

## EDITORIAL

# Blue bloater, pink puffer și alte fenotipuri de BPOC

Irina Strâmbu

Institutul de Pneumologie „Marius Nasta” București

Generația mea a învățat încă din facultate tradiționala împărțire a suferinței cronice respiratorii pe care azi o denumim BPOC, în forma cu predominanța emfizemului și forma cu predominanța bronșitei. Mai mult, cele două entități erau definite total diferit: diagnosticul de bronșită se baza pe elemente clinice, bazându-se pe simptome (tusea cronică productivă cel puțin trei luni pe an, cel puțin doi ani consecutivi), asociind fenotipul de „blue bloater”, în timp ce definiția emfizemului se baza pe dovada (eventual necroptică!) a distrucției pereților alveolari și asociind descrierea clinică de „pink puffer”. Deși diferențele semio-logice ale celor două forme de BPOC erau descrise în detaliu, aceasta nu avea și implicații terapeutice sau prognostice.

Mai târziu, în epoca ghidurilor, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) a șters cu buretele diferențele clinice. Într-o abordare pragmatică, BPOC a devenit o singură boală, ghidul stabilind criterii unitare pentru definiție, diagnostic și stadializare cu recomandări de tratament bazate pe aceste elemente, comune pentru toate formele de BPOC. GOLD a omogenizat definiția BPOC, punând accentul pe o trăsătură prezentă în toate subtipurile de boală: obstrucția bronșică, definită ca raportul între VEMS și capacitatea vitală mai mic de 0,7. VEMS a devenit „regele” BPOC, criteriul de aur atât pentru diagnosticul bolii, cât și pentru stadializare. Acest abord părea să fie o gură de aer proaspăt pentru medici, pentru că permitea folosirea unui instrument atât de accesibil, de reproductibil, de simplu, pentru diagnosticul unei boli complexe. Și recomandările de tratament ale GOLD au urmat această omogenizare, bazându-se exclusiv pe treptele de severitate definite spirometric. Astfel, ajung să fie tratați în același fel pacienți foarte diferiți, doar pentru că au același VEMS. Mai mult decât atât, practic tot ce s-a publicat în reviste, marea majoritate a studiilor clinice, epidemiologice sau de alt fel care se refereau la BPOC au folosit împărțirea în cele 4 stadii de severitate definite de GOLD, pe care și-au bazat concluziile și asocierile statistice.

Dincolo de pragmatismul și accesibilitatea VEMS și a stadializării bazate pe el, practica a dovedit, sau mai degrabă și-a reamintit, că există o multitudine de situații în care particularitățile pacienților îi fac să nu se poată supune acestui

„pat al lui Procust”. S-a dovedit concret că VEMS singur nu poate prezice răspunsul la tratament și evoluția pe termen lung a pacienților și că trebuie să se țină cont de o multitudine de alți parametri specifici pacienților care continuă să fie atât de diferiți: statusul ponderal, toleranța la efort, hiperreactivitatea bronșică, frecvența exacerbărilor, factorii genetici, vârsta, poate și alții.

Au fost astfel imaginați indici compoziți care includ mai multe caracteristici fenotipice, cu scopul de a caracteriza mai bine subpopulații cu prognostic și răspuns la tratament similare. Bart Celli și grupul său au imaginat indicele BODE<sup>1</sup> (B - indicele de masă corporală, O - obstrucția măsurată prin %VEMS, D - dispneea după scala MMRC, E - testul de mers 6 minute), care poate realiza o stratificare mai rafinată a pacienților, fiind capabil să prezică mortalitatea mai bine decât VEMS singur. Astfel, a fost evident că pacienții slabi și dispneici au risc de deces mai mare decât „colegii” lor de grupă VEMS mai grași și tușitori.

Ca o alternanță flux-reflux, după tendința de unificare pragmatică sugerată de GOLD, a urmat firesc o tendință de caracterizare mai precisă a diversității BPOC.

Tendința de identificare a fenotipurilor, a subtipurilor de boală nu este doar apanajul BPOC. Există o multitudine de studii care încearcă să identifice fenotipuri de astm, în care metodele statistice moderne își aduc neașteptat aportul prin gruparea semnelor și simptomelor în „clustere” coerente. În paralel, cercetarea clinică se concentrează tot mai mult pe „goana” după biomarkeri, moleculele identificabile în ser sau în sputa indusă care să se asocieze cu un anumit fenotip, cu severitatea inflamației sau cu un anumit răspuns la tratamentul farmacologic.

Legat de BPOC s-au publicat recent mai multe studii, majoritatea retrospective, care prin analiza caracteristicilor clinice ale unor populații mari de pacienți și gruparea lor statistică a condus la identificarea mai multor fenotipuri de BPOC. Un exemplu îl constituie studiul grupului lui P-R Burgell, Initiative BPCO study group, care a analizat statistic 322 de pacienți cu BPOC, între care, prin mijloace de grupare statistică, a reușit să identifice 4 fenotipuri de BPOC<sup>2</sup>. Grupurile au fost numite, după caracteristicile lor: „tânăr/sever”, „bătrân/ușor”, „tânăr/moderat” și „bătrân/sever”.

Cercetătorii apreciază că primul grup se aseamnă cu vechiul fenotip „pink puffer”, în timp ce ultimul aducea cu „blue bloater”. O constatare interesantă a mai fost că, dacă raportul VEMS/CV ar fi fost raportat la valorile prezise ajustate cu vârsta, fenotipul IV s-ar fi redus numeric foarte mult.

Makita și colaboratorii din COPD Cohort Study Group au caracterizat fenotipul COPD-E, cu predominanța emfizemului, la care severitatea emfizemului este variabilă în același stadiu GOLD, asociindu-se însă mai degrabă cu un indice de masă corporală mai mic și cu o calitate a vieții mai proastă în toate stadiile GOLD<sup>3</sup>.

Alt studiu publicat în 2010 de PAC-COPD study group descria statistic 3 fenotipuri, între care cei cu dispnee severă și VEMS scăzut asociau spitalizări frecvente pentru decompensări respiratorii și mortalitate crescută, în timp ce grupul ce semăna cu „blue bloater” asocia mai frecvent complicații cardiovasculare<sup>4</sup>.

Studiul Eclipse, publicat în 2011, a relevat existența unui alt fenotip de BPOC foarte important ca prognostic: exa-

cerbatorul frecvent<sup>5</sup>. Cât de bizară ar părea această denumire, ea accentuează faptul că cel mai important factor de prognostic pentru o nouă exacerbare este o exacerbare anterioară, acești pacienți având neșansa unui declin rapid al VEMS și un risc crescut de mortalitate.

Deficitul de alfa-1-antitripsină, considerat un subtip de BPOC, ar trebui probabil să fie considerat o boală complet diferită, cu etiologie și mecanism fiziopatologic diferite de BPOC, beneficiind și de tratament substitutiv eficace.

Având în vedere că granițele dintre aceste subtipuri de boală sunt fluide, că există totdeauna pacienți care prezintă caracteristici mixte și că mecanismul patogen este comun și deja bine fundamentat științific, nu este de așteptat ca BPOC să se „spargă” în mai multe entități distincte.

Este însă de așteptat ca în viitorul apropiat diferențele fenotipice ale pacienților cu BPOC să se asocieze cu recomandări terapeutice și de prevenție distincte, care să se regăsească și în viitoarele revizuii ale GOLD.

### Bibliografie

1. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ, The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12.
2. P-R. Burgel, J-L. Paillasseur, D. Caillaud, I. Tillie-Leblond, P. Chanez, R. Escamilla, I. Court-Fortune, T. Perez, P. Carré, N. Roche on behalf of the Initiatives BPCO Scientific Committee, Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *ERJ* September 1, 2010 vol. 36 no. 3 531-539
3. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Hasegawa M, Betsuyaku T, Onodera Y, Hizawa N, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Group, Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007 Nov;62(11):932-7. Epub 2007 Jun 15.
4. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayte À, Paré C, Freixa X, Ferrer J, Ferrer A, Roca J, Gáldiz JB, Sauleda J, Monsó E, Gea J, Barberà JA, Agustí À, Antó JM; PAC-COPD Study Group, Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011 May;66(5):430-7. Epub 2010 Dec 21.
5. John R. Hurst, Jorgen Vestbo, Antonio Anzueto, Nicholas Locantore, Hana Mullerova, Ruth Tal-Singer, Bruce Miller, David A. Lomas, Alvar Agustí, William MacNee, Peter Calverley, Stephen Rennard, Emiel F.M. Wouters, Jadwiga A. Wedzicha, for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators, Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *N Engl J Med* 363;12 september 16, 2010.