

GARD

Italy

UN MONDO DOVE RESPIRARE LIBERAMENTE

***La formazione nell'ambito delle malattie respiratorie:
il punto di vista del Medico di Medicina Generale***

Autori

- **Altieri** Alfonso Maria - Stop TB Italia
- **Alma** Mario Giuseppe - AO San Camillo-Forlanini, Roma
- **Balbi** Bruno, Rep Pneumologia Fondazione Maugeri, Veruno, Novara
- **Bettoncelli** Germano, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
- **Bruschelli** Carla, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
- **Calzolari** Mauro, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
- **Chillè** Giacomo, Mediterranean Thoracic Society
- **Corbetta** Lorenzo, AO Universitaria Careggi – Firenze
- **Ciuffini** Mario, Associazione Nazionale Alfa 1 at Onlus, Sarezzo
- **Colombi** Silvana Mattia, Lega Italiana Fibrosi Cistica Onlus
- **Corda** Luciano, Spedali Civili di Brescia.
- **D’Elia** Roberto, Ministero della salute, DG Prevenzione Sanitaria, Roma
- **Dottorini** Maurizio, AO Perugia, SC Pneumologia e Unità di Terapia Intensiva e Respiratoria
- **Frateiaci** Sandra, FEDERASMA Onlus
- **Invernizzi** Giovanni, Società Italiana di Medicina Generale - Tobacco Control Unit – INT Milano
- **Lanza** Andrea, AO Niguarda Milano - ARIR
- **Laurendi** Giovanna, Ministero della salute, DG Prevenzione Sanitaria, Roma
- **Lazzeri** Marta, ARIR - AO Niguarda Milano
- **Lombardo** Franco, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
- **Massaro** Ilaria, SOD Immunoematologia AOU - Careggi, Firenze
- **Mastrilli** Valeria, Ministero della salute, DG Prevenzione Sanitaria, Roma
- **Melosini** Lorenza, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Università di Pisa
- **Nobili** Lino, AO Niguarda - Centro Medicina Sonno, Milano
- **Rossi** Oliviero, SOD Immunoematologia AOU - Careggi, Firenze -SIAIC
- **Paggiaro** Pierluigi, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Università di Pisa
- **Privitera** Emilia, Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore - Policlinico Milano - ARIR
- **Sanguinetti** Claudio Maria, AO S. Filippo Neri, UO di Pneumologia e UTIR, Roma
- **Scalera** Giselda, Ministero della salute, DG Prevenzione Sanitaria, Roma
- **Sommariva** Maurizio, AO Niguarda Milano
- **Soverina** Patrizio, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
- **Uberti** Marzio, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
- **Zedda** Teresa, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
- **Zuffo** Sergio, AO Universitaria Meyer Firenze - ARIR

Segreteria Scientifica di GARD Italia

- **Mele** Sonia, Ministero della salute, DG Prevenzione Sanitaria, Roma

Ringraziamenti

- **Paolini** Italo, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Indice

1.	Prefazione	pag 4
2.	Il SSN e le malattie croniche	pag 7
3.	L'intervento del medico di famiglia per aiutare i fumatori a smettere	pag 14
4.	Empowerment del paziente con malattie respiratorie	pag 18
5.	Diagnosi precoce per patologia	pag 23
5.1	Asma	pag 24
	- Asma: il punto di vista del MMG ¹ (p 32)	
5.2	Rinite allergica	pag 35
	- Rinite allergica: il punto di vista del MMG (p 40)	
5.3	Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva	pag 43
	- BPCO: il punto di vista del MMG (p 49)	
5.4	Interstiziopatie	pag 52
	- Interstiziopatie: il punto di vista del MMG (p 57)	
5.5	Neoplasie	pag 59
	- Neoplasie: il punto di vista del MMG (p 66)	
5.6	OSAS	pag 71
	- OSAS: il punto di vista del MMG (p 77)	
5.7	Tubercolosi	pag 80
	- Tubercolosi: il punto di vista del MMG (p 86)	
5.8	Fibrosi Cistica	pag 88
	- Fibrosi Cistica: il punto di vista del MMG (p 95)	
5.9	Carenza congenita di alfa 1 antitripsina	pag 97
	- Carenza congenita di alfa 1 antitripsina: il punto di vista del MMG (p 105)	
6.	Presidi terapeutici	pag 106
7.	Riabilitazione Pneumologica	pag 113

¹ Medico di Medicina Generale

1. Prefazione

Il ruolo del MMG nella gestione delle principali patologie respiratorie nel contesto dell'attuale SSN

G. Bettoncelli

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ritiene che l'unica via oggi praticabile per far fronte all'impatto sociale delle principali patologie, consista in un miglior utilizzo dei principi e dei metodi di approccio tipici della "primary care". In particolare tali concetti sono applicabili alle patologie fumo-correlate e in generale alle malattie respiratorie croniche, poiché la maggior parte delle consultazioni per questi problemi avviene nell'ambito della medicina generale (1). Un'adeguata assistenza sul territorio al paziente con malattie respiratorie può ridurre i ricoveri ospedalieri e incidere in modo decisivo sulla storia naturale delle malattie; inoltre, quando il ricovero è necessario, un buon coordinamento tra medicina generale e specialistica ospedaliera contribuisce a ridurre sensibilmente i tempi di degenza (2). Per questo motivo la primary care riveste un ruolo centrale nell'organizzazione di tutti i sistemi sanitari, in particolare nel campo della prevenzione, della diagnosi, del coinvolgimento e del supporto al paziente per l'autogestione, del trattamento e delle cure palliative. Negli ultimi anni la responsabilità del medico di medicina generale (MMG) non si è limitata alla cura del singolo paziente, ma si è estesa a un'azione di sorveglianza sull'intera popolazione che si affida alle sue cure. Per questo ruolo e questi compiti il MMG deve possedere una cultura e strumenti gestionali nuovi, che presuppongono adeguati investimenti e trasferimenti di risorse, da indirizzare specialmente all'area della prevenzione, dell'educazione e delle strategie di management. Il MMG deve altresì avere mezzi cui attingere quali standard di cura, linee guida, sistemi di aggiornamento specifici per la sua area operativa, e di sistemi informativi efficaci, comprensivi di flussi di dati derivati da linee di ricerca applicate alla vita reale dei pazienti e a questa di nuovo riconducibili.

Riguardo alle patologie croniche, in particolare quelle respiratorie, ci si attende oggi dal MMG un'effettiva presa in carico del paziente, in un sistema la cui trasparenza sia garantita dalla messa a disposizione di tutti i riscontri riguardanti il suo comportamento. Nell'ambito della prevenzione il principale intervento va rivolto al fumo di sigaretta che rappresenta il fattore causale di molte malattie e un importante fattore di aggravamento. Sebbene circa il 25% della popolazione sia costituita da fumatori abituali e ben noti, i danni fumo-correlati e l'intervento per contrastare tale comportamento non appare ancora, come ci si aspetterebbe, tra le attività più efficaci svolte del MMG nella sua pratica quotidiana. È proprio da questo settore invece che ci si attendono indicativi risultati, considerata almeno la frequenza e la peculiarità del rapporto medico-paziente. Per affrontare adeguatamente tale problema, è indispensabile che i medici posseggano adeguate

conoscenze epidemiologiche e cliniche, in particolare sui meccanismi della dipendenza da nicotina, così da fornire con regolare periodicità a tutti i fumatori messaggi brevi, ma di provata efficacia. Inoltre una maggior integrazione con i centri per la disassuefazione di 2° livello dovrebbe essere favorita e migliorata. La sistematica raccolta e registrazione in cartella del dato sul fumo e l'avvenuta erogazione del consiglio per la cessazione, deve divenire uno standard abituale, soprattutto nel caso dei malati respiratori, dei loro familiari e/o caregiver. In generale, la regolare tenuta e aggiornamento di una cartella clinica elettronica deve ormai rappresentare una condizione irrinunciabile per tutta la medicina generale. I dati di prevalenza delle patologie respiratorie e la documentazione dell'appropriatezza dell'iter diagnostico sono, oltre che un indicatore di qualità dell'assistenza, indispensabili per una concreta politica di controllo delle malattie nella popolazione. Poiché in tale contesto una diagnosi precoce riveste un ruolo importante per la successiva evoluzione clinica e dunque per la prognosi, la capacità del medico generale di esercitare un'azione proattiva nei confronti del proprio paziente diviene anche qui un fattore determinante, come per tutto il successivo decorso della malattia. L'interesse per l'utilizzo di strumenti diagnostici, dai questionari allo spirometro, nello studio del MMG, riguarda la possibilità di intercettare precocemente il paziente con l'ostruzione respiratoria, indirizzandolo successivamente a un centro specialistico per la conferma della diagnosi. La diffusione dell'office spirometry, oltre alla competenza degli operatori e alla gestione della strumentazione, è condizionata dai tempi di attuazione, considerata la numerosità della popolazione potenzialmente interessata. L'educazione del paziente è la base per la costruzione di quell'alleanza terapeutica che, specialmente nell'ambito della cronicità, consente una gestione coerente con le raccomandazioni della buona pratica clinica. L'intervento educativo deve essere un processo continuo che prevede periodiche verifiche, specialmente nell'ambito delle patologie respiratorie (basti pensare al corretto utilizzo dei farmaci e dei device). Accanto ad un'adeguata formazione degli operatori esso tuttavia richiede una congrua disponibilità di tempo, ora purtroppo rara nella routine ambulatoriale del medico generale. Per questo, oltre a predisporre semplici ma standardizzati messaggi educativi, adottabili a ogni livello da tutto il personale sanitario, è necessaria una riorganizzazione delle attività ambulatoriali che preveda la presenza stabile nello studio del MMG di personale infermieristico adeguatamente formato, anche per questi compiti e sul territorio la presenza d'infermieri di area pneumologica, fisioterapisti respiratori e tecnici di funzionalità respiratoria. Nuove professioni dovranno affiancare il MMG nel controllo della popolazione a rischio e nel monitoraggio di quella con diagnosi di patologie respiratorie. Il "case manager" rappresenta attualmente la figura probabilmente più adatta a tale scopo, un professionista che mediante l'analisi regolare del database dei pazienti attua, in stretta collaborazione con il medico, interventi di prevenzione, educazione sanitaria, follow-up, controllo dell'adesione alla terapia. Al MMG le patologie respiratorie, particolarmente frequenti in una popolazione anziana spesso portatrice di

comorbilità, pongono ogni giorno i problemi della complessità clinica e assistenziale. All'inadeguatezza di un approccio "specialistico" per singola patologia, concomita la necessità di adottare sistemi di valutazione funzionale complessivi, capaci di fornire risposte commisurate alle specifiche attese del paziente e non esclusivamente centrate su dati di laboratorio o sui parametri funzionali. Il MMG deve oggi possedere strumenti per misurare la complessità (indice di case-mix) e per essere consapevole delle dimensioni e del peso per l'assistenza di cui si fa carico quando accetta la sfida della presa in carico globale del paziente. Consapevole anche che la complessità clinica non sempre necessariamente coincide con quella assistenziale. Tutto ciò pertanto non può essere disgiunto da un'attenta analisi dei carichi di lavoro richiesti per il raggiungimento di specifici obiettivi, e delle risorse cui attingere. Valga ad esempio tutto ciò che riguarda il ruolo delle recenti nuove forme associative della medicina generale, della telemedicina e dei nuovi software di supporto gestionale.

L'importanza della diagnosi precoce

La dimensione epidemiologica delle patologie respiratorie croniche, la storia naturale che porta progressivamente a invalidità, con richieste sempre crescenti di risorse sanitarie, sociali ed economiche, sollecita fortemente interventi preventivi per ridurre il peso epidemiologico e rallentare l'evoluzione verso gli stadi più severi della patologia.

La letteratura internazionale ha ormai evidenziato che iniziare una terapia tempestivamente può ridurre il declino della funzione polmonare e la frequenza delle riacutizzazioni, con ripercussioni positive sia sulla qualità della vita dei pazienti che sulla mortalità.

Riguardo alla necessità di sfruttare al meglio le nuove possibilità d'intervento che si vengono a offrire in campo medico, il presente documento intende dare, tra l'altro, una prima strutturazione al tema della diagnosi precoce nell'ambito delle patologie respiratorie.

Considerando, comunque, che a oggi rimane il grosso limite di diagnosticare, classificare e misurare la progressione della malattia, in questo documento sarà valutata la possibilità di fare una diagnosi precoce che, mettendo insieme dati fenotipici ed esami strumentali, permetta di identificare i soggetti malati in fase iniziale indirizzandoli così a un adeguato trattamento terapeutico.

Bibliografia

1. Global Surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach Bousquet J, Khaltaev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. GARD. Geneva: WHO, 2007.
2. Purdy S et al Emergency respiratory admissions: influence of practice, population and hospital factors. Journal of Health Services Research & Policy Vol 16 No 3, 2011: 133–140.

2. Il SSN e le Malattie Croniche

G. Laurendi, V. Mastrilli, R. D’Elia, G. Scalera

Una delle sfide che oggi il SSN deve affrontare è quella di rispondere adeguatamente a una domanda crescente di assistenza che si connota per alcuni elementi:

- la lunga durata;
- la necessità di essere erogata in ambiti molto diversi e secondo setting predefiniti;
- la necessità, spesso, di essere supportata da adeguati servizi sociali.

In questo contesto, particolare rilievo assumono le patologie croniche, e tra queste le patologie respiratorie.

Le caratteristiche della domanda (destinata ad ampliarsi anche sui fenomeni di transizione demografica in atto) e un’analisi sia dell’attuale offerta sia dei costi legati alle patologie respiratorie croniche, fanno chiaramente emergere la necessità di porgere particolare attenzione al tema disegnando un percorso che al proprio interno ricomprenda il contrasto ai fattori di rischio, l’anticipazione diagnostica e, quindi, un sistema di cure finalizzato a prevenire/ritardare complicanze, recidive e progressione dello stato morboso.

I pilastri di un percorso di presa in carico sono sostanzialmente due: la continuità e l’appropriatezza delle cure. Ciò significa che la programmazione deve mettere al centro della rete il paziente e per raggiungere tale risultato si deve necessariamente dotare di protocolli condivisi che prevedano l’esplicita definizione di quali sono le patologie e/o i livelli di patologia da prendere in carico (*quale*), da chi (*chi*), dove (*dove*), come (*come*), in che tempi (*quando*) e per quali motivazioni (*perché*).

In buona sostanza, la *definizione istituzionale dell’assetto organizzativo* (che si traduce nella “garanzia” programmatica che a ogni paziente sia assicurato il diritto di essere curato nel posto giusto) deve essere affiancata dalla *definizione tecnico-professionale dei processi*, cioè delle norme operative (usualmente, dei protocolli) cui ogni professionista coinvolto deve riferirsi (che si traduce nella “garanzia” clinica che a ogni paziente sia assicurato il diritto di essere curato nel modo giusto.)².

Fattori di rischio

Fumo attivo

Il principale fattore di rischio per le malattie respiratorie croniche è il fumo di sigaretta, la cui abitudine, in Italia, è calata costantemente negli ultimi 50 anni, negli uomini (dal 66% nel 1957 al 26%

² La definizione di un “protocollo” non limita comunque la libertà clinica del professionista che, anzi, è chiamato ad adattare alla realtà clinica e organizzativa il modello proposto, giustificando però il suo operato. Inoltre, la definizione sia della rete organizzativa sia dei processi tecnico-professionali non va vista in maniera statica ma dinamica per adattarsi, evolversi e aggiornarsi in base ai cambiamenti che la situazione richiede.

nel 2008). Nelle donne, al contrario, l'abitudine al fumo è aumentata dal 6% nel 1957 al 26% all'inizio degli anni'90, per poi calare in seguito fino al 18% nel 2008. Tuttavia, ancora 11,2 milioni d'italiani (22%) fumano correntemente. È preoccupante che la frequenza di fumo abituale nei più giovani (15-24 anni, 24%) sia simile a quella negli adulti (25-64 anni, 26%) e che più del 75% dei fumatori dichiarati che non sta pensando di smettere a breve termine (1). I fumatori hanno una caduta accelerata del FEV1 (volume espiratorio massimo in un secondo), sintomi respiratori più frequenti e più elevata mortalità per BPCO rispetto ai non fumatori. Smettere di fumare rallenta la caduta del FEV1 e quindi rallenta anche l'evoluzione della patologia polmonare.

Ci sono evidenze che il fumo di tabacco possa aumentare il rischio di asma professionale nei lavoratori esposti a determinati agenti sul posto di lavoro e che sia associato a un aggravamento dell'asma e a una ridotta risposta terapeutica, specie ai corticosteroidi.

È stato calcolato che il 60-70% della mortalità per BPCO sia attribuibile al fumo di sigaretta. Quindi altri fattori di rischio, a parte il fumo, possono intervenire nella patogenesi e nella riacutizzazione di BPCO e asma.

Fattori individuali

La predisposizione genetica si associa a un rischio più elevato di BPCO e di asma. È noto che la trasmissione genetica del deficit di un inibitore delle proteasi sieriche (alfa 1 antitripsina) aumenta il rischio di sviluppare BPCO nel corso degli anni. La familiarità per atopia/asma è considerata un importante fattore di rischio per sviluppare asma. Altri fattori di rischio individuali per l'asma sono l'obesità, il sesso maschile nei bambini e quello femminile negli adulti. Il rapido incremento di asma registrato negli ultimi anni a livello mondiale nei bambini, Italia inclusa, è difficilmente dovuto ai soli fattori individuali, soprattutto genetici.

Fattori ambientali

Gli studi epidemiologici suggeriscono un ruolo importante dell'ambiente nella patogenesi/riacutizzazione delle malattie respiratorie croniche. Fattori come gli allergeni (pollini/funghi all'esterno; acari della polvere/muffe/allergeni di animali domestici/scarafaggi, all'interno) sono stati considerati per anni tra le più importanti cause di asma. Non è ancora chiaro se l'esposizione sia effettivamente la causa primaria dell'insorgenza dell'asma, o un fattore scatenante le riacutizzazioni in individui che ne sono già affetti. Diversi ambienti possono favorire lo sviluppo o la riacutizzazione di asma, e non solo in età pediatrica. In Italia, nei bambini immigrati si registra un aumento pari al 12% della prevalenza di asma per ogni anno in più di residenza nel nostro Paese. In Italia, come negli altri paesi industrializzati, le misure assunte per migliorare il risparmio energetico (serramenti a tenuta/uso di materiali isolanti), l'uso di tappeti/tappezzerie e di

condizionatori/umidificatori hanno contribuito a fornire un habitat ideale per la crescita degli allergeni indoor. Più del 10% dei bambini italiani è esposto a muffe nella stanza da letto e i bambini esposti in età infantile hanno un rischio quasi doppio di sviluppare in seguito asma (2).

La relazione tra inquinamento outdoor e malattie respiratorie è stata descritta in termini di sviluppo di patologia dovuto a esposizioni a lungo termine a differenti inquinanti, tra cui polveri (PM), ossidi d'azoto, ozono. Per ogni incremento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$ nell'aria urbana si registra un aumento di circa il 6% del rischio di mortalità per cause cardiorespiratorie. Esposizioni a breve termine a picchi molto elevati di PM aumentano il rischio di ricoveri d'emergenza per cause cardiorespiratorie. Confrontando i campioni di popolazione generale di Pisa e del Delta Padano è emerso che le esposizioni legate all'ambiente urbano sono associate ad aumento d'iperreattività bronchiale (3).

Gli inquinanti ambientali ad alte concentrazioni possono scatenare riacutizzazioni asmatiche e potenziare le risposte allergiche. La prevalenza di asma varia sensibilmente nelle diverse zone geografiche e aumenta con il tasso di urbanizzazione. I bambini italiani maggiormente esposti a traffico autoveicolare mostrano una maggiore prevalenza di sintomi asmatici (2). Esposizioni elevate a PM e NO_2 possono aumentare anche più del doppio il rischio di accessi al Pronto Soccorso per crisi asmatiche, specialmente per quanto riguarda bambini e anziani.

L'inquinamento indoor contribuisce in maniera rilevante all'esposizione umana, poiché le persone trascorrono fino al 90% della loro giornata al chiuso. I bambini molto piccoli trascorrono la maggior parte del loro tempo in casa e a scuola e l'inquinamento indoor costituisce un fattore di rischio importante per le patologie allergiche/respiratorie nell'infanzia. A parte il fumo attivo, l'inquinamento indoor è considerato tra i principali fattori di rischio prevenibili di malattie respiratorie croniche. Uno dei fattori di rischio più studiati è il *fumo passivo* (ETS: Environmental Tobacco Smoke) principale sorgente indoor di PM. Il rischio di mortalità per malattie respiratorie è raddoppiato nei non fumatori esposti a ETS. Se la legge italiana antifumo può regolare l'esposizione nei locali pubblici, nulla può per quanto riguarda l'esposizione nei locali privati (domestici/lavorativi). In un campione di più di 2000 donne italiane mai fumatrici, il 37% riporta esposizione a casa dal marito/convivente, il 15% al lavoro e il 21% a entrambi.

L'esposizione è un fattore di rischio per sintomi respiratori/allergici, inclusi tosse/catarro cronici (4) Ci sono evidenze che, nei soggetti che non hanno mai fumato e sono pesantemente esposti a ETS, c'è un maggior rischio di tosse cronica che nei non esposti, indipendentemente dal sesso. L'esposizione al fumo passivo, sia nel periodo prenatale sia in età neonatale/infantile, influenza l'insorgenza di malattie caratterizzate da respiro sibilante. I bambini asmatici le cui madri sono fumatrici ricorrono frequentemente a farmaci antiasmatici e hanno bisogno di un maggior numero di visite al pronto soccorso.

Altri fattori di rischio

Le condizioni socio-economiche possono giocare un ruolo significativo nell'epidemiologia delle malattie respiratorie croniche. Situazioni di povertà, emarginazione, impossibilità di accedere alle strutture sanitarie, malnutrizione, alto indice di densità abitativa possono aumentare il rischio di sviluppare tali patologie. L'aumento di frequenza delle malattie allergiche respiratorie osservato nell'ultimo ventennio può essere in parte dovuto anche allo stile di vita occidentale, che include igiene e declino delle infezioni, inducendo, nelle nuove generazioni, la propensione a sensibilizzazione allergica.

Esposizioni occupazionali

Le esposizioni occupazionali, anche se coinvolgono solo specifici gruppi di lavoratori, sono molto importanti. Molti studi riportano un'associazione causale tra esposizione lavorativa e infiammazioni implicate nello sviluppo della BPCO. I lavoratori più a rischio sono i minatori, gli edili, i metallurgici, i lavoratori di fibre tessili o i coltivatori di grano. È stato calcolato che il rischio mediano di bronchite cronica/ostruzione bronchiale attribuibile per la popolazione (PAR%) dovuto a esposizione professionale varia dal 15 al 19%. Il rischio che deriva dalle esposizioni lavorative aumenta per i fumatori correnti.

L'esposizione a polveri, fumi e sostanze chimiche rappresenta un'importante fattore di rischio per la sensibilizzazione delle vie aeree, la patogenesi di asma, la riacutizzazione/persistenza dei sintomi. L'asma è la patologia professionale respiratoria più comune nei Paesi industrializzati. Si stima che circa il 15% dei casi di asma nell'adulto (incidenti o riacutizzazioni) sia dovuto a esposizione lavorativa. Negli anni recenti anche il lattice è divenuto un'importante causa di asma professionale, mettendo ad alto rischio verniciatori, panettieri e operatori sanitari. L'asma professionale è strettamente associata alla rinite. Sintomi di rinite sono presenti nel 76-92% dei soggetti con asma professionale e spesso precedono l'insorgenza dell'asma. Per questo la rinite professionale può essere considerata come un marker della probabilità di sviluppare asma professionale.

Strategie di Prevenzione

La prevenzione universale o primaria riguarda interventi che siano efficaci contro determinanti che possono essere caratteristici della popolazione e/o, di suoi sottogruppi e/o degli individui. Pertanto, un'adeguata pianificazione contro l'insorgenza delle malattie respiratorie croniche deve riguardare strategie e obiettivi sia a livello di popolazione sia d'individui con determinate caratteristiche.

Interventi a livello di popolazione:

- azioni centrali di sistema, particolarmente indirizzate agli interventi normativi sulle regole di sistema
- azioni locali che coinvolgano attivamente e specificatamente l'intera popolazione o sottogruppi.

Interventi a livello degli individui:

(rivolti a modificare la suscettibilità individuale definita principalmente sulla base dei comportamenti e della genetica.)

- interventi miranti a modificare gli stili di vita (ridurre quelli dannosi e promuovere quelli salutari)
- interventi di medicina predittiva a seguito dell'acquisizione di nuove conoscenze

Poiché i determinanti dell'incidenza a livello di popolazione e della suscettibilità individuale sono correlati, gli interventi contro di essi dovranno essere articolati su più piani ed efficientemente coordinati.

Le patologie croniche hanno in comune abitudini e stili di vita responsabili dell'aumento dei fattori di rischio: fumo, abuso di alcool, alimentazione ipercalorica e squilibrata in nutrienti e inattività fisica. È necessario, quindi, avviare e proseguire azioni concrete per contrastare questi comportamenti, investendo nella prevenzione a livello comunitario e diffondendo una visione innovativa secondo cui la salute non può essere solo responsabilità dei medici, ma deve diventare obiettivo *prioritario* per tutti; quest'approccio consente di ridurre il crescente problema dei costi di assistenza delle malattie cronico-degenerative e ridurre il problema delle disuguaglianze sociali. L'obiettivo è di favorire nella popolazione corretti stili di vita fin dalla giovane età (es programmi di prevenzione nelle scuole; programmi di prevenzione dal fumo per donne in gravidanza; coinvolgimento industria alimentare, ecc.) in modo da mantenere, nel corso della vita, un profilo di rischio favorevole.

In questa direzione l'Italia si è dotata di un programma per promuovere la salute come bene collettivo "Guadagnare Salute: rendere facili le scelte salutari", che prevede un approccio ampio d'intervento nelle strategie di prevenzione coinvolgendo Ministeri, Istituti tecnici e di ricerca, Regioni, Province e Comuni.

Queste azioni di popolazione pagano a lungo termine, non comportano medicalizzazione della popolazione, possono ridurre la mortalità totale e specifica per malattie respiratorie croniche e la morbosità per malattie cronico-degenerative.

Gli obiettivi di salute supportati da evidenze di efficacia sono:

1. Combattere il fumo
2. Promuovere l'alimentazione salubre e l'attività fisica
3. Combattere l'uso dell'alcol

Le seguenti azioni sono strumentali al raggiungimento di tali obiettivi e funzionali agli interventi da implementare:

- a. le politiche intersettoriali (Guadagnare Salute);
- b. la realizzazione di partnership (identificazione stakeholder).

Un ulteriore modo di prevenire i decessi e il numero di anni in cattiva salute per malattie respiratorie croniche è, ovviamente, anche quello di curarle adeguatamente.

Obiettivo finale è quello di aumentare la sopravvivenza e gli anni in buona salute nei pazienti con malattie respiratorie croniche; concorrono a quest'obiettivo sia la prevenzione delle complicanze e recidive di malattia sia il miglioramento della qualità di vita.

In quest'obiettivo generale sono quindi ricompresi i successi ottenibili mediante il progredire delle conoscenze e quindi l'ulteriore innovazione tecnologica ma anche la necessità di assicurare a tutti ciò che è ora già teoricamente disponibile: appropriati approcci diagnostico-terapeutici, miglioramento dei programmi di follow-up, percorsi di presa in carico adeguati, continuità delle cure.

Promuovere la *prevenzione terziaria* sta allora a significare promuovere il disegno e l'implementazione di percorsi che garantiscano la continuità della presa in carico, migliorando l'integrazione all'interno dei servizi sanitari e tra questi e i servizi sociali.

Diventano pertanto ***obiettivi specifici della prevenzione terziaria*** alcuni obiettivi di qualità del sistema assistenziale:

1. appropriatezza degli interventi diagnostico-terapeutici
2. garanzia di percorsi (disease management) di diagnosi, cura, riabilitazione, accompagnamento e supporto. Tale garanzia si attua sia nella dimensione tecnico-professionale, mediante la diffusione e utilizzo di protocolli adeguati, sia nella dimensione di adeguatezza strutturale
3. garanzia di promozione e tutela della qualità della vita. Quest'aspetto, che ha, in effetti, ricevuto maggiore attenzione negli ultimi decenni, riguarda la consapevolezza che esso è parte integrante dello scopo della medicina e del sistema sanitario. Si tratta quindi di programmare la diffusione e l'uso routinario di tutti quegli strumenti che sono stati sviluppati e validati per misurare e gestire non solo i sintomi clinici ma anche quelli di distress psicologico, i bisogni e le difficoltà personali e familiari ecc.

Obiettivo è di garantire che tutti i pazienti con malattie respiratorie croniche possano usufruire delle migliori pratiche diagnostico-terapeutiche attraverso l'organizzazione sia di percorsi sul territorio di riferimento dei malati sia di un coinvolgimento attivo sia garantisca l'equità.

Obiettivo di salute è di limitare le complicanze in coloro che hanno già subito un evento, rallentare il processo di cronicizzazione e favorire il recupero del paziente con malattie respiratorie croniche.

Bibliografia

1. Doxa-Iss 2008, il fumo in Italia
2. Sestini P, De Sario M, Bugiani M, et al. Frequency of asthma and allergies in Italian children and adolescents: results from SIDRIA-2. *Epidemiol Prev* 2005;29(2 Suppl):24-31.
3. Maio S, Baldacci S, Carrozzi L, et al. Urban residence is associated with bronchial hyperresponsiveness in Italian general population samples. *Chest* 2009;135:434-41
4. Simoni M, Baldacci S, Puntoni R, et al. Respiratory symptoms/diseases and environmental tobacco smoke (ETS) in never smoker Italian women. *Respir Med* 2007;101:531-8.

3. L'intervento del medico di famiglia per aiutare i fumatori a smettere

G. Invernizzi

Il carico di lavoro legato al tabagismo per il MMG. Sulla base della prevalenza del fumo tra i soggetti di età superiore ai 14 anni, si può calcolare che un medico abbia circa 300 soggetti fumatori ogni 1000 assistiti. Si tratta però di un campione molto variegato, con un livello di rischio differenziato, che si può apprezzare se si considerano alcune malattie di interesse sociale per le quali il fumo di sigaretta rappresenta un moltiplicatore di gravità. A partire dall'asma, che con una prevalenza di circa il 10% nella popolazione generale, e con un 30% di fumatori attivi tra gli asmatici, assomma a un totale approssimativo di 10 fumatori asmatici per MG. Analoga percentuale si può calcolare per il diabete e per l'ipertensione arteriosa, mentre per la bronchite cronica, che si sviluppa nel 15-20% dei fumatori, un MG deve attendersi dai 45 ai 60 pazienti con BPCO. Dunque un ampio terreno su cui intervenire con determinazione, come vedremo nei capitoli successivi.

Il ruolo del MMG nello smoking cessation. Le linee guida per la cessazione dal fumo (1,2) sono state uno strumento fondamentale per la diffusione del messaggio diretto ai fumatori e ai loro medici che smettere di fumare è possibile e che il MG sia in grado di aiutare il paziente in questo percorso (3). Le linee guida elaborate dal gruppo di studio SIMG-AIPO-FIMGG hanno evidenziato la necessità di guardare al fumatore come a un paziente individuale con la propria storia di fumo ma anche di patologie. Il tipo d'intervento da parte del MG deve essere ritagliato in base al livello di rischio individuale. Identificando tre livelli di rischio (semplice, a rischio familiare, con patologia in atto) il MG può intervenire cambiando l'intensità dell'intervento e razionalizzando le risorse (Tabella 1). Davanti a un fumatore a rischio semplice (spesso definito erroneamente "fumatore sano"), il MG dovrebbe comunque informare sui rischi del tabagismo (anche i rischi del fumo passivo), e sulle possibilità di smettere attraverso programmi dedicati. Nel caso di un fumatore con familiarità per patologie fumo-correlate o fumo-sensibili (bronchite cronica, tumore del polmone, diabete mellito, malattie cardiovascolari), l'intensità dell'intervento dovrebbe essere superiore, dedicando più tempo alla ricerca di motivazioni sufficienti da parte del paziente e prospettando in dettaglio le diverse soluzioni. Quando il fumatore invece è affetto da una patologia a rischio di aggravamento, deve essere aiutato con il massimo dell'impegno e della capacità di convinzione, valutando la necessità di un intervento strutturato da parte del MG stesso, oppure ricorrendo a centri di secondo livello. In questo caso è importante anche "organizzare" l'invio al collega che prenderà in carico il paziente, in modo da sottolineare l'alleanza tra medico e paziente che sta al fondo del tentativo e che continua, anche se è affidato a una struttura lontana.

Tabella 1

L'intervento di cessazione in base alla gravità del rischio individuale da fumo.		
Pazienti	Trattamenti	Operatori
A rischio semplice	<i>Minimal advice</i> Farmacoterapia autogestita Corsi per smettere	Cure primarie Volontariato MMG
A rischio multiplo	Counselling strutturato Percorso di cessazione e farmacoterapia guidata dal medico Terapia comportamentale	MMG Ambulatorio accreditato Centro anti-fumo accreditato
Malati	Farmacoterapia multipla Terapia comportamentale individuale/di gruppo	Ambulatorio accreditato Centro anti-fumo accreditato

Un punto imprescindibile dell'intervento del MG è il cosiddetto "commitment", cioè la convinzione di avere un ruolo decisivo nella lotta a un'emergenza sanitaria come quella dei danni da fumo. Altrettanto importante è il bagaglio di conoscenze rispetto al problema, e l'attitudine a intervenire. Forse decisiva è la consapevolezza di avere a disposizione strumenti efficaci che porteranno a risultati concreti. Infine non deve mancare la valutazione delle risorse: la situazione ideale è avere a disposizione personale di studio addestrato che può entrare in contatto con il maggior numero di pazienti e iniziare autonomamente a effettuare il minimal advice, per esempio. Non solo, ma può anche assistere nella compilazione dei questionari, e portare il paziente davanti al medico già preparato per affrontare il discorso del programma di cessazione e della terapia.

Il minimal advice. È considerato un "dovere" per tutti i MG. Sul suo significato le opinioni sono piuttosto elastiche, anche in letteratura. Tuttavia il consenso generale prevede una breve discussione (circa 5 minuti) sui rischi del fumo, sui benefici della cessazione, sulla sua fattibilità, sul programma da seguire e sulle percentuali di successo. Un investimento che di per sé comporta uno stop fumo del 2%, grosso risultato se si pensa al fattore moltiplicativo dell'enorme numero d'incontri durante i quali ogni giorno i MG possono erogare questa "terapia". I punti fondamentali del consiglio di minima sono dettati dalle cosiddette "5 A", dalle iniziali inglesi di Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange, cioè identificare il paziente fumatore, informarlo sui rischi del fumo, valutare la disponibilità a smettere, essere a disposizione nel seguire il suo tentativo di smettere, organizzare il piano per smettere, orientarlo complessivamente nel percorso, che prevede sempre di fissare una data per smettere di fumare a partire dalla quale è prevista l'astinenza.

L'intervento strutturato. È alla portata di tutti i MG, anche se comporta un impegno maggiore e una disponibilità personale di tipo semi-specialistico. L'intervento strutturato prevede che il percorso delle "5 A" sia seguito con cura, dedicando a ogni punto il massimo dell'impegno. Spesso si dà per scontato il semplice atto formale di chiedere se un assistito fuma, non ha mai fumato, o è un ex-fumatore, cioè "Ask", il primo gradino delle "5 A". Tuttavia non è così banale come sembra, poiché dimostra che il medico è attento al problema, lo valuta quanto un altro parametro vitale, e si prende la briga di parlarne e di scriverne. È un momento decisivo per la comunicazione medico-paziente sul problema, che spiana la strada al momento dei consigli ("Advise"). Il colloquio deve essere sereno, deve far emergere il rischio individuale da fumo ma porre l'accento subito sui benefici della cessazione. È utile che di fronte a un fumatore che prende in considerazione di smettere, il discorso possa essere suddiviso in due tempi, con alcuni suggerimenti al momento, seguiti da un successivo incontro a distanza di qualche giorno. Un esempio è riportato di seguito.

Conclusioni. Il MG ha a disposizione strumenti efficaci per aiutare i fumatori a smettere: il consiglio breve, i questionari motivazionali e di dipendenza, le informazioni sui rischi che il tabacco comporta e sui benefici della cessazione, la misurazione del monossido di carbonio nell'aria espirata che evidenzia sia lo stato d'intossicazione da fumo sia il beneficio immediato dal momento della cessazione, la terapia farmacologica. Ha a disposizione anche alleati efficaci come i centri anti-fumo, e le famiglie e gli amici dei fumatori stessi. Infine un sostegno formidabile: la recente regolamentazione del fumo nei locali pubblici per mezzo della legge Sirchia: uno strumento fondamentale di salute pubblica (4).

Bibliografia

1. Van Schayck OC, Pinnock H, Ostrem A, Litt J, Tomlins R, Williams S, Buffels J, Giannopoulos D, Henrichsen S, Kaper J, Korzh O, Rodriguez AM, Kawaldip S, Zwar N, Yaman H. Consensus statement: Tackling the smoking epidemic - practical guidance for primary care. *Prim Care Respir J.* 2008 Sep;17(3):185-93.
2. Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities NICE National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/PH010>
3. Zuccaro P, Caraffa G, Corti FM, Davoli M, Enea D, Fogliari V, Galeone D, Malvezzi E, Minozzi S, Nardini S, Pacifici R, Vannuzzo D, con il gruppo di lavoro: Di Pucchio A, Martucci L, Mattioli D, Modigliani G, Mortali C, Pizzi E, Russo R, Scafato E. Linee Guida per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo, Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2002

4. Levy D, Gallus S, Blackman K, Carreras G, LA Vecchia C, Gorini G. Italy SimSmoke: the effect of tobacco control policies on smoking prevalence and smoking attributable deaths in Italy *BMC Public Health*. 2012 Aug 29;12(1):709

4. Empowerment del paziente con malattie respiratorie

A cura dell'Associazione dei Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria (ARIR) e Federazione Italiana delle Associazioni di Sostegno ai Malati Asmatici e Allergici (FEDERASMA Onlus) con la collaborazione di M. Lazzeri e S. Frateiacchi, **Associazione Italiana Pazienti BPCO Onlus**

L'empowerment è un processo che aiuta le persone a scoprire e usare la loro innata abilità ad acquisire la padronanza sulla loro malattia, il paziente è posto in posizione centrale nel processo di cura.

Il nostro attuale modello assistenziale è strutturato secondo una gerarchia che vede il medico al vertice della scala, sopra gli altri professionisti della salute, con il paziente al livello più basso: l'atteggiamento che ci si attende dal paziente nel nostro modello assistenziale, una volta segnalato al proprio medico lo stato di malessere, è quello di "affidarsi" a lui e di seguire attentamente le sue indicazioni.

Queste forme di passività sono proprie della cura di malati acuti, come i traumatizzati, la cui partecipazione al processo di cura è necessariamente limitata, ma nell'assistenza alle persone con malattia cronica può indurre una sorta di elusione dalle proprie responsabilità e può causare il fallimento di programmi di prevenzione e di promozione della salute.

È pertanto opportuno introdurre nuove forme di responsabilizzazione e di coinvolgimento attivo nel processo di cura perché l'assistito e i suoi familiari possano acquisire gli strumenti per autogestirsi e collaborare in forma proattiva con il proprio medico (patient empowerment). Il soggetto in cura non è passivo ma deve essere messo in grado di partecipare in modo consapevole al piano terapeutico.

L'approccio clinico biologico alle malattie croniche si dovrebbe spostare dal focalizzare i parametri biologici della malattia alla presa in carico della persona malata con i suoi rapporti interpersonali.

La maggior parte dei pazienti con malattia cronica non sempre segue il trattamento in maniera appropriata. Ciò ha degli effetti deleteri sia sul piano clinico, che sul piano economico perché ne derivano il prolungarsi della malattia, l'aumento del numero di assenze dal posto di lavoro e l'aumento del numero delle ospedalizzazioni.

I programmi di educazione terapeutica hanno un'influenza positiva sul livello di conoscenza dei pazienti, sulla loro malattia, sulle loro competenze riguardo alle decisioni per la loro salute e il loro trattamento. Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato, per esempio, che i pazienti cronici che hanno partecipato attivamente a programmi di educazione presentano una riduzione significativa della comparsa di complicanze e un miglioramento dello stato di salute e dell'aderenza alla terapia.

Ai fini dell'empowerment del paziente è importante che lui stesso sviluppi adeguate competenze riguardo alla sua malattia e che tutto il sistema assistenziale sia riorganizzato in modo da porlo al

centro del percorso di cura. La partecipazione attiva alla cura da parte del cittadino comporta che egli diventi “competente” e acquisisca le conoscenze utili, per essere responsabile del proprio stato di salute e dell’eventuale stato di malattia.

La necessità di recuperare spazi d’integrazione e coordinamento nella gestione delle cure e di introdurre sistemi di partecipazione attiva del paziente al processo di cura, preservando al tempo stesso la specializzazione delle risorse professionali e la sostenibilità economica, ha visto nascere nuovi modelli assistenziali che, con un termine molto generale, possiamo definire di gestione integrata. L’obiettivo dei programmi di gestione integrata è ottenere un miglioramento dello stato di salute del paziente e, contemporaneamente, di contenere/ottimizzare l’utilizzo delle risorse umane ed economiche adottando strategie per modificare i comportamenti di pazienti e medici, da parte dei quali è spesso difficile ottenere rispettivamente un’adesione ai piani di cura e la condivisione e l’utilizzo di linee guida per la pratica clinica.

Il MMG contribuendo al mantenimento di un’educazione dei pazienti sui farmaci e corretta tecnica inalatoria da utilizzare realizza l’importante finalità di una “gestione comune” della malattia stimolando l’aderenza del paziente a quanto prescritto. Il risultato della riduzione di aderenza alla terapia comporta sprechi di farmaci con minimi benefici per il paziente stesso.

Il *patient empowerment* e l’attività educativa devono essere gli obiettivi principali della prevenzione primaria delle malattie dell’apparato respiratorio. In presenza di limitazioni funzionali che riducano e condizionino le attività della vita quotidiana e la qualità di vita dei soggetti stessi, i programmi di Riabilitazione Pneumologica (RP) rappresentano invece gli strumenti necessari per la prevenzione secondaria e terziaria delle malattie respiratorie.

Attività educativa

L’educazione terapeutica è un processo continuo, è centrata sulla persona, mira ad aiutare i pazienti e le loro famiglie a comprendere la malattia e il trattamento, a cooperare con i curanti, a vivere in modo più sano, e mantenere o migliorare la loro qualità di vita.

Quando il paziente è affetto da una malattia cronica, il processo educativo rappresenta una sfida dove l’aderenza terapeutica del paziente può condizionare il decorso stesso della malattia.

Nelle malattie croniche esistono fattori che portano alla mancata aderenza al percorso assistenziale; tali fattori possono essere legati al paziente (l’età, la scarsa comprensione della necessità di una terapia), alla malattia (la compliance diminuisce con il passare del tempo), alla terapia (es apatia legata alla routine della terapia) e/o al medico (mancanza di empatia e tempo da dedicare al singolo paziente). ⁽¹⁻²⁾

Le attese o le idee del paziente circa la malattia e il trattamento hanno un ruolo centrale nel determinare il grado di adesione alla cura e il grado di resistenza al trattamento. Durante il colloquio

con il paziente (colloquio motivazionale), il primo compito del medico consiste nel cogliere i “segnali” di tali rappresentazioni sulla malattia e sulla cura, allo scopo di identificarne le caratteristiche e di mettere a fuoco gli obiettivi dell’intervento di educazione del paziente. Il grado di osservazione delle prescrizioni varia in base al tipo di malattia trattata: nel caso di malattia acuta, di trattamenti sintomatici o di disturbi che prevedono programmi con frequente monitoraggio, l’osservazione delle prescrizioni è generalmente più elevata rispetto a quanto si osserva nel caso di malattie croniche o di condizioni asintomatiche e nel caso sia richiesto, a scopo terapeutico, un cambiamento nello stile di vita.

È stato stimato che il 20%-30% dei pazienti fallisce nel seguire un trattamento a breve termine, il 30–40% non segue correttamente un regime terapeutico con obiettivo preventivo, mentre nel caso di trattamenti a lungo termine, il 50% dei pazienti fallisce nell’aderire al trattamento prescritto in un periodo di tempo compreso tra i 6 mesi e i 3 anni. Il range degli episodi di ricaduta, considerati un indicatore di mancata adesione alle prescrizioni, è compreso tra il 20 e 80%.⁽³⁾

L’integrazione delle competenze tra i MMG e gli specialisti medici e fisioterapisti respiratori, dovrebbe avvenire attraverso un’attiva comunicazione con lo scopo di una gestione razionale delle patologie respiratorie croniche, favorendo un meccanismo di continuità e rinforzo dei messaggi che condizionerebbe positivamente il percorso clinico smorzando i tassi d’inefficacia e di abbandono.

L’incoraggiamento alla partecipazione attiva e alla collaborazione nei programmi riabilitativi (strategie respiratorie, tecniche di conservazione e ottimizzazione dell’energia, assunzione dei farmaci, capacità di autogestione, tecniche di fisioterapia, ossigenoterapia, allenamento all’esercizio fisico) fanno parte di quella necessaria collaborazione consapevole che il MMG dovrebbe operare nell’interesse del suo paziente e che consente il rafforzamento degli obiettivi di promozione della salute. Esiste un’ampia evidenza scientifica sull’uso inefficace degli aerosol autosomministrati a causa della mancanza di conoscenza da parte del paziente delle tecniche di somministrazione. Moltissimi pazienti non ricevono un beneficio ottimale dai loro inalatori predosati, dagli inalatori di polvere secca e dai nebulizzatori, semplicemente perché non sono adeguatamente istruiti al loro utilizzo. Il MMG dovrebbe essere un punto di riferimento dei pazienti nella fase domiciliare della terapia inalatoria, eventualmente dopo una valutazione specialistica.

Importante compito del MMG è il riconoscimento precoce delle riacutizzazioni, poiché è stato ampiamente dimostrato come quest’intervento riduca le ospedalizzazioni. Le conseguenze delle riacutizzazioni di malattia possono essere devastanti determinando un peggioramento della funzione polmonare, una perdita di forza della muscolatura periferica, una diminuzione della capacità di esercizio e della qualità di vita. Di conseguenza un’adeguata gestione della riaccensione di malattia richiede un approccio integrato e l’adozione di strategie che aiutino i pazienti a riconoscerla precocemente e iniziare prontamente la terapia adeguata tra le quali la precoce riabilitazione.

L'autogestione, intesa come la capacità di esercitare un perfetto controllo della malattia, ottenuto tramite cambiamenti del comportamento e accettazione della stessa è in sintesi l'obiettivo che il processo educativo deve perseguire considerati gli effetti positivi sugli out-come clinici e sul risparmio della spesa sanitaria.

Promozione di strategie intese a favorire stili di vita salutari

L'inattività fisica è un fattore di rischio sia delle malattie cardiovascolari sia dell'osteoporosi, ma gioca un ruolo importante anche nella progressione delle malattie respiratorie croniche. Studi longitudinali mostrano che uno stile di vita sedentario è associato a un più rapido declino del FEV1⁽⁵⁻⁶⁾ e nei soggetti BPCO, a parità di limitazione del flusso aereo, un basso o molto basso livello di esercizio quotidiano e una riduzione della massa muscolare⁽⁷⁾ correlano con una maggiore incidenza di mortalità⁽⁸⁾ e un maggior ricorso all'ospedalizzazione.⁽⁹⁾

Anche in età pediatrica, si è osservata un'associazione positiva tra lo sviluppo di asma e il tempo trascorso davanti alla TV o in altre attività sedentarie (videogiochi)⁽¹⁰⁾. Questi piccoli pazienti e i loro genitori sono spesso diffidenti a eseguire pratiche sportive, perché temono che lo sport peggiori i sintomi e possa aggravare la malattia.

L'attività fisica è uno dei più forti predittori d'invecchiamento sano:

- aiuta a prevenire le malattie croniche tra cui le malattie respiratorie e cardiovascolari;
- rafforza l'apparato osteoarticolare e muscolare e dunque migliora l'agilità e l'equilibrio, diminuendo il rischio d'infortuni;
- migliora il benessere psicologico, riducendo ansia, depressione e senso di solitudine.

Nel 2010 l'Oms ha pubblicato *Global recommendations on Physical activity for Health* in cui definisce i livelli di attività fisica raccomandata per la salute per tre gruppi di età: bambini e ragazzi (5-17 anni), adulti (18-64 anni), anziani (dai 65 anni in poi). Per gli ultra 65enni le indicazioni parlano di almeno 150 minuti alla settimana di attività moderata o 75 di attività vigorosa (o combinazioni equivalenti delle due) in sessioni di almeno 10 minuti per volta, con rafforzamento dei maggiori gruppi muscolari da svolgere almeno 2 volte alla settimana.

Per i bambini e i ragazzi, affetti da patologie respiratorie croniche l'esercizio fisico, realizzato attraverso la partecipazione ad attività sportive, rappresenta il migliore strumento per un ottimale sviluppo fisico e psichico e, se correttamente utilizzato, può addirittura rappresentare un prezioso strumento terapeutico⁽¹¹⁾.

Bibliografia

- 1) Lamouroux A. Magnan A. Vervloet D. Compliance therapeutic observance and therapeutic adherence: " what do we speak about." Rev Mal RESP 2005;22:31-4.
- 2) Boutry L. Matheron I, Bidat E. Quand les prescriptions ne sont pas suivies. Penser aux croyances et représentations de santé. L'exemple du patient asthmatique. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. 2001; 41:470-62
- 3) Anna Saltini. La prescrizione del trattamento ed il problema dell'adesione alla cura da parte del paziente. Recenti progressi in medicina. Vol 88, N10 Ottobre 1997.
- 4) M. Robin Di Matteo. Social support and Patient Adherence to medical treatment: A meta-analysis. Health Psychology 2004, Vol 23 no 2 207-218.
- 5) Margit Pelkonen, Irma-Leena Notkola, Timo Lakka, Hannu O. Tukiainen, Paula Kivinen, and Aulikki Nissinen Delaying Decline in Pulmonary Function with Physical Activity A 25-Year Follow-up Am J Respir Crit Care Med Vol 168. pp 494–499, 2003
- 6) Jakes RW, Nicholas E. Day, Bip Patel, Kay-Tee Khaw, Suzy Oakes, Robert Luben, Ailsa Welch, Sheila Bingham, and Nicholas J. Wareham Physical Inactivity Is Associated with Lower Forced Expiratory Volume in 1 Second European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk prospective Population Study Am J Epidemiol Vol. 156, No. 2, 2002
- 7) Karine Marquis, Richard Debigaré, Yves Lacasse, Pierre LeBlanc, Jean Jobin, Guy Carrier, and François Maltais Midthigh Muscle Cross-Sectional Area Is a Better Predictor of Mortality than Body Mass Index in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Am J Respir Crit Care Med Vol 166. pp 809–813, 2002
- 8) Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest 2011;140(2):331-42
- 9) Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax 2006;61:772–778
- 10) 10)A Sherriff, A Maitra, A R Ness, C Mattocks, C Riddoch, J J Reilly, J Y Paton, A J Henderson Association of duration of television viewing in early childhood with the subsequent development of asthma Thorax 2009;64:321–325
- 11) Warner JO et al. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. Pediatr Pulmonol 25:1-17; 1998

5. DIAGNOSI PRECOCE PER PATOLOGIA

5.1 Asma

L. Melosini, P. Paggiaro e Federazione Italiana delle Associazioni di Sostegno ai Malati Asmatici e Allergici (FEDERASMA Onlus) S. Frateiacchi

Una corretta diagnosi di asma richiede non solo reperti clinici compatibili ma anche la conferma del sospetto mediante esami strumentali (spirometria, test di provocazione bronchiale) a oggi poco diffusi al di fuori dell'ambiente specialistico e pochissimo in ambito territoriale. Se a questo si aggiunge che manca un "gold" standard per la diagnosi di asma e che in alcune categorie di pazienti la spirometria non è di semplice esecuzione (anziani, bambini di età inferiore ai 5 anni) è comprensibile come l'asma, che pure è una malattia molto diffusa nella popolazione generale e in apparente aumento in termini di prevalenza, tenda a essere sotto-diagnosticata (1). Per altro verso, è stato dimostrato che in molti casi la diagnosi di asma è sovrastimata, con pazienti etichettati come "asmatici" che in realtà sono affetti da altre patologie (disfunzione delle corde vocali, rinosinusite, etc) e che pertanto non rispondono alla terapia dell'asma; in questi pazienti l'iter diagnostico corretto non è stato quasi mai condotto (2).

Inoltre il controllo dell'asma nella vita reale è piuttosto insoddisfacente, con conseguente incremento della spesa sanitaria per riacutizzazioni e ricorso alle cure mediche. Tutto questo ha delle ripercussioni importanti sulla qualità della vita dei pazienti e sui costi sociali per la gestione della malattia nelle fasi più avanzate.

In questi termini una diagnosi precoce correttamente effettuata sarebbe auspicabile, al fine di intraprendere tempestivamente un trattamento che, come è stato dimostrato, riduca i rischi legati allo scarso controllo dei sintomi, e garantisca ai pazienti asmatici di poter condurre una vita quasi normale.

I tentativi indirizzati a un aumento della diagnosi della malattia e, in particolare, alla sua diagnosi precoce, non possono prescindere dal coinvolgimento del medico di medicina generale e della pediatria di base, le prime figure mediche che entrano in contatto con il paziente, ne conoscono e catalogano la storia clinica, le abitudini prescrittive e i fattori di rischio (come la familiarità, l'abitudine al fumo..) e sono quindi in grado di avanzare precocemente il sospetto di malattia, di candidare il paziente a una valutazione più approfondita, di seguire il percorso diagnostico, raccordando le informazioni provenienti da specialisti diversi.

La recente diffusione delle Linee Guida GINA ha migliorato la conoscenza della malattia e favorito l'implementazione di una corretta gestione della malattia (3), ma molto ancora deve essere fatto.

Lo studio ECRHS, condotto anche in Italia fra il 1998 e il 2000 mediante intervista telefonica, rivolta a 18.647 pazienti di età compresa fra 20 e 45 anni, segnalava contemporaneamente una prevalenza del 4,9% dei casi di asma diagnosticato, e quote non trascurabili di pazienti con un sospetto clinico

elevato (ad esempio il 1,5% presentava sintomi di asma e uso di terapia inalatoria, il 6,4% uno solo dei due sintomi fra costrizione toracica e mancanza di respiro; il 5% aveva avuto episodi di sibili o fischi al torace) in assenza però di una diagnosi precisa, il che indicherebbe un'ampia percentuale di sottodiagnosi della malattia (1). La sottodiagnosi è responsabile di un ritardo nell'impostazione di un corretto piano terapeutico, e quindi di una migliore gestione dell'asma.

Epidemiologia

La malattia su scala mondiale colpisce circa 300 milioni di persone, con una prevalenza variabile fra l'1% e il 18% nei bambini e negli adulti (4,5). Per 20 anni (fino agli anni'90) la prevalenza di asma è stata in considerevole aumento in molti Paesi, soprattutto nei bambini. All'inizio dell'ultimo decennio, il "trend" dell'asma negli adulti sembrava stabilizzato, negli ultimi anni invece la prevalenza della malattia (specie nei bambini) sembra in crescita, sia nei paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo. Il 9,6% dei bambini di età compresa fra i 6 e i 7 anni sembra manifestare episodi di wheezing (respiro sibilante), di questi il 35,6% ha manifestato i sintomi in maniera grave e il 12,6% li ha manifestati senza aver avuto mai una diagnosi di malattia; inoltre il 3,6% ha manifestato sintomi di asma grave (4).

In Italia, i dati derivati dagli studi epidemiologici dei primi anni 2000 sui bambini e sugli adulti (in particolare lo studio ECRHS) (6) dimostra una prevalenza nella popolazione generale del 3,6%. I dati più recenti (2009) sulla prevalenza dell'asma in Italia, provenienti da un lavoro condotto in Medicina Generale (7), indicano una prevalenza di malattia attorno al 6,10% nella popolazione generale, con valori maggiori nelle donne (femmine vs maschi: 6,6 vs 5,5%) ed una distribuzione diversa rispetto al genere nelle varie fasce d'età: 7,4% nella fascia fra i 15 ed i 34 anni nel maschio (verso 6,9% della femmina), del 7,4% nella fascia fra i 45 e i 54 anni nella femmina (verso 4,5% del maschio) e una riduzione dei casi nelle fasce di età maggiore.

L'incidenza della malattia è variabile nei vari paesi, in accordo alla diversa prevalenza. In Italia, nello studio ECRHS, nel corso di 7 anni è stata valutata la comparsa di nuovi casi di asma, con un'incidenza di 15,3 casi per 100.000 abitanti (8), con maggior frequenza tra i giovani e il sesso femminile.

Nonostante gli sforzi degli ultimi anni mirati a una maggiore conoscenza della malattia e ai tentativi di sensibilizzazione nei confronti dell'applicazione delle linee guida, numerosi lavori documentano che il controllo dell'asma in Italia sia ancora un obiettivo lontano. L'analisi del campione italiano dei dati del NHWS (National Health and Wellness Survey) (9), condotta nel periodo 2006-2008 su 250 soggetti intervistati nel 2006, e su 500 intervistati nel 2008, documenta un controllo della malattia inferiore al 50% secondo il punteggio ACT (rispettivamente 47 e 36% nel 2006 e nel 2008). I dati relativi allo studio ACTIS (**A**sthma **C**ontrol **T**est study in Italy and **S**pain), relativo ai pazienti dei Medici di Medicina Generale, indicano un controllo della malattia basso: 26% dei pazienti asmatici che si

presentavano dal medico solo per la ripetizione della ricetta avevano un ACT <19, indice di scarso controllo dell'asma (10).

La mortalità per asma è fortunatamente bassa in Italia, come in molti paesi europei (11), inferiore a 5 soggetti su 100.000 abitanti. Anche i tassi di ospedalizzazione per asma sono bassi, poiché fortunatamente il ricovero ospedaliero è richiesto solo per quella parte di soggetti con asma grave (circa il 15-20% di tutti gli asmatici) che tuttavia consumano oltre l'80% dei costi socio-sanitari dell'asma. Gli accessi al Pronto Soccorso per asma sono invece ancora frequenti. È noto comunque che, del costo medio per paziente (741€, secondo lo studio ECRHS) (12), la parte maggiore (57%) è legata ai costi indiretti dovuti alle assenze lavorative del paziente o dei genitori del bambino asmatico, mentre quelli diretti sono rappresentati dal costo dei farmaci e in una quota purtroppo non trascurabile dall'uso dei servizi sanitari di urgenza (2%: accesso in Pronto Soccorso) e ai ricoveri per asma (8%).

Sintomi

L'asma si caratterizza per i seguenti aspetti (3,11):

- a) sindrome clinica caratterizzata da episodi ricorrenti di dispnea accessoriale, respiro sibilante, tosse prevalentemente secca, costrizione toracica;
- b) alterazione funzionale respiratoria caratterizzata da ostruzione bronchiale ampiamente variabile nel tempo e spesso completamente reversibile spontaneamente o dopo trattamento, anche se in alcuni soggetti può svilupparsi col tempo una ostruzione non più completamente reversibile e lentamente progressiva;
- c) base patogenetica che consiste in una particolare forma di infiammazione (prevalentemente del tipo "allergico") che interessa tutte le vie aeree e in minor misura anche il parenchima polmonare, e che si associa a un processo di trasformazione strutturale ("rimodellamento") delle vie aeree che è alla base della cronicizzazione della malattia;
- d) presenza di iperreattività delle vie aeree, che reagiscono in maniera abnorme (tramite broncocostrizione) a stimoli che comunemente sono innocui per i soggetti normali, dovuta alle alterazioni morfo-strutturali che caratterizzano il rimodellamento.

I parametri principali per il sospetto di asma nell'adulto sono elencati nella Tabella 1. La presenza di uno o più dei sintomi, associata a uno o più fattori di rischio (stato di atopia, familiarità per asma, esposizione ambientale o professionale ad asmogeni) rende la diagnosi fortemente sospetta.

Elementi suggestivi per una diagnosi di asma sono:

- sintomi che si presentano in maniera variabile,
- peggiorano in seguito all'inalazione di irritanti non specifici, come il fumo, i vapori, gli odori forti,
- peggiorano in seguito a esercizio fisico oppure di notte,

- migliorano invece in seguito a un ciclo di terapia anti-asmatica.

Situazioni mascherate/particolari

Nel bambino, in assenza di conferma funzionale, il sospetto di malattia è basato su reperti clinici aspecifici come il “wheezing” (respiro sibilante). Tale reperto è aspecifico e avviene frequentemente in occasione di episodi infettivi a carico delle vie aeree superiori. Il sospetto di asma è più forte nei casi in cui il wheezing avvenga dopo i 3 anni di età e si accompagni a un fattore di rischio maggiore (familiarità per asma o eczema) o due fattori di rischio minori (eosinofilia periferica, wheezing in assenza di raffreddore e rinite allergica).

Nella diagnosi differenziale dell’asma nell’adulto è elencato un notevole numero di malattie, alcune delle quali rare (Tabella 2).

Alcune particolari situazioni possono ritardare la diagnosi di malattia o mimare i sintomi dell’asma:

- 1) Problemi a carico delle vie aeree superiori. La presenza di un’alterata coordinazione nel movimento delle corde vocali (*Vocal Cord Dysfunction*) può mimare segni e sintomi di asma. In tal caso una valutazione della motilità cordale (in rinoscopia) associato alle prove di stimolazione potrebbe essere dirimente ed evitare al paziente altre indagini nel sospetto di asma.
- 2) Tosse. In alcuni casi la diagnosi può essere ritardata dal fatto che la malattia si manifesta con un unico sintomo: la tosse. In questi casi la diagnosi differenziale deve essere posta con malattie a carico delle vie aeree superiori (rinite o rino-sinusite cronica), uso di ACE-inibitori, reflusso gastroesofageo.
- 3) Anziano. Nell’anziano la ridotta percezione dei sintomi, l’accettazione della dispnea ritenuta “normale”, l’attribuzione dell’affanno a cause di altro genere (es. cardiologiche) e le limitate aspettative di mobilità e di attività potrebbero essere alla base del ritardo nella diagnosi di asma.
- 4) Asma da sforzo. In alcuni casi i sintomi di asma si verificano esclusivamente dopo lo sforzo fisico, evento frequente nei casi di asma pediatrico o negli atleti. In questi casi il sintomo può essere attribuito ad altre cause (cardiache in particolare) e quindi la diagnosi può essere ritardata.

Iter diagnostico

La Figura 1 illustra l’algoritmo per la diagnosi di asma bronchiale che non può prescindere dalla conferma del sospetto clinico mediante prove di funzionalità respiratoria e/o test di provocazione bronchiale (3). Il sospetto clinico deve quindi essere sempre confermato dalla evidenza di ostruzione bronchiale variabile e/o di iperreattività bronchiale, al fine di essere più confidente nella gestione successiva della malattia.

Ulteriori indagini sono disponibili da parte dello specialista per completare la diagnosi, definire le eventuali comorbidità, ed escludere le diagnosi differenziali più comuni: Diffusione alveolo-capillare del CO (per la diagnosi differenziale con la BPCO), l’esame Rx del torace (per escludere altre patologie

polmonari o cardiache), l'emocromo con formula (per la ricerca dell'eosinofilia periferica), i test allergologici cutanei (skin prick test) e la ricerca delle IgE totali e specifiche sieriche (per la definizione di atopia e la ricerca di allergeni potenzialmente responsabili), la SpO₂% e/o l'emogasanalisi arteriosa (per la misura del grado di compromissione dello scambio gassoso), la misura dell'ossido nitrico (FENO) nell'aria esalata e l'esame dell'espettorato con conta cellulare totale e differenziale (per la valutazione del tipo e grado di infiammazione bronchiale).

Alla diagnosi e all'eventuale definizione del "fenotipo" di paziente sulla base della storia clinica (obesità, fumatore, con rinite) e delle indagini complementari (allergico o non allergico, con o senza ostruzione fissa, con infiammazione neutrofila o eosinofila, etc), va sempre aggiunta la definizione del livello di gravità (nel paziente non in trattamento regolare) o del livello di controllo (nel paziente già in trattamento).

Valutazione della gravità e/o del controllo

La gravità dell'asma è facilmente definibile attraverso la rilevazione nell'ultimo mese circa la frequenza dei sintomi diurni e notturni, l'uso del farmaco d'emergenza, le limitazioni nella vita quotidiana, il numero e la gravità delle riacutizzazioni nell'ultimo anno e il livello di funzione polmonare (espresso sia come valore di VEMS che come variabilità del Picco di Flusso Espiratorio (PEF) registrato per alcune settimane) (Tabella 3). Sulla base della valutazione di gravità e di eventuali altre considerazioni (età del paziente, aderenza, comorbidità, etc), è deciso lo "step" o livello di terapia con cui iniziare. Nel paziente già in trattamento, il medico deve valutare il livello di controllo della malattia, attraverso analogo valutazione della frequenza dei sintomi diurni e notturni, dell'uso del farmaco al bisogno, del recente verificarsi di riacutizzazioni e del livello di funzione polmonare. In questo modo il paziente può essere definito "controllato", "parzialmente controllato" o "non controllato" (Tabella 4). Strumenti validati per la misurazione del controllo sono brevi questionari come l'*Asthma Control Test* (ACT) o l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ), i quali hanno mostrato una buona corrispondenza con il giudizio di controllo valutato secondo le linee guida GINA (13,14). La valutazione del controllo, oltre alla considerazione del "rischio futuro" (rischio di avere deterioramento cronico e progressivo della funzione polmonare, rischio di ripetute riacutizzazioni o di perdita di controllo), il medico deciderà sul mantenimento della terapia in atto (paziente controllato o parzialmente controllato) o di eseguire un incremento del livello di terapia ("step-up", nel paziente non controllato). Nei pazienti a lungo controllati e con modesto rischio futuro, il medico deve prendere in considerazione la riduzione della terapia ("step-down").

Tabella 1. Principali elementi per il sospetto diagnostico di asma (3)

Sintomi principali	Fattori di Rischio
Dispnea accessoriale e/o variabile	Atopia (rinite allergica)
Respiro sibilante	Familiarità per asma o allergopatie
Tosse con scarso espettorato chiaro	
Sensazione di costrizione toracica	

Tabella 2. Condizioni cliniche più frequenti e meno frequenti, da considerare nella diagnosi differenziale dell'asma (10, modificata)

Più frequenti	Meno frequenti
Disfunzione delle corde vocali	Altre forme di malattie ostruttive polmonari, come la BPCO
Rinosinusite	Malattie polmonari non ostruttive
Sindrome da iperventilazione ed attacchi di panico	Inalazione di corpo estraneo
	Cause non respiratorie (scompenso cardiaco sinistro)

Tabella 3. Classificazione di gravità dell'asma, alla prima osservazione e prima dell'inizio della terapia farmacologica regolare (3).

CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ Caratteristiche cliniche in assenza di terapia			
	Sintomi	Sintomi notturni	FEV ₁ o PEF
STEP 4 Grave Persistente	Continui Attività fisica limitata	Frequenti	FEV ₁ ≤ 60% predetto Variabilità PEF > 30%
STEP 3 Moderato Persistente	Quotidiani Attacchi che limitano L'attività	> 1 volta Alla settimana	FEV ₁ 60 - 80% predetto Variabilità PEF > 30%
STEP 2 Lieve Persistente	> 1 volta/settimana ma < 1 volta / giorno	> 2 volte al mese	FEV ₁ ≥ 80% predetto Variabilità PEF 20-30%
STEP 1 Intermittente	< 1 volta/settimana	≤ 2 volte al mese	FEV ₁ ≥ 80% predetto Variabilità PEF < 20%

La presenza di almeno uno dei criteri di gravità è sufficiente per classificare un paziente in un determinato livello di gravità

Tabella 5. Livelli di controllo dell'asma nel paziente in trattamento, calcolati nell'ultimo mese sulla base della valutazione integrata di sintomi, limitazioni nella vita quotidiana, uso di farmaci d'emergenza, numero di riacutizzazioni (nell'ultimo anno) e funzione polmonare (3).

LIVELLI DI CONTROLLO DELL'ASMA			
<i>CARATTERISTICHE</i>	CONTROLLATO	PARZIALMENTE CONTROLLATO	NON CONTROLLATO
<i>Sintomi giornalieri</i>	Nessuno (<2/settimana)	>2/settimana	3 o più aspetti presenti nell'asma parzialmente controllato
<i>Limitazione delle attività</i>	Nessuna	Qualche	
<i>Sintomi notturni / risvegli</i>	Nessuno	Qualche	
<i>Necessità di farmaco al bisogno</i>	Nessuna (<2/settimana)	>2/settimana	
<i>Funzione polmonare (PEF o FEV₁) §</i>	Normale	<80% del predetto o del personal best (se noto)	
<i>Riacutizzazioni</i>	Nessuna	1 o più per anno *	

* Qualsiasi riacutizzazione dovrebbe essere prontamente seguita da una revisione del trattamento di mantenimento per assicurarsi che esso sia adeguato

\$ Per definizione, 1 riacutizzazione in una qualsiasi delle settimane di monitoraggio rende l'intera settimana non controllata

§ La funzione polmonare è valutabile solo in individui con età superiore a 5 anni

Bibliografia

1. Accordini S, Cappa V, Braggion M, Corsico AG, Bugiani M, Pirina P, Verlato G, Villani S, de Marco R. The impact of diagnosed and undiagnosed current asthma in the general adult population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 155: 403-11.
2. Luks VP, Vandemheen KL, Aaron S. Confirmation of asthma in an era of overdiagnosis. *Eur Respir J.* 2010; 36: 255-60
3. Progetto LIBRA, Linee Guida GINA Italiane, aggiornamento 2011: www.ginasma.it
4. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Welland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64:476-483.
5. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy.* 2010; 65: 152-67.
6. De Marco R, Poli A, Ferrari M, Accordini S, Giammanco G, Bugiani M, Villani S, Ponzio M, Bono R, Carrozzi L, Cavallini R, Cazzoletti L, Dallari R, Ginesu F, Lauriola P, Mandrioli P, Perfetti L, Pignato S, Pirina P, Struzzo P; ISAYA study group. Italian Study on Asthma in Young Adults The impact of climate and traffic-related NO₂ on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32: 1405-12.

7. Cazzola M, Puxeddu E, Bettoncelli G, Novelli L, Segreti A, Cricelli C, Calzetta L. The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study. *Respire Med* 2011; 105: 386-91.
8. De Marco R, Locatelli F, Cazzoletti L, Bugiano M, Carosso A, Marinoni A. Incidence of asthma and mortality in a cohort of young adults: a 7-year prospective study. *Respir Res.* 2005; 6:95-102.
9. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, Adamek L Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev.* 2009; 18: 105-12.
10. Bettoncelli G, Magnoni MS, Tosatto R, Roncolato M, Micheli D, Melosini L, Paggiaro P, Paolini I. Il controllo dell'asma nei pazienti afferenti allo studio del medico di medicina generale. Lo studio ACTIS. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2010, 5: 1-9.
11. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, update 2011; www.ginasthma.org
12. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, Pirina P, Carrozzi L, Dallari R, De Togni A, de Marco R. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 141: 189-98.
13. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, Ostlund O, Peterson S, Sears MR, Jenkins C, Humbert M, Buhl R, Harrison TW, Quirce S, Bateman ED Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J.* 2010; 36: 269-76.
14. Melosini L, Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Costa F, Di Franco A, Malagrino L, Novelli F, Vagaggini B, Paggiaro P Asthma control test (ACT): comparison with clinical, functional, and biological marker of asthma control. *J Asthma.* 2012; 49: 317-23.

Asma: il punto di vista del Medico di Medicina Generale

M. Uberti

Il MMG riveste un ruolo cruciale nel riconoscimento e nella gestione della patologia asmatica. In particolare sia il riconoscimento stesso della patologia sia l'ottenimento dell'aderenza alla terapia, il più possibile vicino a quella raccomandata dalle evidenze scientifiche (1), si avvalgono della prossimità e della consuetudine del rapporto che intercorre di solito tra MMG e paziente.

Le principali modalità con cui il problema asma si può presentare nel setting del MMG sono riferibili sostanzialmente a quattro contesti (2,3).

1 Primo contesto

Paziente senza diagnosi nota di asma, asintomatico.

Il MMG incontra un paziente che si è presentato per altri motivi e che non ha una diagnosi di asma. È l'occasione per una **valutazione dei fattori di rischio**; tra cui la rinite allergica, a causa della frequente associazione (70-80%) tra le due patologie (united airways disease). Non deve essere dimenticata la familiarità e l'abitudine al fumo che devono sempre essere indagate e registrate nella cartella clinica informatizzata.

2 Secondo contesto

Paziente senza diagnosi nota di asma, con sintomi compatibili.

Il paziente presenta una sintomatologia tipica dell'asma bronchiale, anche se non ha ancora ricevuto una precisa diagnosi.

Un'**accurata indagine anamnestica** è di grande importanza perché consentirà di integrare e completare le conoscenze già in possesso del MMG (vedi contesto precedente) e caratterizzare con precisione le modalità di insorgenza dei sintomi e del contesto in cui si presentano. L'esame obiettivo potrebbe non essere significativo se il paziente si presenta, come spesso avviene, in fase intercritica.

L'esame cardine nella fase di definizione diagnostica è la spirometria, con test di provocazione bronchiale aspecifica (con metacolina), se non è presente ostruzione, o test di reversibilità (con salbutamolo) in presenza di bronco-costrizione. A completamento del processo diagnostico il MMG potrà attivare altre consulenze come per es. una visita allergologica (con eventuali test allergometrici) nel sospetto di una causa estrinseca. La collaborazione tra MMG e specialista (pneumologo, allergologo, otorino, ...) è di primaria importanza soprattutto nella messa a punto e nella gestione del programma terapeutico (terapia di fondo, sintomatica, ITS, ecc.), degli interventi educazionali e del follow-up.

In ogni caso il paziente asintomatico dovrà da subito essere educato a saper gestire le eventuali crisi che potrebbero presentarsi, mentre, se ostruito, dovrà immediatamente essere trattato e, in questo caso, istruito sulla necessità di sospendere, se possibile, la terapia in occasione del test funzionale.

3 Terzo contesto

Paziente con diagnosi nota di asma, asintomatico.

Il MMG è in presenza di un **paziente asmatico in apparente buon compenso** che si presenta al suo studio per motivi diversi dalla sua asma. Il compito del MMG consiste nel **verificare l'effettivo controllo della malattia** con l'utilizzo di metodi quali i questionari o i diari clinici, l'avvenuta effettuazione della spirometria secondo i tempi propri di quel determinato paziente, il corretto utilizzo dei farmaci e la capacità di utilizzo del *device* prescritto. Nel caso sussista un reale controllo, una buona aderenza alla terapia, il dato funzionale sia soddisfacente e siano passati almeno tre mesi, potrà essere preso in considerazione lo *step down*.

4 Quarto contesto

Paziente con diagnosi nota di asma, sintomatico.

Il MMG si trova in presenza di un paziente con **diagnosi di asma che si presenta per sintomi compatibili con broncospasmo**. È fondamentale che il primo passo sia sincerarsi di trovarsi in presenza di una crisi asmatica acuta piuttosto che di sintomi legati al mancato controllo essenziale della patologia stessa. Nel primo caso la sintomatologia avrà manifestato un'insorgenza acuta, nel secondo i sintomi si saranno verificati nel tempo con frequenza variabile. La gestione della crisi acuta di asma (broncodilatatore, steroide, ossigeno ed eventuale invio al DEA) richiederà un intervento immediato, nel secondo sarà necessario rivalutare la stadiazione del livello di gravità della malattia, del grado di aderenza alla terapia da parte del paziente e di conseguenza rimodulare la terapia di fondo con uno *step up*.

Aspetti gestionali

La complessità della gestione delle patologie croniche sul territorio richiede risorse umane, di tempo e di strumentazione che consentirebbero un loro adeguato controllo. La costruzione, ma soprattutto la condivisione nell'operare quotidiano tra i vari operatori, è requisito indispensabile per una migliore allocazione delle poche risorse disponibili. Definire i diversi livelli di responsabilità e i ruoli dei professionisti che si prendono cura del paziente affetto da asma, non è una questione di ruoli predefiniti ma di reale percorribilità dei percorsi diagnostico terapeutici.

La gestione corretta della cartella clinica consente un regolare controllo dei sintomi, della prescrizione dei farmaci (e quindi in parte della *compliance*), permette di programmare la tempistica

del follow-up, di avere un *dataset* da trasmettere in occasione di consulenze e infine di avere dati accurati su cui poter sviluppare percorsi di formazione, di self-audit e audit clinico e di ricerca.

Bibliografia

1. The Global Initiative for Asthma (GINA) www.ginasthma.org/
2. Bettoncelli G, Monti GC, Paolini I. Analisi 4Q. Analisi diagnostic a Quattro quadranti. SIMG,3; giu 2009
3. Bettoncelli G, Berardi M, Calzolari M, Novelletto B.F, Franzoso F, Invernizzi G, Paolini I, N. Seminara, Soverina P, Uberti M, Zedda M.T. Criteri pratici per la gestione del paziente asmatico nel setting della Medicina Generale. SIMG,3 giu 2009
www.simg.it/default2.asp?active_page_id=939

5.2 Rinite Allergica

I. Massaro, O. Rossi e Federazione Italiana delle Associazioni di Sostegno ai Malati Asmatici e Allergici (FEDERASMA Onlus) S. Frateiacchi

La rinite allergica è definita clinicamente come un disturbo sintomatico nasale, sostenuto da un'infiammazione IgE-mediata della mucosa nasale, che fa seguito all'esposizione a un allergene. (1)
La rinite allergica veniva in precedenza classificata in base alla durata e al tipo di esposizione in: perenne, stagionale e occupazionale. Tale classificazione è stata in seguito modificata in considerazione del fatto che un gran numero di pazienti rinitici presenta spesso sensibilizzazioni ad allergeni multipli con conseguente protrarsi della sintomatologia indipendentemente dalla stagionalità.

La nuova classificazione della rinite allergica:

- si basa sulla durata, e distingue il disturbo come "intermittente" o "persistente"
- si basa sulla severità dei sintomi e l'impatto sulla qualità della vita, e distingue una forma "lieve" e una "moderata-severa" (2-5)

In base alla durata dei sintomi

Intermittente (<4 giorni/settimana o <4 settimane)

Persistente (>4 giorni/settimana e >4 settimane)

In base alla severità ed all'impatto sulla qualità della vita

Lieve

quando rispetta tutti i seguenti criteri:

- Sonno conservato
- Nessuna limitazione nelle attività quotidiane
- Normale attività lavorativa o scolastica
- Non sintomi fastidiosi

Moderata-grave

quando sono presenti uno o più dei seguenti criteri:

- Alterazioni del sonno
 - Limitazioni delle attività quotidiane
 - Riduzione prestazioni lavorative/scolastiche
 - Sintomi gravi
-

La rinite allergica, come già affermato, altera significativamente la **qualità della vita** (QoL) dei pazienti. Quest'ultima è un importante parametro complementare alla clinica per la valutazione sia della gravità sia dell'eventuale risposta al trattamento.(5)

La presenza di rinite allergica è da considerarsi un fattore di rischio per asma bronchiale. Molti pazienti con rinite allergica hanno iperreattività bronchiale non specifica. Gli studi fisiopatologici suggeriscono l'esistenza di una stretta correlazione tra rinite e asma. Anche se esistono delle differenze tra rinite e asma, si suppone che le vie aeree superiori e inferiori siano interessate da un processo infiammatorio comune e, probabilmente evolutivo, che può essere sostenuto e amplificato da meccanismi interconnessi. Infatti, è dimostrato che una percentuale significativa di pazienti con rinite allergica sviluppa in seguito asma bronchiale. Pertanto andranno adottati tutti i provvedimenti di prevenzione ambientale, farmacologici e di modulazione del sistema immunitario al fine di ridurre il rischio suddetto. In particolare va rilevato che **l'Immunoterapia allergene specifica (ITS)** è l'unica terapia in grado di modificare la storia naturale della malattia, riducendo il rischio d'insorgenza successiva di asma (prevenzione secondaria) e la comparsa di nuove sensibilizzazioni (2-5).

Alla rinite si associano inoltre altre patologie di cui le più comuni sono congiuntivite, rino-sinusite e disturbi del sonno. Sono meno comuni le associazioni con poliposi nasale e otite.

Epidemiologia

La rinite allergica rappresenta un problema sanitario globale la cui prevalenza è in continuo aumento. Infatti, è una patologia diffusa in tutto il mondo, che colpisce almeno il 15-25% della popolazione dei paesi industrializzati. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'affezione colpisce il 25% della popolazione generale. In Italia, in certe fasce di età, come ad esempio tra gli adolescenti, la prevalenza è dell'ordine del 30-40%. L'aumento di questo tipo di patologie non risparmia neanche gli anziani, in questa fascia d'età si riscontrano dei picchi d'incidenza relativi alla rinite allergica che affligge tra il 10-15% della popolazione Europea. Alcuni dati epidemiologici evidenzerebbero una lieve prevalenza nel sesso femminile. Anche se la rinite allergica non è solitamente una patologia grave, essa condiziona la vita sociale dei pazienti e influisce sia sul rendimento scolastico e lavorativo, sia sui costi economici. Negli Stati Uniti la rinite allergica rappresenta la prima causa di assenteismo dal lavoro per malattia. È dimostrato, inoltre, che la presenza di rinite allergica è da considerarsi un fattore di rischio per asma bronchiale. Un soggetto rinitico ha tre volte più probabilità di sviluppare un'asma bronchiale rispetto a un soggetto normale, e presenta con notevole frequenza una condizione d'iperreattività bronchiale anche quando l'asma non si è ancora manifestata. Inoltre, poiché lo stato delle vie aeree superiori influenza le condizioni di quelle inferiori, si osserva spesso che la rinite del paziente con asma presenta un decorso clinico peggiore di quella dei pazienti privi di patologie delle basse vie. Si segnala infine che la rinite allergica è una condizione clinica spesso

sottovalutata e il ritardo diagnostico è molto comune. Infatti, è stato dimostrato che tale diagnosi viene posta oltre 14 mesi dall'esordio della sintomatologia.

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato in modo consistente che asma e rinite spesso coesistono nello stesso paziente. Circa il 70-80% dei pazienti con asma allergica hanno anche rinite.(2-4)

Si può dunque considerare la patologia allergica come verosimilmente sistemica. Infatti, la stimolazione allergene-specifica bronchiale induce infiammazione nasale e la stimolazione allergene-specifica nasale induce infiammazione bronchiale.

Secondo tali considerazioni è sempre necessario indagare la correlazione tra rinite e asma mediante una valutazione delle vie aeree sia superiori sia inferiori.

Sintomi

I sintomi tipici della rinite allergica sono rinorrea acquosa, starnuti a salve, ostruzione nasale, prurito nasale, congiuntivite concomitante. Va precisato, tuttavia, che possono esserci sintomi non tipici quali sintomi unilaterali, ostruzione nasale isolata, rinorrea muco purulenta, rinorrea posteriore isolata, dolore, anosmia, epistassi ricorrenti.

Infine occorre rilevare che possono essere presenti, anche se più raramente, la cefalea, il prurito faringeo o del palato.

Nel quadro sintomatologico possono prevalere o gli starnuti (pazienti cosiddetti "sneezer") o la rinorrea (pazienti "runner"). Tuttavia, questi sintomi non sono sempre necessariamente di origine allergica.

È opportuno anche ricordare che la congestione/ostruzione nasale è la principale responsabile delle alterazioni del sonno, per cui i pazienti possono presentare problemi come apnee ostruttive e russamento in circa il 30-40% dei pazienti rinitici. Tali disturbi possono alterare la qualità del sonno e conseguentemente indurre sonnolenza diurna e riduzione del rendimento lavorativo o scolastico. (1-6)

Iter Diagnostico

La diagnosi di rinite allergica si basa su:

- storia clinica tipica di sintomi allergici (comparsa, stagionalità, durata e caratteristiche dei sintomi);
- familiarità;
- identificazione dei fattori scatenanti;
- patologie concomitanti;
- esposizione lavorativa e domiciliare ad allergeni peculiari;
- test allergologici in vivo ed in vitro.

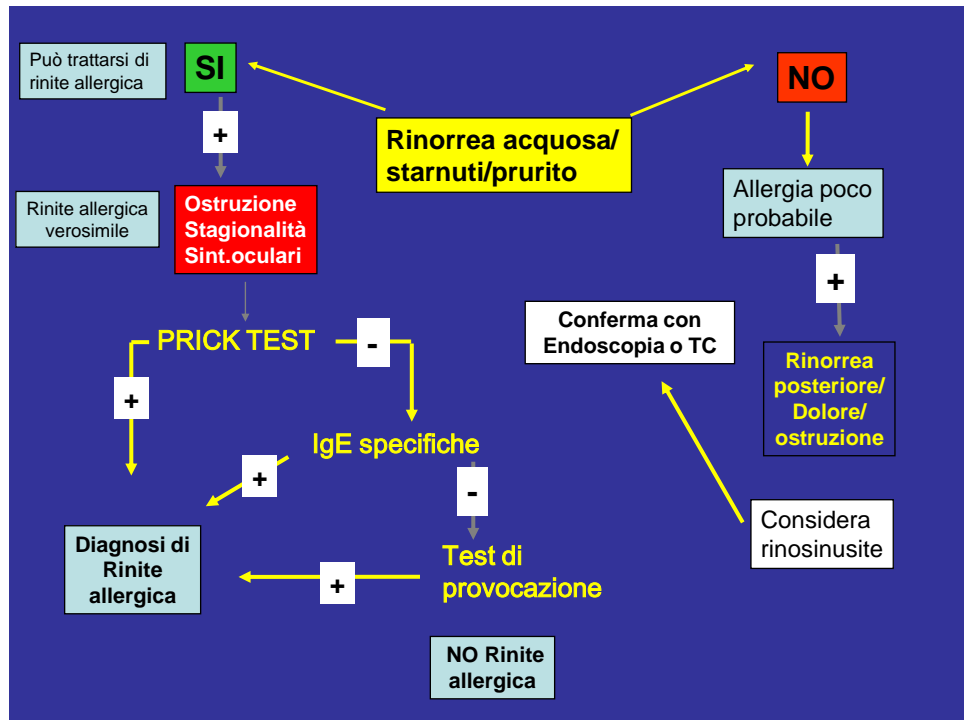
Test diagnostici

I test “in vivo” e “in vitro” usati per diagnosticare le malattie allergiche individuano le IgE libere o legate alle cellule effettrici. La standardizzazione degli estratti ha migliorato l’accuratezza diagnostica di tali test. Gli allergeni da inalazione, spesso responsabili di rinite allergica, sono classificati in outdoor (pollini e muffe) e indoor (acari, derivati epidermici animali, etc). (7)

- **Test cutanei (skin prick test):** largamente utilizzati per dimostrare la reazione allergica IgE-mediata, sono fondamentali nella diagnostica allergologica. Se effettuati correttamente consentono di evidenziare la sensibilizzazione nei confronti degli allergeni che potrebbero essere coinvolti nella patogenesi delle manifestazioni cliniche. La loro esecuzione e la loro interpretazione dovrebbero essere di pertinenza di personale esperto come gli specialisti in Allergologia e Immunologia Clinica.
- **Il dosaggio delle IgE allergene-specifiche nel siero:** altrettanto importante e di accuratezza sovrapponibile a quella dei test cutanei. È da considerare un esame di secondo livello da eseguire quando non è possibile eseguire i test cutanei o quando l’esito di quest’ultimi non correla con la clinica.
- **Il test di provocazione nasale specifico:** usato a scopi di ricerca e, in misura minore, nella pratica clinica. È particolarmente utile per la diagnosi di rinite occupazionale.

In alcuni casi può essere necessario un approfondimento diagnostico al fine di effettuare una corretta diagnosi differenziale mediante:

1. Citologia nasale
2. Rinoscopia anteriore
3. Endoscopia nasale a fibre ottiche
4. Funzione mucociliare
5. Funzione olfattoria
6. Tomografia computerizzata
7. Rinometria acustica
8. Rino-manometria
9. Challenge aspecifici
10. Ossido nitrico nasale
11. Dosaggio mediatori (lavaggio nasale, condensato esalato, escreato)
12. Picco di flusso nasale



Flow-chart: diagnosi rinite allergica

Bibliografia

1. Romagnani S, Matucci, Rossi O., L'asma bronchiale: dagli aspetti patogenetici alle applicazioni diagnostiche, terapeutiche e di prevenzione SEE Editrice Firenze, 2004
2. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Allergy 2004;59:373-87.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S147-334.
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008; 63(suppl 86):8-160.
5. Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica GW, Demoly P, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. Allergy 2008;63:990-6.
6. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy 2009;64:123-48.
7. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2008;122:S1-84.

Rinite allergica: il punto di vista del Medico di Medicina Generale (MMG)

Teresa Zedda, MMG – Società Italiana di Medicina Generale

La rinite allergica (RA) rappresenta oggi un problema sanitario globale. È la più frequente tra le riniti non infettive e la sua prevalenza è in continuo incremento, allo stesso modo è in aumento la severità delle sue manifestazioni cliniche.

Inoltre, essendo una malattia infiammatoria cronica IgE mediata, deve essere considerata come una patologia sistemica alla quale frequentemente si associano varie co-morbilità tra cui l'asma bronchiale, la rino-sinusite, l'otite media, la sindrome delle apnee notturne con conseguente compromissione della qualità della vita delle persone affette e ripercussioni sui costi socio sanitari.

Questa patologia ha un notevole impatto nel setting delle cure primarie e il medico generale è comunemente il primo interlocutore cui si rivolgono i pazienti che ne sono affetti. Ciò nonostante, ancora oggi si osserva una sottostima diagnostica della RA (1), e le raccomandazioni scaturite dai grandi trials ed inserite nelle Linee Guida Internazionali sono ancora scarsamente recepite. (2).

Un modello di gestione che sia davvero utile al medico generale nella sua realtà quotidiana, deve tener conto degli aspetti con i quali la patologia si manifesta abitualmente nel suo studio, ed essere in grado di aiutarlo nello svolgimento dei seguenti compiti:

1. identificare i soggetti con sintomatologia compatibile ma non diagnosticati;
2. utilizzare percorsi diagnostici utili ad un corretto inquadramento in base alle linee guida;
3. effettuare percorsi educativi al fine di ottenere aderenza terapeutica da parte del paziente;
4. pianificare la terapia in base allo stadio di gravità sorvegliando gli effetti collaterali;
5. sospettare e diagnosticare precocemente le complicanze;
6. identificare le comorbilità;
7. pianificare il follow up;
8. attivare una collaborazione con gli specialisti.

Tale modello in sintesi descrive un'area che va dal soggetto a rischio a quello con patologia diagnosticata asintomatico o con peggioramento/riacutizzazione dei sintomi, al paziente senza diagnosi ma con sintomi compatibili.

Possiamo suddividere le azioni da intraprendere in quattro contesti.

1 Paziente con diagnosi nota di RA asintomatico.

Verificare lo stato di effettiva stabilità della malattia, l'avvenuta stadiazione e, data la frequenza dell'associazione con l'iperreattività bronchiale o asma, l'avvenuta effettuazione della spirometria...

Valutare sempre la presenza di abitudine tabagica e nel caso di risposta affermativa effettuare un colloquio motivazionale sull'abitudine al fumo ed eventualmente inviare il paziente al centro antifumo.

Accertarsi che il paziente sia realmente asintomatico, che la patologia non influisca negativamente sulla sua qualità della vita al fine di ridurre il gap tra percepito dal medico e vissuto del paziente.

Rivalutare le comorbilità eventualmente presenti.

Nel caso in cui il paziente non assuma terapia specifica, verificare che non ne abbia realmente necessità; in caso contrario se essa sia adeguata allo stadio di gravità, se sia assunta con regolarità e e che gli erogatori nasali siano usati correttamente.

Controllare le eventuali reazioni avverse.

Verificare l'attuazione della profilassi ambientale e l'effettuazione della ITS ove necessario.

Verificare l'effettuazione della vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica se indicata.

2 Paziente con diagnosi nota di RA, sintomatico.

Rivalutare la diagnosi e ricontrollare lo stadio di gravità.

Distinguere il mancato controllo dei sintomi dalla comparsa di nuove sensibilizzazioni o riacutizzazioni per comorbilità.

Reimpostare il piano terapeutico in base alle nuove valutazioni, condivise con lo specialista, se necessario effettuando uno step-up farmacologico, oppure considerare la possibilità di un'ulteriore differente circostanza clinica.

Sul piano diagnostico rivalutare skin prick test, considerare complicanze flogistiche e valutarne la possibile origine batterica o fungina al fine di instaurare una terapia adeguata.

3 Paziente asintomatico senza diagnosi nota

Situazione che valuta i pazienti a rischio di malattia, oppure coloro che sottostimano i sintomi e non li riferiscono al medico.

Verificare i fattori di rischio: familiarità, professione, in caso di paziente asmatico verificare la coesistenza di rinite.

4 Paziente senza diagnosi nota con sintomi compatibili.

Valutare dal punto di vista anamnestico i fattori di rischio: familiarità, professione.

Caratteristiche della sintomatologia:

- tipica con starnuti, rinorrea, prurito nasale, ostruzione nasale, congiuntivite
- atipica con sintomi unilaterali, rinorrea purulenta o posteriore isolata, dolore anosmia ed epistassi ricorrenti, congiuntivite allergica isolata.

Considerare frequenza, gravità durata, stagionalità dei sintomi.

Comprendere l'impatto della patologia sulla qualità della vita e l'eventuale compromissione delle attività quotidiane e del sonno, il rendimento scolastico e lavorativo.

Indagare sulla presenza di fattori scatenanti nell'ambiente domestico e/o lavorativo o l'impatto di agenti irritanti spesso correlati a iperreattività nasale.

La diagnosi sarà confermata dall'esecuzione degli skin prick test e, se necessario, dall'esecuzione del dosaggio delle IgE specifiche. La consulenza allergologica e quella ORL con l'eventuale video rinoscopia saranno fondamentali per l'attuazione di un piano diagnostico terapeutico condiviso.

Una volta effettuata la diagnosi, il MMG deve pianificare la gestione a lungo termine del paziente, impostare un piano educativo atto a intervenire sullo stile di vita, cessazione del fumo, allontanamento degli allergeni o altri fattori scatenanti.

Impostare un protocollo terapeutico in accordo con il grado di severità della patologia, tenendo conto delle co-morbilità presenti.

È importantissimo verificare la corretta modalità di assunzione dei farmaci inalatori e semplificare il più possibile il protocollo terapeutico.

Stabilire visite di controllo. In questo modo migliora l'aderenza terapeutica e il paziente è coinvolto e responsabilizzato.

La gestione integrata è la formula migliore nella gestione di patologie sistemiche complesse e gravate da co-morbilità.

Bibliografia

1. Mantovani LG, Bettoncelli G, Cricelli C, Sessa E, Mazzaglia G, Canonica GW, Passalacqua G. Allergic rhinitis in the Italian population evaluated through the national database of general practitioners Allergy. 2007 May;62(5):569-71.
2. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 Revision.
www.wheo.org/Documents&Resources.php

5.3 Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

L. Corbetta, CM Sanguinetti

La BPCO è una condizione patologica dell'apparato respiratorio caratterizzata da ostruzione al flusso aereo, cronica e non completamente reversibile, cui contribuiscono in varia misura alterazioni bronchiali (bronchite cronica), bronchiolari (malattia delle piccole vie aeree) e del parenchima polmonare (enfisema). La BPCO è associata all'inalazione di sostanze nocive, soprattutto fumo di tabacco, e si manifesta con tosse e catarro cronici e/o dispnea, inizialmente da sforzo e successivamente anche a riposo. Può indurre importanti effetti sistemici ed essere associata frequentemente a complicanze e co-morbilità, molto comuni nei soggetti più anziani o con condizione patologica in fase avanzata. La BPCO rappresenta la causa più comune d'insufficienza e invalidità respiratoria cronica **(1,2)**.

Epidemiologia

La BPCO ha un elevato tasso di prevalenza in tutte le aree del mondo **(3)**. Le stime disponibili mostrano ampie variazioni del tasso di prevalenza fra i diversi paesi del globo e fra paesi all'interno dello stesso continente. Tali variazioni sono in parte reali e in parte dovute alle differenze dei metodi con cui sono state eseguite le rilevazioni **(3,4)**. La BPCO è una malattia la cui diagnosi si basa sulla presenza di una specifica alterazione funzionale respiratoria di entità definita. Ne consegue che dovrebbero essere accettate soltanto stime di prevalenza derivate da diagnosi formulate sulla base di un corretto esame funzionale. Tuttavia, la carenza di tali stime in molti paesi, o in aree o campioni di popolazione rappresentativi di molti paesi, può giustificare la necessità di fornire stime derivate da dati clinici, quali la presenza di una diagnosi di bronchite cronica o enfisema. In tempi recenti è stato pubblicato uno studio di prevalenza della BPCO, stimata sulla base di esami funzionali correttamente condotti e su campioni rappresentativi della popolazione generale, in 12 aree prevalentemente urbane di tutti i continenti. La prevalenza media della BPCO, sommando i livelli di gravità intermedia o elevata, risultata pari a 10,1%, con un intervallo di variazione fra le diverse aree compreso fra 5,9% e 19,1% di esposizione al fumo di sigaretta e l'età media delle popolazioni studiate, sono stati importanti fattori di chiarimento delle differenze di prevalenza della BPCO, ma gli autori dello studio hanno sottolineato l'importanza di altri fattori locali, sia individuali sia di esposizione, nel determinismo della variabilità di prevalenza osservata **(5-8)**.

Anche nei soggetti in età giovanile è stata trovata una significativa frequenza di BPCO e gli autori di un lavoro di recente pubblicazione hanno proposto una stima media di prevalenza, definita su base funzionale e derivata da campioni rappresentativi della popolazione in molte aree del mondo, pari a 3,6% in soggetti di età compresa fra 20 e 44 anni **(9)**.

È assai probabile che l'aumento dell'esposizione al fumo di sigaretta determini un incremento della prevalenza di BPCO nel prossimo decennio fra i cittadini dei paesi in fase di rapido sviluppo economico, mentre è prevedibile che la prevalenza della malattia rimanga su tassi elevati e costanti per molti anni nei paesi che hanno ormai raggiunto un elevato livello di sviluppo economico. In Italia, non abbiamo dati attendibili di prevalenza della BPCO nella popolazione generale dell'intero paese. L'ultima stima riportata dall'Istituto Nazionale di Statistica si riferisce a una diagnosi, nota agli intervistati, di bronchite cronica o enfisema ed è pari a 4,5% per l'intera popolazione, con una lieve minor frequenza nelle femmine rispetto ai maschi. Questa stima, che pone la BPCO al sesto posto fra le malattie croniche presenti in Italia e che, tradotta in valore assoluto, individua oltre 2.600.000 cittadini italiani ammalati, potrebbe sottostimare le dimensioni reali della prevalenza della malattia, in analogia a quanto rilevato in altri paesi.

I dati sulla mortalità per BPCO sono influenzati dalla tendenza a indicare, in situazioni cliniche spesso complesse, altre malattie come causa principale del decesso. Pur con questo limite, la BPCO si situava al quarto posto fra tutte le cause di morte in Italia nel 2003, con un tasso di 6,9/10000 abitanti. Tale frequenza è diminuita in armonia con il decrescere della mortalità generale fra il 2003 e il 2006, portandosi a un tasso annuale di 5,5/10000 abitanti e mantenendosi al quarto posto fra le cause di morte. È altresì noto che l'aspettativa di vita è assai ridotta nei pazienti affetti da BPCO in confronto ai coetanei, essendo le patologie concomitanti e il sovraccarico emodinamico sul cuore destro i maggiori determinanti per una premorienza fra coloro che sono affetti da BPCO **(10,11)**.

Sintomi

I sintomi più comuni della BPCO sono rappresentati da tosse e catarro cronici e/o dispnea, inizialmente da sforzo e in seguito anche a riposo. Può indurre importanti effetti sistemici ed essere associata frequentemente a complicanze e co-morbilità, molto comuni nei soggetti più anziani o con condizione patologica in fase avanzata **(12,13)**. La BPCO rappresenta la causa più comune d'insufficienza e invalidità respiratoria cronica.

I sintomi della BPCO, cioè tosse, catarro, dispnea, sono spesso sottovalutati poiché ritenuti una conseguenza attesa e pressoché normale del fumo e/o dell'invecchiamento e, pertanto, trascurati. Per questo motivo, al momento attuale, in molte persone la BPCO viene diagnosticata soltanto nella sesta decade di vita (>50 anni), quando la funzione respiratoria è già significativamente compromessa. Elevato è pertanto il numero di casi non diagnosticati e quindi trattati in maniera non adeguata negli stadi iniziali della condizione patologica. Questo fenomeno riguarda non solo i pazienti nello stadio iniziale, ma anche molti pazienti negli stadi medio-avanzati, nei quali frequentemente la diagnosi viene posta in occasione di una riacutizzazione che ha richiesto l'ospedalizzazione.

Iter diagnostico

La diagnosi di BPCO si basa sulla presenza di sintomi respiratori e/o esposizione a fattori di rischio e sulla dimostrazione dell'ostruzione al flusso aereo mediante indagini di funzionalità respiratoria **(14,15)**. La presenza di un valore FEV1/VC, cioè del rapporto fra volume espiratorio massimo per secondo (*VEMS, più spesso indicato con l'abbreviazione anglosassone FEV1, forced expiratory volume in one second*) e capacità vitale (*VC = vital capacity, in italiano capacità vitale:CV*), che rimane inferiore ai limiti di norma anche dopo somministrazione di un broncodilatatore, è criterio sufficiente per confermare il sospetto clinico di condizione patologica **(16-18)**.

Il rapporto fisso FEV1/FVC <70% (*FVC= forced vital capacity, in italiano capacità vitale forzata: si distingue dalla VC perché ottenuta con una manovra di espirazione forzata, anziché lenta*) è il criterio più frequentemente utilizzato come limite inferiore di normalità **(19,20)** ma genera una sottostima della condizione patologica (falsi negativi) nei soggetti di età <50 anni e un eccesso di diagnosi (falsi positivi) nei soggetti di età >50 anni. Sarebbe preferibile adottare, come limite inferiore di normalità, il 95° percentile del valore predetto per età e sesso. Numerosi spirometri sono già attrezzati per l'utilizzo di questo criterio. Un altro elemento critico di analisi è la sottovalutazione della capacità vitale mediante esecuzione della curva con manovra forzata (FVC) rispetto all'esecuzione con manovra lenta (VC).

È necessario sottolineare che la spirometria non è, e non deve essere, l'unico criterio su cui basare la diagnosi e decidere la terapia più appropriata. La sintomatologia riferita dalla persona con BPCO e la sua qualità di vita, che il medico di medicina generale o lo specialista valuteranno rapportandole allo stile di vita proprio dell'assistito, saranno prese entrambe in considerazione. Esse costituiranno un punto di riferimento e avranno lo stesso peso dei dati della fisiopatologia respiratoria, nella valutazione della condizione clinica globale del paziente. La spirometria è un'indagine necessaria per confermare la diagnosi di BPCO. Nel caso di documentata impossibilità a effettuare la spirometria può essere consentita una "sospetta diagnosi" di BPCO basata sull'anamnesi e sul quadro clinico.

È inoltre necessario determinare lo stato di gravità della malattia, il suo impatto sulla qualità di vita e il rischio di eventi futuri al fine di indirizzare un'eventuale terapia. Per adempiere a questi obiettivi la valutazione dei pazienti BPCO deve considerare separatamente i seguenti aspetti della malattia **(20)**:

- Grado della sintomatologia
- Grado di gravità a livello spirometrico
- Frequenza delle riacutizzazioni
- Presenza di comorbilità

- **Valutazione dei sintomi:** Per valutare i sintomi dovrebbero essere utilizzati questionari già validati quali il test di valutazione della BPCO (CAT, COPD Assessment Test) oppure la scala della dispnea del Questionario Modificato del British Medical Research Council (mMRC).
- **Valutazione del grado di ostruzione bronchiale usando la spirometria.**
- **Valutazione del rischio di riacutizzazioni:** Una riacutizzazione di BPCO viene definita come un *evento acuto caratterizzato da peggioramento dei sintomi respiratori del paziente che va oltre le normali variazioni giorno per giorno e porta a un cambiamento nel trattamento*. Il miglior elemento, che consente di valutare il rischio di future frequenti riacutizzazioni (2 o più l'anno), è costituito da una storia clinica di precedenti riacutizzazioni; il rischio di riacutizzazioni aumenta anche con il peggioramento dell'ostruzione bronchiale.
- **Valutazione delle co-morbilità:** Le co-morbilità che si riscontrano frequentemente nei pazienti con BPCO comprendono le malattie cardiovascolari, l'osteoporosi, l'ansia e la depressione, la disfunzione del muscolo scheletrico, la sindrome metabolica e il cancro polmonare. Queste condizioni coesistenti possono influenzare la mortalità e i ricoveri ospedalieri, e dovrebbero essere ricercate di base e trattate adeguatamente.

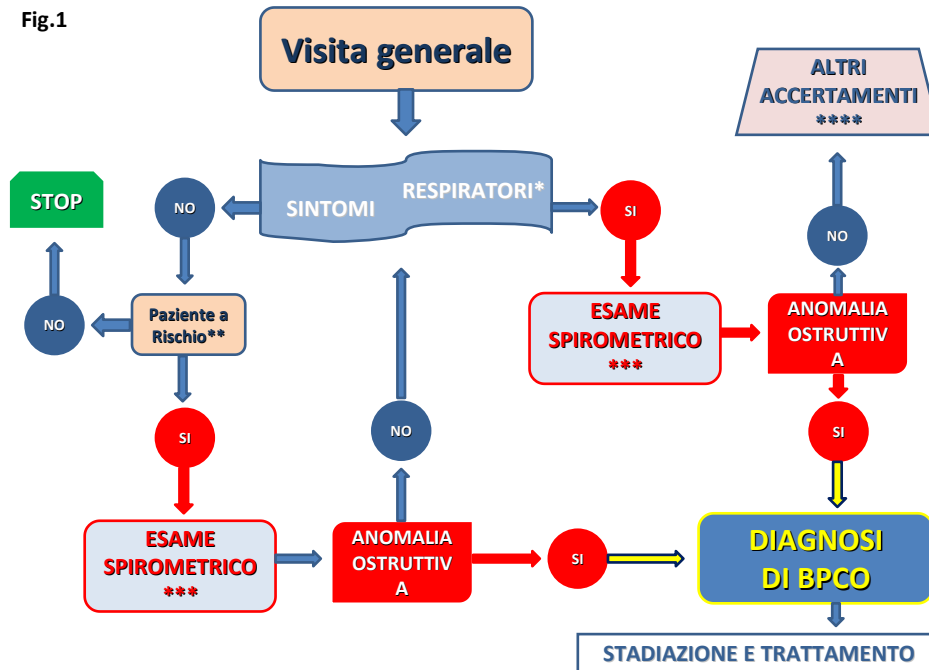
La diagnosi di BPCO prevede l'esclusione di altre patologie polmonari ed extrapolmonari che hanno in comune fattori di rischio, sintomi e alterazioni funzionali come l'asma, la sindrome bronchiettasica, le neoplasie polmonari, lo scompenso cardiaco congestizio.

Elemento fondamentale per la diagnosi è sensibilizzare la persona al riconoscimento dei sintomi respiratori. La tosse protratta, la presenza di catarro per molti giorni consecutivi e con cadenza periodica, gli episodi infettivi delle alte vie respiratorie (raffreddore, influenza) che tardano a guarire e, soprattutto, la dispnea sproporzionata allo sforzo prodotto o comunque più accentuata rispetto ai propri coetanei sono segni che, se presenti, devono essere riferiti al proprio (MMG).

In tutti i pazienti affetti da BPCO con presenza di enfisema panacinare (prevalente ai lobi inferiori), senza evidenti fattori di rischio e/o a insorgenza precoce (età inferiore ai 45 anni di età) e nei fratelli e sorelle di pazienti affetti da deficit di alfa-1 antitripsina è indicato il test diagnostico per deficienza di alfa-1 antitripsina **(21)**.

Nella **figura 1** è mostrata una proposta di percorso diagnostico per la BPCO.

Fig.1



Bibliografia

1. Agenzia Nazionale per i Servizi Socio Sanitari (AGE.NA.S.): "Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia", 2010.
2. Gruppo di Lavoro AIMAR, AIPO, SIMeR, SIMG, Ministero della Salute e Age.Na.S.: "La gestione clinica integrata della BPCO", 2011.
3. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. ERS, consensus statement. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
4. European Respiratory Society, European Lung Foundation. *European Lung White Book*, 2003. Pag 34-43.
5. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*. 2007 Nov;30(5):993-1013.
6. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):741-50.
7. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971- 2000. *MMWR Surveill Summ*. 2002 Aug 2;51(6):1-16.
8. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, et al. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006;27(1):77-84.

9. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax*. 2004 Feb;59(2):120-5.
10. Istituto Nazionale di Statistica. Dati ufficiali 2003 e Stime preliminari 2006 della mortalità per cause. Disponibile sul sito www.istat.it.
11. Istituto Nazionale di Statistica. Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari. Rilevamento 2005. Disponibile dal 31-1-2008 sul sito www.istat.it.
12. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997 Dec;10(12):2794-800.
13. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 1999 Mar 30;99(12):1600-5.
14. Celli B, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
15. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2004; 350: 2645-2653.
16. The ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2005, 26:1-2; 153-161; 319-338; 511-522; 720-735; 948-968.
17. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 148:529-534.
18. ATS/ERS Statement, *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 819-900.
19. National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
20. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Aug 9.
21. Ferrarotti I et al. *Transl Res* 2007;150:267.

BPCO: il ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG)

G. Bettoncelli

La BPCO, per la rilevanza epidemiologica, l'andamento cronico, la frequente associazione ad altre patologie, la necessità di trattamenti continui e educazionali, riconosce nel MMG il suo principale riferimento, l'unica figura professionale in grado di accompagnare il paziente dalla fase di prevenzione della malattia alla gestione delle sue fasi più avanzate.

Le principali modalità con cui il problema BPCO si può presentare nel setting del MMG sono riferibili sostanzialmente a quattro contesti (1).

1 Primo contesto

Paziente senza diagnosi nota di BPCO, asintomatico, a rischio.

Il MMG incontra un paziente che si è presentato per altri motivi e che non ha una diagnosi di BPCO. È necessario valutare se questo paziente potrebbe essere a rischio. Gli indicatori di rischio sono: l'abitudine tabagica (pack yeras), la presenza di sintomi (tosse con o senza espettorato, dispnea), l'età (>40 anni). È possibile riferirsi anche alle carte del rischio per BPCO (ISS). Se tutti gli indicatori sono negativi il compito del medico è terminato. Se è presente solo l'abitudine tabagica il medico fornirà un consiglio breve o procederà secondo lo schema delle 5A. Altrettanto se sono presente anamnesi tabagica e sintomatologia compatibile, ma segnalando in cartella la necessità di un più stretto monitoraggio. In caso di positività per esposizione al fumo, sintomi ed età >40 anni, prescriverà una spirometria. Se il paziente presenta solo sintomi respiratori, il MMG effettuerà una visita medica e ne indagherà la causa.

Questo modello comportamentale, dal punto di vista della rilevazione del fenomeno, è del tipo found holding.

2 Secondo contesto

Paziente senza diagnosi nota di BPCO, con sintomi compatibili.

Il MMG incontra un paziente che non ha una diagnosi di BPCO ma che si è presentato per sintomi compatibili. Oltre ad indagare sulla durata e tipologia dei sintomi, andrà raccolta l'anamnesi di esposizione al fumo (pack years) e considerata l'età del soggetto. L'esame obiettivo del paziente, non sempre di grande aiuto nella BPCO, deve in ogni caso essere eseguito in un paziente sintomatico. È possibile riferirsi anche alle carte del rischio per BPCO (vedi ISS). In caso di sintomi presenti da tempo, di esposizione al fumo e di età >40 verrà prescritta una spirometria globale. Il MMG che è in grado di farlo può eseguire direttamente una spirometria nel proprio studio. In caso di test alterato invierà il paziente presso una struttura specialistica per una miglior definizione funzionale. In caso di

sintomi d'insorgenza recente si valuteranno anche altre possibili cause eventualmente con specifici accertamenti. Se è presente l'abitudine tabagica, il medico darà un consiglio breve o procederà secondo lo schema delle 5A.

Anche questo modello comportamentale, dal punto di vista della rilevazione del fenomeno, è del tipo found holding.

3 Terzo contesto

Paziente con diagnosi nota di BPCO, asintomatico.

Il MMG incontra un paziente di cui ha in cartella la diagnosi di BPCO, ma che si presenta per altri motivi. In questo caso vi è la necessità di controllare la presenza di spirometria a conferma della diagnosi. In caso negativo, o in caso di spirometria priva di test di reversibilità, andrà rivalutato il percorso che ha portato in precedenza a formulare la diagnosi clinica di BPCO e, in caso di conferma, andrà contestualmente prescritto l'esame spirometrico. In caso la diagnosi sia già asseverata da una precedente spirometria, il MMG dovrà valutare se effettuare un nuovo controllo per studiare a distanza l'eventuale possibile declino della funzione respiratoria. Il MMG che è in grado di farlo può eseguire direttamente una spirometria nel proprio studio. Se il paziente è ancora fumatore, il medico darà un consiglio breve o procederà secondo lo schema delle 5A. Se il paziente è in terapia farmacologica, andrà valutata la regolare assunzione (numero di prescrizioni registrate in cartella), il corretto utilizzo dei devices (dimostrazione), la presenza di effetti avversi. Andrà valutata l'eventuale necessità d'intervento riabilitativo. Anche se il paziente non riferisce spontaneamente una sintomatologia, il medico indagherà la presenza di sintomi legati direttamente alla malattia e quindi l'efficacia della terapia, le condizioni cardiocircolatorie, lo stato psicologico. Se il paziente è inserito in un programma di follow up, andrà controllata la regolare adesione allo stesso. In questo caso può non essere necessaria contestualmente la visita medica.

4 Quarto contesto

Paziente con diagnosi nota di BPCO, sintomatico.

Il medico incontra un paziente con diagnosi di BPCO registrata e che si presenta per sintomi legati alla malattia. È necessario sempre controllare la presenza di conferma diagnostica spirometrica della malattia. Per il medico il *primo problema* in questa circostanza è distinguere se si tratta di una riacutizzazione di BPCO (episodio) o di un aggravamento della malattia di base (evoluzione del quadro generale del problema). In questo caso i riferimenti saranno essenzialmente i tempi e la velocità di comparsa dei sintomi: rapidi per la riacutizzazione, più lenti per l'aggravamento della malattia. Il *secondo problema* è decidere se le condizioni del paziente consentono una gestione domiciliare o richiedono un'ospedalizzazione o almeno un consulto specialistico. Le condizioni

generali del paziente, l'età, la presenza di co-morbilità, il numero di riacutizzazioni precedenti, la terapia in atto, lo status socio-familiare, sono tutti elementi che andranno tenuti presenti. L'esame obiettivo del paziente è in questo caso di rigore, compresa la valutazione saturimetrica (invio in PS se <92%). Il MMG che è in grado di farlo può eseguire direttamente una spirometria nel proprio studio. Il medico dovrà indagare anche le possibili cause del peggioramento. Tra queste in primis la corretta adesione al programma terapeutico, la regolare e corretta assunzione dei farmaci, l'effettuazione degli interventi preventivi vaccinali. Se è presente l'abitudine tabagica, il medico darà un consiglio breve o procederà secondo lo schema delle 5A. Andrà valutata la necessità di eventuale intervento riabilitativo.

Aspetti gestionali

La buona riuscita di un programma assistenziale per il paziente con BPCO richiede l'adozione di modelli organizzativi adatti al setting della medicina generale. L'utilizzo di una cartella clinica informatizzata organizzata per problemi è il requisito fondamentale per raccogliere la documentazione di quanto è stato fatto e per ricordare quanto resta da fare. A tale scopo la meticolosa raccolta dei dati assistenziali, compresi i principali valori di funzionalità respiratoria, è fondamentale per disporre di uno strumento sempre aggiornato ed efficiente. La presenza del personale infermieristico nello studio del MMG può svolgere un ruolo importante nella gestione del paziente BPCO. In particolare l'infermiere può gestire gli aspetti educazionali, la rilevazione di una serie di parametri biologici, il controllo della regolare ripetizione dei farmaci e quindi della loro probabile assunzione.

La collaborazione e la comunicazione tra MMG e specialista sono aspetti rilevanti per la riuscita del piano assistenziale (2). È quindi importante la condivisione degli obiettivi assistenziali e delle strategie per raggiungerli. Sul piano della comunicazione è necessario che la documentazione da fornire allo specialista in occasione delle visite di consulenza, sia completa ed esauriente. La telemedicina può aprire ulteriori importanti prospettive sul piano della gestione integrata del paziente con BPCO.

Bibliografia

1. G. Bettoncelli, G.C. Monti, I. Paolini Analisi 4Q. Analisi Diagnostica a Quattro Quadranti. SIMG, 3; 2009
2. La gestione clinica integrata della BPCO http://www.simg.it/default2.asp?active_page_id=1138

5.4 Interstiziopatie

M. Dottorini

Le interstiziopatie polmonari (ILD) ¹, rappresentano un gruppo vasto (oltre duecento) ed eterogeneo di malattie polmonari, caratterizzate da deposizione anomala di tessuto connettivo a livello interstiziale, con conseguente fibrosi polmonare (**Figura 1.**) ². È preferibile il termine "pneumopatie polmonari diffuse" in quanto, oltre all'interstizio, sono interessati gli alveoli e i bronchioli terminali. Quando nessuna causa è stata individuata (ipersensibilità a sostanze inalate, infezioni polmonari, radioterapia, esposizione a chemioterapici o ad altri farmaci, malattie connettivali o granulomatose, ecc.), si parla di fibrosi polmonare idiopatica (IPF) ^{3,4,5}. La IPF è caratterizzata da un quadro anatomopatologico di polmonite interstiziale usuale (UIP), che va differenziato dalla polmonite interstiziale desquamativa (DIP), dalla bronchiolite respiratoria associata a interstiziopatia polmonare (RBILD), dalla polmonite interstiziale linfoide (LIP) e dalla polmonite organizzativa associata a bronchiolite obliterante (BOOP). La IPF rappresenta la forma più frequente (circa il 50-60%) e più grave tra le ILD. La teoria patogenetica prevalente per la IPF è, attualmente, quella non infiammatoria, ove un danno dell'epitelio/endotelio è seguito da mancata riepitelizzazione e da proliferazione e attivazione dei fibroblasti e mio-fibroblasti, che porta ad esagerata produzione di matrice extracellulare con distruzione del parenchima e fibrosi polmonare.

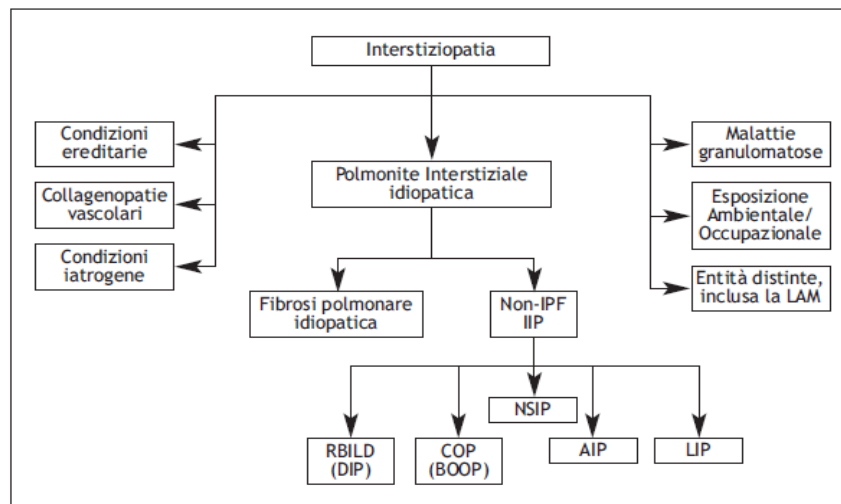


Figura 1. Interstiziopatie polmonari

da Raghu G Clin Clin Chest Med 2004; 25:409-419 ². mod.

AIP = polmonite interstiziale acuta; BOOP= bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa; COP = polmonite organizzativa

criptogenetica; DIP = polmonite interstiziale desquamativa; LAM = linfangioleiomiomatosi; LIP = polmonite interstiziale linfocitaria;

NSIP = polmonite interstiziale non specifica; RBILD = malattia polmonare interstiziale con bronchiolite respiratoria

Epidemiologia

Non sono note l'esatta incidenza e prevalenza della IPF. Essa era stimata a 3-6 casi per 100.000 nella popolazione generale. Tuttavia, uno studio recente condotto nel Nuovo Messico indica una prevalenza maggiore (20,2 casi nei maschi e 13,2 nelle femmine per 100.000, con un'incidenza del 10,7 e del 7,4 rispettivamente). In Gran Bretagna è stata descritta un'incidenza del 4,6 per 100.000, con un incremento pari all'11% annuo tra il 1991 e il 2003. I maschi sono più colpiti delle femmine e la malattia è più frequente nell'età avanzata (picco tra i 65 e i 79 anni di età). Potenziali fattori causali sono il fumo di sigarette, l'esposizione ambientale e/o professionale a polveri e metalli, solventi organici, inquinanti, l'assunzione di farmaci (ad es. antidepressivi), il reflusso gastroesofageo, agenti infettivi. L'IPF si può presentare anche in forma familiare (<5% dei casi).

Sintomi

L'età d'insorgenza è importante nella diagnosi differenziale (ad es. la sarcoidosi può interessare le classi di età più giovani e l'istiocitosi X può colpire giovani fumatori).

L'inizio è insidioso. Sintomi quali la dispnea progressiva e la tosse stizzosa, resistente ai comuni antitussivi, possono precedere di qualche mese il momento della diagnosi. All'esame obiettivo, inoltre, l'80% dei pazienti presenta rantoli crepitanti, tipicamente secchi, a tipo "velcro", teleinspiratori, inizialmente alle basi, poi anche nei campi polmonari medi e superiori. Si può riscontrare cianosi, clubbing digitale nel 20-50% dei pazienti, incremento della componente polmonare del secondo tono, impulso ventricolare destro e, nelle fasi più avanzate, edemi declivi. Possono essere presenti sintomi generali, come perdita di peso e affaticabilità. La presenza di artro-mialgie, febbre, fotosensibilizzazione, secchezza di congiuntive e mucosa orale possono indirizzare verso una diagnosi di connettivopatia.

La sopravvivenza mediana è pari a 24-36 mesi per la IPF, con una sopravvivenza di oltre 5 anni solo nel 20% dei casi. Questa variabilità è spiegata dal fatto che variabile è il decorso clinico con progressione lenta o rapida; il peggioramento può essere accelerato da episodi di riacutizzazione di malattia (**Figura 2**).

La prognosi è migliore in pazienti di età inferiore ai 50 anni, di sesso femminile, con funzionalità respiratoria relativamente conservata, incremento della quota di linfociti nel BAL e risposta alla terapia steroidea. Molti pazienti con IPF a decorso lento consultano il medico mesi o anni dopo l'inizio dei sintomi (in genere tosse e dispnea)⁶. Si stima che nei gruppi placebo dei grandi trial clinici il decremento medio della CV forzata è pari a 0.13-0.21 l per anno. Un sottogruppo di pazienti, di sesso maschile e fumatore, presenta una forma di IPF accelerata, con decorso rapidamente progressivo e minor speranza di vita.

Si definisce riacutizzazione di IPF (presente nel 5-20% dei casi), un quadro clinico di aggravamento (peggioramento di sintomi, scambi gassosi e radiologia) in assenza d'infezioni, insufficienza cardiaca, embolia polmonare o altre cause identificabili con elevata mortalità (60% durante il ricovero e 90% nei successivi sei mesi).

Tra le possibili comorbidità della IPF ricordiamo il reflusso gastroesofageo, l'OSAS, l'ipertensione arteriosa polmonare, l'obesità e l'enfisema.

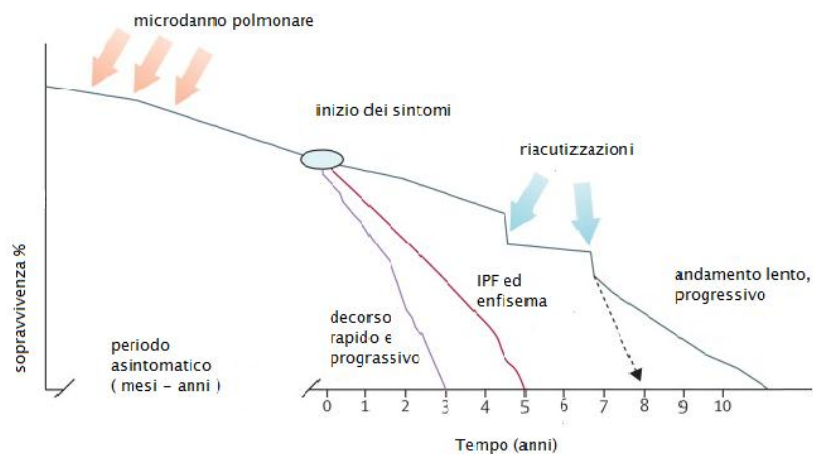


Figura 2. IPF: diversi fenotipi (da King mod.)²

Iter diagnostico⁷

I pazienti con sospetto clinico d'interstiziopatia polmonare sono sottoposti a radiografia del torace standard che, nel caso di IPF può evidenziare opacità reticolari periferiche, soprattutto alle basi, spesso asimmetriche. Una visita cardiologica, con ECG ed ecocardiogramma, è necessaria per escludere o evidenziare cardiopatie, per una valutazione della pressione arteriosa polmonare e del ventricolo destro; nei casi di ILD avanzata può essere necessaria una valutazione emodinamica per valutare la presenza d'ipertensione arteriosa polmonare, quantificandone la gravità.

Gli esami di laboratorio sono di scarsa utilità e aspecifici: vi può essere incremento della VES, delle gammaglobuline, dell'LDH, degli ANA (nel 10-20% dei casi).

A questo punto il paziente va sottoposto a uno studio funzionale respiratorio completo.

Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) nelle fasi iniziali di malattia possono essere normali, mentre una compromissione della diffusione alveolo-capillare può precedere l'insorgenza di alterazioni dei volumi polmonari. In seguito può essere evidenziato un quadro disventilatorio di tipo restrittivo di vario grado, con decremento della CV (capacità vitale) e della CPT (capacità polmonare totale).

Ai fini clinici e prognostici è fondamentale seguire nel tempo le prove di funzionalità respiratoria.

L'emogasanalisi inizialmente può essere nella norma. L'alterazione degli scambi gassosi si manifesta inizialmente con un'ipossiemia da esercizio fisico e quindi anche a riposo con alcalosi respiratoria. Un controllo delle PFR a sei e a dodici mesi dal basale ha un importante valore prognostico; un decremento significativo è considerato pari a -10% per la CVF e -15% per la DLCO. Il gradiente Aa per la PO₂ aumenta in corso di esercizio fisico. Tali alterazioni sono dovute ad alterazione del rapporto ventilazione/perfusione. Utile il test del cammino per sei minuti (6min WT) anche ai fini di un "follow-up" del paziente.

La TC del torace ad alta risoluzione consente in 2\3 dei casi diILD di porre diagnosi di IPF con accuratezza del 90%. Tipicamente nella IPF si osservano anomalie reticolari bibasali, subpleuriche, soprattutto periferiche, con distribuzione irregolare, a chiazze; possono essere presenti alterazioni a "fondo di bicchiere" e, nelle parti più colpite, zone "a favo d'alveare" con bronchiolectasie e bronchiectasie da trazione.

La TC è utile per stabilire e quantificare il grado d'interessamento polmonare e il grado di attività della malattia, tuttavia è possibile che nelle fasi iniziali della IPF e delle altre ILD la TC sia negativa.

Il lavaggio broncoalveolare (BAL), che pure ha rappresentato uno strumento fondamentale di ricerca clinica, attualmente in clinica è un esame di limitata utilità, oltre che abbastanza rischioso nelle fasi avanzate di malattia. Nella IPF il BAL fa rilevare un incremento dei PMN (> 5%) nel 70-90% dei casi, un incremento degli eosinofili nel 40-60% e dei linfociti nel 10% dei casi. Il BAL può essere utile, comunque, nella diagnosi differenziale.

Il "gold standard" per la diagnosi è rappresentato dalla biopsia "a cielo aperto" o dalla biopsia toracoscopica video-assistita (VATS).

Le attuali raccomandazioni per la biopsia polmonare prevedono il suo utilizzo nei pazienti con ILD di insorgenza recente e/o a rapida progressione, quando si sospetti una IPF/UIP e non sussistano controindicazioni alla procedura chirurgica. La biopsia chirurgica è preferita alla biopsia trans bronchiale per la sua maggiore accuratezza ed è raccomandata per tutti i pazienti di età inferiore ai 50 anni. La mortalità e la morbilità sono rispettivamente del 10% per la biopsia "a cielo aperto" e <5% per la VATS.

La figura 3 sintetizza l'algoritmo diagnostico.

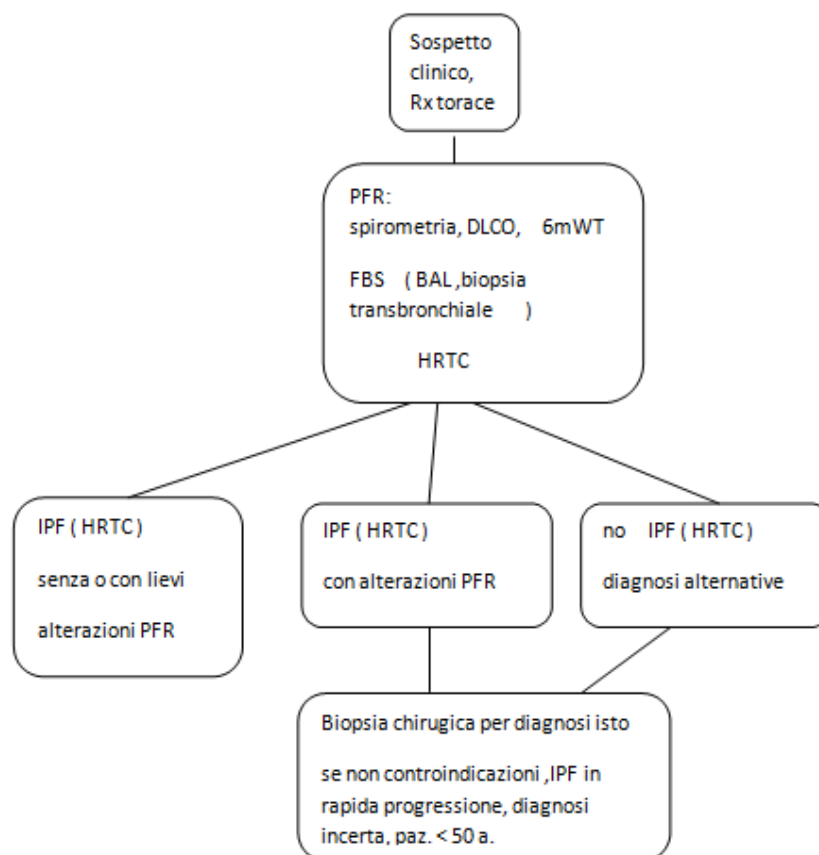


Figura 3 Algoritmo diagnostico

Bibliografia

1. Raghu G. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis *Clin Chest Med* 2004; 25:409-419
2. King TE Jr, Pardo A, Selman M Idiopathic pulmonary fibrosis *Lancet* doi:10.1016/S0140-6736(08)61345-8
3. ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus. Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304
4. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183. 788–824
5. Olivieri D, Chiesa S, Tzani P Idiopathic interstitial pneumonias in ERS handbook Respiratory Medicine Editor Palange P e Simonds A, pgg 311-321, 2010
6. Lamas D J et al Delayed access and survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 842-847
7. Flaherty KR et al Idiopathic Interstitial Pneumonia What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904–910

Interstiziopatie: il punto di vista del Medico di Medicina Generale (MMG)

C. Bruschelli

Le pneumopatie interstiziali sono malattie dell'apparato respiratorio nelle quali vi è un interessamento primitivo o secondario, circoscritto o diffuso dei tessuti connettivali del parenchima polmonare, sostenute da lesioni di vario tipo e natura (aventi spinte evolutive a seconda delle cause determinanti, note o sconosciute, e a seconda dei momenti patogenetici posti in essere accertati o non accertabili), le quali possono avere sede esclusiva e/o prevalente o nell'interstizio portante, e/o nell'interstizio intermedio e/o nell'interstizio alveolare. L'argomento rappresenta una sfida, non solo per il MMG, sul piano del suo inquadramento sistemico, in particolare per ciò che riguarda il problema della diagnosi e del trattamento del singolo paziente nella pratica: si classificano, infatti, circa 200 patologie, alcune estremamente rare, con un gran numero di cause ma anche idiopatiche (1).

1 Primo contesto

Paziente senza diagnosi nota, asintomatico, a rischio.

Il MMG incontra un paziente senza segni e sintomi respiratori e che non ha una diagnosi d'interstiziopatia ma che sulla base dell'anamnesi potrebbe essere a rischio per una forma da causa nota; al MMG compete l'intervento di prevenzione sui fattori di rischio individuali e ambientali.

2 Secondo contesto

Paziente senza diagnosi nota, con sintomi compatibili.

Il MMG incontra un paziente che non ha una diagnosi di interstiziopatia, ma che si è presentato per sintomi e segni compatibili, quali: **dispnea** che insorge prima sotto sforzo per poi peggiorare fino ad essere presente anche a riposo, **tosse** generalmente stizzosa o scarsamente produttiva, **cianosi**, inizialmente dopo che il paziente ha compiuto uno sforzo, talvolta anche **febbre**.

L'esame obiettivo, che deve sempre essere eseguito, può rivelare all'ispezione tachipnea, associata a riduzione della fonasi plessica. All'auscultazione è spesso possibile rilevare la presenza di rantoli crepitanti, solitamente presenti nella fase terminale dell'inspirazione, spesso limitati alla sede basale o medio-basale del polmone. Se vi è un interessamento dei bronchioli è allora possibile rilevare la presenza anche di segni di broncospasmo. Esame diagnostico indispensabile è l'**Rx Torace** cui far seguire, in caso di sospetto radiografico, una **spirometria globale** ed invio del paziente presso una struttura specialistica per una migliore definizione diagnostica. Al MMG compete la prevenzione dei fattori di rischio noti rimovibili.

3 Terzo contesto

Paziente con diagnosi nota, asintomatico

Il MMG incontra un paziente di cui ha in cartella una diagnosi di Interstiziopatia, ma che si presenta per altri motivi. È necessario controllare che il paziente abbia effettuato l'esame spirometrico a supporto diagnostico precedente altrimenti andrà prescritta. Nel caso in cui la diagnosi sia già stata confermata da una precedente spirometria, il MMG dovrà valutare se effettuare un ulteriore controllo per studiare a distanza l'eventuale possibile declino della funzione respiratoria. Se il paziente è in terapia farmacologica andrà valutata la regolare assunzione (numero di prescrizioni registrate in cartella), il corretto utilizzo dei devices (dimostrazione) e l'eventuale presenza di effetti avversi. Andrà valutato se è necessario un intervento riabilitativo. Al MMG compete di indagare la presenza di sintomi legati direttamente alla malattia e quindi l'efficacia della terapia, le condizioni cardiocircolatorie e lo stato psicologico.

4 Quarto contesto

Paziente con diagnosi nota, sintomatico

Il medico incontra un paziente con diagnosi di Interstiziopatia registrata, che si presenta per sintomi legati alla malattia. Per il MMG è prioritaria la conoscenza delle più comuni cause aggravanti un'interstiziopatia: focolai broncopneumonici, sindromi ostruttive asmatiformi, sindromi atelettasiche, sindrome da ingombro endobronchiale, trombosi polmonare, insufficienza cardiaca, da farmaci citotossici o immunosoppressivi. Il MMG dovrà indagare anche altre possibili cause di peggioramento quali la corretta adesione al programma terapeutico e/o la regolare e corretta assunzione dei farmaci.

Il primo problema in questa circostanza è distinguere se si tratta di un episodio di patologia acuta intercorrente o di un'evoluzione del quadro generale. In questo caso i riferimenti saranno essenzialmente i tempi e la velocità di comparsa dei sintomi: rapidi per la forma acuta, più lenti per l'aggravamento della malattia.

Il secondo problema è decidere se le condizioni del paziente consentono una gestione domiciliare o richiedono un'ospedalizzazione o almeno un consulto specialistico e l'esecuzione di una TC ad alta definizione del torace. L'esame obiettivo del paziente può rivelare un rinforzo del FVT, rantoli crepitanti diffusi in tutti i campi polmonari, cianosi a riposo; la valutazione saturimetrica richiede invio in PS se <92%. Le condizioni generali del paziente, l'età, la presenza di comorbidità, la terapia in atto, lo status socio-familiare, sono tutti elementi da valutare, insieme alla possibilità di un intervento riabilitativo funzionale e psicologico.

Bibliografia

1. Stefano Monti, Gian Franco Tassi. La fibrosi polmonare idiopatica. SIMG, 4; 2007

5.5 Neoplasie

G. Chillè, G. Girbino

Il tumore polmonare, nel mondo, è la seconda causa di neoplasia, dopo quello della prostata nei maschi e della mammella nelle femmine ed è la principale causa di morte per cancro in entrambi i sessi. Il carcinoma polmonare è la neoplasia maligna toracica di gran lunga più comune, rappresentando oltre il 90% di tutte le forme neoplastiche toraciche. In Italia i nuovi casi di carcinoma polmonare risultano essere dai 35.000 ai 40.000 l'anno, con una sopravvivenza globale a 5 anni dalla diagnosi del 13%, purtroppo ancora sostanzialmente imm modificata nel corso degli ultimi 20 anni. Mentre in altri paesi europei del Nord, ove si assiste a un decremento dell'abitudine tabagica, l'incidenza del carcinoma polmonare tende a ridursi, in Italia continua ad aumentare, rappresentando la prima causa di morte per neoplasia. Negli ultimi anni l'incidenza di tale neoplasia è aumentata nel sesso femminile, verosimilmente per l'aumentata abitudine al fumo fra le donne. Lo stesso fenomeno non si osserva fra gli uomini, fra i quali l'incidenza appare in lieve diminuzione. La maggiore incidenza in Europa si registra in un'età compresa tra i 50 e i 60 anni ma oltre un terzo dei nuovi casi è diagnosticato in soggetti di età superiore ai 70 anni.

Epidemiologia

Il tumore del polmone rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità per neoplasia nei paesi industrializzati. Infatti, costituisce il 12,8% di tutti i tumori maligni ed è nel mondo la prima causa di morte per cancro (17,8% dei casi).

La sua incidenza è in costante e continuo aumento. In Italia i nuovi casi stimati nel 2008 per conto dell'ISS settore Epidemiologia Sorveglianza, sono stati in totale 32.102 (STD: 38,5 su 100.000) di cui 25.147 maschi (STD: 63 su 100.000), donne 6.955 (STD: 14 su 1000.000); i morti sono stati in totale 26.211 (STD: 34,5 su 100.000) di cui maschi 20.599 (STD: 50 su 100.000) e donne 5.556 (STD: 19 su 100.000). (1)

L'incidenza della neoplasia aumenta all'aumentare dell'età. In entrambi i sessi, la maggioranza dei casi si osserva nella fascia di età compresa tra 45 e 70 anni con picco tra i 55 e 65 anni.

Nel nostro paese, in generale, i tassi d'incidenza più elevati del tumore del polmone sono stati rilevati nelle aree settentrionali e i più bassi nel Meridione. Inoltre, nel corso del tempo, si sta assistendo a una tendenza alla riduzione sia dell'incidenza sia della mortalità nel sesso maschile, mentre è presente una crescita costante nelle donne legato al fatto che in passato l'abitudine al fumo era più diffusa nel sesso maschile, mentre negli ultimi anni questa differenza si è sensibilmente ridotta,

infatti, si valuta che oggi vi siano oltre 1.000.000 di morti/anno in tutto il mondo a causa del fumo di sigaretta nel sesso femminile. (2)

I principali fattori di rischio sono l'aumento costante del consumo di sigarette, ma anche i cancerogeni ambientali e professionali, alcuni dei quali ritenuti direttamente responsabili di azione cancerogena sull'apparato respiratorio (ad es., asbesto e radon), altri, invece, potenzialmente oncogeni specie se combinati con altri fattori (cromo, arsenico, cadmio, berillio, cobalto, selenio, catrame, alcol isopropilico, oli minerali, ecc.).

La relazione tra neoplasia polmonare e fumo è ormai dimostrata da ampie casistiche, ed è stato stimato che i forti fumatori (più di 40 sigarette/die) hanno un rischio di sviluppare la malattia circa 60 volte superiore ai non fumatori. Lo stesso rischio diminuisce in rapporto al numero di anni dalla cessazione del fumo.

Il processo di cancerogenesi polmonare richiede un lungo periodo di latenza, con un intervallo minimo di 20 anni e un picco d'incidenza di 40-50 anni dopo l'inizio dell'abitudine al fumo. In virtù di questo fenomeno, negli ex fumatori, i rischi cardiovascolari legati al fumo si riducono in 3-4 anni, mentre quelli di tumore e la mortalità globale si riducono progressivamente con il passare degli anni e si avvicinano a quelli dei non fumatori dopo 15-20 anni dalla sospensione del fumo. Tale beneficio è tanto più grande quanto prima si smette di fumare e la curva di mortalità per coloro che smettono prima dei 35 anni di età è simile a quella di coloro che non hanno mai fumato.

Anche i non fumatori sono a rischio per il fumo di sigaretta passivo che rappresenta uno dei più diffusi e pericolosi fattori inquinanti dell'aria degli ambienti confinati. Il fumo passivo inalato dai non fumatori è simile a quello dei fumatori poiché l'esposizione passiva al fumo di sigaretta è associato ad un aumento di rischio di sviluppare un carcinoma polmonare. (3,4,5,6)

Adesso in Italia la maggior parte dei casi continua a presentarsi all'osservazione clinica con notevole ritardo e ciò è dovuto principalmente al fatto che la maggior parte dei pazienti con tumore polmonare, all'esordio, presenta un quadro sintomatologico aspecifico per mancanza di segni clinici patognomonici e, nel 10% dei casi, la diagnosi è inizialmente sospettata per il riscontro occasionale di un'anormalità radiografica.

Le localizzazioni secondarie più frequenti sono: Scheletro (più frequenti nei microcitomi 35-40% dei casi); Encefalo (possono essere già riscontrate in fase iniziale sia nei microcitomi nel 65-70% dei casi, che nei non-microcitomi nel 30-55% dei casi); Ghiandole surrenali (30-40% dei casi); Fegato (30% e 62% dei casi rispettivamente nei non-microcitomi e nei microcitomi). (9)

Sintomatologia (7,8,9,10)

Nella malattia in fase iniziale sintomi sistemici *aspecifici* sono rappresentati da: anoressia, astenia e calo ponderale.

In base alla sede in cui è localizzato il tumore, distinguiamo:

Forme centrali: il paziente in genere presenta in fase iniziale una sintomatologia legata a una lesione aggettante nel lume bronchiale con:

- tosse secca, stizzosa;
- oppure tosse produttiva con riduzione di calibro di un ramo bronchiale (sibili bronchiali che non si modificano), polmonite ostruttiva a valle con temperatura febbrile, espettorato a volte mucopurulento e talora striato di sangue;
- dispnea;

Forme periferiche: possono manifestare dolori toracici come:

- dolore pleurico da irritazione;
- dolore da infiltrazione secondaria pleurica con o senza versamento pleurico;
- dolore da infiltrazione diretta della parete toracica e costale;
- dolore da retrazione toracica in caso di atelettasia;
- dispnea.

Nella malattia in fase tardiva, in relazione al grado e al tipo di diffusione delle neoplasie, il paziente può presentare:

Sintomi e segni da localizzazione *intratoracica* al di fuori del polmone rappresentati da:

- tosse e dispnea da versamento pleurico maligno quasi sempre ematico;
- raucedine per interessamento del nervo laringeo ricorrente dx;
- paresi diaframmatica per interessamento del nervo frenico;
- Sindrome di Pancoast: nevralgia del plesso brachiale con atrofia muscolare, sindrome di C.B. Horner;
- disfagia per compressione esofagea;
- sindrome della vena cava superiore per compressione e/o ostruzione della vena cava superiore;
- tamponamento cardiaco con scompenso e aritmie da infiltrazione o compressione del pericardio.

Il tumore polmonare può dare origine a metastasi per via ematica e linfatica in qualsiasi organo. La maggiore tendenza alla disseminazione viene riconosciuta al microcitoma; seguono nell'ordine l'adenocarcinoma, il carcinoma a grandi cellule e quello epidermoide.

Le localizzazioni secondarie in altri organi più frequenti sono:

- Scheletro: dolore e impotenza funzionale, legati quasi sempre ad alterazioni di tipo litico.
- Encefalo: i pazienti frequentemente lamentano cefalea, nausea, vomito indipendente dalla assunzione di cibo.

- Fegato: i pazienti in genere non presentano sintomatologia, ascite e ittero sono in genere segni della fase avanzata, può frequentemente essere presente dolore con aumento di volume e della consistenza epatica.
- Ghiandole surrenali: sono comunemente non sintomatiche, raramente manifestano un'insufficienza surrenalica secondaria. In caso di aumento monolaterale di un surrene, solo in un terzo dei casi si può documentare una lesione metastatica.

I tumori polmonari, nel 10-20% dei casi, possono causare sintomi che sono da ricondurre alla produzione di sostanze ormonali o simil-ormonali che danno quadri clinici particolari conosciuti come sindromi paraneoplastiche. Possono precedere di alcuni mesi la diagnosi e in qualche caso possono portare a una non corretta diagnosi della neoplasia con un conseguente iter terapeutico non idoneo. Comunque, la loro presenza va presa in assoluta considerazione, alla luce di quanto sopra, per non sviare l'attenzione del medico nel formulare o prevedere la diagnosi corretta.

Sindromi paraneoplastiche più importanti che possono dare i tumori polmonari:

Neurologiche: Sindrome miastenica

- Encefalopatia
- Degenerazione cerebellare subacuta
- Neuropatia periferica

Muscoloscheletriche: Polimiosite

- Osteopatia ipertrofica pneumica
- Osteomalacia
- Miopatia

Cutanee: Dermatomiosite

- Prurito
- Eritema
- Iperpigmentazione
- Dita a bacchetta di tamburo

Endocrine: Ipersecrezione di ormone antidiuretico

- Ipercalcemia da produzione ectopica di paratormone
- Sindrome di Cushing da produzione ectopica di ACTH
- Ginecomastia e/o galattorrea

Coagulative: Tromboflebite migrante

- Trombotiche
- Coagulazione intravascolare disseminata (CID)

Ematologiche: Reazioni leucemoidi

- Anemia
- Policitemia
- Trombocitosi, Trombocitopenia
- Eosinofilia

Altre: Cachessia

- Iperuricemia
- Sindrome nefrosica

Iter diagnostico (7,8,9,10,11,12)

Quando ci troviamo di fronte ad un paziente con sospetto di neoplasia polmonare, un approccio diagnostico sequenziale prevede l'esecuzione di:

- **Anamnesi** molto accurata facendo attenzione ai fattori di rischio, quali l'abitudine al fumo e/o l'esposizione sia ambientale sia ambientale sia professionale ad agenti cancerogeni, alla comparsa di sintomatologia caratterizzata da tosse, emoftoe, dolore toracico, disfonia, calo ponderale.
- **Esame obiettivo** attento e scrupoloso.
- **Radiografia del torace** che consente di documentare la presenza di noduli periferici solitari, lesioni nodulari multiple, addensamenti ilari con o senza infiltrazioni mediastiniche, allargamento mediastinico, versamenti pleurici, atelettasia polmonare.
- **TC del Torace** alla quale viene attribuito un ruolo indispensabile sia nella fase iniziale della diagnostica che nella stadiazione della neoplasia ed è consigliabile che sia eseguita con l'infusione di mezzo di contrasto. Oltre a definire con accuratezza il T, è in grado di valutare con buona precisione anche l'N, per es. la diffusione secondaria ai linfonodi mediastinici. Per quanto riguarda la definizione dell'M, oltre al torace sarebbe utile estendere l'esame anche all'addome superiore in modo da valutare subito l'eventuale coinvolgimento di fegato e surreni e, anche se non tutti sono d'accordo sull'utilità, di comprendere anche il cranio, nella valutazione radiologica dei pazienti clinicamente asintomatici, questo esame viene comunque consigliato, secondo l'esperienza pratica, dalla maggior parte degli esperti.
- **Fibrobroncoscopia**, esame che riveste un ruolo importante nella diagnosi e stadiazione delle neoplasie polmonari e che presenta un'elevata sensibilità, di poco inferiore al 90%, soprattutto nelle forme centrali e aggettanti nel lume bronchiale. Nelle forme periferiche presenta una minore sensibilità diagnostica, che però rimane comunque apprezzabile se usata con l'utilizzo contemporaneo dello spazzolato bronchiale e del broncolavaggio. Altre metodiche utili che possono essere utilizzate in corso di broncoscopia sono: l'agoaspirato e biopsia trans-bronchiale,

la biopsia trans-tracheale nelle lesioni non aggettanti nell'albero bronchiali, in quelle periferiche e nella valutazione dell'N.

- **Agoaspirato trans-toracico** sotto guida TC, metodica che viene utilizzata in caso di lesioni polmonari periferiche non raggiungibili endoscopicamente, che permette di acquisire una definizione istologica in circa il 95% di queste lesioni con diametro > di 2 cm. L'esame però non è scevro da controindicazioni quali la presenza di enfisema bolloso, di coagulopatie, di grave insufficienza respiratoria e di complicanze delle quali la più importante è lo pneumotorace (10-20%) che nell'8-10% dei casi può comportare il posizionamento di un drenaggio toracico.
- **Esame cito-istologico dell'espettorato** che consente di definire la natura della lesione toracica. Viene eseguito su 3-4 campioni ed ha una sensibilità elevata se la raccolta e la preparazione del materiale sono eseguite in maniera accurata.
- **Tomografia a emissione di positroni (PET)** con 18-fluoro desossiglucosio (18FDG) che, a differenza della TC, presenta ottima precisione nella definizione del nodulo polmonare singolo e potrebbe permettere di diminuire l'uso di esami invasivi con conseguente riduzione delle complicanze. La sensibilità della PET è migliore nella valutazione dei noduli polmonari di diametro maggiore di 1 cm. La specificità, invece, è limitata e quindi i noduli ipercaptanti richiedono una definizione citologica o istologica.
- **Scintigrafia ossea** da eseguire in caso di microcitomi, neoplasie non a piccole cellule in cui sia possibile un intervento chirurgico, dolori ossei e/o del torace, ipercalcemia ed elevati valori di fosfatasi alcalina.
- **Mediastino-scopia** che ancora oggi è l'esame diagnostico più sicuro nel caso di un sospetto radiologico di metastasi linfonodali mediastiniche per escludere la presenza di adenopatie controlaterali in pazienti potenzialmente operabili o per confermare la stadiazione clinica prima di un trattamento chemioterapico.
- **Toracosopia o pleuroscopia** che permette di visualizzare il cavo pleurico, di eseguire biopsie mirate, resezioni polmonari e mediastiniche, di contribuire alla stadiazione chirurgica delle neoplasie localmente avanzate.
- **Prelievo di sangue** per il dosaggio dei **marcatori biologici** nel caso dei:

a) Tumori polmonari non a piccole cellule:

CEA (antigene carcino-embrionale) che sembra essere associato principalmente con l'istotipo adenocarcinoma,

SCC (antigene squamo-cellulare) associato al carcinoma squamoso; citocheratine circolanti TPA (Antigene Polipeptidico Tissutale),

TPS (Antigene Polipeptidico Tissutale Specifico),

CYFRA 21.1 (Cytokeratin Fragment 21.1), riscontrabili pressoché egualmente in entrambi gli istotipi.

A causa della limitata specificità che possiedono questi marker non trovano grande utilità nell'inquadramento diagnostico, mentre il ruolo che in atto sembra più appropriato è quello di monitoraggio del paziente in follow-up.

Tumori polmonari a piccole cellule:

NSE (Enolasi Neurone Specifica) Cromogranina A (CgA) sono i marker più utilizzati nell'inquadramento diagnostico, prognostico, monitoraggio della chemioterapia e sorveglianza del paziente in follow-up. Nella pratica clinica la Cromogranina A plasmatica (nei centri in cui l'esame è tecnicamente fattibile) fornisce un'accuratezza diagnostica (70-90%) e nel follow-up sicuramente superiore a quella dell'NSE (40-70%).

Altri marker proposti sono: citocheratine circolanti, ormoni (ACTH, ADH, bombesina), enzimi (lattico deidrogenasi, timidina chinasi). **Bibliografia**

1. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003;123(1 Suppl):21S.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007;18:581.
3. Sano H, Marugame T. International comparisons of cumulative risk of lung cancer, from cancer incidence in five continents Vol. VIII. Jpn J Clin Oncol 2006;36(5):334.
4. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. J Clin Oncol 2007 10;25(5):472.
5. Hecht SS. Human urinary carcinogen metabolites: biomarker for investigating tobacco and cancer. Carcinogenesis 2002;23(6):907.
6. Ozols RF, Herbst RS, Colson YL, et al. Clinical cancer advances 2006: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening" a report from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2007;25(1):146.
7. Scagliotti G.V. Symptoms, signs and staging of lung cancer. Eur Respir Mon, 2001, 17,86-119
8. Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. Curr Opin Pulm Med 2003 9:313-320.
9. Vincent DeVita, Samuel Hellman, Steven A. Rosemberg. Cancer – Principle & Practice of Oncology 9th edition. Lippincott-Raven
10. G. Bonadonna, G. Robustelli della Cuna, P. Valagussa – Medicina Oncologica 8° edizione. Elsevier Masson
11. Mulshine JL and Sullivan DC. Lung-Cancer screening. N Engl J Med 2005, 353:2194
12. Takeshi Nava, Tohru Nakagawa, et al. Long-term prognosis of patients with lung cancer detected on low-dose chest computed tomography screening. Lung Cancer – Article in Press 2011.

Neoplasie: il punto di vista del Medico di Medicina Generale (MMG)

F. Lombrado, P. Soverina

I dati del VI report di Health Search del 2009 (1) mostrano nella medicina generale italiana una prevalenza di neoplasie polmonari del 2,0% (3,0% fra i maschi, 1,2% fra le femmine). Tale prevalenza, in apparenza bassa, visti i dati riferiti in precedenza, può trovare spiegazione nella sopravvivenza media a 5 anni del solo 10-13% dei soggetti affetti da neoplasia polmonare. Il tumore polmonare, infatti, è fra i tumori a più bassa sopravvivenza dopo quelli del pancreas, il mesotelioma, il fegato, l'esofago e la colecisti. I dati di Health Search mostrano anche che la prevalenza è più alta nelle regioni settentrionali d'Italia, rispetto al meridione. Le fasce d'età più colpite sono ovviamente quelle più avanzate con la massima incidenza fra i 75 e gli 84 anni (13,9% i maschi, 3,5% le donne).

I dati del registro tumori del 2003 già mostravano come uno dei problemi più importanti nel caso del tumore del polmone fosse il ritardo diagnostico, in conseguenza del quale, all'atto della diagnosi, spesso la neoplasia polmonare mostra già segni di diffusione regionale e talora metastasi a distanza. Solo in una piccola percentuale dei casi è possibile diagnosticare il tumore polmonare quando è ancora localizzato, anche se negli anni dal 1985 al 2003 si osserva un trend positivo. A differenza di altre neoplasie, la diagnosi precoce del tumore polmonare è resa estremamente difficile dall'estremo polimorfismo della sintomatologia d'esordio e dalla mancanza di esami diagnostici eseguibili su larga scala, che abbiano un rapporto costo beneficio accettabile per il SSN.

Molti studi sono per altro in corso in questo campo per verificare l'utilità di campagne di screening sui soggetti a rischio (2,3.)

Nella prevenzione primaria il MMG ha un ruolo importante, che va esercitato sulla base di adeguate competenze cliniche e attuando modelli organizzativi efficaci. Il *fumo di tabacco* è il più importante fattore di rischio, responsabile dell'85% dei casi osservati. Il rischio relativo è in stretta correlazione con il numero di sigarette al giorno, con la durata in anni dell'abitudine al fumo e con il contenuto di catrame. Molte sostanze di origine lavorativa (asbesto, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici, clorometilene e radon) sono carcinogeni polmonari riconosciuti, meno rilevanti del fumo di tabacco dal punto di vista epidemiologico, benché dimostrino un effetto additivo o sinergico con quest'ultimo. L'inquinamento atmosferico, per contro, non ha ancora dimostrato di essere un induttore certo del tumore polmonare. In un'elevata percentuale di casi i pazienti che sviluppano il tumore polmonare sono già affetti da BPCO, malattia che condivide col tumore polmonare il principale fattore di rischio, cioè il fumo di sigaretta. Anche per questo l'accentuarsi della tosse, che resta il principale sintomo d'esordio, o della dispnea, spesso sono sottostimati dal paziente, favorendo il ritardo con cui questi si reca dal proprio medico. Talora sono l'insorgere di astenia, calo ponderale, febbre, o un'emoftoe, o ancora un dolore toracico, a

preoccupare il paziente, tanto da spingerlo a effettuare gli accertamenti necessari. Quelle che seguono sono alcune domande che il MMG dovrebbe porsi per affrontare questo problema.

- Quali pazienti devono ritenersi a rischio e quindi monitorati più strettamente dal MMG per una diagnosi il più precoce possibile della neoplasia polmonare?
- Quali i fattori di rischio da evidenziare nella cartella clinica?
- Quali i sintomi da non trascurare ?
- Quali possono essere le indagini valide per una diagnosi precoce del tumore polmonare?

Sicuramente i soggetti fumatori o ex fumatori (almeno 10 pacchetti/anno) di entrambi i sessi ultraquarantenni, o lavoratori esposti a sostanze potenzialmente carcinogene, quali l'amianto, la silice cristallina, il cromo esavalente, il berillio, il cadmio, la diossina, il catrame, le vernici, ecc..

I vari studi effettuati già dagli anni Settanta, basati sull'esame radiologico e sull'esame citologico dell'espettorato, hanno mostrato una scarsa sensibilità diagnostica e un sostanziale fallimento, se mirati alla diagnosi precoce della neoplasia polmonare. Più promettenti ma non ancora definitivi appaiono i dati basati sulla TAC e sulla TAC spirale il cui utilizzo come test di screening sulla popolazione generale è per ora improponibile per gli alti costi. In confronto a quanto osservato in individui ove la diagnosi è posta sulla base del quadro clinico, nei pazienti sottoposti a screening aumenta la percentuale di neoplasie identificate allo stadio iniziale, pur non registrandosi a oggi significative modificazioni della mortalità.

Allo stato attuale bisognerebbe investire la maggior parte delle risorse a disposizione delle cure primarie nella prevenzione primaria, poiché il principale fattore di rischio, al di là della predisposizione genetica, è il fumo di sigaretta. A tal proposito va precisato che numerosi studi hanno dimostrato come solo il 15% dei fumatori sviluppi cancro polmonare, ma è altrettanto dimostrato come questo, nell'85% dei casi, sia dovuto al fumo di sigaretta. Mentre intervenire sull'inquinamento ambientale e sugli ambienti di lavoro è compito delle Istituzioni, l'intervento sulla disassuefazione al fumo, dovrebbe invece essere uno dei compiti principali dei MMG.

La registrazione del dato fumo dovrebbe essere uno dei principali indicatori di qualità nella gestione delle patologie respiratorie croniche e costituire il presupposto per l'identificazione dei soggetti a rischio per BPCO e tumore del polmone. I dati di Health Search al 31-12-2009 mostrano che il dato di registrazione fumo dei pazienti affetti da BPCO > 18 anni è del 79,5%.

La medicina di opportunità (case finding) rappresenta l'approccio più adatto per la MG, in alternativa alle campagne di screening di massa, poiché l'80% dell'intera popolazione vede almeno una volta l'anno il proprio MMG.

Sintomi di allarme correlabili alla presenza di neoplasia polmonare sono, purtroppo, estremamente variabili. Essi possono essere così suddivisi:

- 1) Precoci Toracici: emoftoe (presente solo nel 7-10% dei casi) – polmonite

2) Tardivi sistemici e/o extrapolmonari:

- sintomi sistemici non specifici (perdita di peso, anoressia, stanchezza, nausea e vomito);
- segni e sintomi da estensione extrapolmonare intratoracica quali sindrome di Horner, voce bitonale, paralisi di un emidiaframma, versamento pleurico o pericardico, con comparsa o aumento di tosse, dispnea e disfagia;
- segni e sintomi da estensione extratoracica (linfadenopatie, deficit neurologici, dolori ossei, etc);
- segni e sintomi da presenza di sindromi paraneoplastiche, particolarmente nel carcinoma a piccole cellule (le dita a bacchetta di tamburo, le sindromi neuromuscolari, etc.).

Gli Indicatori di una corretta gestione della prevenzione e della diagnosi precoce del tumore polmonare da parte del MMG, potrebbero essere i seguenti:

1. registrazione quali-quantitativa annuale di eventuale abitudine tabagica
2. registrazione di eventuale esposizione a fumo passivo in ambiente familiare e/o lavorativo
3. prevalenza fra i propri assistiti della BPCO in linea coi dati epidemiologici (patologia più strettamente associata alla neoplasia polmonare)
4. registrazione attività lavorativa a rischio per neoplasia polmonare (verniciatori, scalpellini, operai dell'industria siderurgica, minatori, etc)
5. monitoraggio intensivo di lavoratori affetti da asbestosi polmonare o silicosi polmonare o, comunque, da pneumoconiosi
6. monitoraggio intensivo dei soggetti che hanno già sofferto di neoplasie maligne (es. k prostata, k rene, k mammella, etc) che possono dare metastasi polmonare
7. valutazione critica e registrazione in cartella di quei sintomi che più frequentemente possono essere correlati al tumore polmonare (comparsa o aumento della tosse e della dispnea, dolore toracico, astenia, calo ponderale, febbre, emoftoe)
8. esecuzione di TC del torace in quei casi di diagnosi dubbia all'RX
9. consulenza pneumologica nei casi di diagnosi sospetta.

Dopo avere prescritto RX torace e/o TAC senza e con mdc e posto il sospetto diagnostico di neoplasia polmonare, il MMG invia il paziente in genere allo specialista pneumologo, per la conferma della diagnosi, per la definizione istologica e per la stadiazione della neoplasia da cui poi dipende il trattamento. In questa fase la gestione del tumore polmonare diventa necessariamente multidisciplinare col possibile coinvolgimento di varie figure specialistiche (pneumologo, oncologo, chirurgo toracico o radioterapista interventista).

È comunque auspicabile mantenere sempre una gestione integrata MMG–Specialista sia per la gestione domiciliare degli effetti collaterali della chemioterapia, che della radioterapia, ma

soprattutto per la gestione psicologica non solo del paziente ma anche dei familiari, ancor di più in quei casi in cui essi decidono di nascondere la patologia neoplastica al paziente.

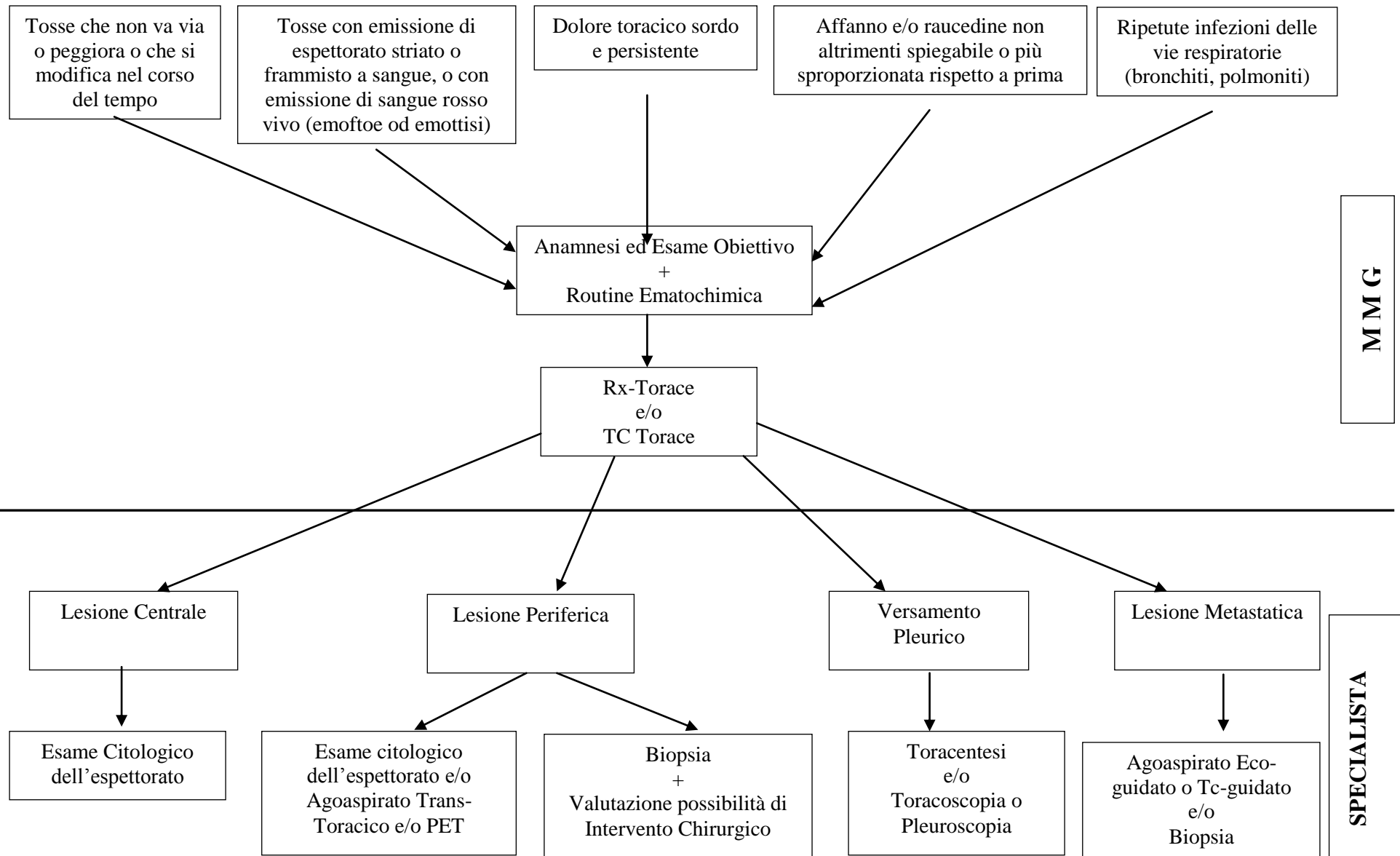
Altro grosso impegno per il MMG da condividere con lo specialista è la gestione del paziente in fase terminale, al momento dell'introduzione delle terapie palliative, compresa la terapia del dolore.

Purtroppo ancora oggi in Italia gli standard assistenziali per il malato terminale sono molto variabili

Bibliografia

1. VI Report HS (Anni 2009-2010) www.healthsearch.it/default2.asp?active_page_id=61.
2. Klabunde CN, Marcus PM, Han PK, Richards TB, Vernon SW, Yuan G, Silvestri GA. Lung cancer screening practices of primary care physicians: results from a national survey. Ann Fam Med. 2012 Mar-Apr;10(2):102-10.
3. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med 2011; 365:395-409 August 4, 2011.

FLOW-CHART ITER DIAGNOSTICO NEOPLASIE POLMONARI PER MMG



5.6 OSAS: La Sindrome delle Apnee Ostruttive del sonno

A cura dell'Associazione dei Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria (ARIR) con la collaborazione di A. Lanza, L. Nobili, M. Sommariva

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è un disturbo respiratorio caratterizzato da episodi ripetuti di completa o parziale ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, che determinano desaturazioni dell'emoglobina arteriosa, variazioni della frequenza cardiaca, aumento dei valori pressori e frammentazione del sonno.

Gli eventi respiratori patologici che possono occorrere durante il sonno sono così classificati:

Apnea ostruttiva: evento caratterizzato dall'occlusione completa delle vie aeree superiori che comporta una cessazione del flusso aereo per almeno 10 secondi con persistenza di movimenti respiratori toracici e/o addominali.

Apnea centrale: evento caratterizzato dall'assenza di flusso aereo e di attività dei muscoli respiratori per almeno 10 secondi.

Apnea mista: evento caratterizzato da una fase iniziale d'interruzione dell'attività respiratoria (fase di apnea centrale), seguita dalla ripresa dei movimenti toraco-addominali sempre in assenza di flusso (fare di apnea ostruttiva). Anche in questo caso l'evento deve avere una durata minima di 10 secondi.

Ipopnea: evento caratterizzato da una riduzione parziale del flusso aereo (30-50%) della durata di almeno 10 secondi tale da determinare una desaturazione di ossigeno superiore al 3% [1].

Qualsiasi alterazione che produce o contribuisce al restringimento delle vie aeree superiori rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome:

- obesità;
- malformazioni anatomiche del faringe e della mandibola;
- ipertrofia tonsillare e macroglossia (tipiche della S. di Down);
- neoplasie delle vie aeree superiori;
- riduzioni di forza della muscolatura faringea da patologie neuromuscolari;
- edema del faringe.

Il 60-90% dei soggetti cui è stata posta diagnosi di OSAS è obeso, ma misurazioni più utili rispetto al BMI sono i parametri che suggeriscono l'obesità centrale e viscerale per esempio la circonferenza del collo.

Epidemiologia

La prevalenza della malattia, ossia la presenza di sintomi diurni e di apnee nel sonno, nei soggetti normopeso, fra 30 e 65 anni, è del 4% negli uomini e del 2% nelle donne [2].

Tale dato è influenzato da diversi fattori come l'età, il sesso, l'etnia e la presenza di comorbidità. I soggetti di sesso maschile, gli anziani e gli obesi presentano un'incidenza più elevata.

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato che l'OSAS costituisce un importante fattore di rischio per l'insorgenza e il controllo di alcune patologie [3-6]:

- Patologie cardiovascolari: l'OSAS costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo d'ipertensione (in particolare l'OSAS può essere responsabile inizialmente della mancanza del fisiologico calo pressorio arterioso "dipping" notturno, ma anche dello scarso controllo farmacologico dell'ipertensione arteriosa, una volta che questa si sia instaurata) [3]; nei soggetti affetti da OSAS è dimostrata una più alta incidenza di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari [4,5]
- Diabete: l'OSAS può determinare un'aumentata resistenza all'insulina aggravando il quadro clinico del soggetto diabetico [6].

Inoltre si è visto che l'OSAS presenta un rischio d'incidenti alla guida da 3,5 a 8 volte superiore a quello della popolazione generale [7].

Sintomi

I sintomi principali della patologia sono:

- russamento abituale, intervallato da pause respiratorie in sonno (quest'ultime riferite generalmente dal partner)
- stanchezza e sonnolenza diurna talora molto marcata e che si accentua nelle situazioni di monotonia

Altri sintomi sia notturni che diurni caratteristici sono:

Sintomi notturni:

- risvegli con fame d'aria;
- nicturia;
- sonno agitato con sudorazione;
- manifestazioni da reflusso gastro-esofageo con pirosi e laringospasmo;
- secchezza delle fauci.

Sintomi Diurni:

- sensazione di sonno notturno non riposante;
- difficoltà a mantenere l'attenzione per tempi prolungati;
- disturbi della memoria;

- calo della libido e/o impotenza nel sesso maschile;
- cefalea mattutina (più frequente nel sesso femminile).

I disturbi respiratori in sonno e di conseguenza la relativa sintomatologia peggiorano in caso di assunzione di alcolici anche in quantità moderata nelle ore serali e di farmaci ipnotici in particolare quelli a base di benzodiazepine. [8]

La sindrome delle apnee ostruttive in sonno è già da tempo considerata un problema di salute pubblica a causa dell'importante morbilità e dell'aumento di mortalità cui è associata [4].

L'OSAS è responsabile di un'elevata spesa sanitaria paragonabile a quella provocata dal fumo di sigaretta [9]. Vari studi suggeriscono un significativo beneficio in termini di riduzione dei rischi cardio-cerebrovascolari e dei relativi costi sanitari, a seguito di una diagnosi e un trattamento precoci. Un aspetto chiave della gestione del paziente OSAS è rappresentato dall'aderenza del paziente alla terapia con CPAP. I dati epidemiologici mostrano come in media il 25% dei pazienti affetti non accetta il trattamento e che, di chi intraprende la terapia, solo il 30-60% può essere ritenuto aderente, dove per aderenza s'identifica convenzionalmente un utilizzo del dispositivo CPAP di almeno 4ore/notte per il 70% dei giorni di terapia. Il monitoraggio nel tempo dell'aderenza rappresenta quindi un aspetto fondamentale nella gestione del paziente OSAS in terapia con CPAP.

Iter diagnostico

La diagnosi di OSAS non può basarsi unicamente sull'anamnesi, ma deve essere sempre corroborata da indagini strumentali:

- **Polisonnografia:** registrazione dei segnali elettrofisiologici per la valutazione degli stadi del sonno e della respirazione (elettro-encefalogramma, elettro-oculogramma, elettromiogramma sub mentoniera e tibiale, monitoraggio dei movimenti respiratori di torace e addome, saturazione periferica di ossigeno, frequenza cardiaca, flusso d'aria respiratorio e posizione corporea);
- **Poligrafia respiratoria:** (o monitoraggio cardio-respiratorio notturno), monitoraggio dei principali segnali cardio-respiratori in sonno (frequenza cardiaca, pulsossimetria, movimenti respiratori di torace e addome, flusso aereo respiratorio e posizione corporea);

Questi strumenti consentono di individuare gli eventi respiratori patologici e permettono la classificazione del disturbo.

Il numero totale di episodi di apnea/ipopnea per ora di sonno viene definito:

“Indice di Apnea/Ipopnea” AHI (apnea-hypopnea index,)

La diagnosi di OSAS presuppone la presenza di almeno 5 episodi di apnea/ipopnea per ora di sonno. [8]

Criteri di valutazione	lieve	moderata	grave
Indice di apnea/ipopnea	5-15	15-30	> 30
Indice di desaturazione ossiemoglobinica	5-15	15-30	> 30

Oltre all'AHI, sono utili al fine di un corretto inquadramento del disturbo respiratorio anche l'indice di desaturazioni per ora di sonno (Oximetry Desaturation Index, ODI) e il calcolo della media dei nadir di saturazione ossiemoglobinica associata agli eventi respiratori patologici.

Il paziente con OSAS, tenuto conto del quadro cardio-respiratorio emerso dal test diagnostico notturno (polisonnografia o poligrafia respiratoria) e a seguito di un'attenta anamnesi clinica, potrebbe aver bisogno anche di un approfondimento diagnostico con test di funzionalità respiratoria al fine di valutare una comorbidità di origine polmonare.

Le metodiche di imaging hanno un ruolo limitato nella diagnosi di OSAS.

La cefalometria, la TAC o l'associazione delle due metodiche sono utilizzate per caratterizzare le anomalie dei tessuti molli e delle strutture ossee nei pazienti con OSAS.

La RMN può essere utilizzata invece per valutare le dimensioni delle vie aeree superiori evidenziando il deposito di tessuto adiposo adiacente alle vie aeree faringee oltre al contenuto di acqua nelle strutture.

La diagnosi differenziale va posta con i russamenti primari, con la narcolessia e tutte le condizioni d'ipersonnia come la depressione. Altre patologie da porre in DD considerando la dispnea notturna sono l'asma bronchiale, il reflusso GE, lo scompenso cardiaco, gli attacchi di panico.

Alcune scale di valutazione, di rapida e semplice somministrazione, possono aiutare il medico nell'inquadramento del disturbo. Tra questi abbiamo:

- La scala della sonnolenza diurna di Epworth (8);
- Il questionario di Berlin (9);
- Il questionario STOP-BANG (10);

Test di Epworth

Probabilmente potrebbe capitarle di appisolarsi o di addormentarsi profondamente, indipendentemente dal sentirsi stanco. Usando la seguente scala, scelga la risposta più appropriata per ogni situazione:

0 = Non mi addormento mai	1 = Mi capita qualche volta di addormentarmi
2 = Mi capita spesso di addormentarmi	3 = Mi capita sempre di addormentarmi

Situazione

- Stando seduto e leggendo
- Guardando la televisione
- Rimanendo seduto in un posto pubblico (teatro, conferenza)
- Come passeggero in una macchina per un'ora senza fermarsi
- Sdraiandosi nel pomeriggio quando la circostanza lo permette
- Sedendosi e parlando con qualcuno
- Sedendosi tranquillamente dopo un pranzo senza bere alcol
- In macchina, mentre si è fermi per pochi minuti nel traffico

0-10 = Normale

11-16 = Borderline

17-24 = Patologia

Figura 5

Test di Epworth (da Johns et al. 9).

Si riporta il test di Epworth che, essendo un test di screening rapido ed estremamente semplice da somministrare, può essere facilmente utilizzato in Medicina Generale (auspicabile l'inserimento in software come MW nella sezione test).

Bibliografia

- 1) Iber C., Anacoli-Israel S., Chesson AL. Jr, Quan SF, for the american academy of sleep medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specification. Westchester, IL: American academy of sleep medicine; 2007.
- 2) Young T et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993 328:1230-5.
- 3) Pedrosa RP, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011;58:811-7.
- 4) Yaggi HK et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med. 2005 10;353:2034-41.
- 5) Marin JM et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005 365:1046-53.

- 6) Pillai A et al. Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. *Diabetes Technol Ther.* 2011 13:945-9.
- 7) Terán-Santos J et al. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med.* 1999 18;340:847-51.
- 8) Epstein LJ et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009 5:263-76.
- 9) Kapur V et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 749-755.
- 10) Documento congiunto della Associazione Italiana Medicine del Sonno (AIMS) e dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO). Linee guida di procedura diagnostica nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno nell'adulto. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2001; 16:278-281.

OSAS: il punto di vista del Medico di Medicina Generale (MMG)

Mauro Calzolari, MMG – Società Italiana di Medicina Generale

Il lento e progressivo instaurarsi della patologia e la mancata percezione da parte del paziente di alcuni sintomi come il russamento, le apnee notturne o la sonnolenza diurna, portano il paziente a sottostimare tale condizione e rendono difficoltosa l'individuazione della patologia da parte del medico curante. Di norma i sintomi, infatti, sono in prima battuta riconosciuti e riferiti al medico dal convivente.

La presenza d'ipertensione non controllata dalla terapia farmacologica in un soggetto russatore costituisce un'ulteriore indicazione all'approfondimento diagnostico nel sospetto di una di sindrome delle Apnee Morfeiche (1). Talora purtroppo la malattia è diagnosticata dopo un incidente stradale conseguente a un colpo di sonno (2).

Quando sospetti la presenza di OSAS il MMG invierà il paziente presso un centro di medicina del sonno per verificare l'effettiva esistenza della patologia.

Secondo le linee guida di procedura diagnostica dell'OSAS nell'Adulto, emanate dall'Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS) e dall'Associazione Italiana degli Pneumologi Ospedalieri (AIPO), prima di avviare un paziente con sospetto di OSAS al percorso diagnostico strumentale devono essere ricercati i seguenti sintomi e segni (3):

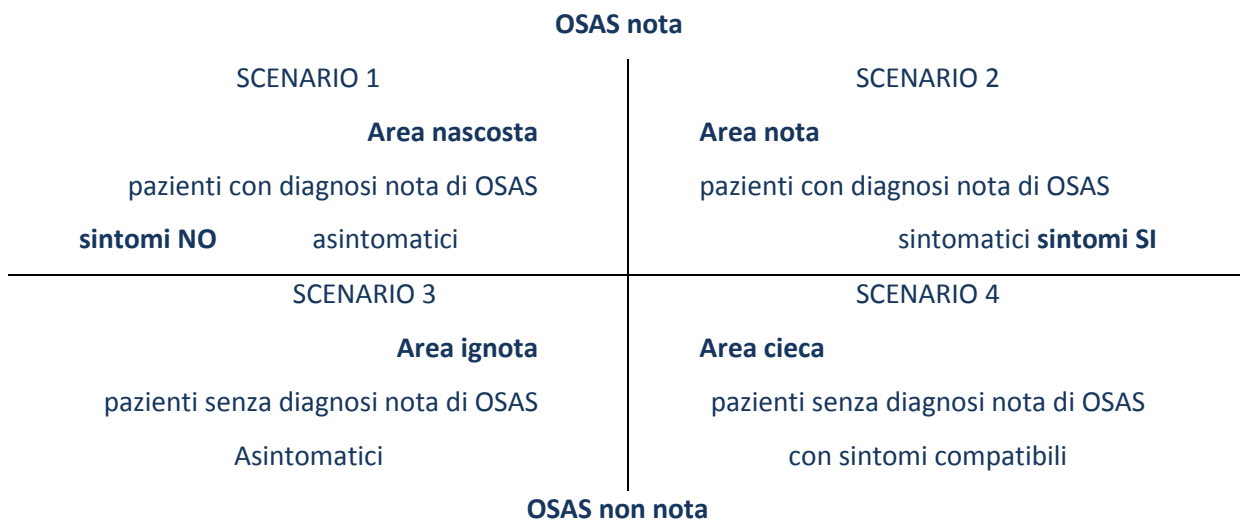
Sintomi	Segni
<ul style="list-style-type: none"> • Russamento abituale (tutte le notti) e persistente (da almeno 6 mesi) • Pause respiratorie nel sonno riferite dal partner • Risvegli con sensazione di soffocamento in soggetto russatore (non necessariamente abituale) • Sonnolenza diurna 	<ul style="list-style-type: none"> • BMI >29 • Circonferenza collo >43 cm (M) o 41 cm (F) • Dismorfismi cranio-facciali ed anomalie oro-faringee (tutte quelle situazioni anatomiche che determinano una riduzione del calibro delle prime vie aeree)

Si raccomanda l'avviamento ad un percorso diagnostico strumentale dei pazienti che presentano:

- Russamento abituale e persistente da solo o con altri sintomi o segni
- Almeno 2 degli altri sintomi, diversi dal russamento abituale e persistente
 - pause respiratorie + risvegli con soffocamento
 - pause respiratorie + sonnolenza diurna
 - risvegli con soffocamento + sonnolenza diurna
- La presenza di un sintomo diverso dal russamento abituale e persistente + almeno 2 segni
- La presenza di un sintomo diverso dal russamento abituale e persistente + almeno un segno in soggetti in cui il russamento non è accertabile (il paziente dorme solo).

Una volta confermata la diagnosi di OSAS e instaurata la terapia, ad esempio quella ventilatoria con CPAP, il MMG, in collaborazione con il centro specialistico, ha un ruolo importante nella valutazione della risposta alla terapia e nel monitoraggio della compliance del paziente (vedi schema seguente).

Analisi Diagnostica a Quattro Quadranti (4Q) applicata alla OSAS in MG



Nell'ambito di questi scenari i compiti rispettivamente previsti sono:

SCENARIO 1:

- Verificare l'effettiva stabilità della malattia, controllare l'adesione alla terapia e richiamare interventi di profilassi
- valutazione eventuale presenza di sintomi e impatto della malattia sulla vita quotidiana

SCENARIO 2:

- Verificare l'aderenza al trattamento
- Valutare entità della sintomatologia e considerare aggravamento o altra patologia
- Valutare consulenza specialistica

SCENARIO 3:

- valutare fattori di rischio e verificare esistenza di condizioni di rischio

SCENARIO 4:

- confermare/escludere il sospetto diagnostico
- valutare fattori di rischio
- consulenza specialistica

Dopo la diagnosi, la cura più efficace per l'OSAS è costituita dalla ventilazione a pressione positiva continua (CPAP). Il MMG deve conoscere i principi di tale terapia, normalmente gestita a domicilio, aiutando il paziente a comprenderne l'importanza e a sopportarne il disagio. Al momento non esistono evidenze di terapia farmacologica realmente efficaci in tale patologia (4).

Bibliografia

- 1 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, *et al.* Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;**160**:2289–95.
- 2 Young T, Blustein J, Finn L, *et al.* Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997;**20**:608–13.
- 3 Documento congiunto della Associazione Italiana Medicine del Sonno (AIMS) e dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO). Linee guida di procedura diagnostica nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno nell'adulto. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2001; 16:278-281.
- 4 Smith I, Lasserson T, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19

5.7 Tubercolosi

AM Altieri, MG Alma

La tubercolosi (TB) è una malattia infettiva contagiosa, che colpisce prevalentemente il polmone, causata dal Mycobacterium Tuberculosis Complex (MT).

In Italia, i valori d'incidenza sono abbastanza stabili: l'immigrazione da Paesi ad alta endemia tubercolare e la diffusione dell'infezione da HIV sono i principali fattori che hanno determinato l'epidemiologia della TB negli ultimi anni. La rilevazione e la notifica in tempi rapidi dei casi sospetti di TB è un'attività cruciale nei programmi di controllo della TB poiché il trattamento farmacologico adeguato dei casi di TB attiva interrompe la catena di trasmissione della malattia. La notifica dei nuovi casi di TB è fondamentale per dare inizio a quelle attività di sanità pubblica volte alla ricerca dei contatti di TB contagiosa e alla sorveglianza degli esiti del trattamento nei casi di TB attiva. Secondo la normativa della G.U. 23/8/98 n.200 devono essere notificati tutti i nuovi casi e le recidive di TB polmonare attiva ed extrapolmonare, indipendentemente dalla contagiosità accertata, secondo uno dei seguenti criteri: microbiologico, clinico, autoptico.1.2 I casi notificati si aggirano intorno a 7/100.000 abitanti (3/4 dei casi riguarda forme di TB polmonare ed 1/4 forme extra-polmonari). Si stima tuttavia, che l'incidenza reale possa essere superiore a causa di una diffusa sotto-notifica.

La più importante modalità di trasmissione della TB è la via inalatoria e il rischio d'infezione dipende 3.4:

- dalla carica batterica infettante;
- dall'ambiente in cui avviene l'esposizione;
- dalla frequenza dell'esposizione;
- dalla recettività del soggetto esposto.

Il controllo della diffusione della TB verte su due principali fronti d'intervento:

- cura dei pazienti con malattia attiva;
- diagnosi e trattamento dei pazienti con infezione tubercolare latente (LTBI).

Punto debole di un programma di controllo è il ritardo diagnostico.

Epidemiologia

Sebbene sia trascorso oltre un secolo da quando, nel marzo 1882, Robert Koch annunciò di avere scoperto l'agente eziologico della TB, questa patologia resta tuttora, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una "global emergency". Infatti circa due miliardi di persone, cioè un terzo della popolazione mondiale, sono stati infettati dal MT e di questi, ogni anno, se ne ammalano 8 milioni. Il tasso di incidenza annuale di TB varia da 356 ogni 100.000 abitanti in Africa a 41 ogni 100.000 abitanti in America. La maggior parte dei casi che si riferiscono al 2008 si è verificata in Asia

(55%) e Africa (30%), con piccole percentuali nella Regione del Mediterraneo orientale (7%), nella Regione europea (5%) e nella Regione americana (3%). In particolare, India e Cina da sole contano circa il 35% di tutti i casi di TB nel mondo.

Nei paesi sviluppati la tubercolosi è molto meno diffusa ed è principalmente una malattia urbana. Le diversità hanno fondamentalmente origine dalla varietà di situazioni socio-economiche esistenti nei diversi paesi.⁵

In Italia 6 Regioni (Lombardia, Piemonte, Marche, Campania, Molise) e le Province autonome di Trento e Bolzano hanno registrato nel 2008 un numero di casi superiore a quello del 2007. Le Regioni del Sud e delle Isole hanno notificato solo il 10% dei casi totali, mentre Lombardia, Piemonte, Veneto, Emilia Romagna e Lazio hanno registrato il 73% dei casi totali. Da rilevare che nelle Province di Milano e Roma si sono verificati il 25% dei casi nel loro complesso. Manca il dato del raggiungimento della guarigione o trattamento completato di buona parte dei casi di TB notificati. L'incidenza negli ultra sessantacinquenni (classe di popolazione che ha subito i tassi d'infezione degli anni'40), sta diminuendo mentre si osserva un incremento in tutte le altre classi di età, ivi compreso tra 0 e 14 anni; in quest'ultima classe l'incidenza nel sesso femminile risulta maggiore rispetto al sesso maschile. La mortalità ha un tasso grezzo di 0,7 decessi per 100.000 residenti; colpisce più frequentemente il sesso maschile e gli ultrasessantacinquenni (84,5% dei decessi). La letalità totale si attesta sotto il 10%, ma triplica negli anziani.

Così come nel resto dell'Europa occidentale, la proporzione d'immigrati nel nostro Paese, sul totale dei malati di tubercolosi, è andata aumentando nell'ultimo decennio, ed è ormai prossima al 50%. Sono diminuiti i casi in persone provenienti dall'Africa, a fronte di un incremento dei casi provenienti dall'Est europeo. Pur considerando la frequenza delle nuove diagnosi di TB nella popolazione straniera in Italia, questa non corrisponde a un aumento dei tassi d'incidenza della patologia tra gli immigrati, ma è legata semplicemente a una crescita del numero totale degli stranieri. La popolazione immigrata ha un rischio relativo di contrarre la TB di 10-15 volte superiore rispetto alla popolazione italiana mentre i casi di tubercolosi negli immigrati non hanno avuto alcun impatto sul rischio di malattia nella popolazione autoctona. Le strategie di controllo della tubercolosi negli immigrati dovrebbero includere principalmente interventi volti a migliorare l'accesso ai servizi sanitari, favorire l'aderenza alla cura e promuovere la ricerca attiva dei casi di malattia e infezione tubercolare (6).

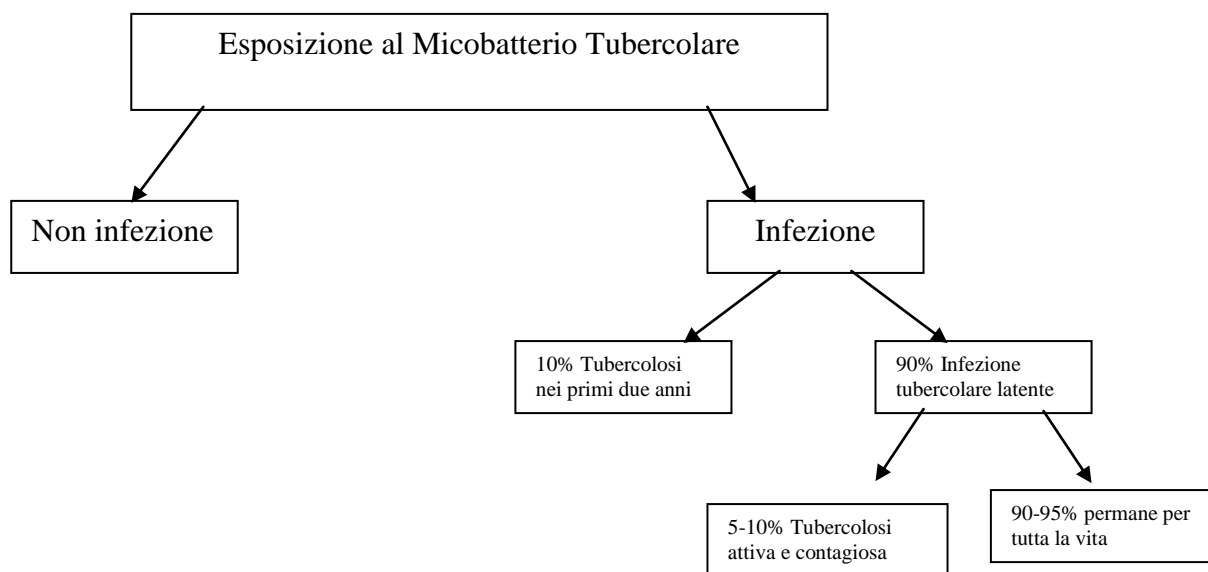
Una problematica emergente di notevole importanza è rappresentata dal diffondersi di ceppi di Micobatteri resistenti, in particolare resistenti contemporaneamente a due dei principali farmaci antitubercolari: la Rifampicina e l'Isoniazide (MT-MDR). La percentuale rilevata è pari al 3,7 dei ceppi analizzati, di più frequente riscontro nella classe di età compresa tra i 15 ed i 34 anni. In alcuni casi la farmacoresistenza si estende anche ai farmaci di seconda linea (TB-XDR). La farmacoresistenza è indotta prevalentemente dall'uomo, determinata da una non corretta aderenza agli schemi

terapeutici previsti. Tale evenienza è particolarmente drammatica se si considera che i farmaci di prima scelta sono appena cinque, che non sono previsti nuovi farmaci da immettere sul mercato nell'immediato futuro, Secondo l'OMS si stima che ci siano ogni anno cinquecentomila nuovi casi di TB-MDR concentrati prevalentemente in Cina, Europa orientale e Russia in particolare. La situazione appare ancora più drammatica di fronte al sostanziale fallimento della vaccinazione con BCG e che i nuovi vaccini non saranno commercializzati prima di 10-15 anni.7,8.

Sintomatologia e Iter Diagnostico

Per meglio comprendere la sintomatologia della TB è bene conoscerne la storia naturale.

Storia naturale della malattia tubercolare



L'esposizione a caso contagioso non determina l'infezione se i macrofagi alveolari uccidono i Micobatteri tubercolari, altrimenti il MT prolifera nello spazio extracellulare, sono reclutate cellule infiammatorie e si sviluppa l'infezione con la formazione del caratteristico granuloma tubercolare. Il 90% dei soggetti infetti non va incontro a malattia, il MT è controllato dal Sistema immunitario e può restare dormiente in una "fase di latenza" all'interno dei granulomi per tutto il resto della vita: Infezione Tubercolare Latente. Tale quadro si presenta con l'intradermoreazione di Mantoux positiva, senza alcun sintomo clinico e radiografia del torace negativa pertanto non va ricercato in nessun modo il MT. La positività del test è indice d'infezione e non di malattia, è generalmente positivo anche in caso di malattia, la negatività non esclude la malattia (falsi negativi). Della stessa valenza del test cutaneo sono i test ematici (Quantiferon ed Elispot), recentemente introdotti in commercio, essi sfruttano in vitro la capacità dei linfociti Th1 di produrre IFN- γ in risposta al contatto con antigeni specifici del MT complex assenti nel BCG e nei Micobatteri non tubercolari risultando più specifici rispetto al test di Mantoux e non operatore-dipendente (9).

Il 5-10% dei soggetti infetti può sviluppare la malattia entro 2-5 anni dall'infezione, poi il rischio di malattia decresce progressivamente nel tempo. Tutte le condizioni che determinano deficit dell'immunità cellulo-mediata possono causare riattivazione dell'infezione tubercolare.

La sintomatologia non è caratteristica ma comune alle principali malattie respiratorie, almeno nella fase iniziale; con il proliferare dei bacilli compare una serie di segni come febbre, sudorazione notturna, astenia, anoressia, calo ponderale. La febbre alta-persistente o febbricola è presente nel 40-80% dei casi e in genere scompare dopo una o due settimane di terapia.

Segno d'esordio della malattia può essere l'emottisi o il dolore toracico in caso d'interessamento pleurico, rara è la dispnea caratteristica piuttosto delle miliari polmonari. Il sospetto diagnostico deve sorgere quando sintomi quali febbre, tosse, astenia e dimagrimento persistenti insorgono in soggetti a rischio, essendo rara l'insorgenza della TB in modo acuto. Tuttavia il quadro clinico può anche essere modificato o dominato dalla sintomatologia di malattie concomitanti quali diabete, epatopatie, alcolismo o insufficienza renale. Le alterazioni ematologiche sono estremamente varie ma non significative.

La tubercolosi interessa principalmente l'apparato respiratorio, ma, nel 15-30% dei casi può colpire altri organi (laringe, linfonodi, ossa e articolazioni, sierose, apparato genito-urinario e meningi), anche senza un'evidente localizzazione polmonare.

FATTORI DI RISCHIO PER TB

Alta incidenza di casi (>10/100.000 ab.)	Segni radiologici compatibili con pregressa TB
ITBL recente	Silicosi
Familiarità o coabitazione (contatto)	Elevato numero di ammalati
Depressione immunitaria: <ul style="list-style-type: none"> – recente immigrazione – <i>neoplasie</i>, – <u>terapie immunosoppressive</u> – tossicodipendenza, HIV – <u>età</u> – insufficienza renale – Alcoolismo – Perdita di peso – Malassorbimento – Terapia con anti-TNF 	

L'esame obiettivo del torace può essere negativo o del tutto aspecifico. La radiografia standard del torace in duplice proiezione può supportare il sospetto diagnostico quando evidenzia la caratteristica presenza di opacità nodulari, infiltrati diffusi e immagini cavitari che interessano prevalentemente le regioni apicali e sotto-apicali o gli apici dei lobi inferiori a estensione variabile, dalla sub-segmentaria fino alla diffusione bilaterale

La diagnosi di tubercolosi si fonda sul riconoscimento di Bacilli acido-alcool resistenti tramite l'esame microscopico del materiale biologico.

Si può utilizzare la colorazione di Ziehl-Neelsen che è un *test rapido*, semplice e poco costoso, che ha un valore predittivo >90% per la tubercolosi polmonare.

Si deve sempre effettuare in seguito *l'esame colturale*, l'identificazione di specie e l'antibiogramma. Pur essendo questa metodica il gold standard per la diagnosi di tubercolosi, essa è particolarmente lunga. Le tecniche diagnostiche di biologia molecolare, recentemente introdotte, assicurano in teoria, la diagnosi in poco tempo, a partire dalla presenza di una minima quantità di batteri nel campione in esame presentando una sensibilità elevata in campioni positivi all'esame microscopico e bassa in campioni con microscopia negativa. Tuttavia esse non escludono l'esecuzione anche delle metodiche tradizionali e vanno sempre interpretate alla luce di un giudizio clinico complessivo per cui non si usano come test di screening e non devono essere considerate di prima scelta se non in casi particolari 10.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ministero della Sanità. Documento di linee guida per il controllo della malattia tubercolare. Gazzetta Ufficiale S.O. n.40 del 18 febbraio 1999).
- 2) Ministero della Sanità, circolare n.8, 13 aprile 1995 n.500. 7/TBC/1368.
- 3) American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med Vol 161 pp1376-1395, 2000.
- 4) World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning. Financing WHO Report 2003. Geneva, Switzerland: WHO, 2003. Publication WHO/CDS/TB/2003.316.
- 5) WHO Global Tuberculosis Control Report 2011.
- 6) C.G.M. Erkens, M. Kamphorst, I. Abubakar, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J 2010; 36 925-949.
- 7) European Centre for Disease Prevention and Control. Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in the European Union.
www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0803_SPR_TB_Action_plan.

- 8) Bothamley GH, Ditiu L, Migliori GB, et al. Active case finding of tuberculosis in Europe: a Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET) survey. *Eur Respir J* 2008; 32: 1023–1030.
- 9) R. Diel, D. Goletti, G. Ferrara et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis *Eur Respir J* 2011 37:88-99.
- 10) The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, Royal College of Physicians, 2006.

La tubercolosi: il punto di vista del medico di medicina generale

G. Bettoncelli

Ogni anno in Italia si segnalano oltre 5 mila casi di tubercolosi, il 50% dei quali insorto tra soggetti migranti. Pur essendo il nostro un paese a bassa endemia tubercolare, per alcuni gruppi, ad esempio anziani e migranti, si registra un rischio sicuramente maggiore. Proprio tra questi pazienti, inoltre, prevalgono la non aderenza alla terapia, le sequele sfavorevoli della malattia e le resistenze agli antibiotici. Per la scarsa incidenza di questa patologia, il sospetto di tubercolosi da parte dei medici è spesso inadeguato, con conseguente ritardo diagnostico e rischio di micro-epidemie (1,2).

La tubercolosi è una patologia relativamente rara ed è quindi scarsamente probabile che un MMG si trovi a doverla sospettare o ad assistere una persona con tubercolosi in atto nel corso della sua routine professionale. Va tuttavia rilevato che, quando la malattia compaia, il non sospettarne la presenza può determinare conseguenze drammatiche, sia nel paziente sia nella popolazione così come succede per ogni malattia infettiva e contagiosa.

È necessario prendere in considerazione la possibilità di tubercolosi polmonare in pazienti con tosse che dura da più di 2-3 settimane, febbre per 3 o più settimane, perdita del peso maggiore del 10% in presenza di fattori di rischio epidemiologico.

Tra le principali cause di ritardo nella diagnosi di tubercolosi, vanno ricordate: l'infezione da HIV, la coesistenza di disturbi o malattie respiratorie croniche del polmone, un precedente esame dell'espettorato negativo, localizzazioni extrapolmonari della malattia, l'esistenza di barriere o difficoltà nell'accesso ai servizi sanitari, l'età anziana, la condizione di povertà, l'alcolismo e l'abuso di stupefacenti, una storia d'immigrazione, il basso livello culturale, la bassa consapevolezza della malattia, i tentativi di autogestione, sentimenti di imbarazzo e disagio sociale.

È quindi essenziale che la tubercolosi venga sempre tenuta presente nella diagnosi differenziale, anche dal MMG, soprattutto alla presenza di specifici sintomi ed elementi anamnestici.

Le azioni da compiere per una diagnosi tempestiva, comprendono in primis un'accurata anamnesi per il riconoscimento di eventuali fattori di rischio e l'esecuzione di una radiografia del torace in duplice proiezione; se questa dovesse essere caratteristica per la presenza delle caratteristiche lesioni, è necessario inviare il paziente direttamente allo specialista. Va ricordato che un reperto di laboratorio negativo non esclude la diagnosi di tubercolosi. Nell'ambito della collaborazione con lo specialista il MMG dopo avergli inviato il paziente, deve assicurarsi dell'avvenuto contatto in tempi brevi e nel frattempo fornire al collega tutti gli elementi conoscitivi personali e sociali, assicurando la propria disponibilità a sostenere l'adesione ai controlli e al successivo follow-up. Importante è anche il ruolo del MMG nel collaborare all'individuazione dei "contatti" a rischio, cioè i conviventi, i familiari, gli amici abituali, i compagni di ambiente scolastico e di lavoro e anche i soggetti con

rapporti più saltuari qualora appartenenti a gruppi a rischio e assicurarsi che questi assumano regolarmente la terapia dell'Infezione Latente qualora ci sia l'indicazione (3,4).

Dopo che la diagnosi è stata posta e la terapia iniziata, è cruciale il contributo del MMG nell'assicurare che il programma terapeutico venga effettivamente seguito e completato: infatti, il raggiungimento di una piena e costante adesione al trattamento della tubercolosi rappresenta la sfida più importante per l'attuazione dei programmi di controllo della malattia. Quando i sintomi sono scomparsi, la consapevolezza di dover continuare comunque ad assumere i farmaci per il tempo necessario, richiede che il paziente abbia informazioni, supporto motivazionale, adeguata capacità di gestione e controllo degli effetti collaterali. In quest'ambito il lavoro integrato dei medici di medicina generale e degli specialisti favorisce il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Oltre che dell'assunzione dei farmaci il medico generale deve verificare che il paziente attui un corretto programma nutrizionale e di disassuefazione dal fumo di tabacco.

Bibliografia

1. Stop alla tubercolosi in Italia: piano di formazione e strategie per la gestione dei casi <http://www.salute.gov.it/dettaglio/pdPrimoPianoNew.jsp?id=140&sub=2&lang=it>
2. CCM. Progetti sulla sorveglianza, prevenzione e controllo della tubercolosi. <http://www.ccm-network.it/?q=node/108>
3. Vicki Krause Australian Family Physician 2009; 38(8): 578-85
4. BMC Public Health 2008, 8:15 doi:10.1186/1471-2458-8-15

5.8 Fibrosi Cistica

SM Colombi

La Fibrosi Cistica (FC), già conosciuta come mucoviscidosi, è la più frequente malattia genetica della razza bianca, che colpisce indifferentemente maschi e femmine.

Il gene responsabile della malattia è stato identificato nel 1989 e localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7. Questo gene codifica per una proteina chiamata CFTR (*Cystis Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) che ha un ruolo importante nel regolare la quantità di sali che sono secreti insieme ai liquidi biologici. Nei pazienti affetti da FC il gene della CFTR è alterato con conseguente assenza o anomalia della proteina.

La funzione principale della proteina CFTR è di formare un canale transmembrana per lo ione cloruro, regolato dall'AMP ciclico; il suo malfunzionamento produce, tra l'altro, un **incremento di ione cloruro nel sudore che costituisce la base biochimica del test del sudore sul quale si fonda tuttora la diagnosi della FC**. L'estensione del gene CFTR, formato da 250.000 nucleotidi, spiega l'elevato numero di mutazioni; sono, infatti, attualmente note oltre 1800 variazioni della sequenza del CFTR per la maggior parte molto rare o solo individuali.

Epidemiologia

L'incidenza in Italia è di 1:2500/3000 nati sani. I portatori sani del gene CFTR sono circa 2 milioni e mezzo (c'è un portatore sano ogni 25 persone circa). Nel mondo sono circa 100.000 le persone colpite da FC.

Grazie ai progressi della ricerca e delle cure, i bambini che nascono oggi con questa malattia hanno un'aspettativa media di vita di 40 anni e oltre, mentre cinquanta anni fa, quando la malattia fu scoperta e si cominciò a curarla, non superavano l'infanzia.

Il **Registro Italiano Fibrosi Cistica** attivo dal 1° gennaio 1988 ha raccolto fino al 2004 i dati di tutti i pazienti diagnosticati o in cura presso uno dei Centri Regionali di Riferimento (CRR) o Servizi di Supporto (SS) per la Fibrosi Cistica presenti in ogni regione Italiana. I pazienti censiti sono 5064 (2602 maschi e 2462 femmine). L'età alla diagnosi, alla data del 31 dicembre 2004, era entro gli 8 mesi di vita per il 50% dei malati ed era invece in età adulta per circa l'8%. Mancano dati nazionali aggiornati, perciò circa la realtà attuale si possono fare solo stime. Oggi si stima che i malati viventi siano in realtà molti di più, tenuto conto che vi sono ancora limiti nel loro riconoscimento, particolarmente per le forme meno classiche di malattia e particolarmente nelle regioni dove non si attua lo screening neonatale (2,7).

Chi nasce con la malattia ha ereditato un gene difettoso (gene CFTR mutato) sia dal padre che dalla madre, che sono portatori sani. La coppia di portatori sani ha il 25% di probabilità di avere un figlio con Fibrosi Cistica (FC). La FC è una malattia cronica che ha un decorso diverso da un malato all'altro.

Prevalenza

La prevalenza di malattia, per i pazienti del Registro, cioè il numero di malati viventi al 31.12.04 per 100.000 residenti, aveva la seguente distribuzione regionale: Basilicata 10,4; Trentino AA 9,2; Veneto 9,0; Sicilia 8,9; Lazio 8,2; Lombardia 7,1; Toscana 6,7; Puglia 6,6; Calabria 6,6; Marche 6,5; Piemonte 6,5; Abruzzo 6,4; Emilia Romagna 5,9; Liguria 5,7; Molise 5,6; Friuli VG 5,5; Campania 5,3; Valle d'Aosta 4,9; Sardegna 4,7; Umbria 4,4 (fig.1).

La notevole diversità tra le regioni può essere dovuta a diversa incidenza reale della malattia o a diverse età di sopravvivenza nelle singole regioni, ma occorre ipotizzare anche che vi sia o vi sia stata in passato notevole disparità nell'organizzazione sanitaria per l'identificazione della malattia.

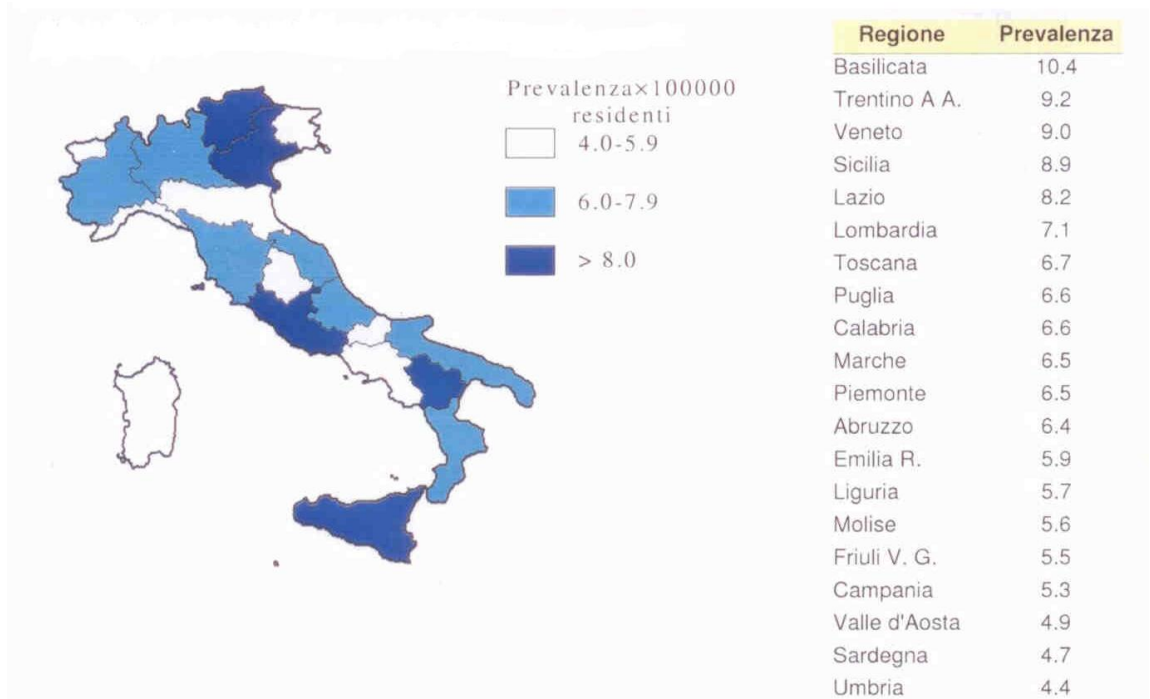
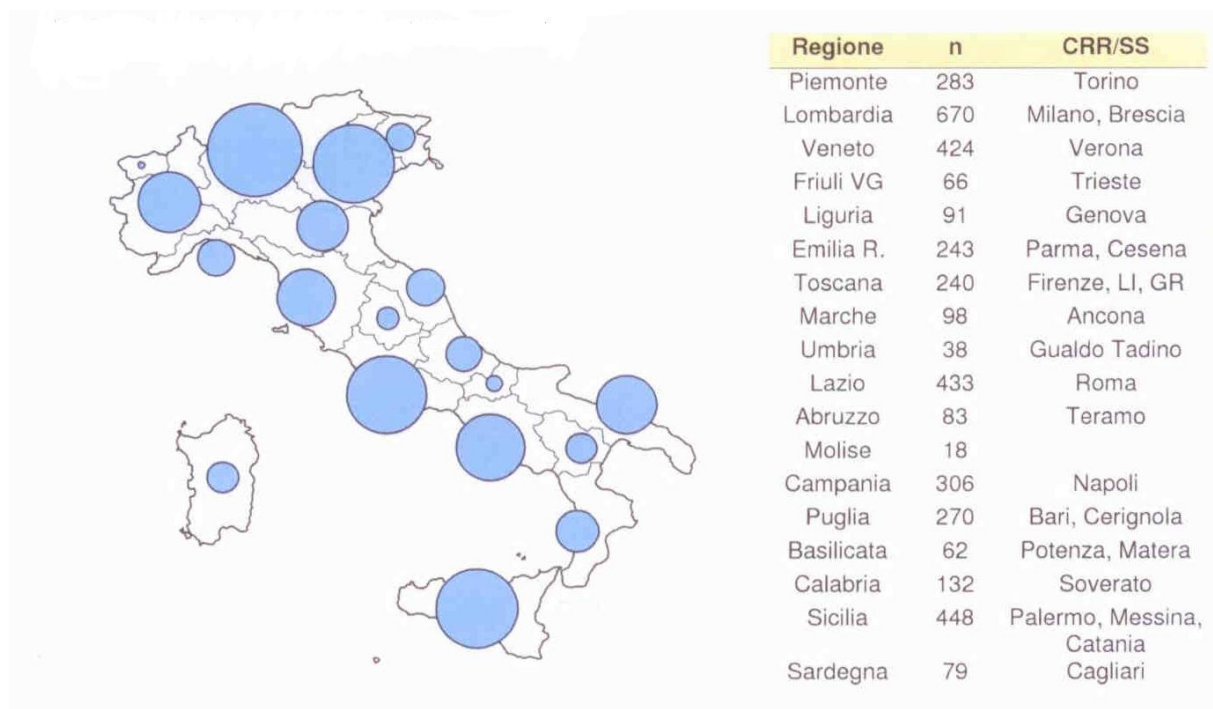


Fig.1: Report 2004 Registro Italiano Fibrosi Cistica (2)

Mortalità

Quanto alla sopravvivenza, il registro italiano non fornisce dati per la totalità della popolazione CF, ma solo per i soggetti nati dopo il 31 dicembre 1987: viene riportata una sopravvivenza stimata del 94% all'età di 14 anni. Utile il confronto con i dati del Registro dei Pazienti CF USA al 31.12.2005. Sono più di 23.000 pazienti: l'attesa media di vita (probabilità di vita al 50%) è di 35 anni e, per quelli nati pressappoco nel periodo considerato dal registro italiano, la sopravvivenza del 94% è stimata all'età di 15 anni, quindi molto simile a quella della popolazione italiana.

Distribuzione geografica: fig.2**Fig.2: Report 2004 Registro Italiano Fibrosi Cistica (2)****Costi**

La Fibrosi Cistica è una malattia con un costo a carico del Servizio Sanitario, in assoluto, elevato e a causa della natura cronica e progressiva della malattia, tale costo tende ad aumentare con l'età del paziente.

I farmaci rappresentano la principale voce di spesa tra le risorse consumate dai pazienti con malattia di gravità lieve o moderata (61,3% e 58,4% rispettivamente). Per la malattia di grado severo, i ricoveri rappresentano invece la principale voce di spesa (48,3%). L'analisi statistica evidenzia l'esistenza di un'elevata correlazione tra aumento dei costi di trattamento e aumento della gravità della malattia, altamente correlata all'età.

Ritardo diagnostico

L'introduzione dello screening neonatale per fibrosi cistica (FC) ha molto contribuito ad abbassare l'età alla diagnosi con notevoli vantaggi in termini di salute per i pazienti. Tuttavia questa pratica non garantisce una specificità del 100%. Ne consegue che possono sfuggire allo screening neonatale casi con sintomatologia sfumata (FC atipica), ma anche quelli con sintomatologia respiratoria e/o pancreatică (FC classica). In alcune regioni (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Friuli Venezia Giulia) inoltre

lo screening non viene effettuato; ne consegue che in quelle regioni il medico deve saper riconoscere precocemente i sintomi riconducibili alla fibrosi cistica perché la diagnosi tardiva peggiora la prognosi.

Sintomi

I sintomi principali per far sospettare la fibrosi cistica sono soprattutto a carico *dell'apparato respiratorio e gastrointestinale* (1,4).

Apparato respiratorio

I sintomi respiratori, che compaiono di solito nei primi mesi di vita, hanno le caratteristiche della bronchiolite, caratterizzati da tosse inizialmente di tipo pertussivo. In seguito la tosse diviene produttiva, compare tachipnea, dispnea, aumento del diametro toracico antero-posteriore, rantoli fini crepitanti e spesso qualche gemito espiratorio. Il reperto radiologico iniziale è caratterizzato da iperinflazione polmonare e la funzionalità respiratoria mostra già i segni di malattia polmonare ostruttiva. Le riacutizzazioni ripetute (bronchiti e broncopolmoniti) accompagnate da aumento della tosse diurna e notturna con abbondante escreato muco purulento, tachipnea, dispnea, ippocratismo digitale, perdita di peso, sviluppano nel tempo le caratteristiche della bronco-pneumopatia cronica ostruttiva.

Lo *Stafilococcus aureus* e l'*Haemophilus influenzae* colonizzano precocemente le vie aeree, mentre lo *Pseudomonas aeruginosa* tende a comparire più tardivamente, ma è il patogeno più frequentemente isolato nell'escreato dei pazienti adolescenti e adulti. Altri germi meno frequentemente presenti nelle colture delle vie aeree sono la *Burkholderia Cepacia*, l'*Alcaligenes Xilosidans*, lo *Stenotrophomonas Maltophilia*: per la *Burkholderia* è nota l'aggressività verso il polmone, per queste ultime specie non è ancora sicuramente accertata la patogenicità (4,5,6).

Apparato gastrointestinale

L'insufficienza pancreatica, causata dall'ostruzione dei dotti e dalla fibrosi cistica conseguente, è già presente in età neonatale nel 60% dei pazienti e colpisce in età più avanzata circa l'80% dei soggetti. La scarsa o assente secrezione enzimatica pancreatica determina maldigestione e malassorbimento dei grassi (steatorrea), proteine e amidi. La sintomatologia è caratterizzata da diarrea cronica con feci abbondanti, untuose e maleodoranti, appetito vorace, addome meteorico, ipotrofismo muscolare, ipo-proteinemia, deficit di vitamine liposolubili e arresto della crescita.

Fegato e vie biliari

L'epatopatia secondaria alla colestasi è di frequente riscontro (25%) e nel tempo può evolvere in **cirrosi biliare con ipertensione portale** nel 2-5% dei pazienti.

Pancreas endocrino

La fibrosi pancreatica determina nel tempo un'insufficiente produzione di insulina, che si manifesta in circa il 50% dei pazienti dopo i 10 anni di età con una ridotta tolleranza agli zuccheri (OGTT con risposta alterata) e in circa il 10% degli adulti con **diabete** non accompagnato da cheto-acidosi.

Ghiandole Sudoripare

Caratteristica dei pazienti FC è l'ipersalinità del sudore.

Apparato Genitale

Il 95-98% dei pazienti maschi sono infertili a causa di atresia bilaterale dei dotti deferenti (CBAVD) che si determina nelle fasi precoci dello sviluppo intrauterino (12^a settimana).

Anche le femmine presentano una fertilità diminuita a causa dell'ispessimento del muco cervicale, tuttavia, le gravidanze sono possibili anche se accompagnate da importante rischio di peggioramento delle condizioni respiratorie.

Complicanze

Sinusite, poliposi nasale, aspergilloso broncopolmonare allergica, atelettasia, pneumotorace, emottisi, insufficienza respiratoria, ileo da meconio (costituisce la manifestazione clinica più precoce della FC, compare nel 15% dei neonati affetti), *microcolecisti, colelitiasi* (si manifesta prevalentemente in età adulta).

Altra complicanza è la *disidratazione con alcalosi ipocloremica* che si può verificare durante la stagione estiva, nel corso di episodi febbrili o gastroenteriti. È caratterizzata da: ipertermia, sopore, convulsioni e collasso cardiocircolatorio. Talora nei bambini di età inferiore ai 12 mesi può costituire la prima manifestazione della FC. La sindrome da perdita di sali può, se non immediatamente riconosciuta e trattata, causare il decesso del paziente.

Iter Diagnostico

La diagnosi di Fibrosi Cistica si basa su sintomi clinici caratteristici di FC insieme a test di conferma biochimici o genetici (Tabella 1) (3).

Tabella 1 - Criteri per la diagnosi di Fibrosi cistica

<p>Sintomi FC correlabili (fenotipo FC) oppure</p> <p>Familiarità per FC oppure</p> <p>Screening neonatale positivo + Test del sudore patologico in 2 o più determinazioni oppure</p> <p>Mutazioni individuate su entrambi gli alleli oppure Alterazione nella differenza dei potenziali nasali</p>

SCREENING NEONATALE

Lo screening neonatale viene eseguito grazie alla L. 104/92, in quasi tutte le regioni italiane (sono 4 le regioni dove non viene eseguito). Viene effettuato su tutti i nati mediante dosaggio della tripsina immunoreattiva su goccia di sangue in terza giornata di vita e permette di diagnosticare almeno l'85% dei neonati FC.

TEST DEL SUDORE

Il test del sudore costituisce da oltre 40 anni il "gold standard" per la diagnosi, tuttavia oggi sono conosciute mutazioni che si associano a test del sudore negativo.

Esso si basa sulla determinazione della concentrazione di cloro e sodio nel sudore raccolto dopo stimolazione locale con pilocarpina.

Sono da considerarsi normali i livelli di cloro e sodio inferiori a 35 mmol/l e patologici quelli superiori a 60 mmol/L. Tra 35 e 60 mmol/L i risultati si considerano "borderline" (4).

ANALISI DELLE MUTAZIONI DEL GENE CFTR

Si effettua ricercando le mutazioni presenti su entrambi i cromosomi omologhi mediante un pannello di 31 mutazioni che rappresentano quelle più frequenti nella popolazione italiana. Tuttavia, poiché sono state descritte oltre 1800 mutazioni e possono esistere altre mutazioni non ancora identificate, la presenza di sintomi FC correlabili, anche in assenza di genotipo identificato, deve fare sospettare la malattia (7).

DIFFERENZA DEI POTENZIALI NASALI

L'alterazione nella secrezione del cloro a livello delle cellule epiteliali può essere evidenziata dopo stimolazione della mucosa con soluzioni apposite mediante la misurazione dei potenziali nasali. Il

paziente FC ha valori di potenziali differenti dal soggetto normale per l'assenza dei canali CFTR funzionanti.

Esami diagnostici di valutazione della funzionalità pancreatica sono: la steatorrea (v.n.<3-5 gr/die), la chimotripsina fecale (v.n.>8,4U/g), l'elastasi fecale (v.n.>200 µg/g), il sondaggio duodenale dopo stimolazione con secretina o pancreozimina.

Bibliografia

1. Cystic Fibrosis Foundation, *Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis* - 1997, Bethesda
2. Bossi A., *Orizzonti FC* 2006;2: 23 nov. 2006.
3. Rosenstein BJ, Cutting GR. *The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement.* J Pediatr 1998;132:589-595.
4. Hodson M.E. Geddes D.M., *Cystic Fibrosis* - Arnold 2000.
5. Ratjen F., Doering G., *Cystic Fibrosis* - Lancet 2003;361:681
Doering G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ. *Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus.* Eur Respir J 2000;16:749-767.
6. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. *Pathophysiology and management of pulmonary infection in cystic fibrosis,* Am J Respirat Crit care Med 2003;168(8): 919-951.
7. Graziella Borgo, Roberto Buzzetti, Gianni Mastella *Fibrosi Cistica Parliamone insieme – FFC 2010.*

Fibrosi Cistica: il punto di vista del il punto di vista del Medico di Medicina Generale (MMG)

G. Bettoncelli

La buona riuscita di un programma assistenziale per il paziente con FC richiede la collaborazione e la comunicazione tra il MMG e gli specialisti dei centri Regionali FC. È quindi importante la condivisione degli obiettivi assistenziali e delle strategie per raggiungerli. Per questo il MMG deve tenersi regolarmente informato sul decorso della malattia e sulle terapie prescritte, essendo di solito la figura di riferimento per il paziente a livello domiciliare. L'impegno nella ricerca clinica e il progresso dei mezzi diagnostici hanno mutato sostanzialmente la storia naturale della FC: se 50 anni fa la vita media era di 5/6 anni ora grazie a interventi di prevenzione la vita media è di circa 40 anni.

Dal 1992 viene effettuato grazie alla L.104 lo screening su tutti i nati in Italia per cui la maggior parte delle diagnosi viene fatta alla nascita.

Per i pazienti più grandi i sintomi da non trascurare sono:

- frequenti bronchiti accompagnate da tosse persistente,
- scarso accrescimento del peso e statura.
- poliposi nasale,
- sterilità maschile.

Anche in presenza di uno solo di questi sintomi è bene che il MMG indirizzi il paziente presso il centro Regionale Fibrosi Cistica della regione di appartenenza.

Il MMG deve disporre di adeguate conoscenze sulla patologia per affrontare il problema fin dalla fase pre-concezionale nei soggetti a rischio, deve saper comunicare il sospetto clinico in presenza di condizioni compatibili, deve effettuare un corretto counseling nei confronti del paziente e della sua famiglia (1), sia nelle fasi iniziali che lungo il decorso della malattia. Nell'ambito dell'attuale organizzazione del nostro SSN il MMG può trovarsi a gestire la fase delicata del passaggio del paziente dall'ambito assistenziale pediatrico a quello dell'adulto. Perché ciò avvenga nel modo meno traumatico possibile, è necessaria un'adeguata comunicazione tra tutti gli operatori sanitari coinvolti e una completa informazione al paziente, basata anche su documenti scritti. (2)

Nel paziente con diagnosi di fibrosi cistica il compito del MMG prevede la sorveglianza dei sintomi clinici, sia specifici sia generali, della corretta assunzione della terapia, la rilevazione di eventuali effetti avversi, l'effettuazione delle vaccinazioni consigliate. In particolare, in presenza di riacutizzazioni infettive respiratorie è importante conoscere i principali ceppi batterici coinvolti nel paziente e le loro resistenze. Un aspetto importante riguarda l'educazione del paziente e dei suoi famigliari all'autogestione con particolare riferimento all'adozione di corretti stili di vita e un'adeguata alimentazione.

Le prospettive di vita migliorate per i pazienti con fibrosi cistica dipendono dalle accresciute conoscenze scientifiche, dalla disponibilità di farmaci e di sistemi di cure efficaci, ma richiedono una forte capacità di collaborazione tra tutte le figure sanitarie impegnate nell'assistenza al paziente (3).

Bibliografia

1. Moseley KL, Nasr SZ, Schuette JL, Campbell AD. Who Counsels Parents of Newborns Who Are Carriers of Sickle Cell Anemia or Cystic Fibrosis? *J Genet Couns*. 2012 Aug 18.
2. Towns SJ, Bell SC. Transition of adolescents with cystic fibrosis from paediatric to adult care. *Clin Respir J*. 2011 Apr;5(2):64-75. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00226.x.
3. Post PN, Wittenberg J, Burgers JS Do specialized centers and specialists produce better outcomes for patients with chronic diseases than primary care generalists? A systematic review. *Int J Qual Health Care*. 2009 Dec;21(6):387-96.

5.9 Carenza congenita di alfa1-antitripsina

a cura dell'Associazione Nazionale Alfa 1 At Olus, B. Balbi, M. Ciuffini, L. Corda

La carenza congenita (o *deficit ereditario*) di alfa1-antitripsina, da ora DAAT, è un disordine genetico che si trasmette come carattere autosomico co-dominante e che conferisce un aumentato rischio di sviluppare una patologia polmonare e/o una patologia epatica (1). La manifestazione clinica respiratoria più comune è l'*enfisema* polmonare che si manifesta attorno alla 4° decade di vita, mentre l'epatopatia si può manifestare entro il 1° anno di vita oppure più tardivamente, tra le 5° e la 6° decade, sotto forma di *epatopatia cronica*, *cirrosi epatica*, fino a *epatocarcinoma*. Altri fenotipi clinici associati, peraltro raramente, al DAAT sono la *panniculite necrotizzante* e le *vasculiti*.

Il disordine è provocato da mutazioni nel gene *SERPINA1*, localizzato sul cromosoma 14q32.1, che codifica per la glicoproteina alfa1-antitripsina, da ora AAT, di origine principalmente epatica, il cui ruolo primario consiste nell'inibizione dell'*Elastasi Neutrofila* (NE), una proteinasi rilasciata dai neutrofili durante i fenomeni infiammatori. Queste mutazioni provocano l'insorgenza di *varianti* di AAT, alcune delle quali, definite come *deficitarie*, (es. allele Z, il più comunemente associato al DAAT, ed allele S) si associano a ridotti livelli sierici della glicoproteina. Mentre la patogenesi dell'epatopatia risiede nell'*accumulo* di AAT polimerizzata negli epatociti, la patogenesi delle manifestazioni respiratorie deriva dalla *carenza* di AAT che, prodotta in forma mutata (es. omozigoti ZZ), si ritrova nei tessuti respiratori e negli spazi alveolari in quantità insufficiente e comunque inattiva in quanto presente in forme polimerizzate. I ridotti livelli di AAT nel polmone lasciano campo libero all'azione distruttrice della NE, considerata la causa principale dello sviluppo della patologia polmonare (2).

Il DAAT colpisce 1 individuo su 2.000 -5.000 in Italia, con un gradiente Nord → Sud per quanto riguarda l'allele Z e una distribuzione più omogenea per quanto riguarda l'allele S. Altri alleli più raramente associati al DAAT sono abbastanza diffusi nel nostro Paese ed hanno una distribuzione geografica molto particolare, come ad es. l'allele M_{malton} che è prevalente in Sardegna (3-5). Una caratteristica clinica importante per le forme polmonari consiste nell'interazione gene-ambiente: il rischio aumenta di molte volte se il paziente è fumatore, mentre non è infrequente reperire, durante lo screening familiare, consanguinei non fumatori asintomatici e del tutto sani. Da ciò deriva che, sebbene le manifestazioni cliniche del DAAT siano classificate come malattie rare, si stima che questo disordine sia una delle più comuni varianti genetiche al mondo. Quest'apparente discrepanza si spiega con: i) penetranza del gene incompleta anche in rapporto all'interazione gene-ambiente (ad es. fumo di sigaretta); ii) mancanza di fenotipi specifici associati alle malattie respiratorie o epatiche (bronchite cronica, enfisema, epatopatia cronica); iii) poca consapevolezza

del DAAT tra la popolazione ed anche tra gli operatori sanitari; e infine iv) scarsità di programmi d'identificazione e di screening (3).

Attualmente in Italia sono stati identificati circa 300 soggetti adulti portatori del DAAT inseriti nel Registro della malattia. Di questi la maggioranza ha manifestazioni cliniche polmonari, ma non mancano pazienti con manifestazioni extra-polmonari o soggetti apparentemente sani (casi non-indice, solitamente consanguinei di pazienti). La modesta predominanza di maschi tra coloro che hanno manifestazioni polmonari sembra dovuta alla differente prevalenza nei due sessi dell'abitudine tabagica. Comunque si considerino, le patologie associate al DAAT sono causa di una ridotta aspettativa di vita. Nelle casistiche statunitensi vi era una ridotta aspettativa di vita dei pazienti con DAAT e manifestazioni polmonari: a 60 anni il 16%, dei pazienti con enfisema era in vita paragonati all'85% dei coetanei nella popolazione generale, anche se bisogna considerare che tale dato si riferisca a casi indice, quasi tutti di genotipo ZZ e con grave sintomatologia (6). In totale su più di 1100 pazienti adulti seguiti in media per 4,4 anni, il 18% era deceduto prevalentemente per cause respiratorie e in misura minore epatiche. Il ritardo diagnostico medio del DAAT è di 8 anni. Questo causa la mancanza di misure di prevenzione della progressione della malattia (es. cessazione del fumo), ritardato screening dei consanguinei con quindi i medesimi problemi a loro carico, e in generale una scarsa attenzione ad aspetti terapeutici e gestionali importanti per la prognosi.

Sintomi.

Patologia respiratoria. Il sintomo principale della patologia polmonare è la *dispnea* progressiva e ingravescente, spia della progressiva distruzione di parenchima polmonare dovuta all'enfisema (6). La patologia polmonare è, infatti, rappresentata nella maggioranza dei casi da un enfisema pan acinare preponderante alle basi che si sviluppa precocemente (attorno alla 4° decade) in soggetti omozigoti più frequentemente ZZ ma anche soggetti con altri genotipi più rari, e con importante storia di esposizione al fumo di tabacco (almeno 15 pack/year). Non è tuttavia infrequente individuare soggetti affetti da deficit che abbiano sviluppato enfisema senza avere fumato, specie se sono stati esposti a polveri, a prodotti di combustione o abbiano vissuto e/o lavorato in ambienti con grande concentrazione d'inquinanti nell'aria. La sintomatologia è giustificata dall'accelerato declino della funzione polmonare. Infatti, dai dati relativi a una delle casistiche più numerose e importanti, quella del Registro Nazionale degli U.S.A. tenuto presso la Pulmonary Branch dei National Institutes of Health (NIH), il declino annuo dei volumi polmonari (Volume Espiratorio Massimo in un Secondo, VEMS) è il doppio e quello della Diffusione polmonare per il monossido di carbonio (DICO) dieci volte superiore rispetto ai controlli senza DAAT (6).

Altre presentazioni di malattia respiratoria comprendono quadri più propriamente bronchitici, e quindi caratterizzati da *tosse produttiva cronica* ed *episodi di riacutizzazione della sintomatologia respiratoria*. In altre parole il paziente con DAAT si può presentare come un "banale" paziente con

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), magari già arrivato allo stadio d'insufficienza respiratoria cronica, con tutto il corredo dei sintomi e segni che sono caratteristici di questa condizione patologica, senza che la causa genetica di tale situazione sia stata chiarita. Inoltre almeno un quarto dei pazienti con DAAT presenta, perlomeno nelle prime fasi di malattia, quadri clinici interpretabili come asmatici, con *respiro sibilante e dispnea accessoriale*. Infine non è poi così infrequente che l'aspetto preponderante della patologia polmonare sia quello delle bronchiectasie, con colonizzazione dell'albero respiratorio da parte di germi solitamente divenuti multi-resistenti nel corso degli anni e con sintomatologia settica a *pousses* caratterizzata da *febbre, tosse produttiva di abbondante escreato francamente purulento e/o maleodorante* (7). Altre patologie dell'apparato respiratorio, più raramente presenti come prime manifestazioni di malattia, quali lo pneumotorace, le polmoniti recidivanti, le infezioni delle alte vie respiratorie, vanno interpretate come manifestazioni secondarie della patologia di base, ma possono ovviamente essere importanti perché attirano l'attenzione del medico sull'apparato respiratorio. Da quanto sopraesposto è evidente la poliedricità delle presentazioni cliniche del DAAT in campo respiratorio. Come vedremo dopo, limitare quindi la nostra ricerca di DAAT ai soli giovani enfisematosi non sembra sufficiente a svelare il vero numero di pazienti respiratori in cui il DAAT è alla base della patologia.

Patologia epatica. Le malattie del fegato correlate al DAAT insorgono solo nel caso in cui la molecola di AAT, dopo essere stata prodotta, non venga rilasciata nel sangue periferico, ma si accumuli e polimerizzi all'interno degli epatociti, eventualità che si può manifestare nei soggetti omozigoti ZZ e in altri genotipi rari (8). Anche nel caso delle epatopatie associate al DAAT alcuni fattori ambientali (epatotossici come l'alcool, infezioni virali, etc.) sono molto importanti nel concausare le manifestazioni cliniche. Esse sono rappresentate dalle epatopatie croniche e dalla cirrosi epatica nell'adulto. Spia iniziale di tali patologie è *il livello aumentato delle transaminasi epatiche* che si può verificare anche in assenza di ittero o di altra sintomatologia. Vi sono inoltre segnalazioni di un rischio maggiore di epatocarcinoma nei soggetti con DAAT, seppure ancora da verificare. Gli eterozigoti possono sviluppare epatopatia fino alla cirrosi, anche se probabilmente in questo caso è preponderante l'aspetto ambientale su quello genetico, che può a sua volta fungere da concausa.

In età pediatrica, il DAAT è la forma di epatopatia ereditaria più comune. La manifestazione clinica più frequente è la colestasi e *ittero* neonatale che si manifesta nel 10-15% dei casi di DAAT con genotipo ZZ; in circa la metà dei casi, i neonati sono sottopeso alla nascita. La remissione spontanea dell'epatopatia entro i 6 mesi di età è comune. Più raramente l'epatite evolve in cirrosi che causa il decesso se non corretta con il trapianto.

La correlazione tra patologia polmonare ed epatica è di solito caratterizzata da una mutua esclusività: chi è affetto da grave patologia polmonare non è di solito affetto da grave epatopatia e così pure il contrario.

Altre manifestazioni cliniche. Tra le altre patologie, la panniculite, seppur estremamente rara, è stata da tempo riconosciuta essere associata sicuramente al DAAT. Si tratta di un processo infiammatorio cronico recidivante e necrotizzante del pannicolo adiposo sottocutaneo che talvolta assume l'aspetto ulcerativo. Esistono anche pazienti DATT che hanno vasculiti sistemiche positive per gli anticorpi anti proteinasi 3 (vasculiti C-ANCA [anticorpi anti citoplasma dei neutrofili] positive) che possono interessare i reni (1).

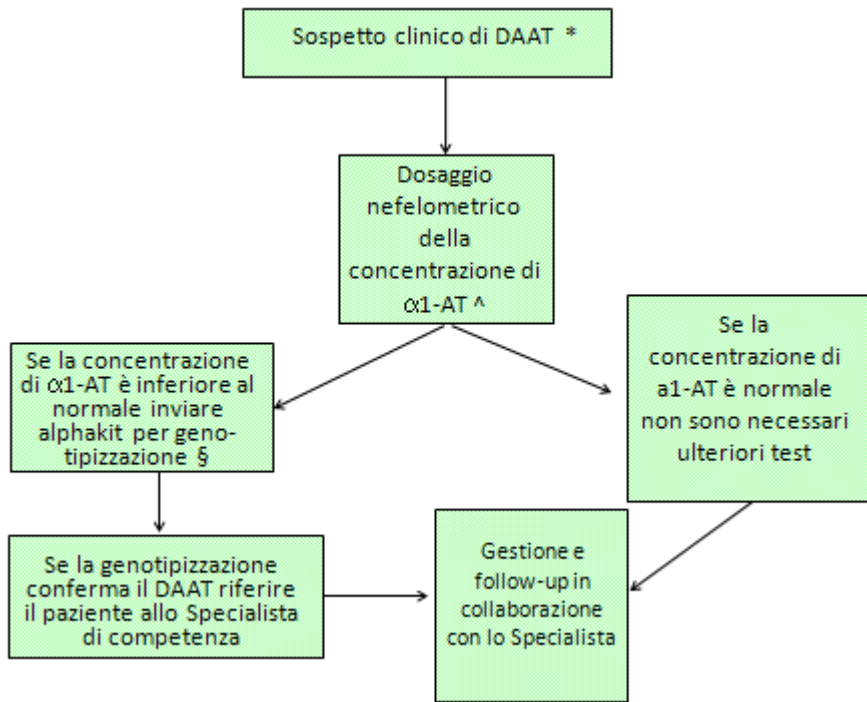
Iter diagnostico.

Il punto di vista del medico di Medicina Generale.

I MMG che dovessero avere in cura Pazienti con almeno una di queste caratteristiche:

- Enfisema precoce (prima dei 45 anni di età)
- Enfisema in assenza di fattori di rischio riconosciuti (fumo, esposizione occupazionale a polveri)
- Enfisema con prominente iperdiafania alle basi
- Epatopatia altrimenti inspiegabile
- Panniculite necrotizzante
- Vasculite C-ANCA
- Storia familiare di almeno uno tra: enfisema, bronchi ectasie, epatopatia, panniculite
- Bronchiectasia senza eziologia evidente

devono sospettare di possibile DAAT ed avviare il paziente ad eseguire un'elettroforesi sieroproteica ed il dosaggio dell'AAT e la presenza di eventuali alterazioni genetiche. In caso di positività la ricerca della malattia va estesa anche a tutti i parenti di primo grado del paziente.



*Il sospetto clinico di DAAT va posto seguendo le indicazioni riportate nel testo nei pazienti adulti o pediatrici.

^Il dosaggio plasmatico dell'AAT va effettuato al di fuori di episodi di riacutizzazione o infiammatori e comunque andrebbe associato al dosaggio della PCR. Per valori di riferimento da 90 a 200 mg/dL vanno inviati gli alphakit dei pazienti che presentino livelli uguali od inferiori a 113 mg/dL.

Il dosaggio plasmatico dell'AAT costituisce il dato cruciale e può essere ragionevolmente considerato il valore decisionale da cui dipende la fase successiva del processo di screening. La tecnica di elezione per l'analisi quantitativa è rappresentata dalla *nefelometria*, i cui intervalli di riferimento sono, in genere, 90-200 mg/dL. Dal momento che la AAT è una proteina di fase acuta, è consigliabile l'utilizzo di un marcatore di fase acuta, come la Proteina C Reattiva (PCR), da dosare contemporaneamente all'AAT, per valutare quanto i livelli di AAT plasmatici dosati sul paziente siano fisiologici ed escluderne un innalzamento legato ad un fenomeno infiammatorio in corso, che possa mascherare la presenza di un eventuale deficit. In realtà poiché la AAT da sola rappresenta la gran parte delle alfa-1 globuline, la assenza o netta riduzione del picco delle alfa-1 globuline sull'elettroforesi sieroproteica rappresenta il primo indice di possibile o sospetto DAAT, che va poi verificato con il dosaggio come sopra specificato.

Solo nel caso che il dosaggio sia al di sotto dei valori normali o comunque al di sotto di un valore soglia di 113 mg/dl è consigliato proseguire con la genotipizzazione (9). L'esame della genotipizzazione può essere effettuato in regime di esenzione ticket per la legge sulle malattie rare solo in alcuni Laboratori specializzati anche con l'AlfaKit. Per quanto riguarda la determinazione dei test genetici, si raccomanda il consenso informato ed un adeguato counseling medico e se necessario psicologico ai probandi ed alle loro famiglie. È necessario che i probandi siano accuratamente informati sul significato del dato molecolare che il test genetico offre e le sue implicazioni.

Gli "Alphakit" sono talloncini con carta assorbente su cui far assorbire tre gocce di sangue del paziente da prelevare con siringa (metodo della "goccia secca"). Una volta che il sangue sia essiccato l'alphakit può essere conservato a temperatura ambiente e spedito per posta ordinaria al centro di genotipizzazione. I campioni biologici così ottenuti possono essere utilizzati sia per un controllo dei livelli di AAT che per la genotipizzazione utilizzando la Polymerase Chain Reaction per le varianti più comuni del DAAT. Gli alphakit contengono anche una breve scheda paziente ed un consenso informato da firmare.

Il ruolo dello Specialista

Lo Specialista Pneumologo, Internista, Pediatra o Epatologo ha il ruolo di prendere in carico il paziente con DAAT e manifestazioni cliniche respiratorie o epatiche e della patologia, proporre i trattamenti indicati dalle Linee Guida ed anche seguire il paziente in collaborazione con il MMG e con gli altri Specialisti quando necessario. Inoltre lo Specialista deve proporre al paziente che lo screening per il DAAT sia esteso anche ai suoi consanguinei, trattandosi di disordine genetico ereditario.

Per quanto riguarda la stadiazione della malattia polmonare od epatica è necessario rifarsi alle Linee Guida per patologia che prevedono ad esempio per la BPCO una stadiazione basata sui valori ottenuti alla spirometria, a cui si possono aggiungere altri dati di fisiopatologia respiratoria (es. emogasanalisi arteriosa, tests da sforzo) o tecniche di imaging (TAC Torace ad alta risoluzione) (10). Oltre alla Terapia Medica, per cui si rimanda alle Linee Guida sulla BPCO (10) e a quelle specifiche per il DAAT (1, 11), sono molto importanti gli approcci non farmacologici e il cambiamento degli stili di vita del paziente.

La cessazione del fumo è necessaria nei pazienti con DAAT se possibile in misura ancora maggiore di quanto lo sia per ogni paziente con malattie respiratorie. Per i pazienti con epatopatia importanti sono gli aspetti dietetici e l'astensione dall'assunzione di alcol. La Riabilitazione Respiratoria con il ri-allenamento graduale e controllato allo sforzo fisico rappresenta un'arma importante per combattere la disabilità a genesi respiratoria che confina il paziente più gravemente compromesso a casa o addirittura a letto. Uno stile di vita attivo, con attività fisica quotidiana di almeno mezz'ora al giorno è consigliato a tutti i pazienti.

L'ossigenoterapia a lungo termine è fondamentale per riportare i valori arteriosi e tissutali di ossigeno a livelli compatibili con un metabolismo aerobio ed è una delle misure terapeutiche che assieme alla cessazione del fumo è stato dimostrato essere in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con forme d'insufficienza respiratoria associata a BPCO (10). Il trapianto d'organo è un'opzione che sia nelle epatopatie sia nelle pneumopatie associate al DAAT va tenuta presente e proposta tempestivamente ai pazienti (12 – 14).

Infine va ricordato che, facendo seguito alla Legge sulle Malattie Rare, ogni Regione dovrebbe aver identificato dei centri di Riferimento regionali per le diverse (se ne contano più di 5.000!) malattie rare. Ciò è avvenuto ad esempio in Lombardia, dove gli Ospedali di Brescia e Pavia sono Centri di Riferimento Regionali per il DAAT.

Bibliografia

1. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818 – 900.
2. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. A model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002;346:45-53.
3. Luisetti M, Seersholm N. α 1-antitrypsin deficiency.1: Epidemiology of α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59: 164 – 169.
4. Ferrarotti I, Baccheschi J, Zorzetto M, Tinelli C, Corda L, Balbi B, Campo I, Pozzi E, Faa G, Coni P, Massi G, Stella G, Luisetti M. Prevalence and phenotype of subjects carrying rare variants in the Italian registry for alpha1-antitrypsin deficiency. *J Med Genet* 2005; 42:282-287.
5. de Serres FJ, Luisetti M, Ferrarotti I, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Alpha-1 antitrypsin deficiency in Italy: regional differences of the PIS and PIZ deficiency alleles. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2005;63:133-41.
6. Brantly ML, Paul LD, Miler BH, Falk RT, Wu M, Crystal RG. Clinical features and natural history of the destructive lung disease associated with alpha 1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:327-336.
7. Balbi B, Fiasella F, Fabiano F. Deficit di alfa-1-antitripsina. Un caso di fenotipo ZZ con bronchiectasie come principale manifestazione clinica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 1994; 9:254-257.
8. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants. *N Engl J Med* 1976;294:1316-1321.
9. Corda L, Medicina D, La Piana GE, Bertella E, Moretti G, Bianchi L, Pinelli V, Savoldi G, Baiardi P, Facchetti F, Gatta N, Annesi-Maesano I, Balbi B. Population genetic screening for alpha1-antitrypsin deficiency in a high-prevalence area. *Respiration.* 2011;82(5):418-25.
10. www.goldcopd.it
11. Corda L, Blasi F ed il Gruppo IDA: Allegra L, Fogliani V, Balbi B, Ciaccia A, Confalonieri M, Grassi V, Luisetti M, Spanevello A. Terapia sostitutiva endovenosa con alfa-1 antitripsina ricavata da donatori: linee guida. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio*; 2003: 18.
12. Aurora P, Edwards LB, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung

Transplantation: Twelfth Official Pediatric Lung and Heart/Lung Transplantation Report-2009.J HeartLungTransplant. 2009; 28:1023-3.

13. Oggionni T, Vitulo P, Tinelli C, Morosini M, Fracchia C, Pozzi E. Il registro Italiano di Trapianto Polmonare dell'AIPO: anni 1997-2001. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2009; 24:32-39.
14. Balbi B, Corda L, Gatta N. Lettera al Direttore. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2009; 24:243-244.

Deficit di alfa 1 antitripsina: il punto di vista del medico di Medicina Generale

G. Bettoncelli

Il deficit di alfa-1 antitripsina (AAT) rappresenta insieme alla fibrosi cistica (CF) la malattia genetica respiratoria più importante. Dalla comparsa dei primi sintomi purtroppo passano a volte alcuni anni prima che si giunga a una diagnosi esatta.

I MMG che dovessero avere in cura Pazienti con BPCO con almeno una di queste caratteristiche:

- Enfisema precoce (prima dei 45 anni di età)
- Enfisema in assenza di fattori di rischio riconosciuti (fumo, esposizione occupazionale a polveri)
- Enfisema con prominente iperdiafania alle basi
- Epatopatia altrimenti inspiegabile
- Panniculite necrotizzante
- Vasculite C-ANCA
- Storia familiare di almeno uno tra: enfisema, bronchi ectasie, epatopatia, panniculite
- Bronchiectasia senza eziologia evidente

Devono sospettare l'esistenza di possibile deficit AAT e avviare il paziente a eseguire un'elettroforesi sieroproteica per il dosaggio dell'AAT e la presenza di eventuali alterazioni genetiche (accertamenti in esenzione ticket per malattie rare – RCO 200). In caso di positività la ricerca della malattia va estesa anche a tutti i parenti di primo grado del paziente. La valutazione completa del paziente dopo la conferma diagnostica deve comprendere un accurato esame obiettivo, accertamenti radiologici e funzionali dell'apparato respiratorio, esami di laboratorio ed ecografici per lo studio del fegato. Trattandosi di una condizione cronica, gli aspetti educazionali, relativi all'adozione di un corretto stile di vita, alla compliance terapeutica e alla prevenzione delle complicanze, richiedono una reale presa in carico del paziente da parte del MMG e la sua convinta adesione al piano di cura.

6.PRESIDI TERAPEUTICI

A cura dell'Associazione dei Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria (ARIR) e Federazione Italiana delle Associazioni di Sostegno ai Malati Asmatici e Allergici (FEDERASMA Onlus) con la collaborazione di E. Privitera, S. Zuffo e S. Frateiacchi

Aerosol Medicale

Un "aerosol medicale" è una qualsiasi sospensione di farmaco liquido (nebulizzatore o pMDI) o solido in un gas propellente. L'apparato respiratorio dispone di sistemi di filtraggio ed eliminazione di sostanze/particelle nocive per cui, per la somministrazione di farmaci a livello polmonare, è necessario superare o aggirare tali "ostacoli" e far arrivare direttamente nei polmoni un'alta concentrazione di farmaco. Ci sono numerosi vantaggi e svantaggi in merito all'inalazione di farmaci per trattare le malattie polmonari.

Vantaggi rispetto alla somministrazione per via orale:

- a. Il farmaco è rilasciato direttamente nei polmoni, con una minima esposizione sistemica.
- b. dosi di farmaco necessarie più basse;
- c. minori effetti collaterali

Per la somministrazione di farmaci per via aerosolica sono utilizzati comunemente tre tipi di generatori:

1. nebulizzatore (small volume nebulizer - SVN);
2. inalatore predosato (pressurized metered-dose inhaler - pMDI);
3. inalatore di polvere secca (dry powder inhaler - DPI).

Gli aerosol medicali possono essere somministrati usando un boccaglio o una maschera. Idealmente, sarebbe meglio utilizzare un boccaglio. Il naso tende a filtrare l'aerosol più della bocca, quindi dovrebbe essere incoraggiato l'utilizzo del boccaglio, quando è possibile. Il boccaglio non può essere utilizzato con i neonati e i lattanti. L'uso della maschera aumenta la quantità di farmaco che si deposita sul viso, negli occhi e nel naso. Che si utilizzi il boccaglio o la maschera, il paziente dovrebbe essere istruito in modo che, durante l'aerosolterapia, inspiri attraverso la bocca.

Il pattern respiratorio influisce sulla deposizione di aerosol nel tratto respiratorio più periferico.

Importante che il paziente sia istruito in modo che durante l'aerosolterapia respiri normalmente e periodicamente effettui respiri profondi.

1) NEBULIZZATORE DI PICCOLO VOLUME

È un generatore di aerosol che trasforma soluzioni di farmaci liquidi o sospensioni in aerosol ed è attivato da aria compressa, ossigeno, da un compressore, o da un dispositivo a energia elettrica, sono generatori di aerosol molto diffusi tra i clinici e i pazienti. Convertono soluzioni o sospensioni di farmaci in aerosol che si depositano nelle basse vie respiratorie con una minima collaborazione da parte del paziente.

Vantaggi: collaborazione richiesta da parte del paziente minima

Svantaggi: peso, rumore, costo, tempo di somministrazione

Indicati per: i neonati, i bambini piccoli, e gli anziani, disabili con problemi di coordinamento nell'assunzione

Vi è una variabilità delle caratteristiche della performance tra i diversi tipi, marche e modelli, richiedono assemblaggio e pulizia e vi può essere una possibile contaminazione se il farmaco è gestito in modo improprio o se il dispositivo non è pulito adeguatamente. La somministrazione farmacologica varia secondo il tipo di nebulizzatore.



Il sistema nebulizzatore può includere un'ampolla/nebulizzatore, un compressore o una batteria, tubi di raccordo e altri accessori. In generale, il compressore o le parti elettriche sono resistenti e duraturi, mentre l'ampolla e gli accessori richiedono una sostituzione più frequente e una pulizia accurata.

Tra i nebulizzatori di piccolo volume si riconoscono:

Nebulizzatori Jet:

I nebulizzatori jet sono alimentati dall'aria compressa o dall'ossigeno al fine di aerosolizzare farmaci liquidi.

Nebulizzatori a Ultrasuoni:

Convertono l'energia elettrica in vibrazioni ad alta frequenza utilizzando un trasduttore. Queste vibrazioni sono trasmesse alla superficie della soluzione, creando un'onda stazionaria che genera l'aerosol. I nebulizzatori a ultrasuoni di piccolo volume sono attualmente disponibili in commercio per la somministrazione di broncodilatatori, ma non devono essere utilizzati con sospensioni.

Nebulizzatori Mesh

Usano l'elettricità per far vibrare un cristallo piezoelettrico, il quale fa passare le formulazioni liquide attraverso un'apertura sottile per generare l'aerosol. Il diametro del mesh, o apertura, determina la grandezza delle particelle generate. I nebulizzatori mesh utilizzano di base due meccanismi d'azione: la membrana vibrante attiva e la membrana passiva

2) INALATORI

Gli inalatori predosati e a polvere secca sono dispositivi medici per aerosolterapia che combinano ogni dispositivo a un preciso dosaggio del farmaco e a una sua formulazione specifica. Ogni attivazione dell'inalatore è accompagnata da una singola inspirazione del paziente.

a) Inalatore Pressurizzato e Predosato (pMDI)³

Il pMDI è un piccolo dispositivo, portatile, con farmaco abbinato, indipendente, che somministra più dosi di farmaco di entità nota (predosato.)

A causa dell'alta dispersione del medicinale nell'orofaringe e delle difficoltà di coordinazione manuale durante l'uso dei pMDI, questi sono spesso usati con dispositivi ausiliari quali le camere di espansione (holding chambers) e gli spaziatori (spacers).

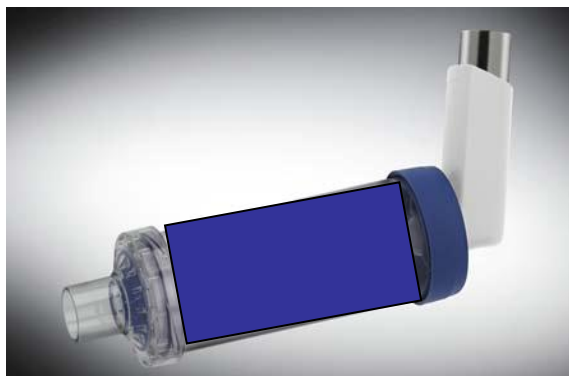
b) pMDI Usuali

Il pMDI è formato da una bomboletta, dal farmaco, dal propellente/eccipiente, da una valvola dosatrice, da un boccaglio e dall'attivatore. Il farmaco rappresenta solo l'1-2% dell'aerosol emesso dal pMDI ed è inoltre sospeso o disciolto nella miscela propellente/eccipiente che impediscono l'aggregazione delle particelle di farmaco e lubrificano la valvola dosatrice e assicurano una corretta sospensione del farmaco all'interno della bomboletta. La valvola dosatrice permette di distribuire una quantità nota di farmaco insieme con il propellente. I tradizionali pMDI hanno un design del tipo "premi e respira". Premendo la bomboletta viene rilasciata dentro l'attivatore la miscela farmaco-propellente, che poi si espande e vaporizza per convertire il farmaco liquido in aerosol.

c) pMDI Attivati dal Respiro (autohaler)

L'Autohaler è un pMDI attivato dal respiro con innesco a flusso. Fu progettato per eliminare la necessità di coordinazione manuale durante la somministrazione dei farmaci per aerosol. Il suo meccanismo è attivato dall'inalazione attraverso un beccuccio attivato dal respiro, che garantisce una risposta automatica allo sforzo inspiratorio del paziente nel momento in cui il flusso inspiratorio del paziente supera i 30 L/min Alcuni lavori scientifici hanno dimostrato che i pMDI attivati dal respiro migliorano la dose di farmaco inalata in pazienti con scarsa coordinazione.

• ³ pMDI richiede generalmente un lento flusso inspiratorio (<30L/min.)



Dispositivi accessori per pMDI.

I dispositivi accessori per pMDI sono stati realizzati per superare i problemi riscontrati utilizzando pMDI e sono disponibili in diverse forme e dimensioni. Un distanziatore è un semplice tubo o prolunga che permette di aggiungere spazio e volume tra il pMDI e la bocca senza alcuna valvola direzionale.

Da sapere:

- i pMDI sono al momento utilizzati per le somministrazioni di β_2 agonisti, anticolinergici, combinazioni di β_2 agonisti e anticolinergici, corticosteroidi e farmaci antiasmatici;
- ricordare di far agitare la bomboletta, al fine di riempire la valvola dosatrice con una sospensione, adeguatamente miscelata., per non causare una diminuzione della dose totale e respirabile del 25% e 35%;
- l'utilizzo del pMDI all'aperto, quando fa molto freddo, può significativamente ridurre la distribuzione di farmaco;
- i residui bianchi e incrostati conseguenti alla cristallizzazione del farmaco possono influenzare la dose erogata, il beccuccio dovrebbe essere pulito regolarmente, in accordo con quanto specificato dal produttore;
- la rapida attivazione del pMDI con più di due puff può ridurre la distribuzione del farmaco a causa della turbolenza e coalescenza delle particelle. Una pausa tra due puff può migliorare la broncodilatazione, soprattutto durante le esacerbazioni asmatiche con episodi di sibili e scarso

controllo dei sintomi; la letteratura recente suggerisce, per una terapia più efficace, una pausa di un minuto tra diverse attivazioni;

- per assicurare una dose adeguata è necessaria un'iniziale e ripetuta attivazione quando il pMDI è nuovo o non è stato utilizzato da qualche tempo;
- le caratteristiche del paziente che utilizza un pMDI determinano variabilità per ciò che riguarda la deposizione dell'aerosol. Per esempio, la deposizione sarà inferiore nei lattanti e nei bambini a causa delle differenze anatomiche e delle abilità fisiche e cognitive peculiari di quelle età;
- esistono due principali tecniche per utilizzare un pMDI senza distanziatore: la tecnica a bocca aperta e quella a bocca chiusa. La tecnica migliore dovrebbe essere determinata in base alle abilità fisiche del paziente, alla sua coordinazione e alla sua preferenza. Il paziente dovrebbe essere istruito.

3)INALATORE DI POLVERE SECCA (DPI)

Il **DPI** (dry powder inhaler) è un dispositivo per erogare aerosol sotto forma di polvere, usualmente disponibile con sistema dosato attuato dal respiro. I DPI non contengono propellente e sono respiro-attivati. I DPI rendono possibile la coordinazione tra il rilascio del farmaco e l'atto inspiratorio. Essi sono stati sviluppati al fine di superare le difficoltà incontrate con l'utilizzo dei pMDI.

È molto importante che il paziente capisca come funziona il DPI e come deve essere utilizzato.

Da sapere che:

- Il paziente deve sapere che non bisogna espirare dentro il dispositivo perché ciò porta all'introduzione di umidità nel bocchaglio con conseguente impatto sulla terapia.
- I DPI devono essere tenuti asciutti perché il loro funzionamento è alterato dall'umidità e della condensa, che possono causare grumi, ridurre la disgregazione e limitare la creazione di piccole particelle durante l'inalazione.
- Ogni tipo di DPI possiede un'intrinseca differente resistenza al flusso che determina di conseguenza quanto flusso inspiratorio sia necessario per erogare la corretta quantità di farmaco.
- I bambini molto piccoli e i pazienti con ostruzione al flusso severa per asma o BPCO possono non essere in grado di generare un flusso adeguato quando utilizzano i DPI. I pazienti virtualmente candidati all'utilizzo di DPI dovrebbero essere valutati per verificarne l'abilità di generare un flusso inspiratorio minimo sufficiente. L'incapacità di riuscire a generare un flusso inspiratorio adeguato (>40-60 L/min) elimina *de facto* la possibilità di utilizzare i DPI come dispositivi per l'aerosolterapia.
- Fin dalla loro comparsa, i DPI multi-dose sono stati dotati di dispositivi meccanici che indicano il numero di dosi rimanenti nell'inalatore.



Aerosolterapia nell'Età Neonatale e Pediatrica

La somministrazione di aerosol cambia radicalmente nei lattanti e nei bambini. L'abilità cognitiva (capire come e quando utilizzare un dispositivo o un farmaco) e l'abilità del corpo (la coordinazione nell'utilizzare un particolare dispositivo) come del resto i fattori anatomico-fisiologici legati all'età (dimensione delle vie aeree, frequenza respiratoria, volumi polmonari) creano sostanziali sfide per un'efficace somministrazione in ogni fase dello sviluppo. La selezione del miglior dispositivo per un'efficace terapia inalatoria è critica tanto nei lattanti quanto nei bambini.

Importante

- I bambini di età inferiore ai 3 anni possono non utilizzare in maniera corretta il boccaglio, rendendo così necessaria la somministrazione di aerosol attraverso una maschera, sia con i nebulizzatori sia con i pMDI. Soprattutto a bassi volumi correnti, il metodo di somministrazione da preferire per il pMDI è quello mediante l'utilizzo di una camera di espansione, sia nei lattanti sia nei bambini piccoli.
- Il pattern respiratorio, il flusso inspiratorio e il volume corrente cambiano con l'età; i bambini di età inferiore a 4 anni, anche se sani, non sono in grado di generare in modo affidabile un flusso inspiratorio di 60-90 L/min richiesto per un utilizzo ottimale di molti DPI. Per questo l'utilizzo di inalatori respiro-attivati o DPI non è adeguato in bambini di età inferiore ai 4 anni.
- La scelta del dispositivo per aerosol dovrebbe essere attuata in base all'età del paziente e alle sue capacità cognitive al fine di poter utilizzare il dispositivo correttamente.

Effetti collaterali:

I maggiori rischi per i pazienti dovuti ad assunzione di aerosol sono rappresentati da:

Reazioni Avverse: mal di testa, insonnia e irrequietezza con farmaci quali gli agenti adrenergici, effetti locali topici con gli anticolinergici, ed effetti sistemici/locali con i corticosteroidi (12,13).

Broncospasmo: La somministrazione di un aerosol freddo e ad alta densità può indurre broncospasmo (13-15).

Concentrazione del Farmaco: Sia con i nebulizzatori jet sia con quelli a ultrasuoni, la concentrazione del farmaco può aumentare durante la terapia aerosolica (16-18). Come conseguenza delle modificazioni nella concentrazione del farmaco, la quantità di farmaco che rimane nel nebulizzatore

alla fine della terapia aerosolica è aumentata e il paziente è esposto a concentrazioni di farmaco inalato più alte.

Infezioni: È stato ben documentato che i generatori di aerosol vengono contaminati da batteri e ciò aumenta il rischio d'infezioni nei pazienti affetti da malattie respiratorie. Procedure corrette di manipolazione dei farmaci, pulizia dei dispositivi e di sterilizzazione possono ridurre considerevolmente questo rischio.

Irritazione degli Occhi: I farmaci aerosolizzati tramite una maschera facciale possono depositarsi inavvertitamente sugli occhi e causare irritazione oculare.

Bibliografia

1. Tratto da Guida ai Dispositivi per l'Aerosolterapia per i Terapisti Respiratori. 2^a Edizione di Ari A, Hess D, Myers TR, Rau L.. Copyright © 2009 by the American Association for Respiratory Care. Tradotto in italiano dai Fisioterapisti Respiratori dell'Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria (ARIR) Per scaricare il file integrale in italiano potete collegarvi www.arirassociazione.org/ita/guidaaerosol.html

7. Riabilitazione pneumologica

a cura dell'Associazione dei Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria (ARIR) e Federazione Italiana delle Associazioni di Sostegno ai Malati Asmatici e Allergici (FEDERASMA Onlus) con la collaborazione di M. Lazzeri, E. Privitera e S. Frateiaci

I programmi di Riabilitazione Pneumologica (RP) rappresentano, insieme alla terapia, strumenti necessari per la prevenzione secondaria e terziaria nell'ambito delle malattie respiratorie.

La finalità di un programma individuale di Riabilitazione Pneumologica (RP) è quella di migliorare la sintomatologia, ottimizzare la performance fisica e sociale e mantenere o migliorare il grado di autonomia ⁽¹⁾.

Spesso nei soggetti affetti da malattie respiratorie croniche ai sintomi polmonari (dispnea, tosse, iperproduzione di muco e ricorrenti infezioni respiratorie) si aggiungono manifestazioni sistemiche, quali decondizionamento e debolezza muscolare, che, unite a disturbi emozionali quali depressione e ansia, inducono una progressiva spirale negativa d'inattività. La mancanza di attività fisica, a sua volta, produce ulteriore indebolimento della muscolatura e comparsa sempre più precoce dei sintomi dispnea e fatica. Questo circolo vizioso può determinare nei pazienti una rilevante riduzione della capacità funzionale, con progressiva disabilità e spesso anche isolamento sociale.

Un programma di riabilitazione polmonare, che preveda interventi di ri-allenamento all'esercizio fisico, di self-management, di supporto psicosociale e nutrizionale, potrebbe interrompere il circolo vizioso migliorando la qualità di vita.

Tabella 1

Obiettivi dei programmi di riabilitazione polmonare (RP)
<ul style="list-style-type: none">- Riduzione dei sintomi- Rendere consapevoli i pazienti della loro patologia- Migliorare la qualità di vita- Migliorare e massimizzare le capacità funzionali- Migliorare la sopravvivenza- Ridurre il consumo di risorse sanitarie

Tabella 2

Punti cardine di un programma di riabilitazione polmonare (RP)	
Ottimizzazione della terapia medica	Coordinazione respiratoria
Cessazione dal fumo	Ossigenoterapia a lungo termine
Educazione terapeutica	Nutrizione
Allenamento degli arti inferiori	Supporto psicosociale
Allenamento dei muscoli respiratori	Riposo dei muscoli respiratori (ventilazione meccanica)
Allenamento degli arti superiori	Terapia occupazionale
Fisioterapia toracica	

L'esercizio fisico, come stabilito nelle linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) rappresenta un cardine fondamentale di qualsiasi programma riabilitativo. ⁽²⁾

Nelle patologie respiratorie che presentano quadri d'ipersecrezione cronica, sono indicate le tecniche di fisioterapia toracica volte alla rimozione delle secrezioni con lo scopo di coadiuvare e in certi casi sostituire, i meccanismi fisiologici della clearance tracheo-bronchiale, evitando il ristagno delle secrezioni bronchiali, ottimizzando la ventilazione e riducendo le complicanze infettive.

La PR deve essere considerata precocemente nel trattamento delle malattie respiratorie croniche nell'ottica di migliorare la qualità di vita, piuttosto che recuperare funzioni.

È necessaria un'attività di educazione sanitaria per i pazienti e per i loro familiari.

L'età avanzata, la severità della malattia, l'ipercapnia, le numerose comorbilità, quali diabete, patologie cardiovascolari, osteoporosi, disturbi vascolari periferici, che frequentemente si associano alle malattie respiratorie croniche, non rappresentano controindicazioni all'adozione di programmi di riabilitazione ma richiedono una personalizzazione dell'intervento e l'adozione di strategie (ad es. supplementazione di O₂, o utilizzo di miscele di aria-ossigeno, della ventilazione meccanica non invasiva, l'adozione di particolari modalità di allenamento quali l'interval training, l'applicazione dell'elettrostimolazione ai principali gruppi muscolari, l'ottimizzazione della terapia farmacologica, i supporti nutrizionali) che consentano anche ai pazienti più compromessi di raggiungere e sostenere carichi di lavoro allenanti e ottenere i benefici attesi: riduzione della dispnea, miglioramento della tolleranza allo sforzo, incremento della qualità di vita ⁽³⁾.

In particolare risultati incoraggianti sulla tolleranza allo sforzo si sono registrati anche nelle malattie interstiziali diffuse e la RR ha trovato una sua collocazione in particolare nella gestione pre e post-operatoria quando questi pazienti sono candidati al trapianto polmonare.

Negli interventi di chirurgia del torace e dell'addome numerosi trial clinici hanno evidenziato l'efficacia della RR nella gestione pre e post-operatoria con lo scopo di ottimizzare lo stato funzionale e quindi di favorire il recupero più rapido possibile. (4)

BIBLIOGRAFIA

1. Pasqua Garuti Sabato Clini Ambrosino Raccomandazioni sulla riabilitazione respiratoria. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2007; 22: 264-288.
2. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131(Suppl.5):4-42.
3. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008;63 Suppl 4: iv1-121.
4. J Bott, S Blumenthal, M Buxton, S Ellum, C Falconer, R Garrod, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient *Thorax* 2009;64;i1-i52.