

CZU: 616.233/.24-007.271-036.12

BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ: TRĂSĂTURI FENOTIPICE, ENDOTIPICE, COMORBIDITĂȚI ȘI ABORDĂRI TERAPEUTICE PERSONALIZATE (revista literaturii)

Ecaterina STAVILA^{1,2}, Alexandru CORLĂTEANU¹

¹Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: Ecaterina Stavila, e-mail: ecaterina.stavila93@gmail.com

Rezumat

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) reprezintă o afecțiune multisistemică și eterogenă, care și actual rămâne subdiagnosticată și subapreciată la nivel global, fiind printre maladiile cu evoluție ascendentă a morbidității și mortalității. Actual, BPOC este acceptată ca o condiție eterogenă cu endotipuri și fenotipuri multiple. Pe lângă fenotipurile BPOC bine cunoscute deja acceptate pe scara largă, există noi fenotipuri ale bronhopneumopatiei cronice obstructive în curs de dezvoltare și aprobare. Prezența unor comorbidități semnificative este probabil unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru severitatea BPOC, majoritatea pacienților cu BPOC au cel puțin o condiție comorbidă, care complică și mai mult evoluția și managementul bolii. Scopul principal al identificării fenotipurilor, este de a oferi pacienților cea mai bună îngrijire medicală posibilă, adaptând abordarea terapeutică individualizată, atât non-farmacologică cât și farmacologică, în funcție de simptomatologie, exacerbări, funcția pulmonară, și inevitabil comorbidități.

Cuvinte cheie: BPOC, fenotipuri, endotipuri, comorbidități

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease: phenotypes and endotypes, comorbidities and personalized therapeutic approach (a systematic review)

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a multisystem and heterogeneous disease that remains under-diagnosed and undervalued overall, as one of the diseases with increased morbidity and mortality. At this time, COPD is accepted as a

heterogeneous condition consisting of multiple endotypes and phenotypes. In addition to known and already widely accepted COPD phenotypes, new phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease are also emerging. The presence of significant comorbidities is likely to be one of the most significant risk factors for the severity of COPD, most COPD patients have at least one comorbid condition, making the course and management of the disease more difficult. The main goal of identifying phenotypes is to provide patients with the best possible medical care, adapting the individualized therapeutic approach, both, non-pharmacological and pharmacological, according to symptoms, exacerbations, lung function, and inevitably comorbidities.

Keywords: COPD, phenotypes, endotypes, comorbidities

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких: фенотипы и эндотипы, сопутствующие заболевания и индивидуальный терапевтический подход (обзор литературы)

Хроническое обструктивное болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой многосистемное и разнородное заболевание, которое в целом по-прежнему не диагностировано в достаточной степени и недооценивается как одно из заболеваний с повышенной заболеваемостью и смертностью. В это время ХОБЛ считается гетерогенным состоянием, состоящим из нескольких эндотипов и фенотипов. Помимо известных и уже широко распространенных фенотипов ХОБЛ появляются также новые фенотипы хронических обструктивных легочных заболеваний. Наличие значительных сопутствующих заболеваний, вероятно, является одним из наиболее существенных факторов риска для серьезности ХОБЛ, большинство пациентов с ХОБЛ имеют по крайней мере одно сопутствующее заболевание, что затрудняет лечение. Основной целью выявления фенотипов является предоставление пациентам наилучшей медицинской помощи, адаптация индивидуализированного терапевтического подхода, как нефармакологического, так и фармакологического, в зависимости от симптомов, обострений, легочной функции и неизбежно сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: ХОБЛ, фенотип, сопутствующие заболевания

Introducere. Bronhopneumopatia cronică obstructivă este definită ca o afecțiune prevenibilă și tratabilă, este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și prin limitarea fluxului de aer, ce survin secundar modificărilor în căile respiratorii și/sau alveole, care sunt cauzate, de obicei, de o expunere semnificativă la particule sau gaze nocive[1]. Afecțiunea, în prezent, constituie cea de a treia cauză principală de deces la nivel mondial. Deși fumatul este cel mai bine studiat factor de risc în BPOC, studiile epidemiologice demonstrează dezvoltarea BPOC și la pacienții nefumători[2]. Majoritatea pacienților cu BPOC prezintă și alte afecțiuni cronice în care sunt implicați factori de risc comuni precum fumatul, îmbătrânirea și sedentarismul[3], care pot contribui la dezvoltarea nu doar a BPOC, dar și a comorbidităților, având un impact major asupra stării de sănătate și supraviețuirii[4]. Astfel, inflamația sistemică cronică este calea comună potențială, care va conduce la multiple boli cronice și care poate explica prevalența înaltă a comorbidităților la același pacient,[5] având un impact major asupra calității vieții, spitalizării și nemijlocit mortalității[6].

Potrivit Peter J Barnes, endotipurile implică mecanisme moleculare cunoscute care conduc la fenotipul clinic al bolii. Doar două endotipuri distincte ale BPOC care sunt legate de mecanisme genetice cauzale diferite au fost identificate până acum[7]. În ultimii ani, termenul „fenotip” a fost introdus pentru a ajuta clinicienii în identificarea diferitelor tipuri de subgrupuri BPOC. Pentru a caracteriza mai bine această condiție, clinicienii au clasificat pacienții care împărtășesc anumite caracteristici simptom-

atice, cum ar fi intensitatea simptomelor și istoricul exacerbărilor, în fenotipuri distincte[8]. Utilizarea tot mai mare a algoritmilor de învățare automată și, în special, a analizei *clusterelor*, a promis să avanseze această clasificare prin integrarea caracterului suplimentar al pacientului, inclusiv comorbidități, biomarkeri și informații genomice[9].

Scopul lucrării a constat în estimarea importanței trăsăturilor specifice fenotipului BPOC asociat cu prezența înaltă a comorbidităților și inflamației sistemice pentru evaluarea mai personalizată a pacienților.

Rezultate și discuții.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă și endotipuri

Considerații genetice

1.1 Deficiența de $\alpha 1$ -antitripsină

Cel mai cunoscut și descris endotip BPOC este deficitul de $\alpha 1$ -antitripsină ($\alpha 1$ AT) ce realizează dezechilibrul în sistemul proteaze-antiproteaze. $\alpha 1$ AT este o proteină de fază acută, care este sintetizată în ficat și crește în ser în cursul bolilor inflamatorii. Rolul ei este de a inhiba proteazele: tripsina, chimotripsina, elastaza, calicreina, factorul Xa și plasminogenul[10]. Au fost descrise mai multe variante ale locusului inhibitorului proteazei (Pi- *protease inhibitor* sau SERPINA1), care codifică $\alpha 1$ AT alelele M, S, Z. Formele de deficiență în $\alpha 1$ AT cu fenotipurile PiZZ, PiZ(nul) și Pi(nul)(nul) cea mai obișnuită formă de deficiență severă $\alpha 1$ AT, se manifestă prin niveluri serice aproape de zero, cu emfizem panlobular sever la vârstă tânără,

deseori asociat cu ciroză hepatică[11]. Pe când la subiecții cu deficiență de α 1AT cu niveluri ușor scăzute având fenotipurile PiMZ, PiMS riscul de a face emfizem panlobular este mult mai redus. Deși doar 1-2% din pacienții cu BPOC sunt descoperiți cu deficiență severă de α 1AT ca o cauză care contribuie la BPOC, acești pacienți demonstrează că factorii genetici pot avea o influență profundă asupra susceptibilității de a dezvolta BPOC. Trăamentul specific, sub forma terapiei de augmentare a α 1-antitripsinei, se administrează pentru deficiența severă de α 1AT, sub formă de infuzie, *i.v.* săptămânală[12],[13].

1.2 Polimorfismele telomerazice

Singurul alt defect genetic clar definit legat de BPOC sunt mutații ale genei telomerazei TERT, care duce la emfizem cu debut precoce la fumători, predominant de sex feminin, acești pacienți pot dezvolta, de asemenea, pneumotorax. Aceste mutații au fost descrise în fibroza pulmonară idiopatică (FPI) în contextul posibilității existenței unui istoric familial de FPI[13]. Aceste polimorfisme TERT se găsesc la aproximativ 1% dintre pacienții cu BPOC, similar cu prevalența deficienței α 1AT. Mecanismul emfizemului se datorează telomerilor scurți care duc la senescență celulară, astfel încât profilul inflamator este probabil să fie similar cu cel al majorității pacienților fumători cu BPOC.

Mecanismele inflamatorii în BPOC

BPOC se caracterizează prin creșterea numărului de macrofage locale, la nivelul căilor respiratorii periferice, în parenchimul pulmonar cât și patul vascular, de asemenea creșterea numărului neutrofilelor activate și creșterea numărului limfocitelor, inclusiv Tc1, Th1, Th17 și IL3. Unii pacienți pot prezenta, de asemenea creșterea eozinofilelor, celulelor Th2 sau IL2. Aceste celule inflamatorii, împreună cu celulele epiteliate și alte celule structurale, duc la eliberarea unor mediatori inflamatori multipli[14]. Valorile crescute de mediatori inflamatori la pacienții cu BPOC atrag celulele inflamatorii din circulația sanguină (factori chemotactici), amplifică procesul inflamator (cytokine proinflamatorii), și produc modificări structurale (factori de creștere)[15]. Conform unui studiu, s-a observat că deficitul local de IgA se asociază cu diseminarea bacteriană, inflamația broșioloalelor și remodelarea bronșică[16].

3. BPOC cu component eozinofilic

3.1 Sindromul overlap BPOC- astmul bronșic (ACOS)

Este definit ca o limitare a fluxului aerian rezultată din suprapunerea BPOC și astmului bronșic

(AB). La aproximativ 30% dintre pacienții cu BPOC apare o reversibilitate semnificativă a fluxului aerian post bronhodilație, însă se pot observa alte caracteristici ale astmului bronșic cum ar fi niveluri crescute de eozinofile în spută și creșterea oxidului nitric (FeNO) în aerul expirat[17],[18]. Sunt descrise criteriile majore și criteriile minore pentru stabilirea ACOS. Frecvența exacerbărilor și spitalizărilor este mult mai mare la pacienții cu ACOS comparativ cu cei ce au doar BPOC izolat, în plus costurile generale se dublează în comparație cu pacienții doar cu AB[19]. Acest sindrom uneori este destul de dificil de a fi diagnosticat, întrucât pacienții întrunesc criteriile atât în favoarea astmului bronșic cât și a bronhopneumopatiei cronice obstructive, ceea ce impune schimbarea diagnosticului de mai multe ori pe parcursul vieții. Mai mulți autori sugerează că ACOS este format din mai multe endotipuri și fenotipuri heterogene cu mecanisme fundamentale diferite[20]. Pe când, un fenotip semnificativ al BPOC poate fi astmaticul fumător[21].

O altă particularitate este bronhopneumopatia cronică obstructivă cu component eozinofilic, astfel că până la 50-70% din pacienții cu BPOC prezintă eozinofile în căile aeriene. Se presupune și o echivalență, la o eozinofilie serică mai mult de 2%, ar corespunde cu eozinofile 3% în sputa indusă[22]. Mecanismul eozinofiliei în BPOC rămânând încă incomplet elucidat. Numeroase studii au arătat că numărul eozinofilelor serice pot fi un factor predictor pentru eficiența corticosteroizilor inhalatori (CSI), cu prevenirea exacerbărilor, prin urmare acest aspect pot ajuta clinicienii să analizeze eventualitatea unui răspuns combinând CSI la tratamentul de fond al pacientului cu preparate bronhodilatatoare, eventual, eozinofilia serică împreună cu evaluarea clinică, poate fi utilizată ca biomarker în decizia de administrare a CSI[22].

Bronhopneumopatia cronică obstructivă și fenotipuri

Fenotipuri clasice și fenotipuri noi

Un fenotip a unei boli eterogene prevede un subgrup de pacienți cu caracteristici similare. BPOC fiind o patologie multisistemică, complexă și cu evoluție cronică, impune dificultatea diferențierii fenotipice după criterii (clinice, epidemiologice, fiziopatologice, patobiologice), existând și anumite limite în funcție de numărul de criterii utilizate.

Se cunosc două fenotipuri clasice ale BPOC: fenotipul bronșitic cronic și fenotipul emfizematos. Clinic, bronșita cronică de definește prin tuse productivă pentru cel puțin trei luni în decursul unui an, cel puțin doi ani consecutivi. În timp ce emfizemul pul-

Tabelul 1.

Fenotipuri BPOC acceptate la scară largă

Fenotipul	Caracteristica
Fenotipul bronșitic cronic	Prezența tusei productive pentru ≥ 3 luni/an, cel puțin doi ani consecutivi
Fenotipul emfizematos	Emfizem pulmonar confirmat imagistic
Fenotipul exacerbator frecvent	Prezența a ≥ 2 exacerbări/an, sau ≥ 1 spitalizări
Fenotipul exacerbator rar	Prezența rară a exacerbărilor (una sau zero exacerbări)
Fenotipul overlap BPOC- astm bronșic	Limitarea persistentă a fluxului de aer cu mai multe caracteristici asociate de obicei cu astmul și mai multe caracteristici asociate de obicei cu BPOC (pacientul astmatic fumător)

Tabelul 2.

Fenotipuri BPOC în curs de dezvoltare

Fenotipul	Caracteristica
Fenotipul cașiectic	Indicele masei corporale $< 21 \text{ kg/m}^2$
Fenotipul overlap PBOC-bronșiectazii	Diagnostic BPOC confirmat și confirmare imagistică a bronșiectaziilor
Fenotipul emfizem predominant în lobii pulmonari superiori	Semne tomografice de emfizem pulmonar în lobii pulmonari superiori
Fenotipul cu declin rapid	Scădere rapidă a funcției pulmonare
Fenotipul sistemic sau al comorbidităților	Comorbidități importante, predominant cardiovasculare și metabolice
Fenotipul deficit de $\alpha 1$ -antitripsină	Condiție genetică cauzată de deficitul de $\alpha 1$ AT
Fenotipul BPOC la nefumători	Indus de expunerea la particule

monar, morfologic, reprezintă distrucția suprafeței pulmonare la nivel alveolar cu dereglarea schimbului gazos cu extindere spre bronșiiolele terminale[1].

E. Fragoso et al. în 2016 consideră că cele mai relevante fenotipuri clinice ale BPOC analizând criteriile precum (manifestările clinice, funcția pulmonară, evaluarea imagistică, suplimentar analiza generală a sputei și analiza generală a sângelui) sunt: a. fenotipul exacerbatorului cu bronșită cronică (2 sau mai multe exacerbări în decursul unui an, sau una sau mai multe spitalizări, clinic tuse cu spută cel puțin 3 luni în decursul unui an, timp de 2 ani consecutivi. Opțional- tomografia computerizată a toracelui (TC) evidențiază îngroșarea pereților bronșici, căile respiratorii de calibr mare și mediu impactate cu conținut mucos); b. fenotipul exacerbatorului cu emfizem (2 sau mai multe exacerbări în decursul unui an, sau una sau mai multe spitalizări, TC- *pattern* predominant emfizematos); c. fenotipul overlap BPOC- bronșiectazii (2 sau mai multe exacerbări în decursul unui an, sau una sau mai multe spitalizări, tabloul TC- broșiectazii semnificative); d. fenotipul exacerbatorului rar cu puține simptome (mai puțin de 2 exacerbări/an, fără spitalizări, simptome rare, funcția pulmonară relativ păstrată); e. fenotipul exacerbatorului rar simptomatic, de obicei emfizematos (mai puțin de 2 exacerbări/an, fără spitalizări, dar cu

simptome pronunțate, toleranța la efort scăzută, funcțional hiperinflație pulmonară); f. fenotipul overlap BPOC-AB (*wheezing*, variabilitatea simptomelor, răspuns semnificativ postbronhodilatator, eozinofilie serică sau eozinofile în spută, susceptibilitate genetică)[23].

A. Corlateanu et al. în 2019 clasifică fenotipurile BPOC în fenotipuri BPOC acceptate la scară largă în ghidurile internaționale (Tabelul 1) și fenotipuri noi BPOC în curs de dezvoltare și studiere (Tabelul 2) [8].

Fenotipul sistemic sau al comorbidităților

Acest fenotip se caracterizează prin prezența a numeroase comorbidități metabolice, cardiovasculare sau altele la același pacient cu BPOC. Bronhopneumopatia cronică obstructivă coexistă frecvent cu alte afecțiuni care pot avea un impact major asupra prognosticului. Comorbiditățile sunt frecvente indiferent de gradul de severitate al BPOC conform clasificării GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). Cele mai comune comorbidități întâlnite în asociere cu BPOC sunt bolile cardiovasculare, cancerul pulmonar, osteoporoza, cașexia, anxietatea și depresia, diabetul zaharat, sindromul metabolic, refluxul gastro-esofagian (BRGE), bronșiectazii, sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO)[3].

Utilizarea abordărilor analitice, cum ar fi analiza clusterelor, a avansat studiul fenotipurilor. Acestea facilitează identificarea grupurilor unice de variabile asociate în încercarea de a identifica caracteristici care pot fi legate de rezultatele biologice și clinice semnificative ale bolii subiacente. Un studiu retrospectiv efectuat de către Rodrigo Varques Guillamet et al.[24] în anul 2018, și-a propus identificarea fenotipurilor clinice relevante prin aplicarea analizei clusterelor a comorbidităților. Durata studiului a fost de 3 ani, în studiu au fost incluși 3144 de pacienți, cu vârstă >40 de ani diagnosticați cu BPOC, 46% aveau vârsta >65 de ani, și 52% erau bărbați.

Un alt criteriu de includere a fost numărul de exacerbări. Indicele Charlson al comorbidităților era =2, și cele mai frecvente comorbidități au fost depresia (36%), insuficiența cardiacă congestivă (25%), obezitate (19%), cancer pulmonar (19%) și boli hepatice (18%). Astfel au fost obținute 9 cluster: depresie-BPOC, boală arterială coronariană- BPOC, boli cardiovasculare- BPOC, malignități- BPOC, malignități stadii avansate- BPOC, diabet zaharat- BPOC, boli renale cronice- BPOC, vârstă tânără, puține comorbidități, multe exacerbări- BPOC, atopie- BPOC. Acest studiu a avut și limitări cum ar fi absența datelor funcției pulmonare, testului de mers de 6 minute, chestionarele pentru evaluarea calității vieții. Astfel că, studiul dat confirmă fenotipurile anterioare ale BPOC și adaugă altele noi pentru a înțelege mai bine interacțiunea dintre BPOC și comorbidități. Tehnicile de grupare sunt cele mai valoroase atunci când fenotipurile obținute descriu etiologia, patogeneză sau caracteristicile clinice ale pacienților.

Abordări terapeutice bazate pe fenotipuri

Informațiile privind abordările terapeutice specifice în funcție de fenotip sunt în cercetare[23]. Ghidurile canadiene propun tratament bazat pe exacerbări frecvente sau rare²⁵, GOLD propune tratament bazat pe risc și simptome[1], iar ghidul spaniol propune tratamentul BPOC pe baza a patru fenotipuri clinice și severității bolii[26]. În timp ce E. Fragoso et al. sugerează o abordare farmacologică terapeutică bazată pe fenotip, luând în considerare cele șase fenotipuri clinice relevante propuse în studiu[23]. Fenotipul exacerbatorului cu bronșită cronică (BADLA+CSI/AcDLA+BADLA+CSI/AcDLA+PDE4i+mucolitice); Fenotipul exacerbatorului cu emfizem (AcDLA+BADLA/ AcDLA+BADLA+CSI/AcDLA+BADLA+CSI+metilxantine); Fenotipul overlap BPOC- bronșiectazii (BADLA+CSI/BADLA+mucolitice+macrolide îndelungat); Fenotipul exacerbatorului rar cu puține simptome (BADSA sau AcDSA/BADLA sau AcDLA); Fenotipul exacerbatorului rar simptomatic, de obicei emfizematos (BADLA+AcDLA/

BADLA+AcDLA+metilxantine); Fenotipul overlap BPOC-AB (BADLA+CSI/BADLA+CSI+AcDLA/BADLA+CSI+AcDLA+metilxantine).

Toate fenotipurile vor beneficia de măsuri non-farmacologice, cum ar fi renunțarea la fumat, vaccinarea antigripală și antipneumococică, minimum 150 min/săptămână de activitate fizică moderată până la intensă și programe de reabilitare pulmonară, educarea pacientului, inclusiv tehnica corectă de administrare a medicației inhalatorii, recunoașterea promptă a exacerbărilor și adoptarea unui stil de viață sănătos. Abordare personalizată, tratamentul să fie orientat către pacient și nu pe BPOC.

Concluzii

Bronhopneumopatia cronică obstructivă reprezintă o provocare de sănătate publică continuă, cu costuri sociale și economice ridicate. BPOC este o boală foarte complexă, cu un indice ridicat de morbiditate și mortalitate. BPOC este acceptată ca o condiție eterogenă cu endotipuri și fenotipuri multiple. Eforturile de identificare a subgrupurilor sau fenotipurilor sunt o provocare care a evoluat odată cu trecerea timpului, însă pe lângă fenotipurile BPOC bine cunoscute, deja acceptate pe scară largă, există noi fenotipuri ale bronhopneumopatiei cronice obstructive în curs de dezvoltare și aprobare. Scopul principal al identificării fenotipurilor, este de a oferi pacienților cea mai bună îngrijire medicală posibilă, adaptând abordarea terapeutică individualizată.

Abrevieri

BADLA- β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune;
BADSA- β_2 -agonist cu durată scurtă de acțiune;
AcDLA- anticolinergic cu durată lungă de acțiune;
AcDSA- anticolinergic cu durată scurtă de acțiune;
PDE4i- inhibitor al fosfodiesterazei de tip 4 (nu este înregistrat în Republica Moldova).

Declarație de conflict de interese. Fără potențiale conflicte de interese.

Declarație de finanțare. Fără suport financiar.

Referințe bibliografice

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *in Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557-582. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP
3. 2. Ecaterina, S., et al., în Comorbiditățile în bronhopneumopatia cronică obstructivă (revista literaturii). în *Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина*, 2021. 69(1): p. 165-169.
4. Miller, Joy et al. "Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort." *in Respiratory medicine* vol. 107,9 (2013): 1376-84. doi:10.1016/j.rmed.2013.05.001.

5. Cavallès, A., et al., Comorbidities of COPD. în *Eur Respir Rev*, 2013. 22(130): p. 454-75.
6. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, Botnaru V, Siafakas N. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. în *Respir Investig*. 2016;54(6):387-396. doi:10.1016/j.resinv.2016.07.001
7. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. în *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(7):1249-1256. doi:10.1111/all.13760
8. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica R de JA, Botnaru V, Siafakas N. "Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art." în *Pulmonology*. 2020;26(2):95-100. doi:10.1016/j.pulmoe.2019.10.006
9. Nikolaou V, Massaro S, Fakhimi M, Stergioulas L, Price D. COPD phenotypes and machine learning cluster analysis: A systematic review and future research agenda. în *Respir Med*. 2020;171. doi:10.1016/j.rmed.2020.106093
10. Henao MP, Craig TJ. Understanding alpha-1 antitrypsin deficiency: a review with an allergist's outlook. în *Allergy Asthma Proc*. 2017;38:98-107.
11. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. în *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(7):1249-1256. doi:10.1111/all.13760
12. Joseph Loscalzo în HARRISON'S PULMONARY AND CRITICAL CARE MEDICINE, SECOND EDITION 2017.
13. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alpha-1 antitrypsin to treat lung disease in alpha1antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. în *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:419-432.
14. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. în *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):438-445. doi:10.1164/rccm.201502-0223OC
15. Katzenstein, Anna-Luise A et al. "Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases." în *Human pathology* vol. 39,9 (2008): 1275-94. doi:10.1016/j.humpath.2008.05.009.
16. Barnes, Peter J. "Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD." în *Clinical science (London, England : 1979)* vol. 131,13 (2017): 1541-1558. doi:10.1042/CS20160487.
17. Carolan, Brendan J, and E Rand Sutherland. "Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances." în *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 131,3 (2013): 627-34; quiz 635. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.010.
18. Zeki AA, Jarjour NN. The Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: A New Take on an Old Concept. în *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Sep;13(9):1440-2. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-493ED. PMID: 27627469; PMCID: PMC5059506.
19. Tho, Nguyen Van et al. "Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge." în *Respirology (Carlton, Vic.)* vol. 21,3 (2016): 410-8. doi:10.1111/resp.12653.
20. Gerhardsson De Verdier M, Andersson M, Kern DM, Zhou S, Tunceli O. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. în *Value Heal*. 2015;18(6):759-766. doi:10.1016/j.jval.2015.04.010
21. Papi, A et al. "Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease." în *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 162,5 (2000): 1773-7. doi:10.1164/ajrcc.
22. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, Wark PA, Simpson JL, Jones PW, Gibson PG. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. în *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Jul 1;11:1495-504. doi: 10.2147/COPD.S100338. PMID:
23. Fragoso E, André S, Boleo-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. în *Rev Port Pneumol (English Ed)*. 2016;22(2):101-111. doi:10.1016/j.rppnen.2015.12.001
24. Vazquez Guillamet R, Ursu O, Iwamoto G, Moseley PL, Oprea T. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes using cluster analysis of electronic medical records in *Health Informatics J*. 2018;24(4):394-409. doi:10.1177/1460458216675661
25. O'Donnell, Denis E et al. "Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update." în *Canadian respiratory journal* vol. 14 Suppl B,Suppl B (2007): 5B-32B. doi:10.1155/2007/830570.
26. Miravittles, Marc et al. "Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014." în *Archivos de bronconeumologia* vol. 50 Suppl 1 (2014): 1-16. doi:10.1016/S0300-2896(14)70070-5.