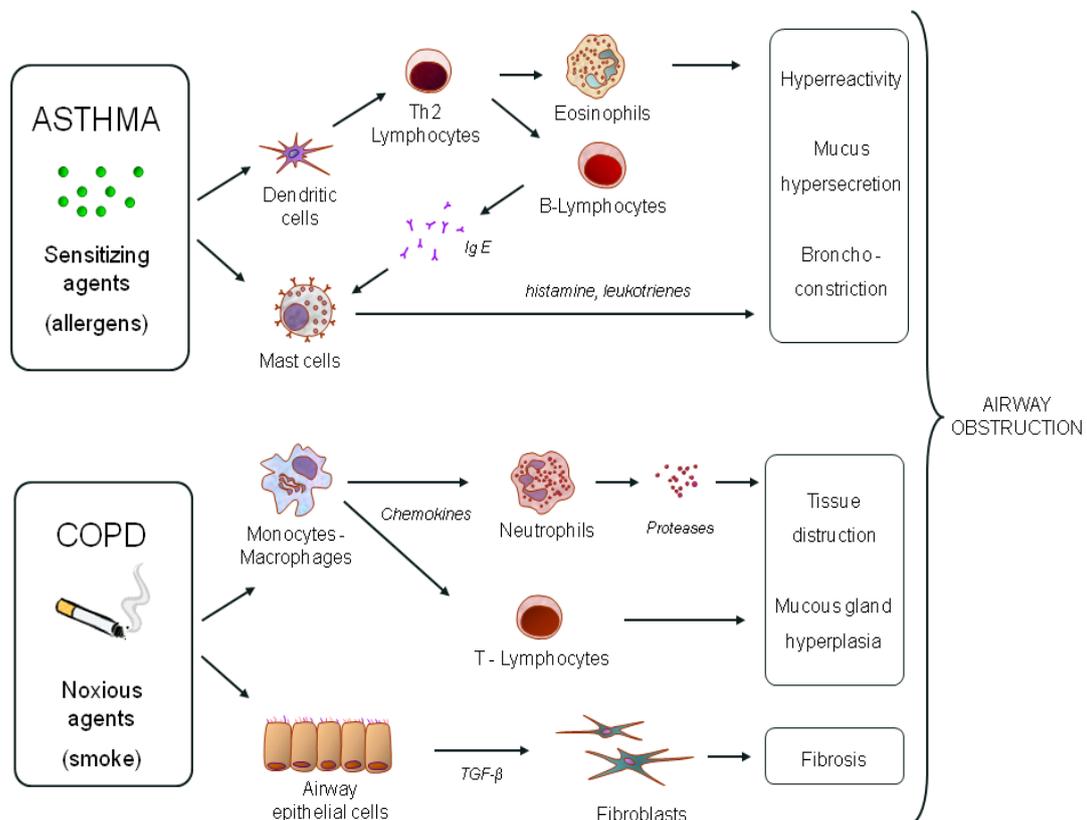


Figura 1. Meccanismi infiammatori e cellule immunitarie coinvolte nelle patologie broco-ostruttive croniche.

È ben noto che nei soggetti con BPCO l'infiammazione sistemica con un lieve cronico aumento dei mediatori pro-infiammatori circolanti come la proteina C reattiva (PCR) e l'interleuchina 6 (IL-6) è associata a un'accelerata progressione della malattia. L'infiammazione sistemica e la sua associazione con le caratteristiche cliniche e i mediatori infiammatori sono state studiate in persone anziane con ACOS (43), nelle quali è emersa un'elevata prevalenza di infiammazione sistemica, simile alla BPCO in termini di infiammazione sistemica. I pazienti con ACOS presentavano livelli di IL-6

significativamente più elevati rispetto ai controlli sani e agli asmatici. I livelli sistemici di IL-6 erano fortemente correlati con l'entità dell'alterazione della funzionalità polmonare e con le malattie cardiovascolari. Questi risultati hanno suggerito che l'IL-6 è un mediatore infiammatorio fondamentale che può essere coinvolti nell'ostruzione delle vie aeree e nelle malattie cardiovascolari, e può forse essere un obiettivo di trattamento indipendente. Acay e collaboratori (44) hanno valutato i livelli sierici di paraoxonasi (PON1) e arylesterasi (AE) nei soggetti con asma e BPCO.

Gli enzimi PON1 e AE sembrerebbero svolgere un'attività protettiva nei confronti dell'ossidazione delle HDL, mostrando così proprietà antiaterogene, antiossidanti e antinfiammatorie, senza significative differenze tra asma e BPCO.

5. DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA ASMA E BPCO

Le caratteristiche che più frequentemente si riscontrano nei soggetti asmatici includono l'esordio in età giovanile, l'assenza di esposizione tabagica, la presenza di atopia e/o allergie ed una limitazione reversibile del flusso aereo. I pazienti con BPCO sono invece generalmente più anziani, hanno una significativa esposizione al fumo di sigaretta, e presentano un'ostruzione delle vie aeree persistente e progressiva. La capacità di diffusione alveolo-capillare al monossido di carbonio (DLCO) e un più alto rapporto tra annoalite delle vie aeree e del parenchima polmonare alla TC ad alta risoluzione (HRTC) possono contribuire alla distinzione tra asma e BPCO. Esistono sostanziali differenze tra asma e BPCO in termini di caratteristiche strutturali e infiammatorie: negli asmatici si riscontrano generalmente elevate IgE, induzione delle cellule Th2, infiltrazione eosinofila, iperplasia della muscolatura liscia e ispessimento della membrana basale, mentre nella BPCO sono tipicamente presenti un aumento dei neutrofili, l'induzione delle cellule Th1 e Th17, fibrosi delle piccole vie aeree indotta dal TGF, iperplasia delle cellule caliciformi mucipare e distruzione del tessuto elastico.

Nella pratica clinica, alcuni pazienti con asma sviluppano anche una limitazione al flusso delle vie aeree scarsamente reversibile, mentre negli anziani con BPCO una certa variabilità dell'ostruzione delle vie aeree è comunemente osservata (45). Inoltre, nei soggetti con BPCO l'aumento dell'iperreattività bronchiale (AHR) è correlato con l'aumento del tasso di esacerbazioni e della mortalità generale (46). Alcuni studi hanno dimostrato che la prevalenza di AHR nei pazienti con BPCO è fino a tre volte maggiore negli anziani rispetto ai pazienti non anziani (47) e che il 50% degli anziani con malattia delle vie aeree presenta una variabilità del flusso aereo con un certo grado di ostruzione irreversibile delle vie aeree (42, 48). Un'ostruzione irreversibile è stata evidenziata nel 23% degli asmatici cronici (49); il fumo di sigaretta e una lunga storia di asma sono importanti fattori di rischio per lo sviluppo di asma con bronco-ostruzione irreversibile. Sulla base di valutazioni cliniche e fisiologiche utilizzate per differenziare le due condizioni, Bellia e colleghi hanno stimato che il 20% dei pazienti anziani considerati affetti da BPCO presenta in realtà una condizione di asma con limitazione al flusso aereo non completamente reversibile (50). A tale conclusione sono giunti anche altri studi che hanno utilizzato test di funzionalità respiratoria, TAC e biopsia bronchiale per differenziare l'asma irreversibile dalla BPCO (51-53).

La diagnosi differenziale può essere un compito difficile per i medici. Beeh e colleghi (54) hanno sviluppato un questionario per differenziare i sintomi di asma e BPCO. Su una scala da 1 a 15, il questionario ha la migliore capacità diagnostica utilizzando un cut-off di 7, con una sensibilità dell'87,6% per la BPCO, anche se circa il 20% dei pazienti presentava caratteristiche sovrapposte per asma e BPCO (punteggi 6-8). Gli autori si sono concentrati sui fumatori con ostruzione irreversibile delle vie aeree, etichettati come pazienti affetti da BPCO. Tuttavia, sulla base del transfer factor (KCO) calcolato come capacità di diffusione al monossido di carbonio/volume alveolare (DLCO/VA) e dell'istologia bronchiale, hanno modificato la diagnosi in asma irreversibile ed hanno utilizzato l'omalizumab (una terapia anti Ig-E che non sarebbe stata presa in considerazione con l'etichetta diagnostica di BPCO), ottenendo un significativo miglioramento del FEV1 e della sintomatologia dispnoica (55).

Nonostante la ben nota importanza della diagnosi differenziale tra BPCO e asma irreversibile, le prove funzionali e le indagini radiologiche disponibili non sono sufficienti per distinguere chiaramente le due condizioni. L'ispessimento della parete delle vie aeree è una caratteristica importante nelle patologie bronco-ostruttive, secondaria all'infiammazione, l'aumento della fibrosi della parete delle vie aeree e l'aumento dello spessore del muscolo liscio (42, 56). Vi sono significative differenze istologiche tra asma e BPCO; tuttavia, la biopsia endobronchiale non può essere ampiamente usata nella diagnostica e nella gestione delle malattie bronco-ostruttive a causa dello sfavorevole rapporto rischio-beneficio (53). Pertanto, la possibilità di un'ACOS dovrebbe essere considerata nella gestione di pazienti anziani con asma con persistente limitazione del flusso aereo o pazienti con BPCO con variabilità dei sintomi e reversibilità della bronco-ostruzione. Le caratteristiche di rimodellamento delle vie aeree e un ruolo del processo infiammatorio a carico delle piccole vie aeree possono costituire un punto strategico per la comprensione della fisiopatologia dell'ACOS. E' auspicabile che maggiori sforzi vengano effettuati per definire meglio tale condizione, con l'obiettivo di comprenderne l'esatta natura e chiarire il ruolo delle componenti genetiche e ambientali.

6. APPROCCI DIAGNOSTICI PROPOSTI PER L'ACOS

I pazienti con ACOS sono soprattutto i fumatori con storia di asma o non fumatori con asma di lunga data che hanno sviluppato un'ostruzione non completamente reversibile (57). Nelle più autorevoli e recenti linee guida spagnole per la BPCO sono stati proposti quattro fenotipi di malattia, cui conseguono differenti trattamenti:

1. Fenotipo non riacutizzatore con enfisema o bronchite cronica,
2. Fenotipo misto BPCO-asma,
3. Fenotipo riacutizzatore con enfisema e
4. Fenotipo riacutizzatore con bronchite cronica (58).

Il fenotipo misto BPCO-asma è stato definito dalla presenza di una limitazione al flusso aereo che non è completamente reversibile accompagnata da sintomi o segni di un aumento della reversibilità. Tuttavia, l'ACOS non è solo un fenotipo della BPCO; analogamente potrebbe essere considerato un fenotipo dell'asma. In effetti, altri autori hanno descritto due possibili tipi di pazienti affetti da ACOS:

1. un soggetto con asma nota + ostruzione non completamente reversibile, con o senza enfisema o ridotta DLCO;
2. un soggetto con BPCO noto ed enfisema + ostruzione parzialmente reversibile con o senza allergie ambientali o DLCO ridotta (59).

Ai fini diagnostici, il gruppo spagnolo ha proposto, in pazienti a cui è già stata diagnosticata la BPCO, due criteri maggiori e due minori (60). I criteri maggiori comprendono un test di broncodilatazione spiccatamente positivo (aumento del FEV1 $\geq 15\%$ e ≥ 400 ml), eosinofilia nell'espettorato e storia personale di asma. I criteri minori includono elevati livelli di IgE totali, storia personale di atopia, e test di broncodilatazione positivo (aumento del FEV1 $\geq 12\%$ e ≥ 200 ml) in 2 o più circostanze.

Diversi criteri per la diagnosi di ACOS sono stati proposti da Louie S. e collaboratori. (61) Questi hanno considerato come criteri maggiori:

1. La diagnosi, effettuata da un medico, di asma e BPCO nello stesso paziente,
2. Storia o evidenza di atopia (ad esempio, raffreddore da fieno, elevate IgE totali),
3. Età di 40 anni o più,
4. Storia di fumo con oltre 10 pack/year,
5. FEV1 post-broncodilatatore $< 80\%$ del predetto, e
6. FEV1/FVC $< 70\%$.

I criteri minori includevano un aumento del FEV1 maggiore del 15% o del 12% e di 200 ml dopo test di broncodilatazione con salbutamolo (62).

Zeki e collaboratori (59) hanno descritto due fenotipi clinici per la definizione dell'ACOS:

1) malattia allergica coerente con asma, cioè ostruzione variabile con incompleta reversibilità o iperreattività bronchiale (con o senza enfisema o ridotta DLCO);

2) BPCO con enfisema accompagnato da reversibilità anche parziale dell'ostruzione delle vie aeree (con o senza una sindrome allergica o ridotta DLCO).

Le ultime linee guida GINA e GOLD (2014) hanno dedicato un capitolo congiunto all'ACOS per sottolinearne l'importanza clinica (16, 62). Tali documenti hanno suggerito un approccio graduale per la diagnosi dei pazienti con sintomi respiratori:

Step 1. Indagare sulla possibile presenza di una malattia cronica delle vie aeree. Questo può essere effettuato attraverso la storia clinica, l'esame fisico e altre indagini quali esami radiologici o questionari di screening. Tosse cronica, espettorato, dispnea, respiro sibilante, e ricorrenti infezioni acute delle basse vie aeree sono le principali caratteristiche che suggeriscono una malattia cronica delle vie respiratorie. Una storia significativa di fumo è il principale fattore associato al sospetto di BPCO, mentre l'atopia è più frequentemente osservata nell'asma. La radiografia o la TC del torace possono rivelare anomalie caratteristiche, come l'iperinflazione, l'ispessimento delle vie aeree, l'air trapping, ipertrasparenza, bolle o altre caratteristiche dell'enfisema.

Step 2. Raccogliere le caratteristiche a favore di una diagnosi di asma o di BPCO. I documenti GINA e GOLD hanno elencato le principali caratteristiche delle due condizioni suggerendo che se un paziente presenta diverse (tre o più) caratteristiche di una ma non dell'altra malattia, questa sarà la diagnosi corretta con elevata probabilità. Se il soggetto ha numero simile di caratteristiche di asma e BPCO, vi è un'alta probabilità di ACOS (Figura 2).

Step 3. Eseguire test di funzionalità respiratoria (spirometria), preferibilmente prima e dopo la somministrazione di un broncodilatatore. Un normale rapporto FEV1/FVC prima o dopo il broncodilatatore è compatibile solo con la diagnosi di asma, mentre esclude la presenza di BPCO o ACOS. Un ridotto FEV1/FVC si può osservare nell'asma, nella BPCO, o nell'ACOS. Un aumento significativo del FEV1 dopo la somministrazione del broncodilatatore ($\geq 12\%$ e 200 ml) è frequente nell'asma; può

tuttavia essere assente se l'asma è ben controllata, o riscontrarsi anche nella BPCO. Se la reversibilità è marcata (aumento del FEV1 > 15% e 400 ml rispetto al basale), la diagnosi di asma è altamente probabile. Se limitazione del flusso aereo non è completamente reversibile, la BPCO è la diagnosi più probabile, e l'ACOS può essere considerata in base alla storia clinica.

Step 4. Iniziare la terapia. Se si sospetta un'ACOS, il trattamento iniziale dovrebbe essere quello dell'asma, a causa del ruolo chiave ampiamente riconosciuto dei glucocorticoidi inalatori nel ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti con asma non controllata. Infatti, a differenza della BPCO, anche sintomi lievi nell'asma possono comportare un significativo rischio di un attacco pericoloso per la vita.

ASTHMA COPD OVERLAP SYNDROME (ACOS) (Joint project GINA and GOLD 2014)		
FEATURES	ASTHMA	COPD
Age of onset	●	
Respiratory symptoms		●
Lung function		●
Past history/family history	●	
Time course	●	
Chest X-ray		●

Figura 2. Esempio di diagnosi di ACOS basata sull'identificazione delle principali caratteristiche dell'asma e della BPCO, come suggerito dalle più recenti linee guida GINA e GOLD.

7. CONSEGUENZE DELL'ACOS RISPETTO AD ASMA E BPCO

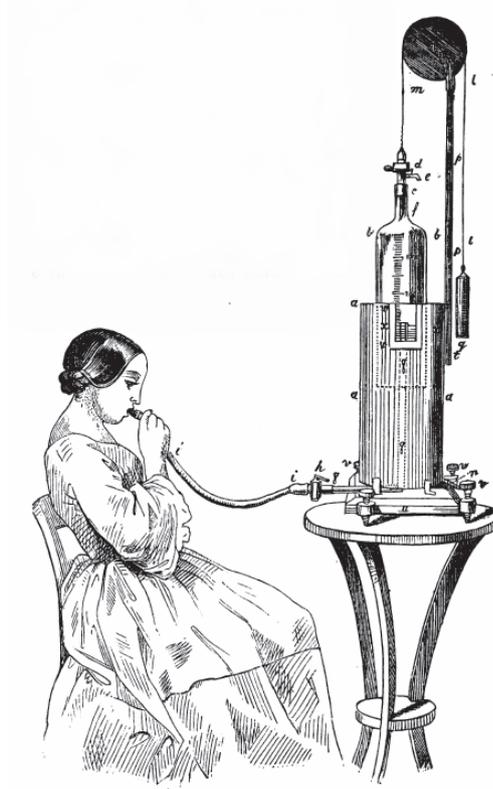
I pazienti con ACOS hanno generalmente i fattori di rischio combinati del fumo e dell'atopia (61). Essi hanno una peggiore qualità della vita correlata allo stato di salute, una frequenza di sintomi respiratori significativamente più alta (13), una più rapida progressione della malattia, un aumento delle comorbidità e dell'utilizzo dei servizi sanitari, più gravi e più frequenti riacutizzazioni respiratorie rispetto ai pazienti con solo BPCO o solo asma (10, 63, 64), e maggiore spessore della parete delle vie aeree rispetto ai soggetti con BPCO da sola. Un recente studio ha analizzato il ricorso ai medici e l'impiego di risorse economiche in pazienti con ACOS, dimostrando che in questi entrambi erano superiori rispetto ai pazienti con BPCO senza asma (65). Kauppi e colleghi (66) hanno dimostrato che l'ACOS comporta una peggiore qualità della vita rispetto alle singole malattie. La popolazione in studio consisteva di 1.546 pazienti divisi in tre gruppi di pazienti (con asma, BPCO e ACOS). I pazienti con ACOS differivano dai pazienti con asma o BPCO da sole e l'ACOS era associata a bassa qualità di vita correlata allo stato di salute (health-related quality of life: HRQoL). Inoltre, il sesso femminile, l'obesità, la durata della malattia, la pensione d'invalidità, e la presenza di malattie cardiovascolari coesistenti sono stati associati con una bassa HRQoL. Andersen e collaboratori (67) hanno analizzato l'impatto dell'ACOS sulle ospedalizzazioni, osservando che i pazienti con ACOS hanno un aumento di accessi in ospedale e di giorni di ricovero.

Uno studio osservazionale italiano (68) ha esplorato il livello di controllo dell'asma in soggetti anziani e i fattori che lo influenzano. Il 29% dei pazienti è stato classificato come avente l'ACOS per la presenza di bronchite cronica e/o compromissione della DLCO. Questo sottogruppo di pazienti ha avuto un punteggio medio inferiore all'Asthma Control Test e più esacerbazioni rispetto ai pazienti asmatici; inoltre, il punteggio del *Modified Medical Research Council dyspnea (mMRC)* e l'ostruzione delle vie aeree erano più gravi nell'ACOS rispetto all'asma, senza alcuna differenza di risposta al salbutamolo. Di conseguenza gli autori hanno sottolineato la necessità di valutare la coesistenza delle caratteristiche della BPCO negli asmatici anziani, trattandosi di un fattore in grado di peggiorare il controllo dei sintomi. Un recente studio (69) ha valutato le caratteristiche dell'ACOS e il loro effetto sullo stato di salute percepita (self-rated health: SRH) in quattro gruppi: BPCO, asma, ACOS e malattia non

ostruttiva. Rispetto agli altri gruppi, i soggetti del gruppo ACOS avevano maggiore probabilità di avere una bassa funzionalità respiratoria, una più alta percentuale di fumatori, una più bassa condizione socio-economica, un più basso livello d'istruzione. La sindrome metabolica e l'osteoartrite erano più diffuse nel gruppo ACOS. Associati a basso SRH risultavano inoltre il sesso femminile, l'età maggiore di 60 anni, il basso livello d'istruzione, le scarse condizioni economiche, la storia di fumo e la presenza di altre comorbidità. Pertanto l'ACOS risultava associata da alta morbilità e basso SRH, richiedendo cure più appropriate. Infine, Fu JJ e collaboratori (70) in un recente studio hanno esaminato la prognosi delle malattie respiratorie ostruttive (obstructive airway diseases: OAD) includendo asma, BPCO e ACOS in adulti più anziani ed hanno individuato i potenziali determinanti dei cambiamenti longitudinali negli outcomes clinici. Essi hanno riscontrato che i pazienti affetti da BPCO avevano una prognosi peggiore rispetto agli altri gruppi e che l'indice BODE rappresentava un indicatore prognostico negli adulti più anziani con OAD. La variazione della distanza percorsa al test del cammino in 6 minuti (6MWD) era più bassa nel gruppo con sovrapposizione asma-BPCO, e la reversibilità della bronco-ostruzione era associata a una minore riduzione della 6MWD.

~ II ~

CONTRIBUTO SPERIMENTALE



***“Asthma-COPD overlap syndrome”*: prevalenza, qualità di vita correlata allo stato di salute e implicazioni prognostiche di una nuova entità nosologica.**

1. PREMESSE E FINALITÀ DELL'INDAGINE

Nello spettro delle patologie bronco-ostruttive croniche, è sempre più evidente che alcuni pazienti presentano contestualmente caratteristiche cliniche, funzionali e fisiopatologiche dell'asma e della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Per tale gruppo di pazienti è stato coniato il termine di “*Asthma-COPD overlap syndrome*”, che si riferisce a un'entità clinica in cui una spiccata iperreattività bronchiale e variabilità del flusso aereo, con i conseguenti sintomi, si associa a un'ostruzione bronchiale non completamente reversibile.

L'idea che asma e BPCO possano sovrapporsi nello stesso individuo ha suscitato e suscita perplessità nella comunità scientifica, ponendo interrogativi sui meccanismi fisiopatologici che sottendono a tale condizione, nonché sull'adeguatezza delle strategie diagnostiche e terapeutiche attuabili per ottimizzarne la gestione.

Gli studi sinora condotti sull'ACOS sono pochi e per lo più hanno analizzato casistiche comprendenti una quota relativamente bassa di pazienti molto anziani, in cui d'altra parte è stato ipotizzato che l'ACOS possa avere maggiori tassi di prevalenza. Gli studi suggeriscono tuttavia che la coesistenza di asma e BPCO comporti una peggiore qualità della vita correlata allo stato di salute, una maggiore frequenza di riacutizzazioni e maggiori costi sanitari rispetto ai soggetti con una sola delle due patologie. (71-75)

Molti dubbi permangono sulle implicazioni prognostiche dell'ACOS: secondo alcuni studi il rischio di mortalità nei pazienti con BPCO aumenta se essi hanno caratteristiche che possano supporre la coesistenza di asma, quali episodi acuti di broncospasmo, eosinofilia e significativa iperreattività bronchiale (76,77). Analogamente, il rischio di morte nei pazienti con asma sembra essere aumentato dalla presenza di una limitazione al flusso aereo non completamente reversibile o dalla concomitante diagnosi di BPCO. (78-81)

Risultati simili sono stati trovati in due studi di popolazione, ove i soggetti con concomitante asma e limitazione del flusso aereo e soggetti con anamnesi di asma e BPCO avevano tassi di mortalità più elevati rispetto a quelli con una malattia da sola. (82,83)

Al contrario, secondo altri studi, la presenza di asma concomitante non aumenterebbe il rischio di mortalità nei pazienti con BPCO identificati da banche dati sanitarie attraverso precedenti ricoveri correlati alla BPCO o l'uso di farmaci. (84-87)

In questo scenario in evoluzione si inserisce l'attuale indagine, che è nata con l'intento di esplorare diversi aspetti dell'ACOS nella popolazione anziana italiana, effettuando un confronto tra le caratteristiche dei pazienti affetti da tale condizione e quelle di soggetti anziani sani, con solo BPCO o con solo asma. Tali aspetti includono la prevalenza della malattia, la qualità di vita correlata allo stato di salute e i tassi di mortalità a 15 anni.

2. MATERIALI E METODI

Fonte dei dati: il progetto SA.R.A.

I dati analizzati derivano da soggetti partecipanti allo studio SA.R.A. (acronimo di “Salute Respiratoria nell’Anziano”).

Lo studio SA.R.A. è un progetto di ricerca multicentrico italiano nato con l’intento di analizzare diversi aspetti della salute respiratoria negli anziani (individui di età superiore o uguale a 65 anni), mettendo a confronto le conseguenze della patologia bronchiale cronica con la condizione di apparente integrità clinica e funzionale.

Lo studio si è basato sui dati provenienti da una rete di ventiquattro unità di ricerca (Figura 3 e appendice) istituite presso strutture di pneumologia e geriatria che, sparse su tutto il territorio nazionale, ne rappresentano i diversi aspetti culturali e socio-economici. Tali unità sono state coordinate da un comitato scientifico composto da esperti con competenze pneumologiche, geriatriche ed epidemiologico-statistiche, istituito presso la Clinica Pneumologica dell’Università di Palermo. L’attività di coordinamento ha previsto l’invio dei dati da parte delle unità partecipanti al centro coordinatore di Palermo, il quale, dopo averne verificato la qualità, ha provveduto a rielaborarli e a pubblicarli.

Il progetto SA.R.A. si è avvalso di un intervento multidisciplinare nel quale si sono incrociate le competenze geriatriche e pneumologiche: strumenti della valutazione geriatrica sono stati pertanto applicati al contesto valutativo pneumologico e, viceversa, metodologie convenzionali della pneumologia hanno trovato un’ampia applicazione nel contesto geriatrico.



Figura 3. Centri partecipanti, coordinatori e ricercatori dello studio SARA (ulteriori dettagli in appendice)

Criteria di inclusione ed esclusione

Il progetto ha raccolto i dati tra tutti coloro che si sono recati consecutivamente presso le strutture ambulatoriali aderenti allo studio, tra il gennaio 1996 e il dicembre 1997. Il campione complessivo risultava costituito da 1970 soggetti di età media pari a 72+/- 6 anni.

Tra questi, 734 presentavano una malattia respiratoria cronica, tra cui asma, BPCO e bronchite cronica semplice, mentre 1.237 non avevano alcuna problematica respiratoria, ma hanno avuto accesso alle cliniche geriatriche per condizioni non respiratorie, le più comuni delle quali erano l'ipertensione arteriosa (27,3%), l'artrite (27%), il diabete mellito (12,7%), la malattia coronarica (11,4%), e le malattie cerebrovascolari (7%).

Al fine di ottenere un campione quanto più rappresentativo della popolazione affetta da malattie croniche, sono stati esclusi i pazienti affetti da:

- insufficienza respiratoria;
- insufficienza epatica grave (grado B e C dell'indice di Child);
- insufficienza renale grave (creatinina sierica > 2mg/dl);
- insufficienza cardiaca grave (classe III e IV della classificazione NYHA);
- deficit cognitivo severo (di grado tale da impedire la corretta esecuzione dei test o la valutazione multidimensionale);
- neoplasie maligne;
- eventi personali con notevoli effetti psicologici (ad es. cambio di residenza, perdita del lavoro, morte di un parente stretto) avvenuti nei sei mesi precedenti allo studio
- ricoveri ospedalieri avvenuti nei sei mesi precedenti allo studio.

In caso di qualsiasi evento clinico acuto non richiedente l'ospedalizzazione (ad es. febbre di qualsiasi origine, o cambiamenti nel regime terapeutico), la valutazione è stata posticipata almeno a due settimane dopo l'evento.

Il disegno dello studio è stato approvato dal comitato etico dell'Università di Palermo e degli istituti partecipanti. I pazienti hanno dato il loro consenso scritto a partecipare allo studio.

La valutazione funzionale

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione funzionale preventiva basata su:

- raccolta dell'anamnesi patologica mediante il questionario IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) (88) opportunamente modificato con l'inserimento di domande dirette a diagnosticare precocemente forme di asma, bronchiti croniche, enfisema;
- visita medica standardizzata;
- esame spirometrico con test di broncodilatazione (fenoterolo 100 µg).

Al riguardo, i centri partecipanti al S.A.R.A. sono stati forniti di un medesimo spirometro del tipo a campana, completamente computerizzato, Stead-Wells Baires Systems (prodotto dalla Biomedin – Padova - Italia) in grado di soddisfare le raccomandazioni dell'American Thoracic Society (ATS) sull'esecuzione dei test spirometrici. (89) L'efficace esecuzione dell'esame spirometrico ha rappresentato uno degli obiettivi fondamentali dello studio e per tale motivo, il controllo di qualità realizzato, ha consentito di pervenire a risultati di rendimento particolarmente positivi.

Le manovre forzate sono state eseguite con il paziente seduto. I maggiori valori di FVC e FEV1 sono stati selezionati da un minimo di due prove accettabili. Il rapporto FEV1/FVC è stato calcolato sulla base dei valori più elevati dei singoli parametri ottenuti nelle curve accettabili per ogni soggetto. Le curve spirometriche flusso-volume sono state considerate accettabili se il volume retro-estrapolato (VEXT) era <5% dell'FVC o <0.150 Litri e se il tempo di espirazione forzata (FET) era > 6 secondi con un plateau di 1 secondo o se il FET era > 10 sec. Le principali motivazioni per cui alcuni soggetti non hanno eseguito l'esame spirometrico includevano il rifiuto, i limiti fisici e l'incapacità di comprendere le istruzioni.

La valutazione multidimensionale

Lo studio SA.R.A. ha realizzato una valutazione multidimensionale dei pazienti, comprendente i seguenti aspetti:

1. *caratteristiche socio-demografiche*: età, sesso, condizione di vita, disponibilità di un sistema di riscaldamento domestico, livello di istruzione;

2. *abitudine al fumo di sigaretta*: i pazienti vengono classificati come non fumatori, fumatori o ex fumatori (se è almeno trascorso un anno dall'interruzione del fumo);

3. *qualità del sonno*: è stata valutata con il questionario EPESE (Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly) (90), che esplora i più comuni disturbi del sonno (difficoltà nell'addormentarsi, risvegli notturni, risvegli precoci, stanchezza dopo il risveglio);

4. *dati antropometrici e nutrizionali*: peso, altezza, circonferenza della vita e dei fianchi e loro rapporto, indice di massa corporea (Body Mass Index = peso/altezza², kg/m²), distanza occipite-muro. Quest'ultima rappresenta un indice di cifosi cervicale e toracica superiore, che è un marker di osteoporosi severa alla colonna vertebrale (91);

5. *funzione cognitiva*: è stata stimata attraverso il punteggio ottenuto con il Mini Mental State Examination (MMSE) (92), che indica lo stato della funzione mentale del paziente e quantifica il grado di deterioramento cognitivo, esplorando specifiche funzioni superiori, quali orientamento temporo-spaziale, memoria a breve e a lungo termine, capacità di calcolo, attenzione, ricordo, linguaggio e capacità visuo-spaziali.

6. *stato affettivo*: è stato valutato attraverso la forma breve della scala di depressione geriatrica (Geriatric Depression Scale: GDS) (93);

7. *performances fisiche*: mediante l'indice di Barthel (94) è stata valutata l'autosufficienza nello svolgimento di normali attività quotidiane (vestirsi, mangiare, lavarsi, ...) e la capacità di movimento (alzarsi/sedersi, percorrere rampe di scale ecc.); con la scala di Nagi è stata valutata la capacità di svolgimento di attività fisiche più impegnative (sollevare e spingere pesi, flettersi, rimanere in piedi almeno 15 minuti ecc..) e tramite la scala di Rosow-Breslau la capacità di svolgere attività più pesanti (percorrenza di 800 metri...). È stato inoltre effettuato il test del cammino in 6 minuti (six minute walking test: 6MWT) (95);

8. *comorbidità*: è stata codificata secondo la International Classification of Diseases, IX Revision (96);

9. *terapia farmacologia*: è stata raccolta l'anamnesi farmacologica registrando il nome dei farmaci assunti dai pazienti, successivamente distinti in "respiratori" ed extra respiratori;

10. *qualità della vita* in relazione alla patologia respiratoria: è stata studiata avvalendosi del "Saint George's Respiratory Questionnaire, con il quale si misurano i sintomi respiratori e i conseguenti effetti che gli stessi hanno sulle attività del paziente, determinando una qualità della vita più o meno soddisfacente, nonché le aspettative, riposte dal paziente, di miglioramento in relazione alle cure.

La selezione del campione e il follow-up

Abbiamo selezionato i soggetti con validi dati antropometrici e misure spirometriche comprendenti i valori post-broncodilatatore (N = 1308) ed escluso quelli con dati incompleti che precludevano il follow-up (N = 68). Questo è stato eseguito fino al dicembre 2010 contattando gli uffici di Stato civile dell'ultimo Comune di residenza, che hanno fornito informazioni riguardanti lo stato in vita e la eventuale causa di morte. Quest'ultima è stata codificata secondo la nona edizione dell'International Classification of Diseases (ICD-9). Utilizzando i registri amministrativi, sono state ottenute informazioni sulla sopravvivenza a 15 anni per 1.065 (85,9%) partecipanti.

Il tempo di follow-up è stato calcolato dalla data di arruolamento (prima visita) fino alla data di morte, al 31 dicembre 2010, o a 180 mesi di follow-up, a seconda di ciò che sopraggiungeva prima.

L'analisi di follow-up ha costituito il presupposto per esplorare il significato prognostico delle variabili funzionali e degli indicatori dello stato di salute raccolti nella fase iniziale dell'indagine, nonché per fornire dati epidemiologici sulla sopravvivenza correlata alle diverse condizioni patologiche respiratorie e non respiratorie dell'anziano.

La classificazione dei soggetti

Per la valutazione funzionale abbiamo usato le equazioni di riferimento per spirometria recentemente fornite dalla Global Lungs Initiative (GLI), che possono essere applicate a diversi gruppi etnici per una fascia di età dai 3 ai 95 anni. (97-99)

Secondo le più recenti pubblicazioni sull'ACOS (16,59,61,100), i pazienti con patologia respiratoria cronica sono stati riclassificati come segue:

BPCO: FEV1/FVC postbroncodilatatore < LLN senza storia personale di asma

Asma: a) FEV1/FVC postbroncodilatatore \geq LLN + storia personale di asma o test di broncodilatazione molto positivo (aumento del FEV1 \geq 15% e \geq 400 ml); b) FEV1/FVC postbroncodilatatore \geq LLN + storia personale di atopia e test di broncodilatazione positivo (aumento del FEV1 \geq 12% e \geq 200 ml) ed episodi di respiro sibilante nell'ultimo anno.

ACOS: a) FEV1/FVC postbroncodilatatore < LLN + storia personale di asma o test di broncodilatazione molto positivo (aumento del FEV1 \geq 15% e \geq 400 ml); b) FEV1/FVC postbroncodilatatore < LLN + storia personale di atopia e test di broncodilatazione positivo (aumento del FEV1 \geq 12% e \geq 200 ml) ed episodi di respiro sibilante nell'ultimo anno.

Tra gli individui senza asma e/o BPCO, abbiamo identificato un gruppo di soggetti ristretti con FEV1/FVC postbroncodilatatore > LLN e FVC postbroncodilatatore < LLN. I soggetti con FEV1/FVC post-broncodilatatore \geq LLN e senza sintomi di asma o altri disturbi respiratori sono stati considerati come gruppo di controllo.

L'approccio analitico

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei diversi gruppi sono state analizzate mediante gli strumenti basilari della statistica descrittiva. Le differenze tra i gruppi sono state valutate utilizzando il *Pearson's chi-square test* per le variabili categoriche e lo *Student's t test* per le variabili continue a seconda dei casi, con un livello di significatività $\alpha = 0.05$.

Per ciascun gruppo sono stati calcolati i tassi di mortalità per tutte le cause e gli intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

I risultati sono stati espressi come morti/100 persone/anno (*person/year: PY*) di follow-up. Facendo riferimento al gruppo di controllo di persone sane, è stato anche calcolato l'incremento assoluto e relativo della mortalità associata alle diverse categorie cliniche, espressi come differenza e rapporto del tasso di mortalità (*mortality rate difference and ratio*, rispettivamente).

Per i diversi gruppi di soggetti sono state inoltre ottenute e comparate le curve di sopravvivenza a 15 anni secondo Kaplan-Meier. La sopravvivenza nei differenti gruppi è stata confrontata mediante *log-rank test statistic*.

L'*hazard ratio (HR)* per la mortalità dei soggetti con diversa diagnosi respiratoria rispetto al gruppo di controllo è stato stimato utilizzando modelli di analisi *Multivariable Cox Proportional Hazards*. Le potenziali covariate incluse nelle analisi sono state: età, sesso, esposizione al fumo, lo stato nutrizionale, il livello di istruzione, le prestazioni cognitive, e il tono dell'umore.

L'accuratezza predittiva dei modelli di regressione di Cox è stata valutata attraverso l'*Harrell's concordance index* ("c statistic"), che può assumere valori compresi tra 0,5 (nessuna capacità discriminativa) e 1 (perfetta capacità discriminativa). Le variabili continue sono state categorizzate o dicotomizzate al fine di ottenere gruppi con hazard ratio (HR) per mortalità di più facile comprensione.

I partecipanti sono stati classificati come obesi se il loro indice di massa corporea (*body mass index: BMI*) era superiore a 30 e sottopeso se il loro BMI era inferiore a 18.5. (101) Un punteggio inferiore a 24 al *Mini Mental State Examination* è stato considerato indicativo di deterioramento cognitivo (102), mentre i soggetti con un punteggio superiore a 5 alla *15-item Geriatric Depression Scale* (103) sono stati classificati come depressi. L'esposizione fumo è stata valutata dividendo i soggetti in

fumatori con più di 60 pack/year e fumatori fino a 60 pack/year. La distanza percorsa al test del cammino in 6 minuti (*6-minute walking test: 6MWT*) è stata usata per valutare la performance fisica. La qualità di vita correlata allo stato di salute (*health related quality of life: HRQL*) è stata valutata attraverso *Barthel index* e il *Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ)*.

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando Stata 10.0 per Windows (StataCorp, College Station TX).

3. RISULTATI PRINCIPALI

Applicando i criteri precedentemente menzionati, abbiamo selezionato 205 soggetti con solo BPCO, 135 con solo asma, 118 con ACOS, 50 con deficit ventilatorio restrittivo e 557 controlli. Le caratteristiche di base di tali gruppi sono riportate nella tabella 1. La più alta percentuale di maschi e la più alta esposizione al fumo sono state trovate nel gruppo di pazienti con BPCO. Gli individui con ACOS avevano un'età media e valori medi di pack/year inferiori a quella dei pazienti con BPCO ma superiori rispetto agli asmatici.

Tabella 1. Principali caratteristiche del campione.

	Controls	COPD	Asthma	ACOS	Restriction
Numero di soggetti	557	205	135	118	50
Sesso maschile (%)	49.4	79.5	49.6	61.0	58.0
Età (anni)*	73.1 (6.1)	73.2 (5.7)	73.1 (5.5)	71.9 (5.2)	78.3 (6.94)
Esposizione tabagica (pack-years)*	15.4 (24.7)	45.7 (37.3)	16.0 (27.5)	38.5 (36.1)	19.7 (32.3)
PreBD- FEV1(%predicted)*	99.9 (15.5)	57.4 (20.5)	81.3 (19.5)	49.4 (17.9)	62.4 (10.7)
PostBD-FEV1% (%predicted)*	102.0 (15.7)	60.9 (20.2)	90.2 (18.2)	56.5 (18.5)	63.5 (10.2)
BMI (kg/m²)*	26.4 (3.8)	25.3 (3.9)	27.4 (4.3)	26.2 (4.7)	25.7 (4.98)
Livello d'istruzione (years)*	7.4 (4.1)	6.5 (4.1)	6.6 (4.1)	6.2 (4.4)	6.4 (3.2)
GDS*	3.5 (3.1)	3.5 (3.2)	4.3 (3.9)	4.5 (3.4)	4.4 (3.5)
MMSE*	27.6 (2.7)	26.9 (3.4)	26.9 (3.4)	26.6 (3.5)	25.9 (4.6)
6MWT (m)*	338 (137)	306 (131)	320 (149)	269 (148)	277 (149)
Barthel score*	95.2 (5.2)	92.9 (7.6)	94.1 (7.1)	91.9 (8.7)	90.4 (14.0)
SQRQ*	20.8 (22.9)	31.8 (27.0)	24.5 (23.7)	30.7 (26.2)	35.5 (27.4)

* Valori espressi come media (deviazione standard)

PreBD-FEV1: pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s; PostBD-FEV1: post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s; GDS, Geriatric Depression Scale; MMSE, Mini Mental Status Examination; 6MWT: 6 min walking test; BMI: body mass index.

Tra i soggetti con ACOS, il 50,8% aveva un'esposizione tabagica inferiore ai 30 pack/year (il 22,9% era costituito da mai fumatori), mentre il 27,1% aveva un'esposizione al fumo maggiore di 60 pack/year.

I pazienti affetti da ACOS presentavano mostrato una distanza percorsa al 6MWT significativamente inferiore rispetto ai controlli (differenza media 7,6 metri, $P < 0,001$) e agli asmatici (differenza media 4,7 metri $P < 0,001$), mentre la differenza tra ACOS, BPCO e pazienti con restrizione non era statisticamente significativa.

In maniera simile, i pazienti con ACOS avevano un'HRQL significativamente peggiore rispetto ai controlli e ai pazienti con asma, come dimostrato dai punteggi peggiori ottenuti all'indice Barthel e al SGRQ.

La figura 4 mostra la distribuzione dell'ACOS, dell'asma e della BPCO in relazione all'età. La prevalenza dell'ACOS, così come quella delle altre malattie ostruttive croniche non aumentava con l'età. Come mostrato in figura 5, circa un terzo dei pazienti con precedente diagnosi di BPCO e un quinto dei pazienti con precedente diagnosi di asma aveva caratteristiche cliniche e funzionali che ne permetteva la ri-classificazione come ACOS.

Figura 4. Prevalenza delle patologie bronco-ostruttive nelle diverse fasce d'età del campione analizzato.

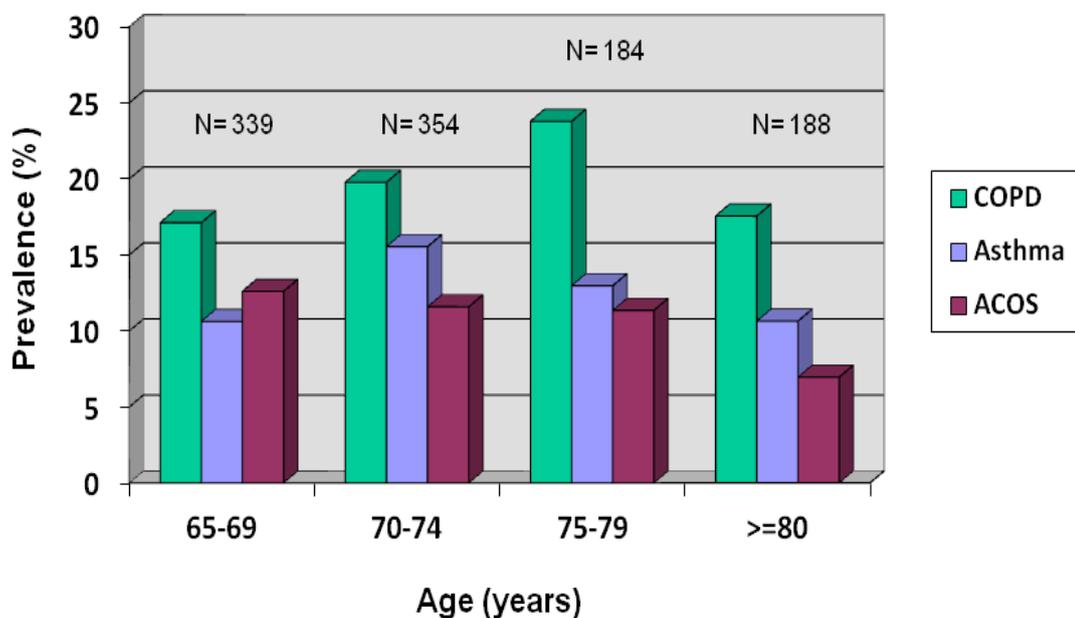
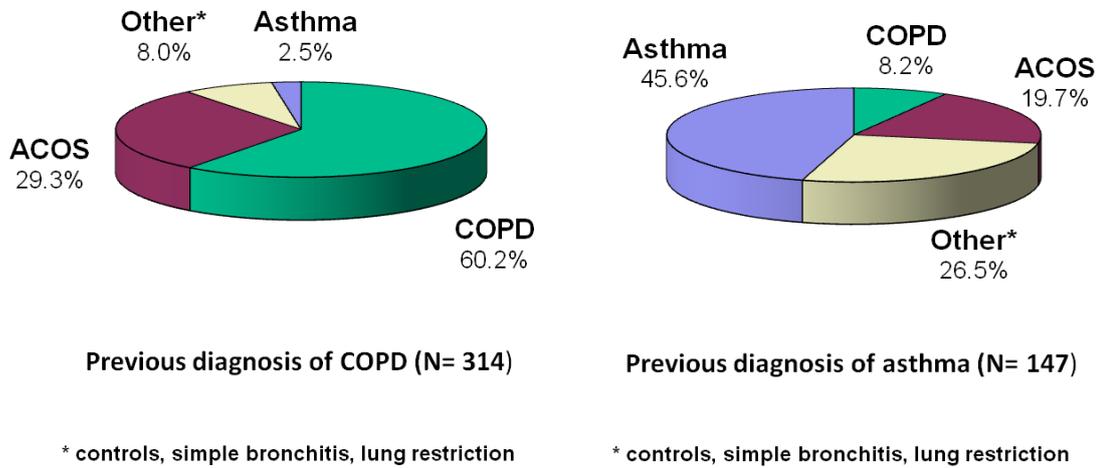


Figura 5. Effetti della riclassificazione dei soggetti in BPCO, asma e ACOS.



Nel corso del follow-up è stato registrato un totale di 457 decessi (285 uomini, 62,3%). Nella tabella 2 sono riportati i tassi di mortalità non aggiustati per tutte le cause osservati nei soggetti con le diverse diagnosi.

TABELLA 2. Tassi di mortalità (mortality rates: MR) per tutte le cause, non aggiustati, associati a ciascun gruppo di patologia respiratoria.

	MR (/100 PY)*	MR difference (95% CI)	MR ratio (95% CI)	Significatività
Controlli	3.90			
BPCO	9.08	5.17 (3.65 – 6.69)	2.33 (1.88 – 2.86)	P < 0.001
ASMA	4.92	1.02 (-0.21 – 2.25)	1.26 (0.98 – 1.64)	P = 0.087
ACOS	7.17	3.27 (1.58 – 4.95)	1.83 (1.40 – 2.38)	P < 0.001
Restrizione	9.60	5.70 (2.61 – 8.79)	2.46 (1.70 – 3.47)	P < 0.001

* PY: person years of follow-up

I tassi di mortalità degli individui con ACOS erano significativamente più alti rispetto ai controlli sani (7.17 morti/100 PY di follow-up, mortality rate ratio: 1.83; $P < 0.001$), e leggermente inferiori rispetto a quelli dei soggetti con BPCO (9.08/100 PY; mortality rate ratio: 2,33; $P < 0.001$). Il lieve aumento del tasso di mortalità negli asmatici non era statisticamente significativa (4.92/100 PY; mortality rate ratio: 1.26; $P = 0.087$). I tassi di mortalità dei soggetti con deficit ventilatorio restrittivo erano più che raddoppiati rispetto ai controlli (12,83; mortality rate ratio: 2.49; $P < 0.001$).

La sopravvivenza mediana era di 9,1 anni per i soggetti con ACOS, 7,9 anni per i pazienti con BPCO, 12,6 anni per gli asmatici, 8.3 anni per i ristretti. Il log-rank test ha mostrato che la sopravvivenza a 15 anni dei pazienti con ACOS, BPCO e restrizione era significativamente più alta rispetto ai controlli ($P < 0.001$), mentre la differenza tra ACOS e BPCO non era statisticamente significativa ($P = 0.08$).

La figura 6 mostra le curve di Kaplan-Meier che pongono a confronto la sopravvivenza a 15 anni nei diversi gruppi, con o senza malattie respiratorie.

Il modello di analisi *Multivariable Cox Proportional Hazards* (tabella 3) ha fornito informazioni sulla mortalità a 15 anni per tutte le cause dopo aggiustamento per i potenziali confondenti. Dopo tali correzioni, il rischio di morte per i pazienti con ACOS era poco meno che raddoppiato rispetto ai controlli (HR: 1,73; IC 95%: 1,32-2,26; $P < 0,001$). Il deficit restrittivo e la BPCO si confermavano come le condizioni associate ai più alti tassi di mortalità per qualsiasi causa, con HR = 2.40 (95% CI: 1,70-3,38; $P < 0,001$) e 2.16; (95% CI: 1,74-2,67; $p < 0.001$), rispettivamente.

Il sesso maschile, l'età avanzata (≥ 80 anni), l'elevata esposizione al fumo (> 60 p/y), il sottopeso (BMI < 20), la depressione (GDS-15 > 5), il deficit cognitivo (MMSE < 24), e la scarsa istruzione (< 5 anni) erano associati ad un aumentato rischio di morte. L'elevato indice di concordanza di Harrell (0,70) indicava una buona efficienza del modello predittivo.

Figura 6. Curve di sopravvivenza relative ai tre gruppi di patologie bronco-ostruttive e ai controlli.

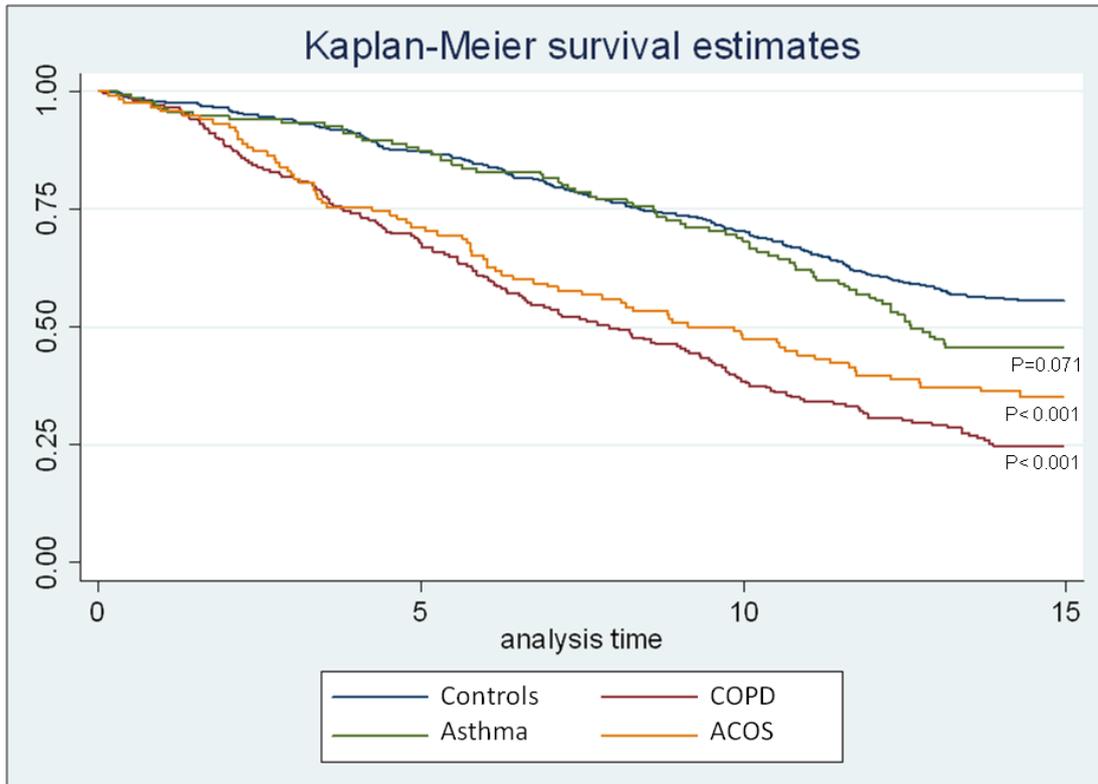


TABELLA 3. Risultati dell'analisi multivariata (multivariable cox regression) relativa alla mortalità a 15 anni per tutte le cause (N= 1059)

	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio confidence limits	Significatività
BPCO	2.16	1.74 – 2.67	P < 0.001
Asma	1.29	0.99 – 1.68	P = 0.055
ACOS	1.73	1.32 – 2.26	P < 0.001
Restrizione	2.40	1.70 – 3.38	P < 0.001
Sesso maschile	1.43	1.19 – 1.72	P < 0.001
Età avanzata (≥ 80 yrs)	2.61	2.15 – 3.16	P < 0.001
Elevata esposizione tabagica (> 60 PYR)	1.60	1.27 – 2.02	P < 0.001
Sottopeso (BMI < 20)	2.15	1.25 – 3.70	P = 0.005
Depressione (GDS-15 > 5)	1.30	1.08 – 1.56	P = 0.005
Deterioramento cognitivo (MMSE < 24)	1.36	1.07 – 1.73	P = 0.010
Bassa istruzione (< 5 anni)	1.25	1.05 – 1.49	P = 0.010

PYR: pack year

BMI: body mass index

GDS-15: 15-item Geriatric Depression Scale

MMSE: Mini Mental State Examination

4. DISCUSSIONE

I risultati del presente studio, relativi ad un follow-up di 15 anni eseguito su persone anziane, indicano che i tassi di mortalità dell'ACOS erano simili a quelli della BPCO, e peggiori di quelli degli asmatici e dei controlli. Lo studio ha anche mostrato che l'ACOS ha un impatto significativo sulle prestazioni fisiche e ha confermato la sua capacità di interferire sulla qualità di vita correlata allo stato di salute (HRQL) in persone di età avanzata.

Studi precedenti hanno suggerito che l'ACOS può peggiorare l'HRQL, aumentare la frequenza delle riacutizzazioni e comportare costi sanitari più elevati rispetto all'asma o la BPCO da sole. (71-75) A nostra conoscenza, questo è il primo studio che ha esplorato le implicazioni prognostiche a lungo termine dell'ACOS. Il presente lavoro ha anche consentito di caratterizzare tutto lo spettro delle malattie ostruttive delle vie aeree, da sole o in combinazione, in un gruppo di soggetti molto anziani italiani, comprendenti quasi duecento individui con più di 80 anni di età.

Circa un terzo dei soggetti con ACOS nel nostro campione era costituito da soggetti mai fumatori o da persone con bassa esposizione al fumo, che potrebbero corrispondere con maggiore probabilità ad asmatici che hanno sviluppato una limitazione fissa al flusso aereo. Un terzo dei soggetti aveva un'esposizione tabagica elevata e potrebbe corrispondere a un gruppo di pazienti con BPCO e limitazione variabile del flusso aereo.

È interessante notare che in questo studio una percentuale significativa di soggetti con precedente diagnosi di BPCO (uno su tre) o asma (uno su cinque) soddisfaceva i criteri per la definizione di ACOS. Ciò evidenzia le attuali difficoltà nella diagnosi delle malattie bronco-ostruttive negli anziani e la necessità di integrare i dati anamnestici con quelli clinici e funzionali per ottimizzare la classificazione e la gestione di tali soggetti. In effetti, uno dei principali punti di forza di questo studio è l'uso di criteri classificativi che tenevano in considerazione tutti i fattori menzionati.

Tra le diverse condizioni respiratorie analizzate in questo studio, l'ACOS, la BPCO e la restrizione mostravano differenze significative nella mortalità rispetto ai controlli, mentre l'aumento della mortalità nei soggetti con solo asma rispetto ai controlli non raggiungeva la significatività statistica. I nostri risultati supportano l'idea che ostruzione delle vie aeree e il suo livello di gravità siano i principali determinanti della

sopravvivenza. A conclusioni simili giungono Fu JJ et al. (43), che di recente hanno analizzato la prognosi e le variazioni longitudinali degli outcomes clinici in un piccolo campione (99 soggetti) di adulti e anziani con malattie bronco-ostruttive tra cui asma, BPCO e ACOS. Dopo un follow-up di 4,2 anni, tali autori hanno evidenziato che i pazienti affetti da BPCO avevano una prognosi peggiore rispetto agli altri gruppi. Nello stesso studio, la riduzione della distanza percorsa al 6MWT era più bassa nel gruppo ACOS che in quello di pazienti con BPCO.

I nostri risultati sono anche in accordo con diversi studi che hanno dimostrato che il rischio di mortalità nei pazienti con asma aumenta soprattutto quando associato ad altre morbilità o a riduzione non completamente reversibile della funzionalità polmonare (78-81).

In una coorte rappresentativa della popolazione generale adulta (TESAOD Study), Huang et al. hanno recentemente evidenziato che la coesistenza di limitazione del flusso aereo e asma bronchiale raddoppiava il rischio di morte durante quasi 40 anni di follow-up, ma questi effetti erano principalmente correlati al deficit di base della funzionalità respiratoria in questo gruppo.

La differenza leggermente inferiore della mortalità tra soggetti con e senza malattia respiratoria osservata nel presente studio può essere parzialmente spiegata dall'età più avanzata del campione analizzato e dalla conseguente maggiore probabilità di comparsa di altre varie malattie tra i controlli.

Ali et al., in uno studio prospettico di 25 anni condotto su 1.075 pazienti asmatici ambulatoriali, hanno trovato un eccesso di mortalità rispetto ai soggetti di controllo. La morte per asma risultava significativamente associata con l'età, il livello di FEV1 % del predetto, la reversibilità al test di broncodilatazione, la conta degli eosinofili periferici e precedenti contatti ospedalieri a causa dell'asma. (104)

Nel campione di anziani di questo studio, la prevalenza dell'ACOS era nel complesso leggermente inferiore a quello dell'asma (11,1% contro 12,7%) e circa la metà di quella della BPCO (11,1% contro 19,3%). Inoltre, la percentuale di soggetti con ACOS era relativamente stabile tra i 70 e gli 80 anni di età, mentre diminuiva nei soggetti particolarmente anziani.

Precedenti studi condotti su soggetti più giovani hanno mostrato che la prevalenza dell'ACOS aveva un trend in crescita con l'aumentare dell'età. Soriano et al. hanno

stimato una prevalenza dell'ACOS inferiore al 10% nei soggetti con meno di 50 anni di età e maggiore del 50% nei soggetti con oltre 80 anni di età (10), mentre Zeki et al. (100), analizzando una coorte di pazienti adulti con patologia bronco-ostruttiva, stimavano una prevalenza dell'ACOS tra il 15 e il 25%. De Marco et al. (105), attraverso un questionario di screening, hanno rilevato una prevalenza dell'ACOS nella popolazione generale italiana di 1,6%, 2,1% e 4,5% rispettivamente nei gruppi con età 20-44 anni, 45-64 anni, 65-84 anni.

Un recente studio condotto da Matsumoto K et al. (106) ha analizzato la prevalenza di BPCO, asma con limitazione fissa del flusso aereo, e BPCO con limitazione variabile del flusso aereo in soggetti anziani della popolazione generale giapponese. La prevalenza della BPCO era 8,4% e aumentava con l'età, mentre la prevalenza delle altre due condizioni, riconducibili all'ACOS, era relativamente stabile a circa un terzo della BPCO. La differenza in prevalenza osservata nei diversi studi può essere almeno in parte dovuta ai criteri utilizzati per la definizione dell'ACOS e alle caratteristiche della popolazione studiata. In effetti, alcuni studi hanno considerato i pazienti come affetti da ACOS solo quando veniva documentata una coesistenza di limitazione al flusso aereo e storia di wheezing. Il presente studio ha un'elevata accuratezza diagnostica, tenendo conto di tutti i fattori suggeriti dai documenti più recenti sull'ACOS, compresa la storia di asma, l'atopia e il grado di reversibilità dell'ostruzione bronchiale.

La mancanza di una relazione tra la prevalenza di ACOS e l'aumento dell'età in questo studio può essere parzialmente attribuita a: a) ridotta attenzione e accuratezza diagnostica nei confronti dell'asma nel periodo in cui gli individui arruolati erano giovani; b) difficoltà dei soggetti molto anziani a ricordare una storia di asma; c) riduzione della reversibilità dell'ostruzione bronchiale con l'invecchiamento; d) selezione dei pazienti sani che sopravvivono fino a un'età più avanzata.

Tra i limiti del presente lavoro va segnalata l'assenza della misura del volume residuo, che non ha permesso di distinguere i soggetti con restrizione da quelli con pseudo-restrizione (pazienti ostruiti con normale FEV1/FVC ma ridotta capacità vitale a causa di un marcato air trapping). Inoltre, nel presente studio l'impatto dell'ACOS e delle altre patologie respiratorie sulla performance fisica, sull'HRQL e sulla mortalità potrebbe essere sottostimato dall'esclusione iniziale dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

Appendice: centri partecipanti allo studio SARA

Coordinatori: V. Bellia (Palermo), F. Rengo (Napoli).

Membri del Comitato Scientifico: R. Antonelli Incalzi (Taranto), V. Grassi (Brescia), S. Maggi (Padua), G. Masotti (Florence), G. Melillo (Naples), D. Olivieri (Parma), M. Palleschi (Rome), R. Pistelli (Rome), M. Trabucchi (Rome), S. Zuccaro (Rome).

Lista dei centri partecipanti, ricercatori principali e associati (questi ultimi in parentesi): (1) Div. Medicina I, Osp. Geriatrici INRCA, Ancona. D.L. Consales (D. Lo Nardo, P. Paggi). (2) Div. Geriatria, Osp. Civile, Asti. F. Goria (P. Fea, G. Iraldi, R. Corradi). (3) Catt. Geront. e Geriatria, Policlinico Universitario, Bari. A. Capurso (R. Flora, S. Torres, G. Venezia, M. Mesto). (4) V Div. Geriatria, Osp. Malpighi, Bologna. S. Semeraro (L. Bellotti, A. Tansella). (5) I Div. Med. Generale, Osp. Civile, Brescia. V. Grassi (S. Cossi, G. Guerini, C. Fantoni, M. De Martinis, L. Pini). (6) Clinica Pneumologica, Fondazione 'E. Maugeri', Telesse (BN). G. Melillo (R. Battiloro, C. Gaudiosi, S. De Angelis). (7) Ist. Med. Int. e Geriatria, Osp. Cannizzaro, Catania. L. Motta (I. Alessandria, S. Savia). (8) Ist. Geront. e Geriat., Osp. Ponte Nuovo, Univ. of Florence. G. Masotti (M. Chiarlone, S. Zacchei). (9) Div. Geriatria, Osp. Morgagni, Forlì. V. Pedone (D. Angelini, D. Cilla). (10) Div. Geriatria, Osp. Galliera, Genova. E. Palummeri (M. Agretti, P. Costelli, D. Torriglia). (11) Gppo Ricerca Geriatrica, Osp. Richiedei, Gussago (BS). M. Trabucchi (P. Barbisoni, F. Guerini, P. Ranieri). (12) Div. Geriatria, Osp. Generale, L'Aquila. F. Caione (D. Caione, M. La Chiara). (13) I Div. Geriatria, Osp. San Gerardo, Monza. G. Galetti (A. Cantatore, D. Casarotti, G. Anni). (14) Catt. Gerontologia e Geriatria, Univ. Federico II, Napoli. F. Rengo (F. Cacciatore, A.I. Pisacreta, C. Calabrese). (15) Ist. Med. Int., Osp. Geriatrico, Padova. G. Enzi (P. Dalla Montà, S. Peruzza, P. Albanese, F. Tiozzo). (16) Ist. Mal. App. Resp., Osp. Rasori, Parma. D. Olivieri (V. Bocchino, A. Comel, N. Barbarito). (17) Ist. Geront. e Geriatria, Policlin. Monteluca, Perugia. U. Senin (F. Arnone, L. Camilli, S. Peretti). (18) Div. Geriatria, Osp. Israelitico, Roma. S.M. Zuccaro (M. Marchetti, L. Palleschi). (19) Div. Geriatria, Osp. Gen. Addolorata, Roma. M. Palleschi (C. Cieri, F. Vetta). (20) Ist. Med. Int. e Geriatria, Polic. Gemelli, Roma. P.U. Carbonin (F. Pagano, P. Ranieri). (21) Ist. Sem. Med. e Geriatria, Pol. Le Scotte, Siena. S. Forconi (G. Abate, G. Marotta, E. Pagni). (22) Fond. San Raffaele, Cittadella della Carità, Taranto. R. Antonelli-Incalzi (C. Imperiale, C. Spada). (23) Catt. Geront. e Geriatria, Osp. Maggiore, Milano. C. Vergani (G. Giardini, M.C. Sandrini, I. Dallerà). (24) Catt. Mal. App. Resp., Osp. V. Cervello, Palermo. V. Bellia (F. Catalano, N. Scichilone, S. Battaglia).

Centro coordinatore: Istituto di Medicina Generale e Pneumologia, Catt. Mal. App. Respiratorio, Università degli Studi di Palermo, attualmente Dipartimento di Medicina, Pneumologia, Fisiologia e Nutrizione Umana (DIMPEFINU).

BIBLIOGRAFIA

1. Center for Disease Control. Asthma in the U.S. Vital Signs, 2011
2. National Heart, Lung, and Blood Institutes. Morbidity and Mortality: 2009 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. National Institutes of Health, MD, USA. 2009.
3. Schiller JS, Lucas JW, Ward BW, Peregoy JA. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. *Vital Health Stat* 10. 2012; 252:1-207.
4. Postma DS, Kerstjens HAM. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:S187-92.
5. Scichilone N, Battaglia S, La Sala A, Bellia V. Clinical implications of airway hyperresponsiveness in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1:49-60.
6. Sorino C, Scichilone NA, Battaglia S, et al. Mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *Minerva pneumologica*. 2009;48:15-29.
7. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 2003;58(4):322–327.
8. American Thoracic Society Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:S77-121.
9. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004; 126(1): 59–65.
10. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*. 2003;124: 474-81.
11. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Airway obstructive diseases in older adults: from detection to treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):702–709.
12. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet*. 2010;376(9743):803–813.
13. De Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8:e62985.
14. Pride NB, Vermeire P, Allegra L. Diagnostic labels applied to model case histories of chronic airflow obstruction. Responses to a questionnaire in 11 North American and Western European countries. *Eur Resp J*. 1989;2:702–9.
15. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1194-200.

16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO Workshop Report. Updated 2014.
17. Bonet T. Geneva: 1679. *Sepulchretum sive anatomia practica ex Cadaveribus Morbo denatis, proponens Histoa's Observations omnium pené humani corporis affectuum, ipsarcomoue Causas recorditas revelans.*
18. Baillie M. *The morbid anatomy of some of the past important parts of the human body divided into 10 fasciculi.* London: W Blum R and Co. 1799.
19. Badham C. *An essay on bronchitis: with a supplement containing remarks on simple pulmonary abscess.* 2nd ed. London: J Callow. 1814.
20. Laënnec RTH. In: *A treatise on the diseases of the chest* (English translation from the French) Forbes J, editor. London: T and G Underwood. 1821.
21. Hutchinson J. *On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer.* *Med Chir Trans.* 1846; 29:137-252.
22. Tiffeneau R, Pinelli AF. *Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire.* *Paris Med.* 1947;133:624–8.
23. Ciba Guest Symposium. *Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions.* *Thorax.* 1959;14:286–99.
24. Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases, American Thoracic Society. *Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema.* *Am Rev Respir Dis.* 1962;85:762–9.
25. Orie NGM. "The Dutch hypothesis," *Chest.* 2000, vol. 117(5 Suppl 1):299.
26. Orie NGM, Sluiter JH, editors. *Bronchitis proceedings of the international symposium on bronchitis.* Groningen: Assen Royal Vangorcum; 1960. *The host factor in bronchitis.*
27. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. *Asthma and cigarette smoking.* *Eur Respir J.* 2004;24(5):822-33.
28. Althuis M, Sexton M, Prybylski D. *Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics.* *J Asthma.* 1999;36:257–264.
29. Siroux V, Pin I, Orszcyn MP, et al. *Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study.* *Eur Respir J.* 2000;15:470–477.
30. Gallefoss F, Bakke P. *Does smoking affect the outcome of patient education and self management in asthmatics?* *Patient Educ Couns.* 2003;49:91–97.
31. Jensen E, Dahl R, Steffensen F. *Bronchial reactivity to cigarette smoke; relation to lung function, respiratory symptoms, serum-immunoglobulin E and blood eosinophil and leukocyte counts.* *Respir Med.* 2000;94:119–127.

32. Cassino C, Ito K, Bader I, et al. Cigarette smoking and ozone-associated emergency department use for asthma by adults in New York City. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1773–1779.
33. Guerra S, Stern DA, Morgan WJ. Does COPD begin in childhood? *Lancet Respir Med.* 2013;1(4):282-4.
34. Burrows B, Knudson RJ, Lebowitz MD. The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:751-60.
35. Hardin M, Cho M, McDonald ML, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J.* 2014 Aug;44(2):341-50.
36. Tzortzaki EG, Proklou A, Siafakas NM. Asthma in the elderly: can we distinguish it from COPD? *J Allergy (Cairo).* 2011;2011:843543.
37. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(4):742–750.
38. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, et al. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest.* 1999; 115(3):697–702.
39. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(3):193–198.
40. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:283-9.
41. Lim HS, Choi SM, Lee J, et al. Responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(6):652-7.
42. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009;64:728–735.
43. Fu JJ, McDonald VM, Gibson PG, Simpson JL. Systemic Inflammation in Older Adults With Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(4):316-324.
44. Acay A, Erdenen F, Altunoglu E, et al. Evaluation of serum paraoxonase and arylesterase activities in subjects with asthma and chronic obstructive lung disease. *Clin Lab.* 2013;59(11-12):1331-7.
45. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4): 347–365.
46. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet.* 2000;356(9238):1313–1317.

47. Lindner K, Panaszek B, Machaj Z. Asthma in the elderly. *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117(8):350–354.
48. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax.* 2008;63(9):761–767.
49. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J.* 1999; 14(4):892–896.
50. Bellia V, Battaglia S, Catalano F, et al. Aging and disability affect misdiagnosis of COPD in elderly asthmatics: the SARA study. *Chest.* 2003;123(4):1066–1072.
51. Chanez P, Vignola AM, O’Shaughnessy T, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(5):1529–1534.
52. Al-Kassimi FA, Abba AA, Al-Hajjaj MS, et al. Asthma masquerading as chronic obstructive pulmonary disease: A study of smokers fulfilling the GOLD definition of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2011;82(1):19–27.
53. Bourdin A, Serre I, Flamme A, et al. Can endobronchial biopsy analysis be recommended to discriminate between asthma and COPD in routine practice? *Thorax.* 2004;59(6):488–493.
54. Beeh KM, Kornmann O, Beier J, et al. Clinical application of a simple questionnaire for the differentiation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine.* 2004; 98 (7):591–597.
55. Al-Kassimi FA, Alhamad EH. A challenge to the seven widely believed concepts of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:21-30.
56. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Resp J.* 2004;24:122–8.
57. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis.* 2014;6(1):146-151.
58. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. *Aten Primaria.* 2012;44(7):425-37.
59. Zeki AA, Schivo M, Chan A, et al. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly. *J Allergy.* 2011;2011:861-926.
60. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(9):331-337.
61. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6(2):197-219.
62. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Updated 2014.

63. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* 2011;12: 127.
64. Pleasants RA, Ohar JA, Croft JB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-patient characteristics and health impairment. *COPD.* 2014;11(3):256-66.
65. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD.* 2014;11(2):163-70.
66. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma.* 2011;48(3):279-85.
67. Andersén H, Lampela P, Nevanlinna A, et al. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J.* 2013 Oct;7(4):342-6.
68. Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, et al. ELSA Study Group. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med.* 2014;108(8):1091-9.
69. Chung JW, Kong KA, Lee JH, et al. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:795-804.
70. Fu JJ, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respiration.* 2014;87(1):63-74.
71. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest* 2008; 134: 14–19.
72. Blanchette CM, Gutierrez B, Ory C, et al. Economic burden in direct costs of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma in a Medicare advantage population. *J Manag Care Pharm* 2008; 14: 176–185.
73. Blanchette CM, Broder M, Ory C, et al. Cost and utilization of COPD and asthma among insured adults in the US. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1385–1392.
74. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009; 34: 812–818
75. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011; 12: 127.
76. Hoppers JJ, Schouten JP, Weiss ST, et al. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1869–1874.
77. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1313–1317.
78. Silverstein MD, Reed CE, O’Connell EJ, et al. Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1537–1541.
79. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen City Heart Study Group. *Lancet* 1996; 347: 1285–1289.

80. Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995; 108: 10–15.
81. Panizza JA, James AL, Ryan G, et al. Mortality and airflow obstruction in asthma: a 17-year follow-up study. *Intern Med J* 2006; 36: 773–780.
82. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. Population. *COPD* 2011; 8: 400–407.
83. Huang S, Vasquez MM, Halonen M, et al. Asthma, airflow limitation and mortality risk in the general population. *Eur Respir J* 2014; in press DOI: 10.1183/09031936.00108514
84. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819–825.
85. Mapel DW, Nelson LS, Lydick E, et al. Survival among COPD patients using fluticasone/salmeterol in combination versus other inhaled steroids and bronchodilators alone. *COPD* 2007; 4: 127–134.
86. Mapel DW, Hurley JS, Roblin D, et al. Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting bagonists. *Respir Med* 2006; 100: 595–609.
87. McGhan R, Radcliff T, Fish R, et al. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132: 1748–1755.
88. Abramson, 1991 Abramson M.J., Hensley M.J., Saunders N.A., Wlodarczyk J.J. Evaluation of new asthma questionnaire. *Jasthma* 28: 129-139, 1991.
89. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36
90. Maggi S, Langlois JA, Minicucci N, Grigoletto F, Pavan M, Foley DJ. Sleep complaints in community-dwelling older persons: prevalence, associated factors, and reported causes. *J Am Geriatr. Soc.* 1998; 46: 161-168.
91. O'Brien K, Culham E, Pickles B. Bilance and skeletal alignment in a group of elderly female fallers and nonfallers. *J Gerontol* 1997; 52: B221-B226.
92. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Researc*, 1975 nov; 12 (3): 189-98.
93. Brink T., Yesavage J., Lum O. Screening tests for geriatrics depression. *Clin. Gerontol* 1982; 1: 37-49.
94. Mahoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *MD State Med. J* 1965; 14: 61-65.
95. Guyatt GH., Sullivan MJ., Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW. The six minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assoc. J* 1985; 132: 910-1023.

96. International classification of disease, ninth revision: clinical modification, Washington, DC: Public Health Service, Health Care Finance Administration, 1980.
97. Sorino C, Battaglia S, Scichilone N, Pedone C, Antonelli-Incalzi R, Sherrill D, Bellia V. Diagnosis of airway obstruction in the elderly: contribution of the SARA study. *International Journal of COPD* 2012;7: 1–7.
98. Bellia V, Pedone C, Catalano F, Zito A, Davì E, Palange S, Forastiere F, Incalzi RA. Asthma in the elderly: mortality rate and associated risk factors for mortality. *Chest*. 2007; 132:1175-82.
99. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
100. Zeki AA, Schivo M, Chan A, et al. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy* 2011:2011:861926.
101. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series (Geneva, Switzerland: World Health Organization) 854: 9. 1995.
102. van der Cammen TJ, van Harskamp F, Stronks DL, Passchier J, Schudel WJ. Value of the mini-mental state examination and informants' data for the detection of dementia in geriatric outpatients. *Psychol Rep* (1992); 71: 1003-1009.
103. Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry* (1999); 14: 858-865.
104. Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest*. 2013;143(6):1649-1655. doi:10.1378/chest.12-2289.
105. De Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The Coexistence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Prevalence and Risk Factors in Young, Middle-aged and Elderly People from the General Population.
106. Matsumoto K, Sekia N, Fukuyama S. Prevalence of asthma with airflow limitation, COPD, and COPD with variable airflow limitation in older subjects in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Respiratory Investigation* 2015; 53(2): 2–29.