

SINDROME DA OVERLAP ASMA-BPCO

INTRODUZIONE

Asma e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) sono due patologie dell'apparato respiratorio con prevalenza assai elevata nella popolazione generale. Secondo recenti dati dell' Organizzazione Mondiale della Sanità, si stima che nel loro insieme queste due malattie affliggano **più di 300 milioni di individui nel mondo** (1,2). Asma e BPCO sono entrambe caratterizzate da **ostruzione al flusso aereo** e da **infiammazione cronica delle vie aeree**, ma i meccanismi fisio-patologici e immunoflogosi sono diversi nelle due patologie. La BPCO si caratterizza per un'infiammazione orchestrata da linfociti T CD8+, con abbondante presenza di macrofagi e neutrofili (3), mentre nell'asma si evidenziano almeno tre differenti "fenotipi" infiammatori: a) un asma allergico IgE-mediato dove linfociti Th2 e mastociti "guidano" l'infiammazione eosinofila delle vie aeree; b) un asma non allergico eosinofilo (con frequente comorbidità rinosinusale/poliposi) in cui natural killer T cells e cellule linfoide innate di tipo 2 (ILC2) determinano infiammazione eosinofila mediante iperproduzione di IL-5; c) infine un asma neutrofilo, i cui meccanismi infiammatori non sono ancora del tutto compresi, ma dove linfociti Th1/Th17, IL-17 e IL-8 si associano a infiammazione neutrofila delle vie aeree. Altre differenze tra asma e BPCO emergono se consideriamo il declino della funzione polmonare, la mortalità e l'impatto socio-economico-sanitario, decisamente superiori nella BPCO (5-7,1,2).

Come vedremo, pur in presenza di similitudini biologiche e funzionali, **la sindrome overlap asma-BPCO costituisce un'entità nosologica distinta dalle due singole patologie**. Appare quindi assai utile, nella pratica clinica quotidiana, superare il concetto di asma e BPCO come condizioni separate e **considerare le situazioni in cui le due patologie possono coesistere o evolvere l'una verso l'altra**.

DEFINIZIONE

L'Asma, pur eterogenea nelle sue manifestazioni cliniche (fenotipi), è una malattia infiammatoria cronica, con **ostruzione variabile**, per lo più **ampiamente reversibile**, delle vie aeree (8). La BPCO viene invece definita come patologia cronica dell'apparato respiratorio caratterizzata da **ostruzione al flusso aereo, solo parzialmente reversibile**, cui contribuiscono in varia misura alterazioni bronchiali (bronchite cronica), bronchiolari (malattia delle piccole vie aeree) e parenchimali (enfisema polmonare) (9).

Sebbene Asma e BPCO siano malattie differenti, in una importante percentuale di casi **la diagnosi differenziale risulta difficile**, specialmente nei pazienti anziani (10), e questo vale anche per lo specialista. Questa difficoltà nella diagnosi differenziale diventa poi particolarmente significativa nell'ambito della Medicina Generale : due studi condotti in Italia e Spagna hanno infatti evidenziato una mancata diagnosi differenziale da parte dei MMG in oltre il 20 % dei pazienti con sintomi respiratori cronici e terapia farmacologica di fondo (11,12)) . Ovviamente lo scarso ricorso alla spirometria nell'approccio diagnostico gioca un ruolo assai importante nella mancata diagnosi differenziale, ma va ricordato che la storia naturale delle due malattie può sovrapporsi: uno studio su 192 paziente asmatici ha mostrato come la storia di asma rappresenti un importante fattore di rischio (OR 12.5!) per sviluppare un quadro clinico e funzionale tipico della BPCO (13). **Pertanto in un numero significativo di casi è possibile riconoscere segni /sintomi di entrambe le patologie (overlap).**

In questo panorama la sindrome da sovrapposizione asma-BPCO sembra rappresentare **uno specifico fenotipo**. Studi epidemiologici (14-16) hanno infatti evidenziato , soprattutto nei pazienti over-65, sintomi respiratori generalmente più severi, maggior ricorso alle strutture sanitarie,più frequenti riacutizzazioni ed ospedalizzazioni ed una prognosi generalmente peggiore.

“L'ACOS è una condizione patologica ostruttiva bronchiale in cui si sovrappongono (o è possibile trovare) caratteristiche flogistiche, fisiopatologiche e cliniche dell'Asma e della BPCO” (17,18))

Nella tabella 1 vengono ricordate le principali caratteristiche differenziali tra asma e BPCO: **la presenza di più caratteristiche di entrambe le patologia suggerisce l'ipotesi di ACOS.**

Tabella 1. Criteri differenziali asma vs BPCO (mod. da GINA update 2014) (17,18)

Caratteristica	Se presente suggerisce: ASMA	Se presente suggerisce: BPCO
Insorgenza	Prima dell'età di 20 anni	Dopo l'età di 40 anni
Fattori di rischio	Familiarità per asma ed allergie o atopia o IgE aumentate	Fumi di sigaretta e fumi e gas nocivi
Sintomi	Variabili, rapidamente scatenati dall'esposizione ad allergeni o inquinanti. Possibile broncospasmo durante o dopo esercizio moderato-intenso	Persistenti, spesso associati a bronchite cronica, non rapidamente aggravati da fattori esterni Dispnea da esercizio, durante esercizio lieve-moderato
Risoluzione	Spontanea o con terapia	Limitata, con terapia
Funzione respiratoria	Ostruzione vie aeree spesso reversibile	Ostruzione vie aeree persistente
Funzione respiratoria nel tempo	Caratterizzata da ampie fluttuazioni, solitamente senza declino	Caratterizzata da un declino progressive, più accentuato in nel fenotipo "frequente esacerbatore"
Volumi polmonari	Frequentemente nei limiti di norma	Alterati (↑RV, ↑TLC)
Intrappolamento d'aria	Nell'asma in fase avanzata o in corso di riacutizzazione	Presente, anche nelle forme lievi (↑RV, ↓FVC)
Risposta all'esercizio	Broncodilatazione iniziale, salvo successiva comparsa di broncospasmo da esercizio	Iperinflazione dinamica
DLco	Nei limiti di norma	Ridotta
FeNO	Solitamente aumentato Non è dirimente	Solitamente normale Non è dirimente
Iperreattività bronchiale	Sempre presente	Può essere presente Non è dirimente

La presenza di più caratteristiche (≥3) in una singola colonna orienta verso una diagnosi di asma o di BPCO. **In presenza di una malattia respiratoria con ostruzione cronica, più caratteristiche in entrambe le colonne, sia per l'asma (≥3) che per la BPCO (≥3) orientano verso una diagnosi di ACOS**

EPIDEMIOLOGIA

Un recente studio epidemiologico italiano (14) riporta **una prevalenza di overlap** che varia **dall'1,6% della fascia di età 20-44 al 4,5% della fascia tra i 65 e 84 anni**. Sempre lo stesso studio riscontra nei soggetti con overlap sintomi respiratori di maggiore intensità, maggior uso di farmaci, più frequenti ricoveri ospedalieri, rispetto a pazienti affetti "solo" da asma e BPCO. Un altro studio italiano condotto su 350 pazienti over 65 con diagnosi medica di asma (15) evidenzia una prevalenza del **29%** di overlap asma/BPCO. Questo sottogruppo di pazienti è contraddistinto da punteggi del Test per il controllo dell'asma (ACT) peggiori, maggior dispnea/sintomatologia respiratoria, più elevato numero di riacutizzazioni e maggior ostruzione (riduzione FEV1/FVC). Uno studio neozelandese condotto su pazienti COPD (presenza di ostruzione non completamente reversibile), ha riscontrato un quadro clinico compatibile con ACOS addirittura nel **55%** dei casi (19). Gibson e coll. (20) hanno studiato in Australia un gruppo di soggetti con ostruzione bronchiale non reversibile: il **65%** dei pazienti arruolati presentava una diagnosi compatibile con ACOS. In questo studio i soggetti con ACOS erano frequentemente ex fumatori e nella maggioranza dei casi atopici.

Jones e coll. (21), hanno recentemente esaminato circa 40000 soggetti con BPCO (data base MMG UK) evidenziando nel **30% dei pazienti una concomitante diagnosi di asma**. Va però notato che la diagnosi era fondamentalmente clinica in quanto solo una minima percentuale di pazienti ha effettuato un esame funzionale respiratorio.

Un altro studio su un data-base dei MMG (questa volta svedesi) (22), ha dimostrato una storia clinica di asma nel **35%** dei pazienti con diagnosi di BPCO. In diversi studi il riscontro di un quadro ostruttivo non completamente reversibile in soggetti non fumatori/non esposti a sostanze lavorative a rischio, sembra poter suggerire una possibile storia di asma misconosciuta. **La prevalenza di ACOS appare in tutti gli studi correlata all'età**, potendo aumentare nella popolazione anziana fino al 50% oltre i 70 anni (16,19,20,22).

FISIOPATOLOGIA

Le caratteristiche fisiopatologiche principali dell'ACOS sono rappresentate da **un quadro funzionale ostruttivo non completamente reversibile** associato ad un'ampia variabilità nella funzione respiratoria (17,20,23).

Step 3 - Spirometry			
Spirometric variable	Asthma	COPD	ACOS
Normal FEV ₁ /FVC pre- or post-BD	Compatible with asthma	Not compatible with diagnosis (GOLD)	Not compatible unless other evidence of chronic airflow limitation
Post-BD FEV ₁ /FVC <0.7	Indicates airflow limitation; may improve	Required for diagnosis by GOLD criteria	Usual in ACOS
FEV ₁ ≥80% predicted	Compatible with asthma (good control, or interval between symptoms)	Compatible with GOLD category A or B if post BD FEV ₁ /FVC <0.7	Compatible with mild ACOS
FEV ₁ <80% predicted	Compatible with asthma. A risk factor for exacerbations	Indicates severity of airflow limitation and risk of exacerbations and mortality	Indicates severity of airflow limitation and risk of exacerbations and mortality
Post-BD increase in FEV ₁ >12% and 200mL from baseline (reversible airflow limitation)	Usual at some time in course of asthma; not always present	Common in COPD and more likely when FEV ₁ is low, but consider ACOS	Common in ACOS, and more likely when FEV ₁ is low
Post-BD increase in FEV ₁ >12% and 400mL from baseline	High probability of asthma	Unusual in COPD. Consider ACOS	Compatible with diagnosis of ACOS

GINA 2014, Box 5-3 © Global Initiative for Asthma

Una **significativa risposta broncodilatatrice** costituisce sicuramente una delle caratteristiche più importanti dell'ACOS : nel Consensus document spagnolo sull'overlap (23) un **aumento del FEV₁ >15% o >12% ed in valore assoluto >400 ml o >200 ml dopo broncodilatatore** rappresentano rispettivamente uno dei tre criteri maggiori e minori per la diagnosi di ACOS. La variabilità dell'ostruzione può anche evidenziarsi **dopo un ciclo di terapia steroidea orale** ed eventualmente inalatorio della durata di circa 15 giorni : mentre una reversibilità totale sarà indicativa di asma bronchiale, una risposta parziale ma importante (ad esempio un incremento superiore ai 400 ml ed al 15% del FEV₁ rispetto al basale) andrà valutata la possibilità di ACOS (18).

Di fronte ad una ostruzione non completamente reversibile è anche possibile **osservare prospettivamente** la variabilità della funzione respiratoria per la durata di almeno un anno : i soggetti asmatici e con ACOS presentano in genere nell'anno di osservazione, al di fuori di eventuali episodi di riacutizzazione, un'ampia variabilità del FEV₁ (maggiore del 18% nello studio recente di Al-Kassimi, 24) rispetto ai pazienti con BPCO.

Infine, di fronte ad un soggetto con ostruzione bronchiale non reversibile in fase di riacutizzazione , un significativo e importante miglioramento della funzione respiratoria dopo terapia (insolito per la “classica” BPCO) (25) può suggerire una diagnosi di ACOS. Pertanto miglioramenti del FEV₁ maggiori di 400-500 ml o superiori al 20-30% evidenziabili nel follow up della riacutizzazione potrebbero indirizzare verso una diagnosi alternativa alla BPCO (18).

Un’ampia percentuale dei pazienti non fumatori con un’ostruzione non completamente reversibile ha una storia di **asma bronchiale** (26-33). L’asma infatti rappresenta uno dei fattori di rischio più importanti per lo sviluppo della BPCO (13), intesa funzionalmente come ostruzione cronica al flusso aereo non completamente reversibile. La presenza di un quadro ostruttivo non completamente reversibile appare poi particolarmente frequente nei soggetti asmatici anziani con storia di asma “early-onset” , quindi **di lunga durata**. In effetti l’ACOS si configura come una condizione **tipica dei soggetti anziani** essendo presente in più 60% dei pazienti con ostruzione non completamente reversibile di età superiore agli 80 anni, in più del 40% di quelli di 60 anni e solo nel 7% dei pazienti con meno di 40 anni (20).

In questi pazienti, la diagnosi di ACOS, quando ne sussistono i criteri, è quella più appropriata perché consente una corretta condotta terapeutica comprensiva della terapia steroidea inalatoria(17).

Iperresponsività bronchiale nell’ACOS

La iperresponsività bronchiale indica la presenza di variabilità dell’ostruzione e, ovviamente in associazione ad un quadro ostruttivo non reversibile, suggerisce la diagnosi di ACOS. Va però ricordato che l’ iperreattività bronchiale non è però esclusiva dell’asma o dell’ACOS, essendo presente in un’ampia fetta di pazienti BPCO (34).

Probabilmente gli stimoli bronco-costrittori di **tipo indiretto** (mannitolo, iperventilazione in aria fredda, esercizio fisico sono dotati di maggior specificità nel differenziare l’asma dalla BPCO e potrebbero individuare meglio degli stimoli diretti (es metacolina) i pazienti con ACOS.

Va comunque ricordato che l’iperresponsività bronchiale può essere valutata solo nei pazienti con un FEV₁ maggiore al 60-70% e pertanto solo nei soggetti meno gravi.

Diffusione alveolo capillare del CO (DL_{CO}) e Frazione Esalata di NO (FeNO)

Nei lavori che hanno comparato pazienti con asma non completamente reversibile e pazienti con BPCO che presentavano un analogo grado di ostruzione bronchiale (33,35-37), la DL_{CO} era significativamente minore nei pazienti con BPCO. La DL_{CO} in questi lavori si è dimostrato il test fisiopatologico più semplice per distinguere i due gruppi di pazienti. Uno studio giapponese (38) ha evidenziato che i pazienti con ACOS sono caratterizzati da un valore di DL_{CO} significativamente superiore rispetto a quelli affetti da BPCO, presentando quindi una minor compromissione di tipo enfisematoso.

Il FeNO è un importante biomarker di flogosi Th-2/eosinofila nell'asma bronchiale, dove correla con il grado di eosinofilia nell'espettorato e nel BAL e con la reattività bronchiale (39). Il ruolo del FeNO nella BPCO appare meno definito.

Pazienti asmatici con ostruzione non reversibile presentano un livello di FeNO superiore a quello dei pazienti affetti da BPCO e tale caratteristica tende a mantenersi a distanza di 5 anni (35,36). Un lavoro recente ha evidenziato livelli maggiori di FeNO nei pazienti in cui era stata posta una diagnosi associata di BPCO ed asma rispetto al fenotipo BPCO ed enfisema (40).

Dai dati della letteratura emerge l'ipotesi che un valore elevato di FeNO (> 25-30 ppb) in soggetti con ostruzione non completamente reversibile possa essere considerato come possibile **biomarker** dei pazienti con ACOS (36, 41,42).

DIAGNOSI

Requisito fondamentale per diagnosticare come ACOS una condizione respiratoria cronica è la **persistenza dell'ostruzione al flusso (FEV₁/VC <LLN) dopo bronco dilatazione**. (tabella 2)

I pazienti con sindrome da sovrapposizione presentano **caratteristiche compatibili con la diagnosi di BPCO ed asma** (17). Nella "vita reale" due sono le situazioni "classiche" nelle quali sospettare una ACOS: *a*) una persona con caratteristiche "suggestive" per BPCO (ad es. persistente ostruzione al flusso associata a ridotta capacità di diffusione per il CO) che dimostra però una importante risposta al salbutamolo e/o alla terapia antiasmatica o riacutizzazioni di sospetta natura allergica (pollinosi, allergeni perenni); *b*) una persona con storia d'asma "early onset" (spesso con storia di fumo/esposizione lavorativa "a rischio") che sviluppa nel tempo una persistente ostruzione al flusso nonostante un'adeguata terapia in associazione a caratteristiche "tipiche" della BPCO (bronchite cronica, ridotta DL_{co}). Lo scarso ricorso nella Medicina Generale alla spirometria fa ritenere che il percorso diagnostico per l'ACOS sia **essenzialmente specialistico** (attenta valutazione della funzionalità respiratoria, del terreno atopico e dei quadri radiologici/TC)

Tabella 2. Caratteristiche funzionali respiratorie dell'ACOS (mod. da GINA update 2014) (17,18)

Variabile funzionale	ACOS
FEV ₁ /VC pre or post BD ≥LLN	Non compatibile con diagnosi di ACOS , salvo dimostrazione di ostruzione cronica delle vie aeree con altri indici
FEV₁/VC post BD <LLN	Compatibile con diagnosi di ACOS
Aumento FEV₁ post BD >15% e >400 ml rispetto al basale	Compatibile con ACOS . Risposta non usuale nella BPCO
DL_{co}<80% predetto	Compatibile con ACOS (enfisema)

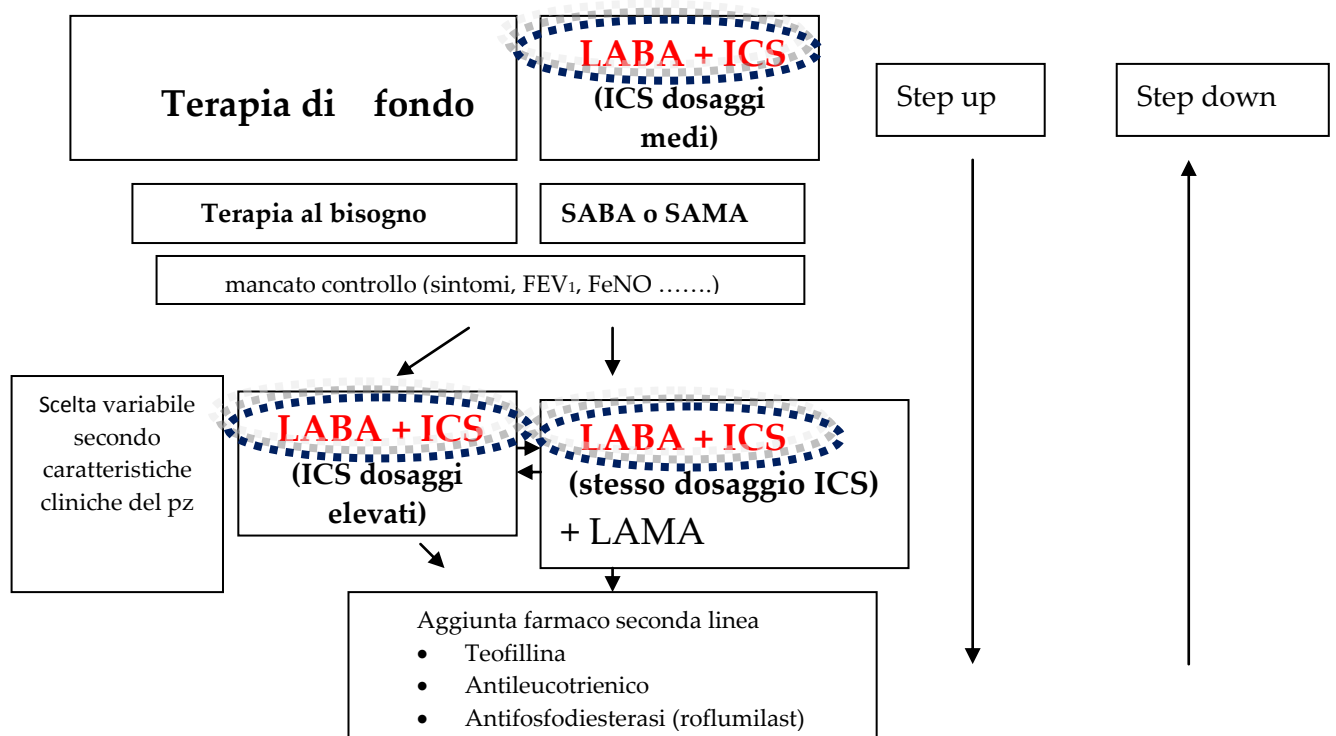
BD: broncodilatazione; LLN: Lower Limit of Normality

SINDROME DA OVERLAP :

TERAPIA: RAZIONALE DEL TRATTAMENTO CON L'ASSOCIAZIONE ICS/LABA (NUOVE LINEE GUIDA)

TERAPIA DELLA FASE STABILE

Non risulta agevole commentare i dati della letteratura scientifica riguardanti la terapia dei pazienti con sindrome da overlap, poiché questi soggetti sono in genere esclusi dagli studi controllati (dedicati ai pazienti che presentano le "singole" patologie). Nella pratica clinica, il trattamento di questa sindrome/fenotipo, anche alla luce delle recenti linee-guida (17), prevede una **terapia a base di farmaci corticosteroidi inalatori (ICS) e broncodilatatori β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA)** (17,43). Nella Figura 1 è sintetizzato l'algoritmo terapeutico proposto nei pazienti affetti da ACOS (18).



Questo approccio terapeutico consente, nei pazienti con ACOS, di **controllare l'infiammazione, l'ostruzione e la iper-reattività bronchiale** .

In attesa di una più precisa valutazione funzionale, nei pazienti con sospetto ACOS il recente documento GINA/GOLD (17) suggerisce di partire con una terapia "da asma".....

- *"If syndromic assessment suggests ACOS, or there is significant uncertainty about the diagnosis of COPD, **start treatment as for asthma** pending further investigation"*

Ovviamente è assai importante il ruolo degli steroidi inalatori all'interno della terapia di combinazione! In uno studio recente, pazienti con diagnosi di ACOS, rispetto a pazienti con "sola" BPCO, sono risultati decisamente più responsivi alla terapia steroidea inalatoria in termini di aumento del FEV₁. Diversi lavori hanno dimostrato che i soggetti affetti da BPCO con una significativa eosinofilia nell'espettorato (ACOS???) presentano una migliore risposta agli ICS (38, 44-46) rispetto a quelli con espettorato non eosinofilo.. Un recente lavoro ha confrontato l'efficacia della terapia con LABA e ICS in associazione (8.712 pazienti) vs i soli LABA (3.160 pazienti), prendendo in considerazione un intervallo temporale rispettivamente di 2,7 e 2,5 anni. I soggetti con diagnosi di BPCO ed asma, rispetto a quelli con sola diagnosi di BPCO, hanno dimostrato un maggior beneficio in termini di riduzione dell'ospedalizzazione e mortalità con l'associazione LABA e ICS rispetto al solo impiego dei LABA (47).

Nel fenotipo misto asma-BPCO (ACOS), appare indicata la somministrazione precoce di corticosteroidi per via inalatoria, in associazione ai LABA, al fine di ottenere il miglior controllo dell'infiammazione e dell'ostruzione bronchiale. Molto spesso i pazienti con ACOS sono fumatori /ex-fumatori, e pertanto può essere necessario l'impiego di dosi alte di ICS per superare la parziale resistenza dell'infiammazione bronchiale agli steroidi, conseguenza dello stress ossidativo indotto dall'esposizione prolungata al fumo (48-50). La contemporanea somministrazione dei LABA favorisce il passaggio del recettore dei glucocorticoidi all'interno del nucleo, contribuendo a ripristinare gli effetti antiinfiammatori degli ICS attenuati dal fumo (51). Da questo punto di vista, studi del gruppo dell'Imperial College hanno chiaramente evidenziato la superiorità del formoterolo sul salmeterolo in condizioni di elevato stress ossidativo, anche attraverso il ripristino dell'attività dell'istone-deacetilasi (52).

L'impiego dei LABA in monoterapia è fortemente scoraggiato nell'asma e nell'ACOS (53,17). FDA e AIFA hanno sottolineato i potenziali rischi della monosomministrazione.

Il recente documento GINA/GOLD dedicato all'ACOS (17) conclude:

- *“If any features of asthma, **do not prescribe LABA without ICS**”*

Nell'ACOS e nell'asma i LABA devono essere quindi somministrati in associazione agli ICS, per il possibile rischio connesso alla mono-terapia.

Per quanto riguarda gli antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), recentemente inseriti dalle linee guida (53) nella terapia dell'asma, si propone (17,18) il loro utilizzo (per ora limitato a tiotropio) anche nell'ACOS, in caso di controllo non ottimale con la terapia di combinazione ICS/LABA. Magnussen e coll. (54) hanno dimostrato, in 472 pazienti affetti da BPCO associata ad asma, che il tiotropio, somministrato in aggiunta alla terapia già in uso, determinava un significativo miglioramento del FEV₁ e dell'FVC. Non sono ancora disponibili dati su glicopirronio e aclidinio.

RIACUTIZZAZIONI E ACOS

La terapia delle riacutizzazioni dei pazienti affetti da ACOS appare sovrapponibile a quella della BPCO riacutizzata ; data la maggior probabilità di una flogosi eosinofila **la terapia steroidea** potrebbe avere un ruolo più marcato nel processo di remissione e di recupero funzionale. Un lavoro recente (56) sottolinea inoltre la maggior gravità delle riacutizzazioni dei pazienti con ACOS e la frequente necessità **dell'associazione con la terapia antibiotica.**

CONCLUSIONI

Asma e la BPCO sono **condizioni patologiche distinte** per fattori di rischio, storia naturale , immunoflogosi/fisiopatologia e per la risposta alla terapia . Tuttavia, la diagnosi differenziale, soprattutto nell'ambito della Medicina Generale, risulta difficile, particolarmente in presenza di **pazienti con asma grave, nei soggetti asmatici che fumano e durante le riacutizzazioni di malattia.** E' inoltre assodato che una percentuale significativa di pazienti presenta aspetti di **entrambe** le malattie , in particolare nei **soggetti over 65.** Il fenotipo “overlap” si caratterizza per sintomi respiratori in genere più severi, per un maggior ricorso a farmaci e cure sanitarie e ospedaliere. Per quanto riguarda la terapia, attualmente il trattamento della sindrome da sovrapposizione asma-BPCO è estrapolato dalle linee guida delle due malattie singole. (e **più orientato sul controllo della “quota” asmatica**). In considerazione del quadro clinico e dell'impatto socioeconomico più “impegnativi “ e del progressivo invecchiamento della popolazione, risulta indispensabile studiare nei prossimi anni più accuratamente questa popolazione di pazienti .

BIBLIOGRAFIA

1. Hunter DJ, Reddy KS. Non communicable diseases. *N Engl J Med* 2013;369:1336-43.
2. Murray CJL, Phil D, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013;369:448-57.
3. Barnes PJ. Similarities and differences in inflammatory mechanisms of asthma and COPD. *Breath* 2011; 7:229-238.
4. Guy Brusselle and Ken Bracke Targeting Immune Pathways for Therapy in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease
5. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilator function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1994-2000.
6. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.
7. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, et al. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987;317:1309-1314.
8. Global Initiative for Asthma (US). GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Global Initiative for Asthma; 2012. Available from: www.ginasthma.org.
9. Bettoncelli G, Blasi F, Brusasco V, et al. The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR (Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease), AIPO (Italian Association of Hospital Pulmonologists), SIMeR (Italian Society for Respiratory Medicine), SIMG (Italian Society of General Medicine). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31 Suppl1:3-21.
10. Hardin ME, Silverman K, Barr RG, et al. COPD Gene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12: 127.
11. Caramori G, Bettoncelli G, Tosatto R, et al. Underuse of spirometry by general practitioners for the diagnosis of COPD in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63(1):6-12

12. Miravittles M. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care . *British Journal of General Practice*, 2012
13. 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.
14. 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.
15. Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, et al Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study: *Respir Med* 2014
16. Zeki AA, Schivo M, Chan A, et al. The Asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy* 2011; Article ID 861926.
17. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014
18. D'Amato G, Vaghi² A, Di Marco F, Milanese M, Rossi A ; Gruppo di Lavoro AIPO-SIMeR sulla sindrome da overlap Asma-BPCO 2015
19. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63:761-7.
20. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64(8):728-735.
21. Jones RC, Price D, Ryan D, et al.; Respiratory Effectiveness Group. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir Med* 2014;2:267-76.
22. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined analysis. *Eur Respir J* 2009;34:812-8.
23. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-Asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331-7.
24. 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.
25. Seemugal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608-13.

26. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:63-69.
27. Ulrick CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J* 1999;14:892-896.
28. Hudon C, Turcotte H, Laviolette M, et al. Characteristics of bronchial asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:195-202.
29. ten Hacken NH, Postma DS, Timens W. Airway remodeling and long-term decline in lung function in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:9-14.
30. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al.; Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
31. Tsuda Y, Nogochi T, Mochizuki H, et al. Patients with mild-to-moderate asthma may develop clinically significant chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2009;14:529-36.
32. Backman KS, Greenberger PA, Patterson R, et al. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with "irreversible asthma". *Chest* 1997;112:1234-1240.
33. Boulet LP, Turcotte H, Hudon C, et al. Clinical, physiological and radiological features of asthma with incomplete reversibility compared with those of COPD. *Can Respir J* 1998;5:270-7.
34. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al.; Lung Health Study Research Group. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(2 Pt 1):301-10.
35. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L. Differences in airway inflammation in patients in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:418-424.
36. Contoli M, Baraldo S, Marku B, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:830-7.

37. Magnussen H, Richter K, Taube C. Are chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma different diseases? *Clin Exp Allergy* 1998; 28(suppl):187-194.
38. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroids treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *International Journal of COPD* 2012; 7:283-9.
39. Ricciardolo, FL. Sorbello V, Ciprandi G. FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management. *Allergy and Asthma Proceedings* 2015
40. Donohue JF, Herje N, Crater G, Rickard K. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2014;9:745-5
41. Török SS, Leuppi JD. Bronchial hyper-responsiveness and exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2007;137:385-391.
42. Soter S, Barta I, Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. *Inflammation* 2013;36:1178-85.
43. National Institutes of Health – National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma – Full Report 2007. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma.
44. Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:906-13.
45. 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;60:193-198.
46. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med* 2006;100:1742-52.
47. Gershon AS, Campitelli M, Croxford R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaler corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114-21.
48. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroids treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.

49. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60:282-7.
50. Price D, Bjermer L, Popov TA, Chisholm A. Integrating evidence for managing asthma in patients who smoke. *Allergy Astma Immunol Res* 2014;6:114-120.
51. Rider CF, King EM, Holden NS, et al. Inflammation, immunopharmacology, and asthma. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:860-69.
52. Rossios C, To Y, Osoata G et al. Corticosteroid insensitivity is reversed by formoterol via phosphoinositide-3-kinase inhibition. *Br J Pharmacol.* 2012 Oct;167(4):775-86
53. Global Initiative for Asthma (US). GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Global Initiative for Asthma; 2012. Available from: www.ginasthma.org.
54. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008;102:50-56.
55. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-1256.
56. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, et al. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:187-92.