



disponibile su [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



## BPCO e vasculopatie

Paolo Pauletto, Marcello Rattazzi

### Messaggi chiave

- Nell'ambito delle vasculopatie esiste un'associazione fra presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e aumentata progressione della malattia aterosclerotica. Non vi sono invece evidenze di una particolare correlazione fra BPCO e altre forme di vasculopatia (come arteriti e vasculiti).
- Rispetto alla popolazione generale, nel paziente con BPCO è documentabile una maggiore incidenza di disfunzione endoteliale, incremento di rigidità vascolare e progressione delle lesioni aterosclerotiche.
- L'associazione fra BPCO e aterosclerosi non è spiegabile solo sulla base dei fattori di rischio "tradizionali" comuni alle due condizioni cliniche, come per esempio il fumo di sigaretta.
- Anche se i meccanismi fisiopatologici alla base della correlazione fra aterosclerosi e BPCO non sono chiariti, un ruolo rilevante potrebbe essere svolto dallo stato infiammatorio sistemico che caratterizza questi due quadri patologici.

### Introduzione

Un'ampia serie di dati epidemiologici raccolti negli ultimi anni ha dimostrato l'esistenza di un'importante associazione fra la presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e il rischio cardiovascolare [1]. In più occasioni, infatti, è stata osservata una correlazione fra la riduzione della funzione respiratoria e il rischio di andare incontro a eventi cerebro-cardiovascolari (come ictus e infarto del miocardio). Seppur di minore entità tale associazione si mantiene significativa anche dopo aver preso in

considerazione il ruolo di fattori di rischio comuni, come per esempio il fumo di sigaretta. In questo contributo si espongono gli aspetti clinici e fisiopatologici che legano la presenza di BPCO con l'insorgenza di vasculopatie, in particolare l'aterosclerosi. Quest'ultima rappresenta il principale substrato fisiopatologico alla base dell'insorgenza delle malattie vascolari. Come vedremo, diversi studi clinici hanno mostrato la presenza di un'accelerazione del processo aterosclerotico, a carico di diversi distretti vascolari, nei pazienti con BPCO. Al contrario, a oggi, appare meno evidente un'associazione fra BPCO e la presenza di vasculopatie non aterosclerotiche (quali arteriti e vasculiti). Nella *tabella 1* viene riproposta la tradizionale classificazione delle vasculopatie che saranno riassunte nel presente capitolo.

### Valutazione diagnostica non invasiva della vasculopatia aterosclerotica

Lo studio delle patologie a carico del distretto arterioso è generalmente condotto mediante due metodiche: l'angiografia e l'esame ultrasonografico.

L'esame angiografico permette la visualizzazione dell'intero asse vascolare, rende evidente la superficie del vaso e l'eventuale presenza di placche aterosclerotiche. D'altra parte, si tratta di un esame invasivo e costoso che, a causa del rimodellamento arterioso, può sottostimare la presenza di lesioni aterosclerotiche iniziali.

L'ecografia invece, oltre a essere un esame sicuro e non invasivo, consente l'esecuzione di misurazioni multiple e la valutazione dell'intera parete del vaso arterioso. Depongono a suo sfavore la possibilità di valutare soltanto i vasi più superficiali e la maggiore variabilità intrinseca se gli operatori non hanno avuto un training specifico e omogeneo. Non c'è dubbio, tuttavia, che la tecnica ultrasonografica sia il

**Tabella 1** Classificazione delle vasculopatie periferiche.

A) Malattia aterosclerotica			
B) Malattie non aterosclerotiche	Forme infettive		Arteriti infettive
	Forme infiammatorie		Horton Takayasu Panarterite nodosa Tromboangioite obliterante Wegener Churg-Strauss Poliangioite microscopica Vasculite leucocitoclastica Crioglobulinemia Schönlein-Henoch
	Forme vasomotorie		Da alterata vasomotricità Da freddo Raynaud Livedo reticularis Acrocianosi Ergotismo Eritromelalgia Assideramento Eritema pernio
	Forme di incerta classificazione		Sclerosi della media

metodo più diffusamente utilizzato nella valutazione del flusso sanguigno, dello stato della parete arteriosa e dell'eventuale presenza di lesioni aterosclerotiche. L'ecografia vascolare arteriosa viene infatti comunemente utilizzata per la diagnostica della patologia aterosclerotica a carico dell'asse carotideo e dei vasi degli arti inferiori. In particolare l'esame eco-color-Doppler standard dei tronchi sovraortici rappresenta l'indagine diagnostica non invasiva che fornisce le informazioni più attendibili e specifiche sulla presenza di lesioni aterosclerotiche anche in fase precoce, consentendo di monitorare la loro evoluzione nel tempo a seguito di interventi di tipo preventivo e farmacologico. Le misure ecografiche finora validate e utilizzabili nello studio dell'asse carotideo sono il diametro del lume vascolare (misurato come distanza tra l'interfaccia lume-intima nel far-wall e quella media-avventizia nel near-wall) e l'ispessimento medio-intimale (IMT) misurato sul far-wall in teledistole. L'analisi Doppler, permette di rilevare parametri di velocità del flusso arterioso necessari per eseguire una stima accurata dell'entità della stenosi determinata da placche aterosclerotiche presenti nel vaso.

Lo studio ultrasonografico dei tronchi sovraortici ha consentito negli ultimi anni di raccogliere numerose informazioni per quanto riguarda l'associazione fra IMT e fattori di rischio cardiovascolari, come l'ipertensione [2]. Tale ispessimento rappresenta, infatti, una delle modificazioni strutturali più precoci che si possano analizzare e monitorare a livello dell'asse carotideo. Diversi trial prospettici, condotti negli anni Novanta, hanno dimostrato un'associazione fra l'incremento dell'IMT carotideo e il rischio di futuri eventi cerebro e cardiovascolari [3].

La misurazione dell'IMT, inoltre, è stata spesso utilizzata come endpoint intermedio per valutare l'efficacia di diversi trattamenti farmacologici, soprattutto antipertensivi e ipolipemizzanti, nel determinare un rallentamento nella progressione della malattia aterosclerotica [4].

Quali sono le categorie di pazienti per le quali è indicato eseguire un eco-color-Doppler standard dei tronchi sovraortici? Dopo una prima e accurata stratificazione in base ai "classici" fattori di rischio (età, sesso, fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, intolleranza glucidica), il ricorso allo studio ultrasonografico si potrebbe rilevare utile nell'inquadramento dei pazienti clinicamente asintomatici ma con uno o più fattori di rischio cardiovascolare e ritenuti, quindi, a rischio coronarico intermedio. Per questi pazienti, è utile ottenere il maggior numero di informazioni possibili sullo stato di avanzamento e diffusione della malattia aterosclerotica prima di intraprendere strategie di tipo preventivo (soprattutto a carattere farmacologico). Vanno inoltre sottoposti a studio ultrasonografico tutti quei pazienti che, a prescindere dalla suddetta stratificazione, abbiano manifestato sintomi di tipo neurologico.

L'esecuzione di un esame eco-color-Doppler standard dovrebbe quindi prevedere: una valutazione delle lesioni aterosclerotiche eventualmente presenti e dei loro parametri di ecogenicità ed ecolucentezza; una valutazione delle modificazioni della velocità di picco in sistole e diastole in carotide comune e interna; la misurazione dell'IMT massimo in comune e interna. Nel caso siano riscontrate stenosi carotidee emodinamicamente significative, è necessario intraprendere da subito un adeguato trattamento antiaggregante accompagnato, per quanto possibile, dall'allontanamento/trattamento dei fattori di rischio modificabili.

È poi necessario, in base ai criteri NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) [5] ed ECST (*European Carotid Surgery Trial*) [6] stabilire se il paziente possa o non possa trarre giovamento da un intervento di endoarterectomia. In questi studi è stato dimostrato come pazienti con stenosi sintomatica dell'arteria carotide interna  $\geq 70\%$  traggano beneficio dall'intervento di endoarterectomia rispetto al trattamento con sola terapia medica. Nei soggetti con stenosi sintomatica moderata (50-69%) il

beneficio dato dall'intervento chirurgico è marginale e diviene pressoché nullo nei pazienti con stenosi inferiore al 50%. Sia nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica, ma ancor più nei pazienti con stenosi asintomatica, è opportuno tenere conto del rischio chirurgico e dell'aspettativa di vita. Infatti, soggetti con stenosi carotidea asintomatica di almeno il 60%, con rischio chirurgico inferiore al 3% e speranza di vita di 5 anni possono trarre beneficio dall'intervento di endoarterectomia rispetto al solo trattamento medico. All'aumentare del rischio chirurgico aumenta il grado di stenosi carotidea per il quale l'indicazione chirurgica comporta un beneficio. Se si dovessero invece riscontrare lesioni aterosclerotiche che non soddisfano i criteri di eleggibilità per l'esecuzione dell'intervento chirurgico, è necessario impostare un adeguato follow-up di controllo, con ripetizione dell'esame a 6 mesi per le lesioni più importanti (stenosi 40-60%) e a distanza di un anno se sono presenti lesioni di modesta entità (stenosi 20-30%). Va precisato che non esistono, al momento attuale, linee guida che forniscano indicazioni precise in tal senso.

Negli ultimi anni si è reso disponibile l'utilizzo di stent carotideo per il trattamento di lesioni carotidee con stenosi emodinamicamente significativa. Tuttavia, molteplici trial clinici di confronto fra la procedura chirurgica e il trattamento endovascolare hanno mostrato una sostanziale equivalenza dei due approcci nella prevenzione di futuri eventi ischemici cerebrali, con l'aggravante però di un maggior rischio di eventi avversi periprocedurali e comparsa di restenosi nei pazienti trattati mediante stenting.

A oggi, quindi, l'intervento chirurgico rimane il gold standard per il trattamento in prevenzione primaria di lesioni carotidee emodinamicamente significative [7], mentre l'indicazione al trattamento endovascolare può essere presa in considerazione in pazienti con elevato rischio chirurgico. È importante sottolineare come l'esecuzione di uno studio ecografico più complesso, per quanto riguarda sia misurazioni ripetute dell'IMT sia un'analisi qualitativa delle lesioni aterosclerotiche, deve essere riservato a specifici programmi di ricerca svolti in centri ad alta specializzazione. Infatti, le differenze di IMT attese a un anno sono talmente minime che per valutare l'impatto dei fattori di rischio o di un trattamento sull'IMT si devono programmare studi della durata di almeno 4-5 anni.

L'eco-color-Doppler rappresenta, inoltre, un importante strumento di approfondimento diagnostico nei pazienti con arteriopatía ostruttiva degli arti inferiori. Il Doppler a onda continua permette di registrare il profilo velocimetrico del sangue nei diversi punti di repere arteriosi e di desumere le caratteristiche emodinamiche della circolazione distrettuale. Con questa metodica è possibile riconoscere le stenosi arteriose emodinamicamente significative che producono una riduzione del flusso o della pressione a valle. Come per il distretto carotideo, lo studio ecografico permette di individuare lesioni aterosclerotiche anche in fase iniziale. Si ricorda che in questo gruppo di pazienti la misurazione dell'indice di Windsor (detto anche Ankle-Brachial Index, ABI), cioè del rapporto tra il valore più elevato di pressione sistolica alla caviglia e il valore più elevato di pressione sistolica omerale, costituisce un importante mezzo di diagnosi precoce per la presenza di arteriopatía ostruttiva. La pressione alla caviglia normalmente è superiore a quella omerale e tende a calare proporzionalmente alla riduzione

del flusso. Nei soggetti normali l'ABI è compreso fra 0,9 e 1,3, mentre diviene < 0,9 nei pazienti con vasculopatia periferica conclamata.

Negli ultimi anni, fra le metodiche di studio non invasive della funzionalità vascolare, si è reso disponibile l'utilizzo della Flow-Mediated Dilatation (FMD), una tecnica che misura le variazioni del tono endoteliale in particolari distretti vascolari (arteria omerale e radiale). Tale procedura generalmente si applica all'arto superiore (arteria omerale) e prevede la misura, con metodica ultrasonografica, dell'aumento di calibro del vaso indotto dall'aumento del flusso arterioso, quindi dall'aumento di shear-stress, dopo ischemia dell'avambraccio; maggiore è la vasodilatazione indotta dall'ischemia, maggiore è la funzionalità endoteliale. Molti studi clinici, retrospettivi e prospettici, hanno evidenziato come la valutazione della funzione endoteliale mediante FMD sia in grado di identificare soggetti ad alto rischio per lo sviluppo di aterosclerosi e possa contribuire alla stratificazione del rischio cardiovascolare [8]. Appare comunque evidente come, allo stato attuale, la misurazione della FMD debba essere limitata a progetti di ricerca clinici in strutture specializzate.

## Vasculopatia aterosclerotica e associazione con la BPCO

Come accennato in precedenza l'aterosclerosi rappresenta il principale, anche se non l'unico, substrato patogenetico alla base della cardiopatia ischemica e delle malattie cerebrovascolari. Le lesioni aterosclerotiche iniziano a svilupparsi durante le prime decadi di vita, ma la sintomatologia clinica compare dopo molto tempo, quando esse determinano una compromissione significativa del flusso arterioso oppure vanno incontro a complicanze di tipo trombotico. Come noto infatti, gli eventi clinici cardio-cerebrovascolari (infarto miocardico, ictus ecc.) che conseguono alla malattia aterosclerotica sono per lo più determinati dalle complicanze della placca, ovvero: la rottura del cappuccio fibroso, fenomeni trombotici ed emorragie all'interno della lesione [9,10]. I numerosi studi di popolazione e di intervento condotti negli ultimi anni hanno consentito di individuare una serie di ben noti, importanti fattori di rischio per la progressione dell'aterosclerosi, sia *modificabili* (come il fumo, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il diabete, la sedentarietà ecc.) sia *non modificabili* (come l'età, il sesso maschile, la familiarità). Tranne alcune condizioni cliniche in cui l'apporto di un singolo fattore di rischio appare predominante (come nel caso dell'ipercolesterolemia familiare), nella maggioranza dei casi l'insorgenza, la progressione e la complicanza dell'aterosclerosi possono essere spiegate solo come conseguenza di una complessa interazione fra predisposizione genetica (sia essa relativa all'assetto lipidico, emocoagulativo, metabolico o infiammatorio) e fattori ambientali (dieta, stile di vita, esposizione ad agenti inquinanti o infettivi).

Le fasi iniziali dell'aterosclerosi si caratterizzano per la comparsa di fenomeni di disfunzione/attivazione delle cellule endoteliali (EC) che può essere favorita da diversi tipi di "noxae" (quali l'ipercolesterolemia, il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno, l'iperglicemia, l'ipertensione ecc.). La mancata rimozione di questi fattori nocivi porta allo sviluppo e al mantenimento di una risposta infiammatoria/riparativa

all'interno della parete arteriosa che negli anni contribuisce alla formazione di lesioni aterosclerotiche complesse. Alcuni studi recenti hanno dimostrato come nei pazienti con BPCO siano più spesso osservabili tali alterazioni funzionali dell'endotelio che caratterizzano le fasi iniziali, nonché la progressione dell'aterosclerosi. Infatti, mediante l'utilizzo della FMD è stato osservato che i pazienti con BPCO mostrano un peggioramento della reattività vascolare sia endotelio-mediata sia non endotelio-mediata [11,12]. In questi pazienti il peggioramento della funzione endoteliale correla con i livelli di infiammazione sistemica, ed è presente indipendentemente dall'utilizzo del fumo di sigaretta [11].

Oltre alla metodica della FMD, anche la misurazione della Pulse Wave Velocity (PWV) contribuisce in parte a valutare la funzionalità endoteliale, fornendo una stima della rigidità vascolare. In linea con le osservazioni raccolte utilizzando la FMD alcuni studi hanno dimostrato come nei pazienti con BPCO si possa riscontrare un incremento di rigidità vascolare misurata con la PWV [13,14]. L'aumento nei valori di PWV si accompagna a un incremento nei livelli di infiammazione sistemica, ed è più spiccato nei pazienti con BPCO che presentano un quadro concomitante di osteoporosi [13]. Un unico studio ha recentemente indagato la funzionalità vascolare nei pazienti con BPCO utilizzando sia la FMD sia la PWV. Questa ricerca ha confermato l'incremento di PWV nei pazienti con BPCO rispetto a una popolazione di controllo, senza però confermare l'associazione fra calo del FEV1 e la funzionalità vascolare sia endotelio che non endotelio-mediata valutata mediante FMD. Pur prendendo in considerazione le diversità fra le popolazioni oggetto degli studi citati, quest'ultimo lavoro suggerisce che l'incremento di PWV osservato nei pazienti con BPCO possa essere imputato principalmente a modifiche strutturali a carico del vaso arterioso più che a modifiche nella funzionalità endoteliale [14]. Nel complesso, comunque, emergono dalla letteratura dati significativi riguardo a un legame fra riduzione della funzionalità ventilatoria e disfunzione endoteliale.

Nella sua progressione il danno aterosclerotico si caratterizza per un accumulo di lipoproteine nello spazio sottoendoteliale. In questa sede le lipoproteine possono subire modificazioni soprattutto di tipo ossidativo e promuovere l'ulteriore attivazione infiammatoria dell'endotelio. Le EC, oltre a esprimere molecole di adesione come ICAM e VCAM, secernono chemochine e fattori di crescita che promuovono la migrazione di elementi infiammatori nello spazio neointimale. Come noto, i monociti migrati nel sottoendotelio si trasformano in macrofagi e, tramite l'espressione di "scavenger receptors" (SR), fagocitano le lipoproteine modificate dando origine alle cellule schiumose ("foam cells") [10]. Questo estremo tentativo di eliminare prodotti di derivazione lipidica si accompagna alla produzione, da parte delle cellule infiammatorie coinvolte e delle EC, di altre citochine (come TNF-alfa, IL-6, IL-1), chemochine (come MCP-1) e fattori di crescita che amplificano la risposta infiammatoria. Si ritiene sia proprio l'entità di questa risposta infiammatoria ad alimentare, poi, l'incremento dei livelli di infiammazione sistemica usualmente documentati mediante il dosaggio della proteina C-reattiva (PCR) [10,15].

Con il progredire dell'aterogenesi si osservano fenomeni di necrosi/apoptosi e la formazione di detriti cellulari che vanno a costituire il "core" necrotico della placca aterosclerotica avanzata. A proteggere l'esposizione del "core"

necrotico dal flusso sanguigno, prevenendo così la comparsa di complicanze trombotiche, partecipa un cappuccio fibroso prevalentemente costituito da cellule muscolari lisce (CML) immerse in una matrice extracellulare ricca di collagene. L'integrità e lo spessore di questo cappuccio fibroso sono fattori cruciali nel garantire la stabilità della placca aterosclerotica e prevenire la comparsa di eventi cardio-cerebrovascolari [9,16,17]. La migrazione delle CML, seppur presente in tutti gli stadi di progressione dell'aterosclerosi, gioca un ruolo importante soprattutto nelle fasi intermedie/avanzate dello sviluppo della placca, completando un fenomeno fibroproliferativo assimilabile a un tentativo di riparazione del tessuto vascolare danneggiato dall'iniziale risposta infiammatoria [18].

Come descritto sopra, l'asse arterioso carotideo rappresenta una sede privilegiata per studiare il danno vascolare aterosclerotico, monitorare la sua progressione e aiutare nella stratificazione clinica del rischio cardiovascolare. È stato infatti ampiamente dimostrato che la presenza di IMT carotideo ha un importante valore predittivo riguardo al rischio di andare incontro a eventi cardio-cerebrovascolari [3]. Anche se non completamente assimilabile a una placca aterosclerotica "iniziale", l'IMT rappresenta un valido marcatore di danno vascolare; non stupisce, quindi, la sua associazione con la presenza di malattia aterosclerotica conclamata in altre sedi, come le coronarie.

Diversi autori hanno dimostrato come il peggioramento della funzione ventilatoria si associ a un'augmentata presenza di vasculopatia carotidea. Zureik et al. [19] hanno osservato in oltre 600 pazienti un'associazione fra la riduzione del picco di flusso espiratorio (PEF) e lo sviluppo di placche carotidee. In particolare, tale osservazione prospettica di 4 anni mostrava un'associazione fra il calo del PEF e la progressione del danno aterosclerotico, in misura indipendente rispetto all'esposizione a fattori di rischio tradizionali, incluso il fumo [19]. Altri studi, più spesso a carattere trasversale, hanno osservato un'associazione fra la riduzione di FEV1 e la presenza di IMT [20–23]. In particolare questi lavori mostrano come, a parità di esposizione al fumo di sigaretta, nei pazienti con riduzione del FEV1 si osservi un maggior incremento di IMT carotideo. Si tratta di dati che suggeriscono la presenza, nei pazienti con BPCO, di un'augmentata suscettibilità nei confronti della progressione del danno aterosclerotico carotideo. Inoltre, come è stato descritto nella popolazione generale, anche nei pazienti con BPCO l'incremento dell'IMT si rivela essere un importante predittore di mortalità cardio-vascolare [23].

Un numero ridotto di studi ha invece indagato l'associazione fra funzionalità ventilatoria e coronaropatia. In questo ambito, pur con diversi limiti procedurali, uno studio recente ha mostrato la presenza angiografica di un maggior numero di lesioni coronariche critiche nei pazienti con BPCO rispetto a una popolazione di controllo [24].

Scarse sono anche le informazioni relative all'incidenza di vasculopatia agli arti inferiori nei pazienti con deficit ventilatorio, benché il ruolo preponderante del fumo di sigaretta nella genesi dell'arteriopatia obliterante lasci presupporre un'associazione fra BPCO e vasculopatia periferica. Questo dato è stato confermato in un unico studio che, tramite misurazione dell'ABI, ha dimostrato una maggiore incidenza di vasculopatia periferica nei pazienti con BPCO. Tale ricerca sottolinea come la presenza della patologia vascolare possa

svolgere un ruolo importante nel determinare la tolleranza allo sforzo nei pazienti con BPCO [25].

Nel complesso, questi studi sull'uomo dimostrano come esista un legame significativo fra BPCO e progressione del danno aterosclerotico, anche se rimangono da chiarire i meccanismi che guidano questa associazione. Si potrebbero in tal senso ipotizzare due teorie fisiopatologiche.

Una prima ipotesi tiene in considerazione la situazione di "infiammazione" sistemica che accomuna tali condizioni cliniche. Si tratta della cosiddetta teoria dello "spill-over", secondo cui l'incremento nei livelli circolanti delle diverse citochine infiammatorie (per esempio TNF-alfa, IL-6, IL-1) o altri mediatori, indipendentemente dalla sorgente primitiva (per esempio, il polmone del paziente con BPCO), può indurre fenomeni di danno in altri apparati/organi (per esempio, i vasi arteriosi). Ad avvalorare tale ipotesi contribuisce una serie di lavori scientifici che dimostrano come l'incremento dei livelli circolanti di queste e altre citochine (ottenuti mediante studi di iniezione/infusione in modelli animali o la creazione di topi ingegnerizzati) possa contribuire alla genesi/progressione del danno vascolare. Evidenze in tal senso sono state raccolte soprattutto per il TNF-alfa e l'IL-6, mentre per la PCR, importante fattore predittivo di mortalità sia nei pazienti con BPCO sia nei pazienti vascolopatici, non esistono a tutt'oggi evidenze sufficienti che ne confermino un ruolo diretto nella progressione della patologia aterosclerotica.

Tuttavia, come detto sopra, la BPCO e l'aterosclerosi condividono alcuni fattori di rischio comuni, soprattutto il fumo di sigaretta. Recentemente altri fattori patogeni tipicamente presenti nella storia naturale del paziente con BPCO, quali agenti infettivi e inquinanti atmosferici, sono divenuti oggetto di studio per il loro possibile coinvolgimento nella progressione del danno aterosclerotico. In questo caso si tratterebbe di elementi patogeni per i quali, oltre a contribuire allo stato infiammatorio sistemico, è possibile individuare un'azione di danno diretta a carico sia del polmone sia delle strutture vascolari. Le nuove scoperte in merito al ruolo dell'attivazione dei meccanismi della risposta immunitaria durante lo sviluppo tanto della BPCO [26] quanto dell'aterosclerosi [10] potrebbero chiarire alcuni dei meccanismi fisiopatologici che legano queste due entità, e offrire l'occasione per la messa a punto di terapie ad azione combinata.

La dimostrazione della presenza nella placca di elementi cellulari coinvolti nella risposta immunitaria (macrofagi, linfociti, mastociti e cellule dendritiche) ha dato impulso a numerosi studi scientifici che hanno dimostrato come mediatori dell'immunità sia innata sia adattativa possano svolgere un ruolo patogenetico durante l'aterogenesi [15]. L'immunità innata si avvale di una serie di recettori (come i Toll-Like Receptors o TLR e gli SR), citochine/pentraxine (come interleuchine, PTX3, PCR) e alcuni elementi cellulari (come le cellule natural killer o NK, le cellule dendritiche) che hanno il compito di fungere da "prima" risposta immunitaria nei confronti degli agenti patogeni ed eventualmente partecipare allo sviluppo e all'amplificazione della risposta adattativa [27].

In questi anni si è osservato, nell'ambito della ricerca di base, un crescente interesse soprattutto nei confronti dei cosiddetti "pattern recognition receptors", un gruppo di recettori cui appartengono i TLR e gli SR. Si tratta di

recettori, espressi su molti tipi cellulari (come le EC o CML), la cui attivazione determina una significativa risposta infiammatoria della cellula, con rilascio di mediatori infiammatori e modifiche del profilo fenotipico cellulare. In particolare, l'attivazione dei TLR, gruppo di recettori che riconoscono determinanti di superficie sia batterici sia virali, sembra svolgere un ruolo rilevante nell'aterogenesi. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che l'inattivazione di questo gruppo di recettori, o dei pathway a essi correlati, riduce la progressione della placca aterosclerotica [15]. L'attivazione dei TLR potrebbe quindi svolgere un ruolo rilevante di mediatore fra l'esposizione ad agenti infettivi e l'attivazione infiammatoria degli elementi cellulari coinvolti nell'aterogenesi. Si potrebbero così spiegare molte delle evidenze epidemiologiche che hanno mostrato l'esistenza di una correlazione fra i livelli di anticorpi circolanti contro alcuni microorganismi (per esempio *Chlamydia pneumoniae*, *Herpesvirus*, *Cytomegalovirus* ed *Helicobacter pylori*), la progressione dell'aterosclerosi e l'insorgenza di eventi cardiovascolari [28].

Anche se nessuno di questi agenti infettivi è in grado di indurre *per se* la formazione di lesioni aterosclerotiche, ricerche più recenti hanno mostrato che l'infezione di animali da esperimento (come il topo ApoE<sup>-/-</sup>) con agenti infettivi, quali *Chlamydia pneumoniae* o virus (anche di tipo influenzale), può accelerare la progressione delle lesioni aterosclerotiche [29]. È quindi ipotizzabile che gli agenti infettivi possano contribuire ad aggravare il processo aterosclerotico una volta che questo sia già iniziato. Il ruolo di mediatore fra l'infezione e gli elementi cellulari coinvolti nell'aterogenesi potrebbe essere svolto proprio da molecole appartenenti alla risposta immunitaria innata, in particolare i TLR. Non è pertanto escludibile che la ripetuta esposizione ad agenti infettivi del paziente con BPCO possa avere, in seguito alla diffusione sistemica, ripercussioni dirette sulla parete vascolare. In questa sede l'interazione dei diversi agenti infettivi con gli elementi del sistema immunitario innato potrebbe portare a un'amplificazione della risposta infiammatoria, con effetti deleteri sulla progressione e sulla stabilità delle lesioni aterosclerotiche.

Ad avvalorare la possibile centralità della risposta immunitaria innata come "collante" fra BPCO e aterogenesi, contribuiscono dati più recenti che mostrano come anche il fumo di sigaretta o agenti inalatori nocivi possano mediare l'attivazione delle cellule infiammatorie attraverso i TLR [30]. L'azione deleteria di alcuni inquinanti atmosferici nella progressione del danno aterosclerotico è stata recentemente dimostrata in alcuni modelli animali di aterosclerosi come il topo ApoE<sup>-/-</sup> [31]. È evidente che aspetti legati allo stress ossidativo che si genera con l'esposizione a questi agenti nocivi o l'amplificazione della risposta infiammatoria sistemica possano esercitare un ruolo diretto nel mediare il danno vascolare, sarà però d'interesse capire quanto l'attivazione dei mediatori della risposta innata all'interno della parete vascolare possa spiegare l'associazione fra il danno polmonare e l'accelerazione dell'aterosclerosi.

Un altro aspetto che merita di essere approfondito riguardo al legame fra aterosclerosi e danno polmonare è capire se lo stato infiammatorio sistemico indotto dalla patologia vascolare possa in qualche misura influire sul processo infiammatorio a livello polmonare. Recentemente è stato osservato che nel modello murino di aterosclerosi

ApoE-/- è documentabile un significativo incremento della risposta infiammatoria polmonare, caratterizzata soprattutto dallo sviluppo di infiltrati perivascolari/peribronchiali e dall'attivazione delle metalloproteasi [32]. Lo stesso tipo di danno polmonare può essere ottenuto con iniezione endotracheale di TNF-alfanell'animale wild-type, suggerendo così che gli alti livelli sistemici di citochine infiammatorie riscontrati con lo sviluppo della vasculopatia aterosclerotica possano svolgere un'azione proinfiammatoria a livello del parenchima polmonare [32].

Nel complesso appare evidente come ulteriori studi sia clinici sia di ricerca di base su questi aspetti fisiopatologici siano più che mai necessari per chiarire i molti lati oscuri di tale comorbidità così clinicamente rilevante.

## Vasculopatie non aterosclerotiche

Rispetto alla malattia aterosclerotica, le altre forme di vasculopatia sono meno frequenti nella popolazione generale. Si tratta prevalentemente di processi patologici a carattere infiammatorio (specie arteriti e vasculiti), ma per i quali non è stata a oggi dimostrata una particolare associazione con la presenza di BPCO. Di seguito vengono brevemente proposti alcuni aspetti patologici e clinici che caratterizzano queste forme di vasculopatia.

### Arteriti

Le arteriti sono processi flogistici acuti, subacuti o cronici che colpiscono la parete arteriosa. Possono essere sia primitive sia secondarie, a eziologia nota o ignota. Il gruppo delle arteriti comprende patologie molto diverse tra loro, accomunate dalla sola natura infiammatoria e che più spesso vengono distinte in arteriti infettive e non infettive.

Le arteriti infettive sono prevalentemente causate da agenti patogeni che possono danneggiare il vaso primitivamente (angiotropismo primario, proprio delle arteriti virali o rickettsiosiche) o nel corso di malattie settiche (angiotropismo secondario). In questo secondo caso, l'arterite può essere sia la complicanza di una sepsi sistemica (per esempio, arterite tifosa o brucellare) sia la complicanza tardiva dell'infezione primaria (per esempio, nell'aortite luetica o in alcune rickettsiosi). Anche se ormai piuttosto rare, nelle arteriti batteriche i patogeni più spesso coinvolti sono le salmonelle, *Escherichia coli* e alcuni ceppi di stafilococchi. I germi possono raggiungere la parete arteriosa per impianto diretto sull'endotelio vasale, attraverso i "vasa vasorum", per contiguità da focolai suppurativi o attraverso ferite penetranti. Si verificano preferenzialmente in soggetti anziani e immunodepressi. Le manifestazioni cliniche comprendono sintomi sistemici (febbre e compromissione dello stato generale) e locali (segni di ischemia distrettuale). Sono costantemente presenti leucocitosi neutrofila e aumento della VES; le emocolture sono spesso positive. Bisogna sospettare un'arterite infettiva quando nel corso di malattie settiche compaiono manifestazioni ischemiche locali o aneurismi. La prognosi dipende dal letto vascolare interessato, mentre la terapia si basa sulla somministrazione di antibiotici. Altre forme di arterite, anch'esse oggi rare, sono l'arterite luetica e l'arterite tubercolare.

Alcune infezioni virali, specie sostenute da coxsackie A e B, virus influenzali, *Herpesvirus*, *Echovirus* possono determinare arteriti acute, subacute o croniche, mono o polidistrettuali. Istologicamente è presente uno scarso infiltrato infiammatorio nella media e nell'avventizia associato a iperplasia intimale.

### Vasculiti

Le vasculiti sono patologie infiammatorie della parete dei vasi che possono colpire i vasi di ogni tipo e di ogni organo. Di conseguenza, i processi vasculitici si caratterizzano per un'ampia varietà di segni e sintomi. Vengono classificate in base al calibro delle arterie colpite indipendentemente dalla loro collocazione.

Alcune vasculiti colpiscono i vasi di grosso calibro, come quelle di Horton e di Takayasu; altre, come la poliangeite microscopica, rimangono confinate nell'ambito dei piccoli vasi; altre ancora, come la malattia di Burger, procedono dai vasi di piccolo calibro a quelli di medio calibro con un decorso tipicamente centripeto.

Nonostante esista un'importante correlazione fra il fumo di sigaretta e la malattia di Burger, non è stata a oggi definita un'associazione significativa fra la presenza di questa vasculite e la BPCO. Tuttavia, proprio per la presenza di un fattore di rischio così rilevante per entrambi le condizioni cliniche, quale il fumo di sigaretta, non è inverosimile poter ipotizzare di riscontrare nei pazienti fumatori con malattia di Burger alterazioni della funzionalità respiratoria.

Le manifestazioni cliniche delle vasculiti sono spesso proteiformi e con scarsa specificità del quadro istologico, rendendo in alcuni casi difficoltosa la precisa identificazione del tipo di vasculite. Una dettagliata trattazione degli aspetti classificativi, fisiopatologici e clinici delle vasculiti esula dallo scopo del presente lavoro.

### Forme vasomotorie

Esiste un gruppo di vasculopatie principalmente dovute ad alterazioni della motricità (acrosindromi vascolari distoniche) o alterazioni vasomotorie da freddo (acrosindromi vascolari distrofiche). Al primo gruppo appartiene una serie di malattie, non ben definite dal punto di vista nosologico, caratterizzate dalla presenza di turbe più o meno importanti dell'irrorazione cutanea e sottocutanea determinate dallo spasmo di vasi di piccolo calibro, piccole arterie, arteriole precapillari, capillari, venule, vene collettrici o muscolari. Sono dette "acrosindromi" perché le manifestazioni cliniche più evidenti riguardano la cute delle dita, della punta del naso, dei lobi auricolari e dei pomelli.

La forma più nota appartenente a questo gruppo è il fenomeno di Raynaud, che compare tipicamente a crisi, è localizzato alle estremità, specie alle mani, talora alle singole dita, più raramente a piedi, naso e orecchie ed è frequentemente bilaterale e simmetrico. La crisi è caratterizzata da successive variazioni di colore e temperatura della durata di qualche minuto con tipica successione temporale. Le estremità diventano dapprima pallide e fredde (per vasoconstrizione delle piccole arterie), poi assumono un colorito cianotico (per ipossia tissutale), quindi rosso vivo (per iperemia reattiva), per poi tornare lentamente al colore e alla

temperatura normali. La crisi è di solito scatenata dall'esposizione al freddo, talora da uno stimolo emozionale; a volte si manifesta senza ragione apparente. Tra una crisi e l'altra l'aspetto della cute può essere perfettamente normale. Il fenomeno di Raynaud può essere primitivo o rappresentare un sintomo secondario. Quando è primitivo viene definito malattia di Raynaud, quando è secondario fenomeno di Raynaud. La forma primitiva, che rappresenta il 60% dei casi di fenomeno di Raynaud, colpisce prevalentemente le donne fra i 20 e i 40 anni. Il fenomeno di Raynaud secondario è invece presente in molte situazioni cliniche quali arteriopatie obliteranti, aterosclerosi, tromboangioite obliterante, embolia e trombosi arteriosa. Talora è legato all'assunzione di sostanze tossiche e farmaci (come alcaloidi della segale cornuta, beta-bloccanti, vincristina, cisplatino, bleomicina) oppure associato a malattie sistemiche come la sclerodermia, il lupus eritematoso sistemico, la panarterite nodosa, l'artrite reumatoide. Più raramente il fenomeno di Raynaud si associa a traumi prolungati, malattie del sistema nervoso centrale, compressione arteriosa o anomalie del sangue: crioglobulinemia, agglutinine da freddo. Si tratta di una manifestazione clinica che può precedere anche di molti anni l'insorgenza di una delle malattie sopraelencate.

La "livedo reticularis" è una malattia che si manifesta in seguito a esposizione al freddo, con mazzatura della cute a chiazze anulari o reticolari rosso-bluastre, non dolenti, generalizzate o localizzate alle estremità. La livedo può essere idiopatica a eziologia ignota o secondaria ad altre patologie, delle quali può rappresentare il primo segno, come: arteriopatie obliteranti, arteriti segmentarie, connettivopatie, malattie endocrine, malattie neurologiche, reazioni a farmaci, stati di iperviscosità e sindrome da anticorpi antifosfolipidi. La malattia di solito si manifesta in soggetti di età compresa fra 20 e 30 anni, e predilige il sesso femminile. È asintomatica o si manifesta con una sensazione di freddo alle estremità. Si ritiene che il meccanismo di base della livedo reticularis sia simile a quello dell'acrocianosi: costrizione delle arteriole seguita da stasi e dilatazione delle venule e dei capillari. L'aspetto reticolare della livedo riflette la struttura anatomica dei vasi colpiti. La diagnosi è esclusivamente clinica, basata sull'aspetto caratteristico della cute e sull'ipotermia delle zone colpite.

L'acrocianosi è, invece, un'alterazione funzionale assai frequente nelle giovani donne; insorge nell'adolescenza e tende a scomparire nell'età adulta. È caratterizzata da cianosi periferica permanente delle estremità, più spesso delle mani, con cute fredda e lievemente sudata. Il fenomeno si accentua con l'esposizione al freddo. A differenza del fenomeno di Raynaud, non compaiono mai pallore e rossore da iperemia reattiva e non vi sono lesioni trofiche della cute.

Altre condizioni vasomotorie più rare sono l'egotismo (legato all'intossicazione da ergotamina) e l'eritromelalgia (con sintomatologia caratterizzata da estremità rosse, congeste e brucianti), mentre nelle forme vasomotorie da freddo vanno considerati l'assideramento e l'eritema pernio o gelone.

Condizione a parte è invece la sclerosi della media di Monckeberg, malattia caratterizzata morfologicamente da una calcificazione più o meno completa della tonaca media delle arterie muscolari di medio e piccolo calibro e tipica dei pazienti diabetici. La media può venire completamente sostituita da materiale calcifico, mentre l'intima e l'avventizia

sono, di solito, risparmiate. Il flusso ematico è generalmente conservato anche se la pulsatilità dei vasi è abolita.

## Terapia

Le implicazioni terapeutiche relative alla gestione della vasculopatia aterosclerotica nel paziente con BPCO sono similari a quelle riportate in merito alla gestione della cardiopatia ischemica.

## Bibliografia

- [1] Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12(5):634–41.
- [2] Pualetto P, Palatini P, Da Ros S, Pagliara V, Santipolo N, Baccillieri S, et al. Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(5):1231–7.
- [3] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459–67.
- [4] de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(5):280–8.
- [5] Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339(20):1415–25.
- [6] European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337(8752):1235–43.
- [7] van der Vaart MG, Meerwaldt R, Reijnen MM, Tio RA, Zeebregts CJ. Endarterectomy or carotid artery stenting: the quest continues. *Am J Surg* 2008;195(2):259–69.
- [8] Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al., Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23(2):233–46.
- [9] Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91(11):2844–50.
- [10] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685–95.
- [11] Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(12):1211–8.
- [12] Moro L, Pedone C, Scarlata S, Malafarina V, Fimognari F, Antonelli Incalzi R. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology* 2008;59(3):357–64.
- [13] Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEnery CM, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(12):1259–65.
- [14] Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, Paterson FP, Ludlam CA, Drost EM, et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(6):513–20.

- [15] Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91(4):281–91.
- [16] Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(23):2129–38.
- [17] Libby P. Molecular and cellular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl):S352–7.
- [18] Ross R. Atherosclerosis — An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115–26.
- [19] Zureik M, Kauffmann F, Touboul PJ, Courbon D, Ducimetière P. Association between peak expiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques. *Arch Intern Med* 2001;161(13):1669–76.
- [20] Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30(4):841–50.
- [21] Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis* 2005;180(2):367–73.
- [22] Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(1):35–40.
- [23] van Gestel YR, Flu WJ, van Kuijk JP, Hoeks SE, Bax JJ, Sin DD, et al. Association of COPD with carotid wall intima-media thickness in vascular surgery patients. *Respir Med* 2010;104(5):712–6.
- [24] Topsakal R, Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Oymak S, Kaya MG, et al. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis. *Heart Vessels* 2009;24(3):164–8.
- [25] Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, Marqueste L, Brisswalter J. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(3):270–7.
- [26] Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360(23):2445–54.
- [27] Rattazzi M, Faggini E, Bertipaglia B, Pauletto P. Innate immunity and atherogenesis. *Lupus* 2005;14(9):747–51.
- [28] Ayada K, Yokota K, Kobayashi K, Shoenfeld Y, Matsuura E, Oguma K. Chronic infections and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:594–602.
- [29] Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003;107(5):762–8.
- [30] Karimi K, Sarir H, Mortaz E, Smit JJ, Hosseini H, De Kimpe SJ, et al. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages. *Respir Res* 2006;7:66.
- [31] Araujo JA, Barajas B, Kleinman M, Wang X, Bennett BJ, Gong KW, et al. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res* 2008;102(5):589–96.
- [32] Naura AS, Hans CP, Zerfaoui M, Errami Y, Ju J, Kim H, et al. High-fat diet induces lung remodeling in ApoE-deficient mice: an association with an increase in circulatory and lung inflammatory factors. *Lab Invest* 2009;89(11):1243–51.