

# Asma nei bambini

## Introduzione



### Punti chiave

- Anche se l'asma infantile ha una storia di prevalenza maggiore nei Paesi dell'Europa Occidentale, rispetto a quelli orientali, questa differenza si sta attenuando a causa dell'incremento di questa patologia nell'Europa dell'Est.
- I risultati di uno studio britannico evidenziano come il 13% delle persone che si prendono cura dei bambini asmatici abbia dovuto lasciare il lavoro per questo motivo.
- Circa il 60% dei bambini asmatici in età scolare è allergico, specialmente verso il pelo di animale, verso l'acaro della polvere domestica e verso le muffe, e anche verso il polline delle piante.
- L'asma inizia tipicamente molto prima nella vita rispetto ad altre malattie croniche e di conseguenza impone ai pazienti, a coloro che prestano loro le cure e alla comunità, un onere che dura tutta la vita.
- Anche se l'asma può essere di solito tenuto sotto controllo, non sono attualmente disponibili metodi provati efficaci di prevenzione e cura.

L'asma è la malattia cronica più comune nell'infanzia. A causa dei fenotipi, vari e differenti, è difficile concordare una definizione chiara di questa condizione. In alternativa si utilizza una sorta di descrizione operativa: l'asma è un disturbo infiammatorio cronico delle vie aeree ove intervengono molte cellule e molti elementi cellulari. L'infiammazione cronica si associa a iperreattività bronchiale che conduce a episodi ricorrenti di broncospasmo, dispnea, sensazione di costrizione del torace e tosse, prevalentemente di notte o la mattina presto. Questi episodi sono usualmente associati con una molto diffusa, anche se variabile, ostruzione del flusso delle vie aeree a livello polmonare, che spesso è reversibile sia spontaneamente che con la terapia (Global Initiative for Asthma, 2012). Tuttavia nei bambini di età < 5 anni i sintomi clinici dell'asma sono variabili e non specifici. Per questo motivo l'approccio migliore alla malattia viene considerato quello che si basa solo sui sintomi; in quest'ambito vengono definiti vari fenotipi di broncospasmo.

## Epidemiologia



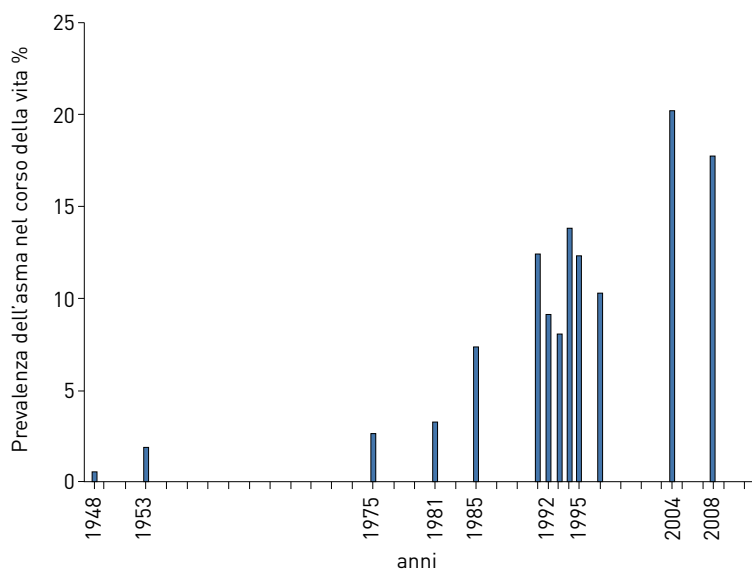
### Prevalenza e incidenza e modifiche della presentazione dell'asma con l'età

La prevalenza dell'asma nei bambini è aumentata considerevolmente in Europa nella seconda metà del XX secolo. Come esempio di questo concetto possono essere citati studi aventi per obiettivo l'asma, effettuati su scolari norvegesi: la prevalenza di questa patologia è

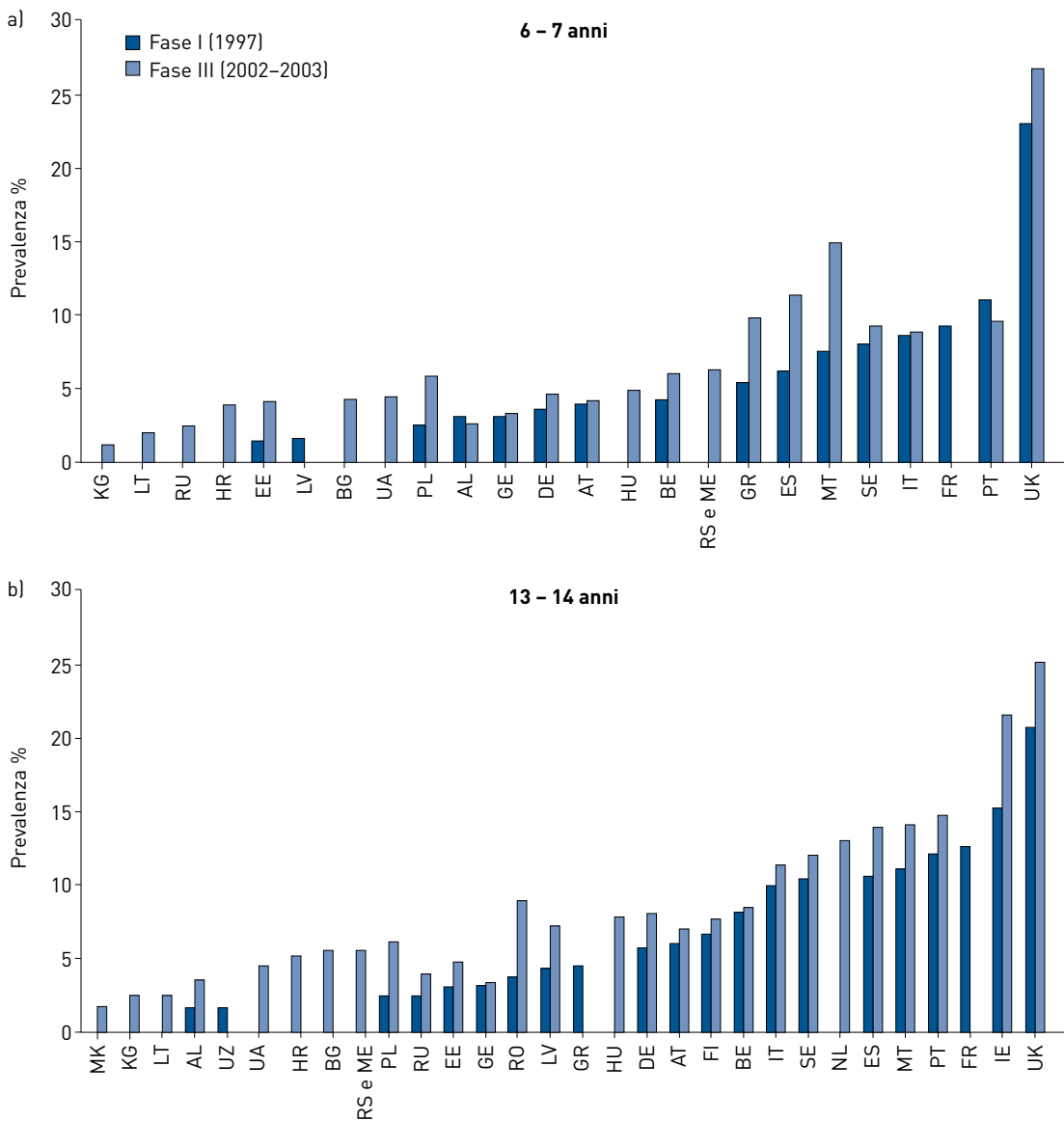
## “ La mortalità dell'asma è bassa e negli ultimi anni è diminuita nell'ambito dei Paesi europei ”

umentata dallo 0.4% nel 1948 al 12.3% a metà degli anni '90 e al 20% nel 2004, anche se un lavoro più recente, nel 2008, ha riportato una stabilizzazione della percentuale al 17.6 (figura 1). L'aumento è stato inizialmente più marcato nell'Europa Occidentale. Sono stati elaborati questionari dall'International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC), per fornire uno strumento comune di indagine su asma e broncospasmo nei bambini. Lo studio ISAAC, del 1997, ha rilevato più alta prevalenza dell'asma nei bambini europei nelle isole britanniche, con una variabilità della prevalenza lungo l'intero corso della vita che andava da 1.6 % in Albania a 20.7% nel Regno Unito per i bambini di 13–14 anni, da 1.4% in Estonia a 22.9% nel Regno Unito per i bambini di 6–7 anni, con un andamento rimarchevole della patologia da oriente a occidente (figura 2). Questa differenza si è attenuata negli ultimi anni, dal momento che la prevalenza durante il corso della vita si è incrementata nei Paesi europei dell'est, rispetto all'ovest; il che può dipendere da cambiamenti dello stile di vita nei primi. La figura 3 mostra le quote di prevalenza del broncospasmo attuale nella fase III dello studio ISAAC in vari centri europei (dati raccolti nel 2002–2003).

La prevalenza, le cause e la presentazione clinica dell'asma possono variare con l'età. I primi sintomi possono svilupparsi nei lattanti, per scomparire precocemente con la crescita. L'asma può presentarsi ex novo in qualsiasi momento della vita, ma di solito inizia nei bambini piccoli,

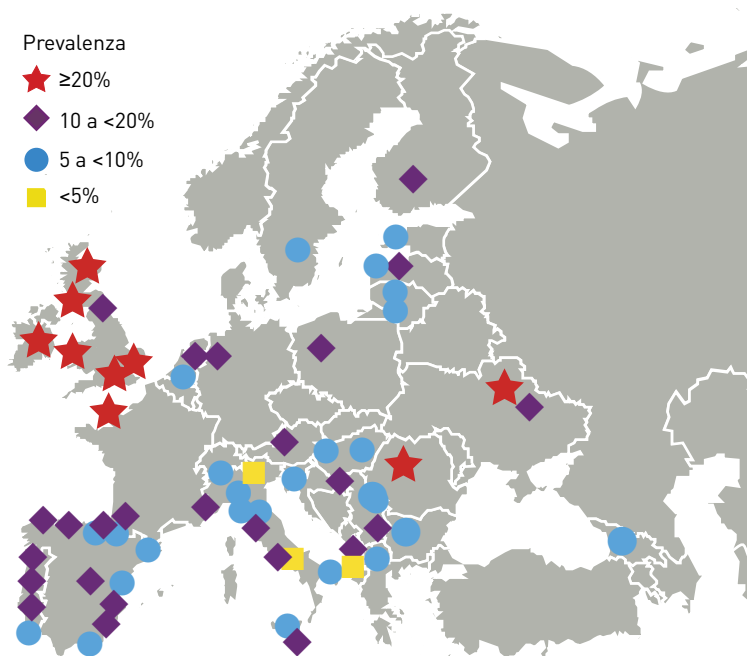


**Figura 1** – Prevalenza dell'asma nel corso della vita tra gli alunni norvegesi, 1948–2008.



**Figura 2** – Prevalenza dell’asma nel corso della vita in: a) bambini di 6-7 anni e b) ragazzi di 13-14 anni nel 1997 e nel biennio 2002-2003. Fonte: International Study of Asthma and Allergy in Childhood phases I and III.

come mostra la figura 4. Questo studio canadese mostra che l’asma interessa circa un terzo della popolazione in qualsiasi momento tra i 4 e gli 80 anni, in modo molto simile a diabete e malattie maligne. Tuttavia esso inizia molto più precocemente rispetto ad altre malattie, di conseguenza ha un impatto su qualità della vita e costi sanitari che si protrae per il corso dell’esistenza. Di conseguenza l’impatto economico dell’asma è particolarmente importante, a causa del suo inizio, spesso precoce.



**Figura 3** – Prevalenza attuale dell'asma nei bambini in centri europei. Riprodotta e modificata da: Lai et al., 2009, con il permesso dell'editore.

## Mortalità

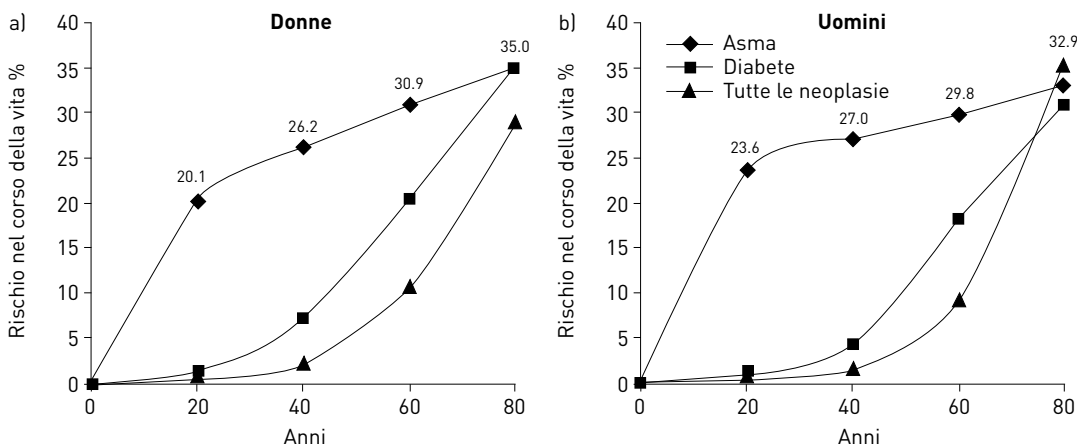
La mortalità per asma nei bambini è bassa, con un andamento in diminuzione in molte nazioni europee negli ultimi anni. Anamnesticamente, la mortalità è più elevata nei bambini più piccoli, minore in età scolastica, per aumentare nuovamente dalla pubertà all'età adulta.

Nel periodo 1973 – 1987 si è verificato in Danimarca un andamento in crescita della mortalità per asma, statisticamente significativo. Ne era causa il solo aumento della mortalità nel gruppo tra 15 – 19 anni di età. Dal 1988 al 1994 la mortalità nella fascia di età inferiore ai 19 anni è in generale diminuita. In Norvegia la mortalità nei bambini di età  $\geq 5$  anni è stata considerevolmente bassa fin dal 1960, mentre in quelli di età  $< 5$  anni è diminuita fino al 1990, per attestarsi poi sui livelli dell'altro gruppo. Diversamente, è stato osservato l'aumento della mortalità in Russia nella fascia di età  $< 5$  anni, da 0.06 per 100.000 nel 1980 a 0.11 per 100.000 nel 1989; non si è verificato, invece, nessun aumento nei soggetti asmatici tra 5–34 anni di età.

Nei Paesi Bassi la mortalità per asma è diminuita per la fascia tra 5-34 anni nel periodo tra 1980 e 1994, mantenendosi stabile tra gli altri gruppi di età, mentre in Inghilterra non è stato osservato alcun cambiamento nei bambini di 0-14 anni dal 1980 (0.389 per 100.000) al 1990 (0.387 per 100.000), di contro alla riduzione della mortalità complessiva pari al 24%. La riduzione ulteriore della mortalità per asma è stata osservata in cinque nazioni europee (Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito) nel periodo 1994-2005 in bambini e giovani adulti (5-34 anni). Tuttavia nel 2004 si sono riscontrati ancora 6.700 decessi, almeno in teoria prevenibili, in questi Paesi. In Svezia i decessi per asma di bambini e giovani adulti (1-34 anni) sono diminuiti nel periodo 1994-2003. È comunque degno di nota che 9 dei 12 decessi nella popolazione  $< 19$  anni furono dovuti ad anafilassi, ove l'asma era stato causato da un'allergia alimentare.

Quando si prende in considerazione la mortalità per asma nelle diverse nazioni, si osservano correlazioni rilevanti tra la prevalenza dei sintomi e la mortalità dovute alla patologia, così come con i ricoveri ospedalieri che ne sono causati. Una qualche riduzione della prevalenza può quindi avere un impatto sulla mortalità. La riduzione della mortalità durante la fanciullezza, osservata





**Figura 4** – Rischio di sviluppare malattie croniche nel corso della vita dalla nascita in a) donne e b) uomini. Riprodotto da: To et al., 2010, con il permesso dell'editore.

in molte nazioni nel corso dei due ultimi decenni, è probabilmente dovuta a un più diffuso impiego dei corticosteroidi per via inalatoria (i quali anche a basso dosaggio si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità), insieme ai miglioramenti terapeutici degli attacchi acuti di asma.

Dati recenti, [2004 – 2010, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)] in bambini tra 0 – 14 anni, mostrano che la mortalità è generalmente molto bassa in Europa, con piccole differenze tra le nazioni, il che implica un miglior controllo della patologia ottenuto con i miglioramenti terapeutici.

## Morbosità

La morbosità per asma è un onere maggiore per i bambini, le loro famiglie e la comunità. Gli attacchi d'asma terrorizzano il bambino; vi è un impatto sia emozionale che economico della malattia, dovuto allo scardinamento delle abitudini di vita e alla riduzione della capacità fisica. L'onere sociale dell'asma è notevole, non solo per il bambino ammalato, ma anche per i genitori, fratelli e familiari in generale. In Inghilterra il 69% dei genitori dei bambini asmatici e/o dei loro compagni hanno dichiarato di assentarsi dal lavoro a causa della patologia, mentre il 13% deve abbandonare completamente il lavoro. Quando si valuta la qualità della vita nei bambini asmatici si dovrebbe valutare anche quella di coloro che prestano assistenza.

Circa il 4.5% dei bambini asmatici mostra forme gravi e problematiche poco responsive alle terapie comuni. I costi diretti per l'assistenza sanitaria nei bambini asmatici originano sia dalle visite mediche per le cure primarie e secondarie, che dai ricoveri ospedalieri (figura 5) e dai costi terapeutici. In alcuni Paesi, anche se non in tutti, i ricoveri ospedalieri sono diminuiti negli anni recenti (vedi sopra), ma la spesa dovuta alla terapia è aumentata a causa dell'utilizzo di preparati per via inalatoria e orale. Recentemente sono stati introdotti nuovi

farmaci, con il conseguente aumento del costo legato alla terapia. In particolare l'utilizzo degli steroidi per via inalatoria è aumentato in modo importante negli ultimi anni.

Anche se il criterio dei giorni di assenza dal lavoro non può essere applicato nel caso dei bambini, le assenze da scuola sono una conseguenza paragonabile. È difficile trovare studi europei di valore in tal senso, tuttavia uno studio USA, su dati estrapolati da 17.000 famiglie, ha permesso di rilevare 10.1 milioni di giorni di assenza da scuola in un anno, a causa dell'asma.

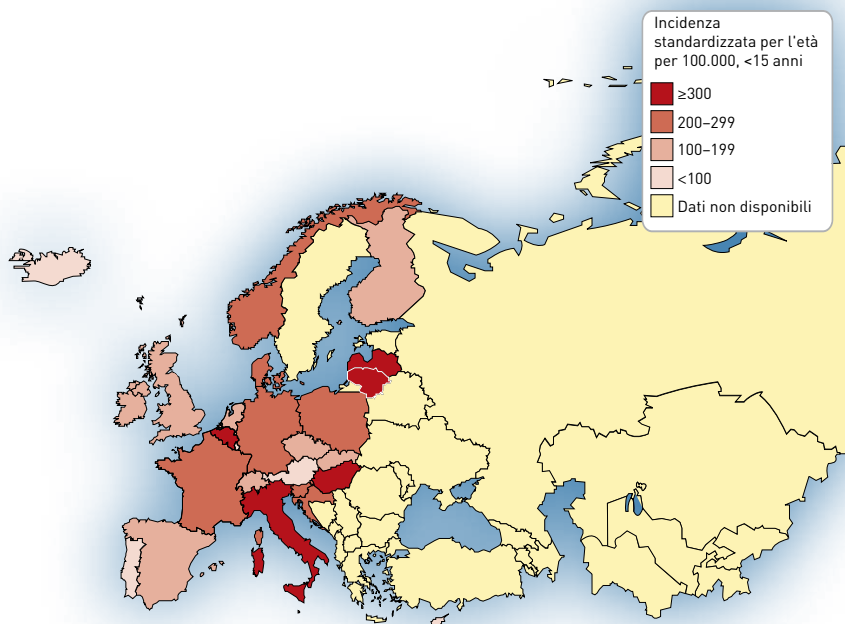
## Cause/Patogenesi



### Ambiente

L'asma risulta da un'interazione tra differenti fattori ambientali e genetici. L'influenza ambientale inizia durante la gravidanza: la sensibilizzazione allergica è stata descritta prima della nascita e numerosi studi hanno dimostrato che neonati, figli di fumatrici, hanno una funzionalità respiratoria ridotta rispetto ai figli di non fumatrici. Il fumo aumenta sia il rischio di asma e di ridotta funzionalità respiratoria durante l'infanzia. Tutti i bambini dovrebbero avere il diritto di usufruire di un ambiente libero dai prodotti del fumo di tabacco sia prima che dopo la nascita. L'aumento della prevalenza dell'asma, soprattutto di quello allergico, viene associato al cambiamento dello stile di vita. Studi da Russia e dalla Carelia finlandese mostrano che la prevalenza dell'asma e della patologia allergica è superiore nella popolazione finlandese, rispetto a quella russa.

Le infezioni da virus respiratori sono la causa principale della bronchiolite acuta nei lattanti e di attacchi acuti di asma nei bambini asmatici più grandi (il capitolo 16 riporta maggiori informazioni



**Figura 5** – Ospedalizzazione per asma nei bambini. Dati da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011 ed Eurostat, aggiornamento Marzo 2012.



riguardo alle infezioni virali nei bambini). L'1.5–2% di tutti i bambini viene ospedalizzato a causa della bronchiolite da virus respiratorio sinciziale (RSV) nei primi due anni di vita e circa il 60% di loro sviluppa l'asma successivamente. A 13 anni di età più del 40% dei bambini ricoverati in ospedale nella prima infanzia a causa di bronchiolite acuta da RSV manifesterà sintomi e iperreattività bronchiale. Dai due anni di età le infezioni da rhinovirus sono la causa che più frequentemente fa precipitare un attacco d'asma. Con le tecniche di diagnosi virale moderne (per es. quelle basate sulla PCR) circa il 65% di tutti gli attacchi di asma nei bambini in età scolare è stato identificato come dovuto alle infezioni da rhinovirus; una valutazione completa permette di stimare come l'85% degli attacchi d'asma sia precipitato da infezioni respiratorie virali.

Dai due anni in poi e soprattutto durante l'età scolastica gli allergeni inalati diventano sempre più importanti per le forme asmatiche dei bambini. Circa il 60% di tutti i bambini asmatici in età scolare è allergico. Gli allergeni più importanti variano secondo il clima, tuttavia in tutti i Paesi europei i peli di animale sono tra quelli più frequenti nell'ambito dell'asma. Nei climi caldo – umidi, gli acari della polvere domestica e le muffe hanno un'importanza notevole e, sempre in base al fattore climatico, gli allergeni stagionali (betulla, erba e polline di artemisia) giocano un ruolo da protagonisti. L'esposizione agli allergeni può indurre riacutizzazioni asmatiche o, anche in loro assenza, può aumentare l'infiammazione delle vie aeree e l'iperreattività bronchiale.

Gli allergeni sono presenti sia nell'ambiente esterno che interno; l'acaro della polvere domestica e il pelo degli animali sono allergeni perenni presenti nell'ambiente interno particolarmente importanti. Gli agenti occupazionali giocano un ruolo minore nell'infanzia, ma numerosi tipi di allergia possono influenzare scelte educative in relazione alla successiva vita lavorativa. Gli asili infantili e le scuole sono di fatto l'ambiente di lavoro dei bambini; di conseguenza si deve enfatizzare la necessità che tali istituzioni siano caratterizzate da ambienti interni salubri. Considerazioni speciali merita il problema delle infezioni respiratorie, il rischio delle quali è aumentato soprattutto negli asili. All'interno delle scuole bisognerebbe prendere le opportune precauzioni per ridurre l'esposizione agli allergeni nei bambini con asma allergico. Analogamente dovrebbero essere enfatizzate le informazioni sulla gestione dell'asma da sforzo durante le lezioni di ginnastica e l'allenamento fisico.

## **Genetica**

L'asma e l'allergia, una delle sue cause principali, hanno una forte caratteristica ereditaria. In anni recenti si è insistito molto nel compiere studi sulla genetica delle famiglie per identificare marcatori genetici. È già stato identificato un gran numero di marcatori che potrebbero essere correlati all'asma e all'infiammazione delle vie aeree, ma vi è variabilità nelle diverse popolazioni. Si è inoltre aumentata l'attenzione riguardo l'epigenetica: il dato che interferenze di origine ambientale possano causare la metilazione del DNA e la formazione dell'istone, così cambiando e inattivando l'influenza di geni

specifici, ha permesso di gettare uno sguardo su come l'ambiente influenzi i geni e ha chiarito che questa interazione possa essere trasmessa dalla madre alla prole.

Inoltre si è accertato che le caratteristiche ereditarie possano influenzare la risposta ai farmaci per la cura dell'asma. Gli esempi comprendono la sensibilità ai recettori  $\beta_2$  e la risposta agli inibitori della sintesi dei leucotrieni

## Sforzo

Durante l'infanzia, e soprattutto durante l'età scolare, lo sforzo è una causa importante di riacutizzazione dell'asma (asma da sforzo). È stato riportato che il 30% dei bambini asmatici è soggetto a riduzione dell'attività fisica ed è molto importante insegnare a controllare l'esercizio fisico, per mezzo dell'educazione, con consigli sul riscaldamento e il trattamento medico.

## Manifestazioni cliniche e conseguenze



## Fenotipi

Abbiamo già verificato come l'asma spesso inizi nella prima infanzia con attacchi acuti o riacutizzazioni provocate da infezioni respiratorie virali. L'attenzione è stata focalizzata sui differenti fenotipi, specialmente durante l'infanzia e l'età prescolare, con una sorta di etichettatura diagnostica come broncospasmo precoce, broncospasmo transitorio e broncospasmo a insorgenza tardiva, che descrive l'esito longitudinale del broncospasmo durante la prima infanzia. Tuttavia questa classificazione retrospettiva non è utilizzabile per predeterminare la prognosi. Il broncospasmo ricorrente che si verifica durante gli anni pre scolastici spesso migliora durante gli anni di scuola e la pubertà. Tuttavia studi longitudinali di coorte mostrano che i sintomi respiratori e l'ostruzione bronchiale spesso si ripresentano dopo l'età di 16 – 20 anni.

La maggior parte dei casi di asma durante l'infanzia è lieve o moderata e può essere controllata in modo ottimale con il trattamento. In ogni caso un certo numero di malati va incontro a problematiche gravi anche in questo periodo della vita, nei casi nei quali la risposta alla terapia con corticosteroidi per via inalatoria sia insufficiente.

L'asma indotto dallo sforzo è comune particolarmente nei bambini e, se non trattato, può provocare la riduzione dell'attività e ridurre la forma fisica. Uno degli obiettivi principali di tutte le linee guida internazionali sulla terapia dell'asma è controllare l'asma da sforzo.

## Prevenzione



Sono stati effettuati numerosi sforzi per prevenire lo sviluppo dell'asma. Questi possono essere suddivisi in: prevenzione primaria, che ha lo scopo di prevenire completamente il manifestarsi di sintomi e segni di allergia e asma; e prevenzione secondaria dell'asma in un bambino predisposto, che abbia, per esempio, la dermatite atopica. La prevenzione terziaria è la prevenzione dei sintomi in un bambino che sia affetto dalla malattia. L'allattamento prolungato al seno materno può prevenire le infezioni respiratorie, ma probabilmente non l'asma.

“  
*L'attività fisica è un problema di primaria importanza nell'asma infantile e dovrebbe essere incoraggiata*  
”

È importante evitare l'esposizione ai prodotti del fumo di tabacco. Dato che la funzionalità respiratoria è diminuita nei neonati con madri fumatrici, è soprattutto importante per loro evitarne il peggioramento da fumo durante l'adolescenza e la prima età adulta. In bambini ad alto rischio sono stati eseguiti tentativi di ridurre l'esposizione agli allergeni, specialmente l'acaro della polvere domestica e il pelo animale, ma l'efficacia di queste misure deve essere ancora provata. Anche se la sensibilizzazione allergica è correlata al contatto precoce agli allergeni, una bassa esposizione al pelo animale e all'acaro della polvere domestica non sembra ridurre l'incidenza dell'asma bronchiale nella popolazione generale.

Tentativi di prevenzione farmacologica sono stati eseguiti usando gli antistaminici, ma fino a ora gli effetti sembrano essere limitati. È stato proposto che l'introduzione precoce di farmaci anti infiammatori, come gli steroidi per via inalatoria, possa influenzare lo sviluppo a lungo termine dell'asma, ma questa affermazione deve ancora essere provata. L'educazione nell'asma e le scuole dell'asma sono strumenti importanti per educare i malati, rendendoli in grado di prendere le opportune precauzioni prima di intraprendere svariate attività.

## Gestione



Le linee guida moderne per trattare l'asma dei bambini distinguono tra il trattamento per controllare la malattia e quello per migliorarne i sintomi. I corticosteroidi per via inalatoria sono i farmaci più importanti del gruppo che viene impiegato per controllare la malattia e mettono la maggior parte dei bambini e degli adolescenti asmatici nelle condizioni di condurre una vita normale. Nella maggior parte dei casi i corticosteroidi per via inalatoria riescono anche a controllare l'asma da sforzo, così da permettere la partecipazione all'attività fisica e agli sport. Alte dosi di steroidi per via inalatoria possono compromettere la crescita, ma solo in piccolo grado (1–2 cm di altezza al massimo), e di solito nella fase precoce del trattamento. Si può verificare la soppressione adrenergica con alte dosi; inoltre sono state descritte convulsioni ipoglicemiche. Recentemente un corticosteroide per via inalatoria è stato presentato come pro farmaco, il quale dipende per i suoi effetti dall'attivazione enzimatica nell'epitelio respiratorio. La perdita di effetti collaterali sistemici rende questo agente particolarmente utile per i bambini asmatici.

I  $\beta_2$ -agonisti sono farmaci sintomatici importanti, sia per l'asma acuto che cronico. Il trattamento di combinazione consiste in un corticosteroide per via inalatoria e in un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata di azione; si è dimostrato molto efficace nel trattamento dell'asma degli adulti, ma la risposta alla terapia non si è rivelata altrettanto buona nei bambini asmatici, soprattutto in quelli di età

prescolare. I bambini dovrebbero essere monitorizzati con attenzione per verificare la risposta al trattamento; inoltre questo, se dimostrato essere inefficace, dovrebbe essere sospeso. Questo concetto si può applicare anche agli antagonisti dei leucotrieni, che sono notevolmente efficaci in alcuni pazienti, sia nel controllo della malattia che nel miglioramento dei sintomi; tuttavia c'è un'alta percentuale di malati che non risponde. Anche gli anticolinergici, in particolare l'ipratropio bromuro, sono una terapia efficace come broncodilatatori nei bambini e possono avere un effetto di sommazione con i  $\beta_2$ -agonisti. Gli anticolinergici sembrano avere un loro ruolo peculiare come pre medicazione prima dello sforzo nei bambini asmatici e negli adolescenti asmatici che svolgono attività atletica. L'anticorpo monoclonale anti-immunoglobulina (Ig) E omalizumab si è dimostrato efficace in alcuni pazienti con asma allergico grave, ma, di nuovo, alcuni pazienti non rispondono, sottolineando la necessità di controlli accurati nel tempo. Altri tipi di terapia sono attualmente in fase di studio. La cura dell'asma coinvolge molti più elementi che la sola terapia farmacologica, anche se questa è veramente una parte importante del trattamento. La partecipazione all'attività fisica è di primaria importanza nell'asma dell'infanzia e dovrebbe essere incoraggiata.

## Prognosi



L'asma dell'infanzia spesso inizia prima dell'età scolare. Durante la pubertà molti bambini – specialmente i maschi – migliorano, ma spesso i sintomi della malattia si ripresentano successivamente nel corso della vita. Nelle fasi precoci della vita sono i maschi a essere affetti dall'asma più frequentemente; dopo i 10 anni sono le femmine, comunque, a svilupparlo più spesso, sovente con una maggiore gravità. Tuttavia la maggior parte degli asmatici è in grado di condurre una vita normale, in salute, grazie al trattamento e all'assistenza moderni. Il rischio-vita dell'asma è circa il 35%; la maggior parte dei casi si verifica precocemente e molti richiedono controlli seriati e terapie per tutta la vita. In questo modo si verifica un impatto sui costi della salute. L'asma precoce nell'infanzia e, in particolare l'asma grave, aumenta il rischio dell'ostruzione cronica delle vie aeree nella vita adulta.

## Sviluppi futuri



Basandosi sulla situazione attuale, si può anticipare un ulteriore aumento della prevalenza dell'asma, particolarmente nelle nazioni dell'Europa Orientale, dove l'acquisizione dello stile di vita occidentale si è dimostrato aumentare la prevalenza di questa patologia nei bambini fino al 20%. Inoltre si attende un verosimile aumento della prevalenza dell'asma negli adulti (specialmente nei giovani adulti) nel futuro prossimo, e questo sembra essere un effetto coorte sull'aumento della prevalenza dell'asma nell'infanzia. Un uso maggiore di farmaci antiinfiammatori e il possibile sviluppo di preparati più efficaci può ridurre la morbosità acuta dell'asma e il bisogno di ospedalizzazione acuta. Nuovi farmaci, aventi come bersaglio i percorsi del processo infiammatorio, possono avere l'effetto di migliorare la terapia, ma questo resta da essere dimostrato. Comunque vi sarà un bisogno crescente per la diagnosi e per il monitoraggio specialistico dei pazienti asmatici specialmente nella fase precoce della malattia, con lo scopo di ridurre gli effetti a lungo termine.



Vi è necessità di ulteriore ricerca su tutti gli aspetti dell'asma infantile, incluso il campo della ricerca clinica, della ricerca di base e di quella nel campo della genetica. In particolare sono necessari più dati sulle cause ambientali e genetiche dell'asma infantile per rendere la società in grado di prendere misure di prevenzione.

L'asma non può essere curato con il trattamento attuale, ma possiamo ridurne la morbosità e migliorare il nostro controllo della malattia.

È necessario implementare la ricerca riguardo nuovi approcci di trattamento, specialmente nei bambini piccoli. In molte nazioni europee le risorse per la ricerca indipendente in quest'area sono limitate; si dovrebbe quindi incoraggiare la cooperazione tra i centri, con la creazione di una rete di eccellenza.

“  
*Numerosi studi hanno dimostrato che la funzionalità respiratoria è compromessa nei neonati figli di fumatrici*  
”

### Riassunto dei bisogni della ricerca

- Studi di coorte: controlli nel tempo di intere coorti dalla nascita all'età adulta, prendendo in considerazione:
  - Fattori ambientali, compreso l'inquinamento esterno e interno, l'influenza delle infezioni e l'esposizione agli allergeni nella prima infanzia e gli effetti a lungo termine della terapia antinfiammatoria;
  - Fattori genetici importanti per l'asma e per l'infiammazione delle vie aeree: campionamenti ripetuti nel tempo del DNA in coorti fin dalla nascita, che rendano possibili studi epigenetici a lungo termine, come anche la tracciabilità nel tempo della funzionalità respiratoria dalla nascita all'età adulta, della responsività bronchiale e di marcatori dell'infiammazione delle vie aeree.
- Ricerca di base sull'eziologia e la patogenesi di asma, allergia, iperresponsività bronchiale e asma da sforzo.
- Studi di intervento per valutare le misure di prevenzione primaria e secondaria, compresi i tentativi di prevenire/ridurre il danno della barriera epiteliale.
- Studi epidemiologici per ottenere un monitoraggio in ambito europeo più esaustivo della prevalenza dell'asma, della sua morbosità e dell'ospedalizzazione correlata.
- Studi clinici per sviluppare nuove modalità di trattamento.
- Studi internazionali per mettere in relazione la qualità della cura dell'asma e le economie sanitarie, così da ottimizzare la prima in ambito europeo.





## Generali

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2012. [www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Report\\_2012\\_Feb09.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2012_Feb09.pdf)

## Epidemiologia

- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743.
- Bergström SE, Boman G, Eriksson L, et al. Asthma mortality among Swedish children and young adults, a 10-year study. *Respir Med* 2008; 102: 1335–1341.
- Chatenoud L, Malvezzi M, Pitrelli A, et al. Asthma mortality and long-acting  $\beta_2$ -agonists in five major European countries, 1994–2004. *J Asthma* 2009; 46: 546–551.
- International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315–335.
- Jonasson G, Lodrup Carlsen KC, Leegaard J, et al. Trends in hospital admissions for childhood asthma in Oslo, Norway, 1980–95. *Allergy* 2000; 55: 232–239.
- Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. 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.
- Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008; 63: 1054–1060.
- Lodrup Carlsen KC, Haland G, Devulapalli CS, et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy* 2006; 61: 454–460.
- To T, Wang C, Guan J, et al. What is the lifetime risk of physician-diagnosed asthma in Ontario, Canada? *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 337–343.
- Wennergren G, Strannegård IL. Asthma hospitalizations continue to decrease in schoolchildren but hospitalization rates for wheezing illnesses remain high in young children. *Acta Paediatrica* 2002; 91: 1239–1245.

## Cause

- Lau S, Illi S, Platts-Mills TA, et al. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood – report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005; 60: 766–773.
- Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 567–573.
- Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006; 7: 95–100.
- Perez L, Declercq C, Iñiguez C, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur Respir J* 2013 [In press DOI: 10.1183/09031936.00031112].
- Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137–141.

## Diagnosi

- Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J* 2011; 37: 432–440.

## Prognosi

- Goksor E, Amark M, Alm B, et al. Asthma symptoms in early childhood – what happens then? *Acta Paediatrica* 2006; 95: 471–478.
- Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 14–20



## Introduzione



### Punti chiave

- In Europa circa 30 milioni di bambini e di adulti con meno di 45 anni sono asmatici.
- Nell'Europa Occidentale, la prevalenza dell'asma è aumentata nella seconda parte del XX secolo, ma ora sembra essersi stabilizzata in molti Paesi; Regno Unito e Irlanda hanno tra le più alte quote di asmatici nel mondo.
- Tra gli adulti asmatici vi sono quelli che ne sono affetti fin dall'età pediatrica, quelli nei quali si era apparentemente risolto per poi ricomparire e quelli che hanno sviluppato l'asma ex novo nell'età adulta.
- L'asma può svilupparsi nella vecchiaia, ma, a causa della somiglianza delle caratteristiche cliniche, può essere difficile distinguerlo dalla BPCO negli individui più anziani.
- La maggior parte degli asmatici può essere seguita con successo dalla medicina di base secondo le linee guida, diffusamente accettate, ma una significativa quota di essi deve rivolgersi alla supervisione di uno specialista.

L'asma è una malattia cronica delle vie aeree che causa episodi ripetuti di broncospasmo, dispnea, sensazione di costrizione toracica e tosse, in particolare di notte e la mattina presto. Si utilizzano tre termini per descrivere il decorso dell'asma: controllo dell'asma, gravità dell'asma e riacutizzazione dell'asma. A) Il controllo viene individuato dai sintomi, dalle attività della vita quotidiana e dalla qualità della vita. Il concetto include anche la probabilità di perdita del controllo, le riacutizzazioni, la diminuzione della funzionalità respiratoria e gli effetti collaterali del trattamento. B) La gravità dell'asma descrive la difficoltà nel controllare la malattia con il trattamento, e riflette il livello di terapia necessaria e l'attività della malattia che ne è concomitante. C) Le riacutizzazioni dell'asma sono episodi di peggioramento dei sintomi che necessitano di terapia aggiuntiva: l'asma è grave se necessita l'impiego di corticosteroidi per via sistemica e se si rende necessario il ricovero ospedaliero o in pronto soccorso.

L'asma è una malattia comune che interessa la popolazione di tutte le età in tutte le nazioni europee. Solitamente insorge nell'infanzia e può persistere nell'età adulta (vedi il capitolo 11). In circa i due terzi dei bambini asmatici la malattia va incontro a remissione nella prima adolescenza, per poi ripresentarsi, in circa un terzo di questi casi, nell'età adulta. Meno di frequente la malattia comincia nell'età adulta. Così l'asma negli adulti può rappresentare la persistenza o la ripresentazione dell'asma infantile, o una "nuova" malattia che si presenta nell'età adulta.

In questo caso è frequentemente associato con le allergie e/o accompagnato da altre manifestazioni allergiche, quali la febbre da fieno.

“

*In Europa, circa 30 milioni di bambini e di adulti sotto i 45 anni sono asmatici*

”

## Epidemiologia



Non esistono prove diagnostiche disponibili per l'asma; la valutazione della sua frequenza e dei suoi determinanti si basa sulla risposta a questionari, che sono test semplici con sensibilità e specificità non ottimali, e sull'esito dell'assistenza medica come le degenze ospedaliere e la prescrizione di farmaci. Dato che l'asma tende sia a regredire sia a ripresentarsi, può essere difficile identificare e distinguere la malattia in termini di prevalenza (o ricorrenza) da quella che ne è invece l'incidenza. La maggior parte delle misurazioni di frequenza probabilmente riflette l'asma prevalente, cioè quello che è presente in un dato momento o per un dato periodo. Dal momento che i sintomi dell'asma non sono specifici della malattia, possono essere confusi con quelli di altre malattie respiratorie, in particolare nell'età più avanzata con la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Nell'intera Europa circa 30 milioni di bambini e adulti di età inferiore ai 45 anni sono asmatici. Nella maggior parte dei Paesi europei la prevalenza e, forse, l'incidenza dell'asma sono aumentate considerevolmente a un certo momento tra il 1950 e il 2000, per poi livellarsi nell'ultima decade almeno nell'Europa Occidentale. La figura 1 mostra la prevalenza

### Dati sull'asma disponibili on-line

[ec.europa.eu/health/major\\_chronic\\_diseases/diseases/asthma/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/diseases/asthma/index_en.htm)

A public health summary of asthma provided by the European Commission with links to statistical data.

[www.laia.ac.uk/pubs/sevasth.pdf](http://www.laia.ac.uk/pubs/sevasth.pdf)

A summary of the epidemiology of severe asthma in Europe.

[www.ginasthma.org/](http://www.ginasthma.org/)

Website of the Global Initiative for Asthma (GINA).

[www.bohrf.org.uk/downloads/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf](http://www.bohrf.org.uk/downloads/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf)

An evidence-based review of the recognition, management and prevention of occupational asthma.

[www.efanet.org/wp-content/documents/SASSevereAsthmaBackgrounder050307.pdf](http://www.efanet.org/wp-content/documents/SASSevereAsthmaBackgrounder050307.pdf) Briefing document on asthma from the European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations.



attuale stimata dell'asma nelle nazioni europee tra i giovani adulti di età compresa tra i 18 e i 44 anni. La quota della malattia tende a essere più elevata nelle nazioni del nord e dell'ovest, dove la prevalenza può essere superiore al 10%. A differenza di quanto accade nei bambini, negli adulti tende a essere più comune nelle femmine.

## Cause/patogenesi



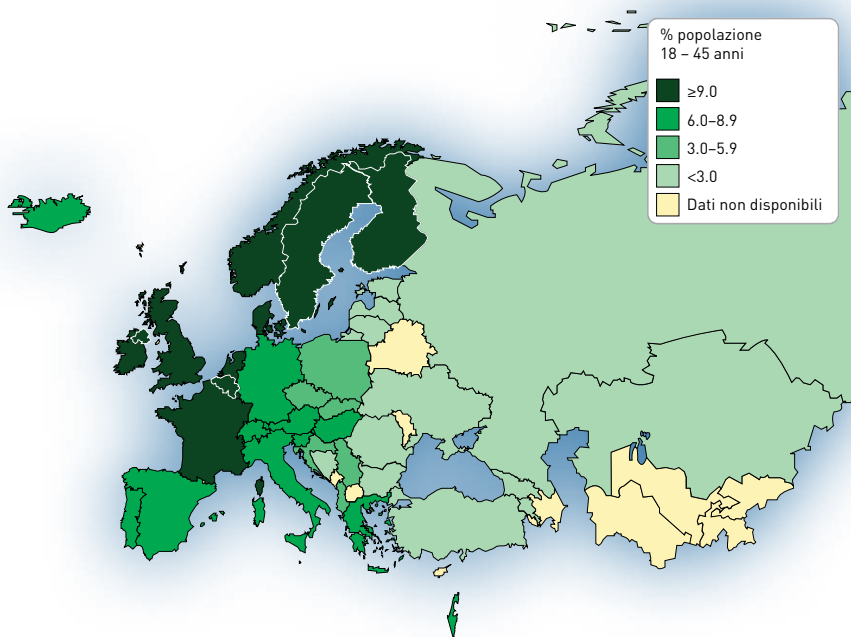
La maggior parte dei casi di asma nell'adulto ha le sue origini – e le sue cause – nell'infanzia; la ripida ascesa della prevalenza dell'asma infantile nella maggior parte delle nazioni europee nelle ultime decadi indica che vi sono determinanti ambientali importanti, che agiscono su una popolazione geneticamente suscettibile, processo, questo, che viene comunemente definito interazione tra gene e ambiente. La natura dei fattori determinanti non è stata ancora chiarita, tuttavia la distribuzione della malattia suggerisce che essi siano associati con un ambiente di tipo "occidentale", che forse riflette l'urbanizzazione e la minore esposizione a microorganismi protettivi contro l'asma e l'allergia ("l'ipotesi igiene"). Studi ampi di associazione per il genoma hanno identificato una manciata di geni associati all'asma che giustificano solo una piccola parte di ereditarietà; tuttavia la regolazione epigenetica dei geni ("epigenetic silencing") e l'attivazione dei geni coinvolti nell'asma sono verosimilmente altri meccanismi importanti, nel determinare la suscettibilità alla malattia e che sono alla base delle interazioni gene-ambiente (vedi il capitolo 3).

Studi di immunopatologia eseguiti sulle vie aeree nell'asma hanno posto l'attenzione sulla presenza di un processo infiammatorio associato ai linfociti T-helper di tipo 2 (Th2), con il coinvolgimento di citochine, come le interleuchine (IL)-4, IL-5 e IL-13; il processo infiammatorio ha una quota predominante eosinofila, insieme con aspetti di rimodellamento delle vie aeree (fibrosi delle vie aeree, aumento della massa muscolare liscia e fragilità epiteliale). Una migliore comprensione del processo infiammatorio ha consentito di tracciare la via per nuove terapie mirate e specifiche.

## Manifestazioni cliniche



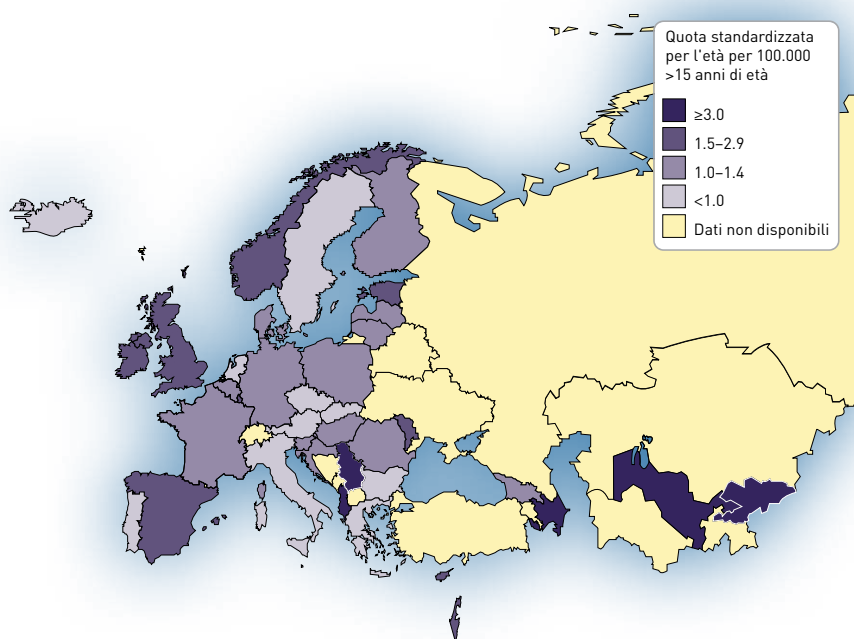
Gli adulti con asma presentano una gamma di segni e sintomi che varia in gravità da paziente a paziente e, nello stesso paziente, nel tempo. Alcuni pazienti lamentano sintomi molto scarsi e lievi mentre altri si presentano con sintomi più gravi nonostante abbiano una ostruzione al flusso aereo soltanto moderata. La funzione



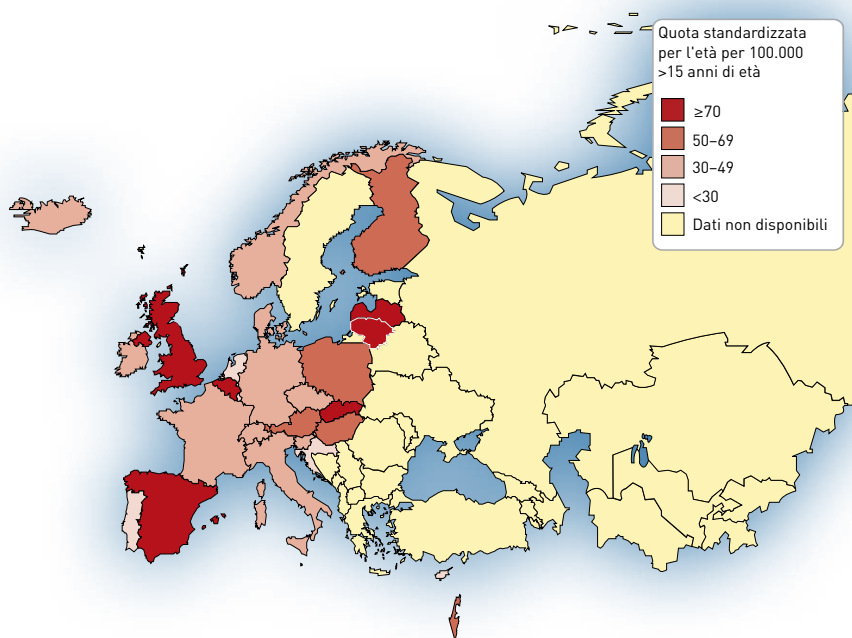
**Figura 1** – Prevalenza di tutte le forme di asma in adulti di età 18–44 anni. Dati da: World Health Organization World Health Survey, 2002–2004. Sigurkarlsson et al., 2011; Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases; European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations; Serbian Health Insurance Fund; the Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults; PRIFTANJI et al., 1999; Organisation for Economic Co-operation and Development.

delle vie aeree dovrebbe essere misurata routinariamente per mezzo di test quali il volume di espirazione forzata in un secondo ( $FEV_1$ ) o il picco di espirazione forzata (PEF). Le manifestazioni cliniche dell'asma includono episodi ricorrenti di broncospasmo, sensazione di costrizione toracica, tosse e dispnea. I sintomi sono spesso peggiori di notte o al momento del risveglio. Di solito si risolvono spontaneamente o grazie all'inalazione di un farmaco di sollievo. In altri casi possono peggiorare nel corso di ore o minuti, fino a giungere a un'ostruzione più grave del flusso delle vie aeree e all'"attacco d'asma" vero e proprio o alla riacutizzazione, che migliora solo per mezzo di una terapia aggiuntiva. Alcuni episodi molto gravi costituiscono una minaccia per la vita, anche se il decesso per asma negli adulti è un'eventualità non comune (figura 2), e in molte nazioni europee la mortalità è in diminuzione.

Le riacutizzazioni dell'asma sono provocate soprattutto dalle infezioni respiratorie - di solito virali, in origine - e sono frequenti soprattutto in inverno e nel periodo immediatamente seguente al ritorno a scuola del bambino dopo le vacanze estive. Negli adulti con asma allergico (come indicato dalla presenza contemporanea di rinite e congiuntivite) i sintomi sono provocati dall'esposizione agli allergeni pertinenti, di solito quelli della polvere di casa o degli animali domestici, oppure quelli presenti nel luogo di lavoro. Altri fattori scatenanti comuni comprendono l'esercizio fisico (soprattutto nell'aria fredda e secca) e l'inquinamento da traffico. Certi farmaci, come i  $\beta$ -bloccanti e gli agenti anti-infiammatori non steroidei, possono indurre l'asma. Una forma rara, ma caratteristica di asma a insorgenza in età adulta, si presenta con la poliposi nasale e i sintomi provocati dall'assunzione dell'aspirina o di simili agenti anti-infiammatori non steroidei; il suo meccanismo non è chiaro. Gli episodi di riacutizzazione rimangono il motivo principale di ospedalizzazione degli asmatici. Anche se la quota di ospedalizzazione è diminuita gradualmente negli anni recenti, essa rimane elevata, particolarmente nel Regno Unito, Spagna e Belgio (figura 3).



**Figura 2** – Mortalità per asma negli adulti. Per alcune nazioni i dati sono mancanti, perché i decessi di asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva vengono segnalati insieme. Dati da: World Health Organization World and Europe Detailed Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.



**Figura 3** – Ricoveri ospedalieri di adulti per asma. Data da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011, ed Eurostat aggiornamento Marzo 2012.

Un tipo importante di asma che insorge nell'età adulta e quello occupazionale; è indotto da agenti trasmessi per via aerea con i quali si viene a contatto nel luogo di lavoro. I lavoratori, per i quali esiste un alto rischio di asma occupazionale, sono i fornai, i verniciatori con gli spray, i chimici, gli addetti alla produzione di detersivi e i parrucchieri. Inoltre gli adulti affetti da asma di origine sconosciuta possono sperimentare che l'esposizione a irritanti o lo sforzo fisico durante il lavoro riacutizzino la loro malattia. Si stima che, in questo ambito, circa il 15% di tutte le forme di asma negli adulti sia "correlato al lavoro" (vedi il capitolo 24).

## Prevenzione



Nella maggior parte degli adulti asmatici l'origine della malattia è sconosciuta ed è quindi difficile sapere quale misure debbano essere prese per prevenirne lo sviluppo. Un'eccezione importante è costituita dall'asma occupazionale, che può essere di solito prevenuto efficacemente con l'attento controllo dell'esposizione pertinente sul luogo di lavoro. In generale la prevenzione o il controllo dei sintomi dell'asma e delle riacutizzazioni possono essere realizzati utilizzando i farmaci di uso abituale.

## Gestione



Attualmente non esiste alcuna cura risolutiva per la maggior parte dei tipi di asma e gli obiettivi primari della gestione sono: 1) ottenere e mantenere il controllo dei sintomi; 2) prevenire le riacutizzazioni. In molti casi è possibile migliorare e/o mantenere la funzionalità respiratoria, conservare i livelli di attività normale, prevenire lo sviluppo del restringimento irreversibile delle vie aeree e prevenire le morti per asma. È chiaro che è anche auspicabile evitare gli effetti collaterali a breve e a lungo termine dei farmaci indicati per la terapia dell'asma.

La gestione inizia con l'identificazione dei fattori che innescano o aggravano l'asma. Evitare il fumo attivo o passivo, l'esposizione ad alti livelli di allergeni trasmessi per via aerea o all'inquinamento ambientale, e a certi farmaci che possono provocare l'asma, sono tutte misure che possono migliorarne il controllo. L'educazione appropriata del paziente e l'autogestione sono aspetti importanti della terapia; in molti Paesi questa attività viene svolta e supervisionata con efficienza da infermieri specializzati nell'asma.

I trattamenti farmacologici includono farmaci "di controllo", a esempio i corticosteroidi per via inalatoria (ICS), con o senza  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata di azione (LABA), e medicazioni "di sollievo", che vengono assunte al bisogno per migliorare i sintomi, come i  $\beta_2$ -agonisti a breve durata di azione (SABA). L'entità della terapia viene aggiustata secondo la gravità e la frequenza dei sintomi. Il bisogno terapeutico del paziente può variare nel tempo e il trattamento dovrebbe essere modificato in base alle necessità.

L'asma lieve viene usualmente tenuto sotto controllo utilizzando SABA da soli e al bisogno, o in combinazione con basse dosi di ICS. L'asma di gravità moderata può essere tenuto sotto controllo con una combinazione di basse o alte dosi di ICS insieme con LABA. Forme

“  
*I decessi per  
asma sono rari  
e nella maggior  
parte dei Paesi  
europei la  
mortalità è in  
diminuzione*  
”

asmatiche più gravi possono avere la necessità di aggiungere altri farmaci di controllo come gli inibitori dei leucotrieni e la teofillina a lento rilascio. I corticosteroidi per via orale possono essere necessari a intermittenza per la cura delle riacutizzazioni, o su base giornaliera nelle forme più gravi di malattia. In alcune nazioni la terapia con anticorpi anti-immunoglobuline (Ig) E è ora disponibile come terapia aggiuntiva per i pazienti con forme di asma allergico grave.

Utilizzando il trattamento secondo le linee guida la maggior parte degli asmatici adulti può essere adeguatamente gestita nella medicina generale, ma quelli affetti da forme più gravi, e particolarmente quelli che presentano riacutizzazioni ricorrenti, sono gestiti in ambito ospedaliero. La quota di ospedalizzazione per asma varia largamente in Europa (figura 3), ma nella maggior parte delle nazioni il ricovero è meno frequente che nel passato, probabilmente a causa del miglioramento dell'assistenza e dell'aumento della terapia con ICS.

### *Uso dei farmaci in Europa*

Nello studio Asthma Insights and Reality (AIRE) eseguito in sette nazioni dell'Europa Occidentale, pubblicato nel 2002, 2.083 adulti e bambini asmatici, o i loro genitori, hanno partecipato a un'indagine sull'asma, tramite intervista telefonica. In questo modo il 12–18% dei bambini e il 15–28% degli adulti sono stati classificati come affetti da asma grave persistente. Tuttavia, nella categoria grave solo il 14–83% dei bambini e l'8–49% degli adulti venivano trattati con ICS. La nazione che li utilizzava maggiormente sia nei bambini che negli adulti era la Svezia. Dato che ci si sarebbe aspettato che tutti i pazienti con asma grave fossero stati sottoposti a terapia con ICS, l'indagine indicava che la terapia dell'asma era gravemente insufficiente; la ragione principale di questo dato era forse da attribuire alla mancanza di una gestione uniforme dell'asma, mediante le linee guida, in queste nazioni.

Comunque sia in Francia che nel Regno Unito, l'evidenza mostra che il numero di prescrizioni di farmaci anti asma è più che raddoppiato tra il 1980 e il 1990, specialmente per SABA e per ICS. Nel Regno Unito, il numero di prescrizioni per ICS è passato dai 1.2 milioni nel 1980, approssimativamente, ai 7 milioni del 1992. Una revisione, basata su campionamento trasversale eseguita in cinque grandi distretti di medicina generale nel Regno Unito, ha evidenziato che il 54% dei pazienti asmatici adulti riceveva la prescrizione solo di SABA, mentre la maggior parte dei rimanenti usava varie combinazioni di altri farmaci; una quota dell'8% non stava usando nessuna terapia. Nell'anno precedente il 14% aveva ricevuto almeno 10 prescrizioni di SABA/LABA e il 13% almeno un ciclo di corticosteroidi per via orale. Entrambe le condizioni si erano verificate più frequentemente in pazienti che assumevano in maggior misura la terapia di profilassi, indicando che esiste un gruppo di individui, anche se relativamente piccolo di numero, che è affetto da asma refrattario al miglior trattamento disponibile.





Molti asmatici riescono a ottenere un controllo buono o molto buono della loro malattia e riescono a condurre una vita normale, scandita solo dalla necessità di prendere piccole dosi di farmaco in modo regolare e da riacutizzazioni occasionali. Un piccolo sottogruppo di circa il 10% di adulti asmatici ha sintomi persistenti e riacutizzazioni, nonostante la terapia adeguata alle dosi più alte; l'impatto di queste forme, gravi, o "difficili da tenere sotto controllo" è spesso significativo e molti di questi pazienti lottano a casa e al lavoro, e sono predisposti agli effetti collaterali del trattamento, specialmente quelli associati ai corticosteroidi orali ad alte dosi. Gli asmatici più problematici sono quelli che fumano o che sono esposti al fumo passivo, che può far peggiorare l'asma. La sfida posta dall'asma grave è quella di trovare il modo di controllare la frequenza delle riacutizzazioni e di far regredire l'ostruzione cronica del flusso delle vie aeree, caratteristiche tipiche di questa condizione, nonostante l'istituzione di una terapia ottimale.

La conseguenza a lungo termine dell'asma è lo sviluppo del restringimento cronico delle vie aeree, che risponde poco e niente al trattamento; non è chiaro se sia prevenibile attraverso il trattamento regolare con farmaci "di controllo". La morte per asma, anche se veramente rara in Europa, si può verificare in adulti con qualsiasi forma della malattia, soprattutto se il trattamento sia stato subottimale.

## Sviluppi futuri e necessità della ricerca



L'asma è comune negli adulti europei; in molte nazioni lo è ancora di più di quanto dovrebbe essere. Capire le sue origini rimane un'esigenza pressante – nella maggior parte dei casi inizia nell'infanzia – così da potere effettuare una prevenzione primaria efficace. Quando le sue cause siano conosciute – specialmente nella patologia indotta da lavoro – sforzi maggiori devono essere effettuati nella regolamentazione e nel controllo degli agenti responsabili.

### *Diffusione di buone procedure di trattamento dell'asma in Europa.*

Le terapie attuali sono generalmente molto efficaci, ma richiedono che sia la loro disponibilità che i mezzi di somministrazione siano adeguati. L'introduzione di linee guida nazionali e internazionali è stata funzionale nel migliorare la terapia degli adulti asmatici, attraverso una migliore educazione dei medici di famiglia, coinvolgimento di infermieri specificatamente addestrati e miglioramento dei regimi di trattamento stabiliti. In alcune nazioni, come la Finlandia e la Francia, la partecipazione attiva del Ministero della Salute ha portato a importanti miglioramenti nel controllo dell'asma, con la conseguente riduzione di morbosità, mortalità e costi attribuibili alla malattia; questo dimostra che programmi nazionali finalizzati possono funzionare e sono probabilmente efficaci in rapporto ai costi. In simili programmi appare prioritario approcciare tre punti che contribuiscono al protrarsi dell'onere costituito dall'asma: 1) Tutti i pazienti che ne necessitano, ricevono e assumono una terapia di controllo adeguata? 2) I pazienti con asma persistente e non controllato sono monitorizzati e indagati adeguatamente circa le cause del controllo insufficiente? 3) Vengono trattati o presi in considerazione i fattori concomitanti, associati con l'asma, come il fumo di sigaretta o l'esposizione al fumo passivo, le allergie, la sino-rinite e l'obesità?



## *Asma grave difficile da controllare*

L'asma grave difficile da controllare può essere diviso in: 1) asma grave non curato, a causa di accesso insufficiente all'assistenza medica e alle terapie specifiche; 2) asma grave difficile da trattare a causa di scarsa gestione o scarsa aderenza del paziente al trattamento; 3) asma resistente al trattamento per il quale non si sia ottenuto un adeguato controllo, nonostante sia stato effettuato il trattamento al più alto livello di raccomandazione (asma refrattario e resistente ai corticosteroidi), o per il quale il controllo possa essere mantenuto al livello più alto del trattamento raccomandato, con il rischio di effetti collaterali.

La categoria di pazienti con asma resistente al trattamento richiede nuovi approcci terapeutici. Innanzitutto, dobbiamo capire di più riguardo alla sua fisiopatologia e alla sua relazione con i vari fenotipi dell'asma nell'adulto, dal punto di vista della presentazione clinica, delle anomalie funzionali e delle caratteristiche dell'infiammazione e del rimodellamento delle vie aeree. Sono stati descritti molti fenotipi distinti di asma dell'adulto, per esempio, quelli con la malattia più grave, che richiedono l'impiego di due o più farmaci di controllo, hanno un'età di insorgenza più avanzata, un grado di ostruzione delle vie aeree assai elevato e una risposta alla terapia con broncodilatatori molto scarsa. Un'altra caratteristica di alcuni tipi di asma grave è la presenza di un numero persistentemente alto di eosinofili nell'espettorato, nonostante il trattamento ad alta intensità. Ci si aspetterebbe che questo tipo di asma risponda alle nuove terapie che mirano agli eosinofili, come l'impiego degli anticorpi anti-IL-5. Così l'importanza di definire i fenotipi consiste nel poterli affrontare con terapie nuove e specifiche, che gioverebbero al singolo paziente.

### *Letture ulteriori*



- Accordini S, Corsico AG, Braggion M, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 93–101.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization. Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926–938.
- Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1360–1367.
- Chung KF, Godard P, Adelroth E, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *Eur Respir J* 1999; 13: 1198–1208.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–224.
- Kauppi P, Linna M, Martikainen J, et al. Follow-up of the Finnish Asthma Programme 2000-2010: reduction of hospital burden needs risk group rethinking. *Thorax* 2013; 68: 292–293.
- Priftanji AV, Kirko E, Layzell JC, et al. Asthma and allergy in Albania. *Allergy* 1999; 54: 1042–1047.

- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59–99.
- Sigurkarlsson S, Clausen M, Gislason T, et al. Prevalence of respiratory symptoms and use of asthma drugs are increasing among young adult Icelanders. *Laeknabladid* 2011; 97: 463–467.
- Siroux V, Boudier A, Anto JM, et al. Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study. *Allergy* 2008; 63: 547–554.
- Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, et al. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002; 96: 142–149.
- Walsh LJ, Wong CA, Cooper S, et al. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. *Thorax* 1999; 54: 296–300.
- Williams AE, Lloyd AC, Watson L. Cost of scheduled and unscheduled asthma management in seven European Union countries. *Eur Respir Rev* 2006; 15: 4–9.

## Introduzione



### Punti chiave

- Il 5–10% degli adulti sopra i 40 anni è affetto da BPCO; la prevalenza è maggiore tra gli uomini rispetto alle donne.
- Il fattore di rischio chiave per la broncopneumopatia cronica ostruttiva è il fumo di tabacco, tuttavia hanno un loro ruolo anche esposizione lavorativa, inquinamento e fattori genetici.
- I sintomi più importanti della broncopneumopatia cronica ostruttiva sono la dispnea da sforzo e la tosse cronica, con o senza espettorato, tuttavia nel corso della malattia possono verificarsi affaticamento, anoressia e perdita di peso.
- La terapia prevede molteplici aspetti e comprende: cessazione del fumo, trattamento farmacologico con broncodilatatori e inibitori dell'infiammazione, esercizio fisico e ossigeno-terapia.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da una persistente limitazione del flusso nelle vie aeree, che è associato con la risposta infiammatoria cronica delle vie aeree dei polmoni, di solito progressiva, a particelle e gas nocivi. La limitazione al flusso persistente è il risultato della combinazione tra la diffusa malattia delle piccole vie aeree e la distruzione del parenchima polmonare (enfisema).

La BPCO è una sindrome caratterizzata da molti fenotipi, non ancora ben definiti. La conoscenza della loro eziologia, patogenesi, gestione e degli esiti significativi è limitata. La bronchite cronica (definita come tosse e catarro per almeno 3 mesi all'anno in due anni consecutivi) può precedere o coincidere con il restringimento delle vie aeree, ma si può verificare anche in pazienti senza BPCO.

Il criterio diagnostico per la BPCO è basato sulla spirometria, che confermi la riduzione del volume espiratorio a 1 secondo ( $FEV_1$ ) rispetto alla capacità vitale forzata (FVC). La gravità è classificata, come mostrato dalla tabella 1. È tuttavia in atto una discussione circa il criterio spirometrico più appropriato da usare, cioè se debba essere la riduzione del rapporto  $FEV_1/FVC$  al di sotto di un valore fisso (usualmente il 70%) o al di sotto del limite inferiore considerato normale per l'età e il sesso dell'individuo. Dato che anche negli individui sani il rapporto  $FEV_1/FVC$  va diminuendo con l'età, preferire il secondo criterio potrebbe determinare un eccesso di diagnosi negli anziani e una sua sottostima nei più giovani.

La BPCO costituisce nel mondo un onere importante per

“

*Il rischio di sviluppare la BPCO è correlato inversamente con lo stato socioeconomico basato su istruzione e reddito*

”

### Criteri ATS/ERS

|                     |  |
|---------------------|--|
| Lieve               | FEV <sub>1</sub> /VC <5° percentile del teorico e FEV <sub>1</sub> ≥70% pred   |
| Moderata            | FEV <sub>1</sub> /VC <5° percentile del teorico e FEV <sub>1</sub> 60–69% pred |
| Moderatamente grave | FEV <sub>1</sub> /VC <5° percentile del teorico e FEV <sub>1</sub> 50–59% pred |
| Grave               | FEV <sub>1</sub> /VC <5° percentile del teorico e FEV <sub>1</sub> 35–49% pred |
| Molto grave         | FEV <sub>1</sub> /VC <5° percentile del teorico e FEV <sub>1</sub> <35% pred   |

### Criteri GOLD

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Lieve (stadio I)        | FEV <sub>1</sub> /FVC <0.70 e FEV <sub>1</sub> >80% pred   |
| Moderata (stadio II)    | FEV <sub>1</sub> /FVC <0.70 e 50% ≤ FEV <sub>1</sub> <80% pred   |
| Grave (stadio III)      | FEV <sub>1</sub> /FVC <0.70 e 30% ≤ FEV <sub>1</sub> <50% pred   |
| Molto grave (stadio IV) | FEV <sub>1</sub> /FVC <0.70 e FEV <sub>1</sub> <30% pred<br>o<br>FEV <sub>1</sub> /FVC <0.70 e FEV <sub>1</sub> <50% pred e insufficienza respiratoria cronica |

**Tabella 1** – Classificazione e stadiazione della gravità dell'ostruzione del flusso delle vie aeree secondo i criteri di American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) e Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). FEV<sub>1</sub>: volume espiratorio forzato in 1 secondo; VC: capacità vitale; % pred: % di valore teorico; FVC: capacità vitale forzata. Riprodotto da Bakke et al., 2011.

molti individui, per le società e per il bilanci dei sistemi sanitari. Ci si aspetta che il suo impatto aumenti sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo nei due decenni a venire, in parte per la continua esposizione ai fattori di rischio della BPCO, in parte per il crescere dell'età media mondiale. Le persone che vivono più a lungo molto verosimilmente sperimenteranno su di loro gli effetti dell'esposizione a lungo termine ai fattori di rischio della BPCO. Lo scopo di questo capitolo è descrivere l'epidemiologia, i fattori di rischio, il quadro clinico, la gestione e le tendenze future della BPCO in Europa.

## Epidemiologia



L'Europa, secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), ha una popolazione di circa 750 milioni di persone in 54 nazioni, tra le quali ci sono grandi differenze in termini di struttura della popolazione e servizi sanitari; vi è inoltre una grande eterogeneità ambientale.

“  
*La quota di ospedalizzazione della BPCO dipende fortemente dall'età della popolazione nella comunità, dall'organizzazione del pronto soccorso e dalla disponibilità di posti letto in ospedale*  
”

Essa dovrebbe quindi essere una regione ideale per esplorare l'influenza dell'ambiente e del patrimonio genetico su mortalità, prevalenza, incidenza e ospedalizzazione di BPCO. Da diverso tempo sono in esecuzione numerosi ampi studi su popolazioni riguardanti la BPCO da parte di centri singoli: dal 1972 in Oslo, Norvegia; dal 1976 in Copenhagen, Danimarca; dal 1980-1982 nel delta del fiume Po, in Italia; dal 1985 nella Svezia del nord e a Bergen, in Norvegia. Inoltre sono in fase di espletamento indagini, eseguite da più centri di singoli paesi, in Svizzera e in Spagna; infine vi sono studi ai quali partecipano in modo coordinato molte nazioni europee simultaneamente: European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) e lo studio Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD). Tuttavia la situazione aggiornata in Europa al 2012 evidenzia che in molte nazioni mancano le valutazioni di mortalità, prevalenza e incidenza.

I dati di questo capitolo si basano sui codici da International Classification of Disease, 10<sup>th</sup> revision (ICD-10) J40 – J44 e J47, broncopneumopatia cronica ostruttiva e bronchiectasia (che hanno molte caratteristiche in comune). I codici diagnostici J45 e J46 (asma e stato asmatico) non sono stati inclusi in linea generale. Le differenze di codifica possono essere causa di variazioni sia tra regioni di uno stesso Paese, che tra Paesi differenti, dato che queste malattie spesso si sovrappongono. Alcuni medici che provvedono a codificare le cause di morte utilizzano ancora la diagnosi di asma/stato asmatico invece di BPCO; di conseguenza si verificano frequentemente casi di diagnosi in eccesso e in difetto di BPCO, sia nei certificati di morte che nella pratica clinica.

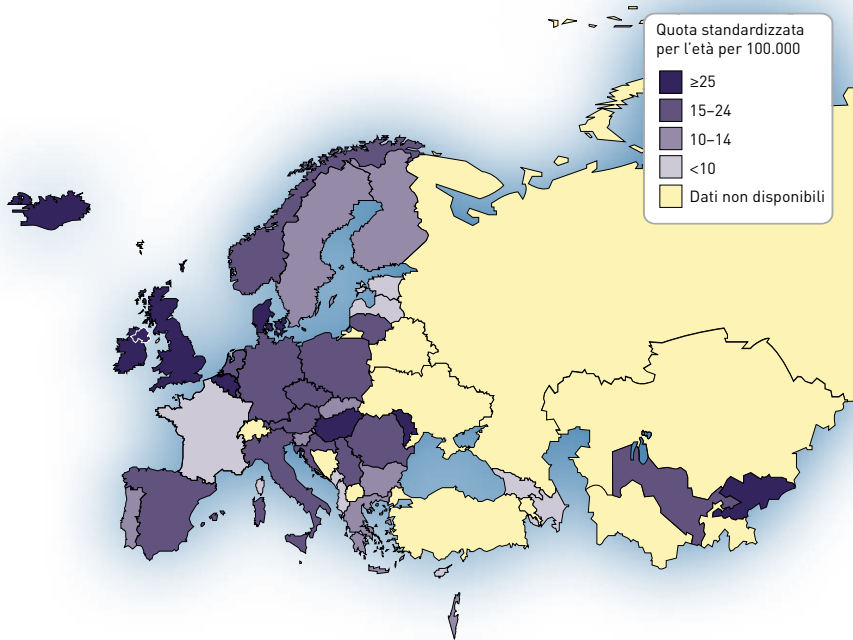
### ***Mortalità***

Globalmente la mortalità maschile e femminile in Europa, standardizzata per l'età alla Popolazione Europea Standard, è di circa 18 decessi per 100.000 abitanti per anno. Tuttavia la mortalità standardizzata per l'età varia oltre 10 volte tra le 39 nazioni che ne forniscono i dati alla WHO (figura 1). I dati provenienti dalle nazioni dell'Europa Orientale sono insufficienti. Secondo la WHO, nel 1997 la BPCO è stata causa di morte nel 4.1% degli uomini e nel 2.4% delle donne. Si deve rilevare come in Danimarca i decessi causati dalla BPCO siano più frequenti nelle donne che negli uomini.

È degno di nota che lungo un breve periodo di tempo vi sia stata una diminuzione sostanziale dei decessi dovuti a molte cause, compresa la patologia cardiovascolare, tuttavia nel caso della BPCO questa diminuzione è iniziata molto più tardi in alcune nazioni.

### ***Ricoveri ospedalieri***

I dati sui ricoveri ospedalieri causati dalla BPCO sono stati resi disponibili da 31 nazioni europee, appartenenti nella maggior parte dei casi all'Europa Occidentale. Nel caso della BPCO la media dei ricoveri standardizzata per l'età è di circa 200 per 100.000 abitanti per anno; è più alta in Danimarca, Ungheria,



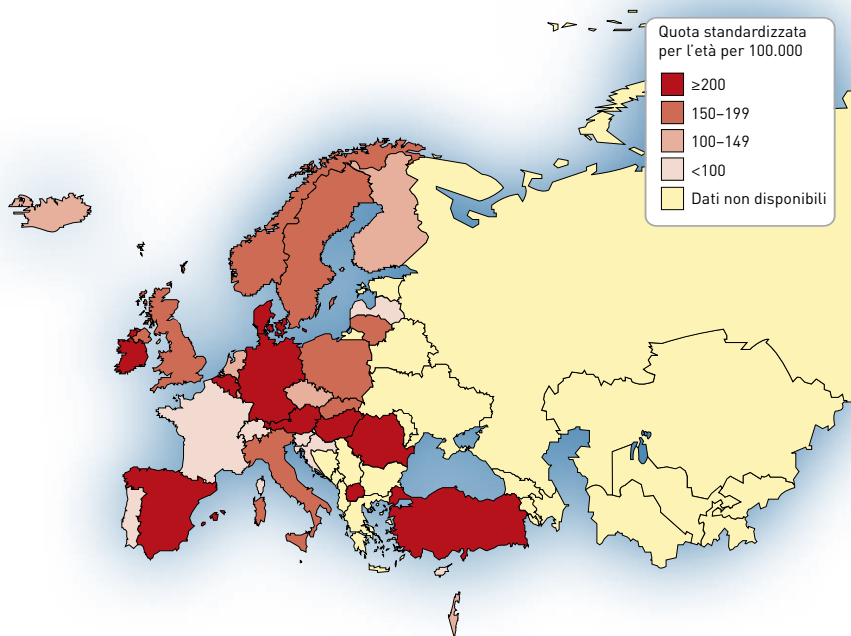
**Figura 1** – Mortalità per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Dati da: World Health Organization World and Europe Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011. I dati di alcune nazioni mancano perché la mortalità per asma e BPCO non sono riportate separatamente.

Bulgaria, Turchia, Macedonia, Austria, Germania, Belgio, Spagna e Irlanda, mentre è più bassa in Francia, Portogallo, Slovenia, Croazia e Lituania. Tra le nazioni europee c'è una variabilità che supera le 10 volte (figura 2). Le quote di ospedalizzazione causate dalla BPCO dipendono fortemente dall'età media della popolazione che appartiene alla comunità, dall'organizzazione dei pronto soccorsi e anche dalla disponibilità dei posti letto. In Europa Occidentale e Centrale si è verificata una diminuzione costante del numero complessivo dei posti letto ospedalieri, a causa di cambiamenti strutturali dell'assistenza sanitaria. I fattori in grado di prevedere le riacutizzazioni e i ricoveri ospedalieri causati da BPCO comprendono l'anamnesi delle riacutizzazioni precedenti, patologie più gravi, compromissione della qualità della vita e la presenza di comorbidità. In numerose nazioni dell'Europa Settentrionale l'ospedalizzazione è più alta per le donne che per gli uomini. Uno studio, a cui hanno partecipato 234 ospedali del Regno Unito, ha rilevato che la mortalità ospedaliera era il 7%, mentre quella a 90 giorni dopo il ricovero per riacutizzazione di BPCO era il 15%. Oltre il 50% dei pazienti con BPCO che sono stati dimessi dall'ospedale dopo una riacutizzazione, è stato nuovamente ricoverato entro l'anno.

## Incidenza e prevalenza

La maggior parte delle nazioni europee non ha a disposizione dati precisi relativamente all'incidenza della BPCO, così come viene definita in base ai criteri spirometrici. Uno studio su popolazione eseguito in Norvegia ha mostrato che l'incidenza globale era l'1% per anno, nella fascia di età tra i 18 – 74 anni, durante 9 anni di controlli seriati. L'incidenza non variava in base al sesso; andava aumentando con l'età; inoltre era 10 volte maggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori. Sono stati pubblicati oltre 100 studi sulla prevalenza della BPCO dal 1970; la maggior parte delle stime da studi su larga scala identificano valori tra il 5 e il 10%. Questi studi variano in base a metodo di indagine, criteri diagnostici, approccio analitico e distribuzione per età della popolazione esaminata; per questo motivo è difficile poterli comparare.

Lo studio internazionale BOLD, basato su popolazioni, ha lo scopo di usare metodi di indagine



**Figura 2** – Ospedalizzazione per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Dati da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011, ed Eurostat aggiornamento Marzo 2012. Le seguenti nazioni hanno fornito dati a Eurostat che comprendono sia BPCO che bronchiectasie: Germania, Francia, Ungheria, Irlanda, Macedonia, Paesi Bassi, Romania, Svezia e Turchia.

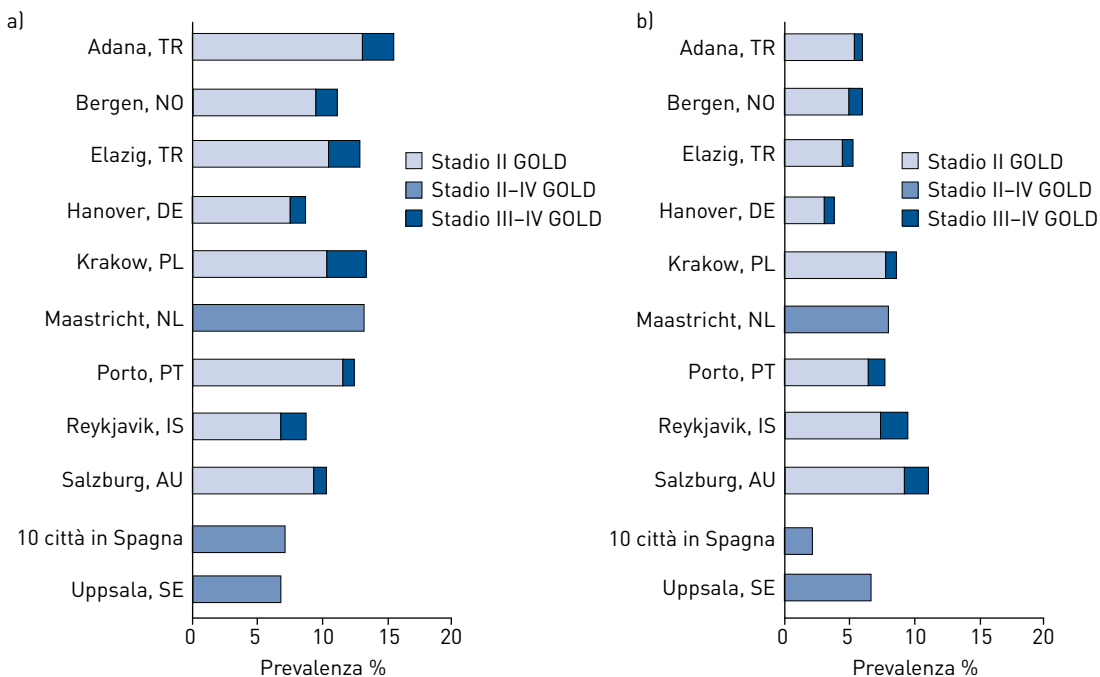
e criteri spirometrici uniformati per la BPCO, così da permettere comparazioni dirette tra le popolazioni che partecipano allo studio. La prevalenza della BPCO, diagnosticata in base ai criteri spirometrici ( $FEV_1/FVC < 0.7$ ,  $FEV_1 < 80\%$  del valore teorico) è circa il 10%. Varia considerevolmente tra le nazioni europee (figura 3).

Questo dato può essere in parte dovuto al campione degli studi, piccolo in ampiezza, e in parte alla distribuzione dell'età e alle diverse situazioni di esposizione ambientale. La prevalenza della BPCO è superiore negli uomini rispetto alle donne (figura 3). Tutti gli studi mostrano un aumento evidente della prevalenza con l'età. In persone di età  $> 70$  anni, la prevalenza della BPCO è circa il 20% negli uomini e il 15% nelle donne.

## Cause/patogenesi



La BPCO è un processo infiammatorio cronico delle vie aeree inferiori e del parenchima polmonare, causato da molti fattori che innescano e mantengono l'infiammazione. L'alterazione del rapporto tra proteasi e antiproteasi può essere un fattore che partecipa al processo patologico.



**Figura 3** – Prevalenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in a) uomini e b) donne di età ≥40 anni nelle città europee, da stadiazione Global Initiative for Obstructive Lung Disease, classificata in base alla prevalenza del fumo attivo. Dati, ottenuti mediante multiple pubblicazioni, dallo studio Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD).

## Fumo di tabacco

Il fattore eziologico della BPCO più importante e modificabile è il fumo. I fumatori hanno una più alta prevalenza di sintomi respiratori e una peggiore funzionalità respiratoria, una maggiore diminuzione annuale del FEV<sub>1</sub> e una mortalità più elevata a causa della BPCO rispetto ai non fumatori. Le donne possono manifestare più sintomi degli uomini per lo stesso numero di pacchetti-anno fumati. Circa il 40–50% di coloro che fumano per tutta la vita svilupperanno la BPCO, rispetto al 10% di coloro che non hanno mai fumato. Anche l'esposizione al fumo passivo di sigaretta può contribuire all'insorgenza dei sintomi respiratori e al deterioramento della funzionalità respiratoria nei bambini in età scolastica. Comunque il fatto che non tutti i fumatori sviluppino una BPCO clinicamente significativa suggerisce l'intervento di fattori genetici che possano interferire con il rischio individuale. La proporzione del rischio di BPCO attribuibile al fumo è stata valutata tra 40–60% e dipende da quanti fattori di rischio siano stati presi in considerazione.

Anche se coloro che non hanno mai fumato hanno meno probabilità di sviluppare la BPCO e hanno comunque una forma di tale patologia meno grave dei fumatori continuativi, tuttavia essi costituiscono circa un quarto dei pazienti con BPCO classificati in stadio II+, secondo la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

## Esposizione occupazionale a sostanze trasportate nell'aria

Numerosi studi mostrano che il 30 – 40% della popolazione generale riferisce di essere stata esposta a inquinanti aerei durante il lavoro (per ulteriori informazioni vedi i capitoli 7 e 24). Quando l'esposizione è sufficientemente intensa o prolungata, agenti come polveri occupazionali, sostanze chimiche e vapori possono causare la BPCO, in modo indipendente dal



“  
*L'interruzione  
del fumo  
è l'intervento  
preventivo  
più importante  
per influenzare  
la prognosi  
della malattia*  
”

fumo di sigaretta. Studi eseguiti sulla popolazione generale e su gruppi di lavoratori mostrano che circa il 15–20% dei casi di BPCO è dovuto all'esposizione occupazionale. In coloro che non hanno mai fumato, la quota di BPCO attribuibile all'esposizione lavorativa è stimata essere il 30%. Molti tipi di lavoro possono rappresentare un rischio di BPCO, come nel caso di minatori, agricoltori, tessili, addetti alle cartiere, al legno, ai prodotti chimici e alla lavorazione del cibo.

### ***Inquinanti da ambienti esterni e interni***

Un livello elevato di inquinamento aereo è dannoso per gli individui affetti da BPCO, dato che può provocare riacutizzazioni e una peggiore qualità della vita (per ulteriori informazioni vedi il capitolo 6). Non è chiaro quale sia il ruolo degli inquinanti aerei esterni in Europa nel causare la BPCO. Non è nota l'importanza relativa dell'esposizione agli inquinanti per brevi periodi di tempo con livelli elevati, rispetto a quella a lungo termine con bassi livelli. L'inquinamento opprimente dell'aria interna causato dall'uso di combustibile a biomasse è un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO.

### ***Livello socioeconomico***

Il rischio di sviluppare la BPCO è inversamente correlato allo stato socioeconomico basato su educazione o reddito. Gli effetti dei diversi indicatori economici possono differire tra uomini e donne; il livello socioeconomico può anche rispecchiare fattori come la nutrizione, il sovraffollamento e l'inquinamento dell'aria, così come determinanti genetici.

### ***Fattori ambientali e fasi precoci della vita***

Il fumo materno, infezioni respiratorie frequenti, l'asma nei bambini e l'iperreattività bronchiale sono fattori di rischio importanti per la BPCO. La proporzione del rischio di BPCO attribuibile a questi eventi della prima infanzia può essere importante come quella attribuibile al fumo (vedi anche il capitolo 4).

### ***Fattori genetici***

Il fattore di rischio per BPCO meglio documentato è il difetto ereditario di  $\alpha$ 1-antitripsina (vedi anche il capitolo 3). Tuttavia nella maggior parte delle popolazioni, la condizione di omozigosi per questa condizione è stata riscontrata in meno di cinque individui per 10.000. Il polimorfismo di molti geni o la combinazione genica possono aumentare (o diminuire) il rischio individuale di sviluppare la BPCO. Geni individuali possono essere correlati a fenotipi specifici di questa patologia. Singoli geni, come quello che codifica la metalloproteinasi della matrice (MMP)-12, possono essere in relazione con la diminuzione della funzionalità respiratoria. Studi sul genoma relativi all'espressione genica e alla variabilità genetica hanno consentito di tracciare nuovi percorsi per ricerche future e, potenzialmente, nuovi approcci per predeterminare il rischio e la terapia.

## Manifestazioni cliniche



I sintomi più importanti della BPCO sono la dispnea da sforzo e la tosse cronica con o senza espettorazione. La prima di solito va peggiorando con il tempo, ma è spesso assente nelle forme lievi o moderate. La tosse può essere secca o produttiva. Tosse ed espettorazione precedono spesso la dispnea da sforzo di molti anni. Altri sintomi comprendono broncospasmo e sensazione di costrizione del torace. Come la malattia progredisce e raggiunge gli stadi di gravità, possono insorgere e peggiorare affaticamento, perdita di peso e anoressia. Per determinare la diagnosi di BPCO è necessario misurare la funzionalità respiratoria con la spirometria.

Una caratteristica della BPCO è costituita da episodi di riacutizzazione o di peggioramento acuto dei sintomi respiratori. La causa più comune di riacutizzazioni sono le infezioni virali o batteriche. Anche l'aumento dell'inquinamento aereo sembra far precipitare le riacutizzazioni. Alcuni pazienti sono particolarmente predisposti alle riacutizzazioni, mentre altri no. Due o più riacutizzazioni durante l'anno precedente sono l'indicatore più importante riguardo a riacutizzazioni future.

Le riacutizzazioni accelerano il declino della funzionalità respiratoria, che caratterizza la BPCO; ne risulta la riduzione dell'attività fisica, il peggioramento della qualità della vita, l'aumento del rischio di morte; sono anche responsabili di una grande proporzione dei costi del sistema assistenziale attribuibili alla BPCO.

I pazienti con BPCO spesso sono anche affetti da altre malattie (comorbidità). Le comorbidità hanno spesso fattori di rischio in comune con la BPCO, in particolare il fumo di sigaretta. Esse possono inoltre rappresentare manifestazioni o complicazioni extrapolmonari della BPCO, come la disfunzione muscolare dovuta all'inattività. Le comorbidità possono essere una conseguenza secondaria della terapia, per esempio l'osteoporosi da terapia orale con corticosteroidi. Le comorbidità più frequenti nella BPCO sono: patologia cardiaca ischemica, ansietà e depressione, osteoporosi, disfunzione dei muscoli scheletrici, reflusso gastroesofageo, anemia, cancro del polmone, diabete e sindrome metabolica. Le comorbidità contribuiscono alla gravità globale e ad altre manifestazioni della malattia. Si possono verificare nella BPCO lieve, moderata o grave e possono aumentare indipendentemente il rischio di ospedalizzazione e di mortalità da BPCO.

Gli effetti clinici della BPCO mostrano notevoli variazioni tra individui, che dipendono dal sintomo respiratorio predominante, dalla frequenza delle riacutizzazioni, dall'entità e dall'andamento della diminuzione della funzionalità respiratoria e dalla gravità dell'enfisema, così come dalle comorbidità. I vari sottotipi della malattia sono spesso denominati fenotipi della BPCO.

## Prevenzione



L'identificazione e la riduzione dei fattori di rischio sono tappe importanti nella prevenzione e nel trattamento della BPCO. Tutti i fumatori dovrebbero essere incoraggiati a smettere, indipendentemente dallo stato della loro malattia. Inoltre si dovrebbe fornire loro le informazioni necessarie sulla sospensione del fumo.



La prevenzione del fumo passivo nel feto e nel primo periodo della vita è una misura importante per ridurre il rischio di sviluppare la BPCO durante l'età adulta. La cessazione del fumo è la forma di intervento primario e secondario più efficace in termini di rapporti costi – benefici. Su scala globale la riduzione dell'esposizione a fumi da combustione interna delle biomasse è una misura importante per ridurre la prevalenza della BPCO, in particolare nelle donne e nei bambini.

La prevenzione della BPCO è importante: la vaccinazione anti influenzale e quella anti pneumococco, come anche la terapia inalatoria con i broncodilatatori a lunga durata di azione e i corticosteroidi sono tutti strumenti utili per ridurre le riacutizzazioni e l'ospedalizzazione.

## Gestione



Un programma di gestione della BPCO deve includere quattro componenti: valutazione e monitoraggio della malattia; riduzione dei fattori di rischio; gestione della BPCO stabile; gestione delle riacutizzazioni. Gli scopi della gestione della BPCO sono costituiti dal miglioramento dei sintomi, prevenire le riacutizzazioni, migliorare la tolleranza allo sforzo, migliorare le condizioni di salute, prevenire e trattare le complicazioni e le riacutizzazioni, ridurre la mortalità e prevenire o ridurre al minimo gli effetti collaterali del trattamento.

Componenti importanti della gestione sono la sospensione del fumo, la terapia medica con broncodilatatori e inibitori dell'infiammazione, esercizio fisico e, nelle fasi avanzate, l'ossigenoterapia (vedi il capitolo 28).

La riabilitazione precoce dopo le riacutizzazioni è importante (vedi il capitolo 29). La componente più importante della riabilitazione respiratoria è l'esercizio fisico.

In futuro una migliore classificazione dei diversi fenotipi della BPCO potrà verosimilmente migliorare aspetti di terapia individualizzata, in cui la chiave delle scelte terapeutiche è costituita dalle caratteristiche del paziente insieme con la gravità della malattia.

Le comorbidità dovrebbero essere valutate a tutti gli stadi della BPCO. La diagnosi differenziale può spesso essere difficile, dato che i sintomi, dei quali le comorbidità sono direttamente responsabili, possono venire trascurati; per esempio lo scompenso cardiaco e il cancro del polmone che causano con dispnea e depressione dovute all'affaticamento. In generale una comorbidità dovrebbe essere curata come se il paziente non fosse affetto dalla BPCO.

## Prognosi



La BPCO è una malattia cronica e progressiva che mostra una grande variabilità nella sua storia naturale. I dati su FEV<sub>1</sub> e FVC forniti dalla spirometria sono le misure più comuni per valutare la progressione della malattia. Una grande coorte di pazienti con BPCO di stadio GOLD II+, seguiti ogni 6 mesi per tre anni, ha mostrato una diminuzione annuale del FEV<sub>1</sub> di 33 ml. Una diminuzione annuale del FEV<sub>1</sub> > 40 ml è stata osservata nel 38% dei pazienti, mentre nell'8% si è verificato un aumento annuo medio di 20 ml. Il fumo attivo e l'enfisema sono correlati a un declino più rapido del FEV<sub>1</sub>.

Oltre alla diminuzione rapida del FEV<sub>1</sub>, i fattori che suggeriscono una prognosi sfavorevole nella BPCO diagnosticata sono le riacutizzazioni frequenti, l'insufficienza respiratoria, lo stato di nutrizione e le comorbidità.

La sospensione del fumo costituisce l'intervento più importante in grado di influenzare la prognosi della malattia.

## Sviluppi futuri



C'è un ampio margine di miglioramento nell'ambito del trattamento della BPCO in Europa; le tendenze attuali suggeriscono come possibili e desiderabili i seguenti sviluppi:

- Dati più accurati, riguardo alla malattia, alle riacutizzazioni, alla storia naturale, ai costi e ai decessi, soprattutto nell'Europa Orientale, forniranno un fondamento più solido per combattere la BPCO.
- Studi sull'efficacia della prevenzione corrente, su educazione, approccio medico, riabilitazione e assistenza dei casi terminali aiuteranno a condividere gli elementi migliori della pratica medica e a fornire livelli di assistenza più elevati.
- Le nuove modalità terapeutiche contrasteranno il declino della funzionalità respiratoria.
- Dato che il fumo rimane il fattore di rischio della BPCO, numerose misure potranno diminuire l'onere costituito dalla malattia: interventi più efficaci di sospensione del fumo e tecniche per prevenirne l'inizio; miglior sorveglianza delle esposizioni lavorative dannose; prevenzione nella prima infanzia dall'esposizione ad agenti dannosi e a eventi che danneggiano il polmone.
- I governi, l'industria e l'opinione pubblica devono essere resi consapevoli dell'onere elevato della BPCO in Europa. Le nazioni europee dovrebbero migliorare le strategie comuni per la prevenzione efficace, per la diagnosi e la terapia di questa malattia, così invalidante e minacciosa per la vita.

## Necessità della ricerca



La ricerca sulla BPCO è necessaria in sei aree chiave.

- Dato che i fumatori in Europa stanno diminuendo, aumenterà l'importanza relativa di altri fattori di rischio per questa patologia. È necessario conoscere l'entità dell'influenza su manifestazioni cliniche e prognosi che se ne verrà a determinare.

- Anche se la spirometria è un prerequisito nell'ambito della valutazione della BPCO, è necessaria una caratterizzazione più esaustiva della malattia, rispetto alle informazioni spirometriche. Tecniche nuove e marcatori biologici offrono la possibilità di caratterizzare i sottogruppi, o fenotipi, della patologia.
- Sono a disposizione dati limitati su prevalenza, incidenza e storia naturale dei vari fenotipi della BPCO e sull'onere economico che costituiscono per le società europee.
- Le nostre conoscenze della patogenesi della BPCO e su come modificarla sono ancora limitate. Le nuove tecniche di biologia molecolare e genetiche offrono possibilità promettenti di migliorare le conoscenze dei meccanismi patologici; questo ci apre la possibilità di sviluppare nuovi farmaci.
- Dovrebbero essere eseguiti studi di coorte per valutare la storia naturale a lungo termine della BPCO e i suoi fenotipi.
- I polmoni sono notevolmente esposti all'ambiente. Ci sono pochi dati su quanto il riscaldamento globale influenzi i fattori di rischio ed, eventualmente, l'incidenza della BPCO.

## Lecture ulteriori



### Visione d'insieme e definizione

- Celli B, MacNee W, Agusti A, et al. 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.
- Gulsvik A. The global burden and impact of chronic obstructive pulmonary disease worldwide. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 261–264.
- The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated February 2013. [www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf)
- Soriano JB, Rodriguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview. Epidemiology, risk factors and clinical presentation. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 363–367.
- Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 1184–1192.
- Viegi G, Pistelli F, Sherill DL, et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 993–1013.

### Prevalenza e incidenza

- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
- Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, et al. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 926–932.
- Løkke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006; 61: 935–939.
- Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, et al. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incidence of disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005; 127: 1544–1552.
- Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997–2007. *Eur Respir J* 2010; 36: 758–765.

## Fattori di rischio

- Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 787–797.
- Eide GE. Attributable fractions for partitioning risk and evaluating disease prevention: a practical guide. *Clin Respir J* 2008; 2: 92–103.
- Johannessen A, Eagan TM, Omenaas ER, et al. Socioeconomic risk factors for lung function decline in a general population. *Eur Respir J* 2010; 36: 480–487.
- Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? – report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden studies. *Respir Med* 2003; 97: 115–122.
- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011; 377: 139–146.
- Silverman EK, Spira A, Paré PD. Genetics and genomics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 539–542.
- Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 14–20.
- Viegi G, Maio S, Pistelli F, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: health effects of air pollution. *Respirology* 2006; 11: 523–532.

## Gestione

- Burtin C, Decramer M, Gosselink R, et al. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J* 2011; 38: 702–712.
- Agustí A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1129–1137.
- Dong YH, Lin HH, Shau WY, et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013; 68: 48–56.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–365.

## Comorbidità, riacutizzazioni e mortalità

- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185.
- Frostad A, Søyseth V, Andersen A, et al. Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban community: a 30-year follow-up. *J Intern Med* 2006; 259: 520–529.
- Geelhoed EA, Brameld KJ, Holman CD, et al. Readmission and survival following hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease: long-term trends. *Intern Med J* 2007; 37: 87–94.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.
- Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, et al. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; 28: 781–785.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.

## Sfide future

- Bakke PS, Rönmark E, Eagen T, et al. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 1261–1277.
- Han MK, Agustí A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604.

## Introduzione



### Punti chiave

- **Il test di screening per la fibrosi cistica produce la riduzione della prevalenza; le coppie sono messe in grado di fare scelte riproduttive meglio informate.**
- **I pazienti adulti, come i bambini, dovrebbero essere assistiti da gruppi di lavoro multidisciplinari in centri specialistici per la fibrosi cistica, equipaggiati per comprendere e gestire tutti gli aspetti di questa patologia.**
- **'Attacchi respiratori di CF', cioè periodi di peggioramento acuto dei sintomi respiratori compromettono la qualità della vita, accelerano il declino della funzionalità respiratoria e peggiorano la prognosi.**
- **La mediana dell'aspettativa di vita è attualmente intorno ai 35 anni ed è verosimile che sia destinata ad aumentare.**
- **Anche se la maggior parte di morbosità e mortalità da fibrosi cistica è dovuta alla patologia respiratoria, le complicazioni che interessano altri sistemi dell'organismo stanno diventando più importanti, dato che si allunga l'aspettativa di vita.**

La fibrosi cistica (CF) è la malattia letale a trasmissione genetica più comune tra le popolazioni bianche, ma si dovrebbe notare che, nell'Europa multi-etnica, nessun gruppo etnico è esente dalla malattia, anche se la prevalenza è variabile nel continente. Essa è generalmente causata da assenza, disfunzione o riduzione nella quantità della proteina multifunzionale regolatrice CF transmembrana (CFTR). La CFTR matura è prodotta dopo complessi processi post-trascrizionali e post-traslazionali, con implicazioni sia per la prognosi che per la moderna terapia specifica per il genotipo. La proteina ha una funzione chiave nel regolare la quota di acqua nello strato liquido sulle superficie delle vie aeree. Se la proteina CFTR non funziona normalmente, la rimozione di batteri e particelle dai polmoni viene a essere compromessa. Sia la correzione del difetto di questa proteina che l'azione sulle conseguenze a valle sono la premessa indispensabile per sviluppi terapeutici che modifichino la storia naturale della CF.

## Epidemiologia



La raccolta di dati più completa e aggiornata in Europa sulla CF è il registro tenuto dalla European Cystic Fibrosis Society (ECFS) ([www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)). I dati vengono inviati al registro sia da registri nazionali della CF che da singoli centri della CF. Il registro raccoglie i dati di 25.000 pazienti con CF da 21 Paesi e produce relazioni ogni anno. Un rapporto recente, che riguarda gli anni 2008-2009, contiene dettagli su 18.999 pazienti. Nel 2007 i pazienti erano 20.204. Comunque è verosimile che la raccolta dei



“

*Vi è la necessità pressante di garantire che i servizi per gli adulti siano forniti in tutta Europa, offrendo gli stessi standard elevati di assistenza multidisciplinare delle cliniche pediatriche”*

casi non sia stata esaustiva. Per esempio il contributo del Regno Unito, rappresentato da 4.408 pazienti nel 2007 (è il terzo per numero di pazienti registrati), effettua una sottostima di almeno 2.000 pazienti, verosimilmente. È quindi prioritario assegnare le risorse necessarie a questa banca dati, così da riuscire letteralmente a catturare tutti i malati con CF presenti in Europa.

L'utilizzo delle risorse varia in modo importante in base all'età, dato che i pazienti più anziani hanno una maggiore morbosità e necessitano di medicine e altri tipi di cura più costose, compresa la ventilazione non invasiva. È importante notare come la diagnosi effettuata grazie ad attività di screening sia associata con costi sanitari inferiori.

### *Prevalenza e incidenza*

La figura 1 mostra la prevalenza di CF nei vari Paesi europei. La tabella 2 mostra il numero di pazienti segnalati al ECFS Patient Registry sia nel periodo 2008 – 2009 che nel 2007, insieme con la distribuzione per età dei malati. Molte nazioni riescono a riconoscere almeno il 90% dei casi, mentre in altre questa percentuale è molto inferiore. Un'analisi più dettagliata del registro è stata effettuata da McCormick et al., 2010 (vedi oltre), esaminando i dati tra gennaio 2003 e dicembre 2007: in questo modo sono stati presi in considerazione 29.025 pazienti, 25.126 provenienti dalle nazioni appartenenti all'Unione Europea (EU) (aggiornato al 2003), mentre i rimanenti 3.809 appartenevano a Paesi non EU. Nella coorte appartenente alla EU 11.742 (47%) avevano più di 18 anni; questo dato enfatizza il riscontro che la CF sta sempre più diventando una malattia degli adulti. Tuttavia solo 1.205 (5%) avevano oltre 40 anni. È quindi davvero necessario assicurare servizi per gli adulti in tutta Europa, che rispondano a tutte le dotazioni multidisciplinari di assistenza che si trovano nelle cliniche pediatriche. Nel 2003 vi erano in proporzione più "anziani" con CF nei Paesi dell'Eurozona, rispetto alle altre nazioni europee (figura 2). Questo non è dovuto a un bias nell'identificazione (fenotipi più lievi, essendo diagnosticati nella EU): quando l'analisi è stata ripetuta proprio per i malati con CF omozigoti per la mutazione grave di  $D_{F508}$  (delezione di un residuo di fenilalanina alla posizione 508 della proteina) i risultati sono gli stessi. I motivi che giustificano una prognosi migliore e una mortalità inferiore nei Paesi dell'EU sono probabilmente la possibilità di effettuare la diagnosi più precocemente (una mediana dell'età inferiore), insieme con migliori condizioni socioeconomiche.

È interessante notare che, nelle nazioni dove viene effettuato lo screening neonatale della CF, la prevalenza della malattia sia diminuita. Questa osservazione può almeno in parte essere dovuta alla diagnosi effettuata nei figli primogeniti, prima che ne vengano concepiti altri, così da fornire alle coppie la possibilità di scelte consapevoli riguardo al concepimento, dopo la nascita di un bambino affetto da CF.

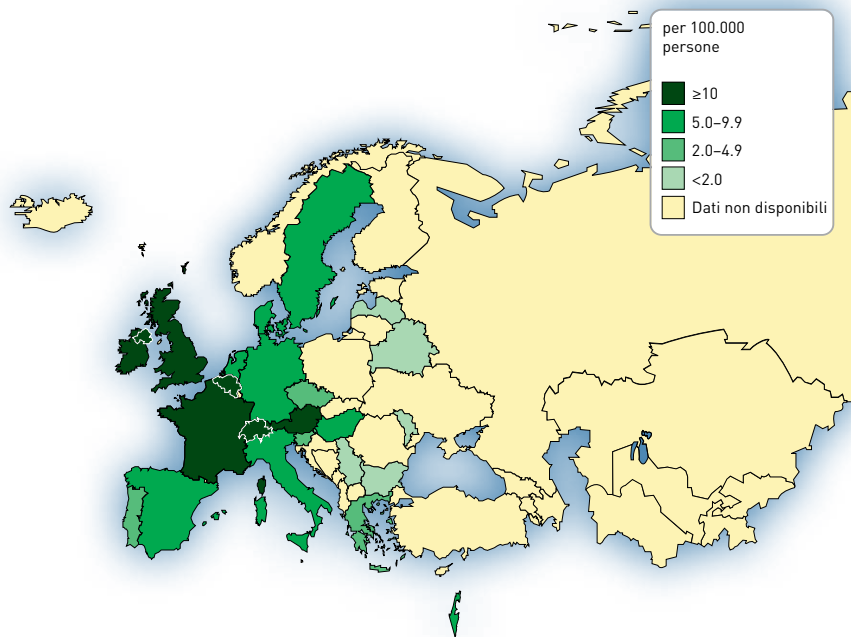


|                          | Pazienti<br>n | Copertura<br>stimata# % | Anni di età |         |            |
|--------------------------|---------------|-------------------------|-------------|---------|------------|
|                          |               |                         | Media       | Mediana | Intervallo |
| <b>Nazioni di EU 28</b>  |               |                         |             |         |            |
| AT                       | 352           | 39                      | 13.1        | 11.9    | 0.2–55.5   |
| BE <sup>¶</sup>          | 1129          | >90                     | 20.4        | 18.5    | 0.0–68.5   |
| BG <sup>+</sup>          | 95            |                         | 14.2        | 13.4    | 0.2–52.3   |
| CZ <sup>¶</sup>          | 507           | 100                     | 17.2        | 15.8    | 0.1–55.5   |
| DE <sup>¶</sup>          | 5048          | 90                      | 19.9        | 18.5    | 0.0–71.5   |
| DK <sup>¶</sup>          | 451           | 100                     | 21.8        | 20.4    | 0.2–61.3   |
| ES                       | 740           | 30                      | 17.0        | 14.9    | 0.1–57.8   |
| FR <sup>¶</sup>          | 5640          | 90                      | 19.1        | 16.5    | 0.0–79.6   |
| GR                       | 92            | 20                      | 16.1        | 15.9    | 2.0–41.4   |
| HU <sup>¶</sup>          | 555           | 90                      | 15.8        | 15.4    | 0.2–60.9   |
| IE <sup>¶,§</sup>        | 1021          | 90                      | 18.6        | 18.1    | 0.4–58.7   |
| IT                       | 539           | 14                      | 24.6        | 24.6    | 0.8–60.4   |
| LV                       | 29            | >90                     | 11.6        | 10.2    | 1.2–27.0   |
| NL <sup>¶</sup>          | 1249          | 97                      | 21.1        | 18.6    | 0.1–70.5   |
| PT                       | 117           | 42%                     | 14.4        | 12.4    | 0.0–49.5   |
| SE <sup>¶</sup>          | 578           | 85–90                   | 22.5        | 20.2    | 0.2–71.1   |
| SI                       | 66            | 75                      | 13.1        | 11.9    | 0.3–54.1   |
| UK <sup>¶,+</sup>        | 4408          |                         | 19.9        | 18.7    | 0.1–75.7   |
| <b>Nazioni non EU 28</b> |               |                         |             |         |            |
| BY <sup>+</sup>          | 145           |                         | 12.9        | 12.7    | 0.4–33.4   |
| CH                       | 190           | 24                      | 10.3        | 10.5    | 0.2–32.3   |
| IL <sup>f</sup>          | 533           | 90                      | 20.2        | 18.2    | 0.0–64.5   |
| MD <sup>¶</sup>          | 41            | 100                     | 9.6         | 8.0     | 0.4–22.7   |
| RS                       | 122           | >90                     | 13.0        | 11.0    | 1.0–44.4   |

**Tabella 1** – Fibrosi Cistica (CF) in Europa: distribuzione per età, 2009. EU: Unione Europea. #: la percentuale stimata di pazienti con CF, viventi in nazioni che raccolgono dati e utilizzano registri nazionali. Un singolo centro può comprendere quasi tutti i pazienti di una nazione (per es. Lettonia e Serbia); ¶: registri nazionali su CF in uso; +: 2007 dati da Bulgaria, Regno Unito e Bielorussia; §: 2008 dati da Irlanda; f: anche se non esiste un registro nazionale ufficiale, tutti i centri di Israele vi prendono parte, modalità che può essere considerata un registro. Dati da: European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Patient Registry 2007 e relazioni 2008–2009.

## Mortalità annuale

La mortalità annuale varia con l'età ed è verosimilmente circa 1 – 2% per anno in totale. Nel 2009 vi erano più di 800 pazienti con CF in Europa in vita dopo trapianto di polmone. Nello stesso anno sono stati eseguiti 133 trapianti di polmone per CF, contro i 108 del 2007. In ogni caso si ritiene che questi numeri rappresentino una sottostima dato che in alcune nazioni i pazienti vengono trasferiti a un centro di trapianto, senza che venga annotato sul registro CF.



**Figura 1** – Prevalenza stimata della fibrosi cistica. Dati da relazioni del 2007 e 2008–2009 della European Cystic Fibrosis Society.

È più difficile verificare il numero di trapianti di fegato eseguiti ogni anno in pazienti con CF; in ogni caso sono significativamente meno dei trapianti di polmone – in Europa nel 2009 sono stati eseguiti solo 7 trapianti di fegato, per un totale di 93 pazienti in vita dopo il trapianto di fegato, sempre nel 2009.

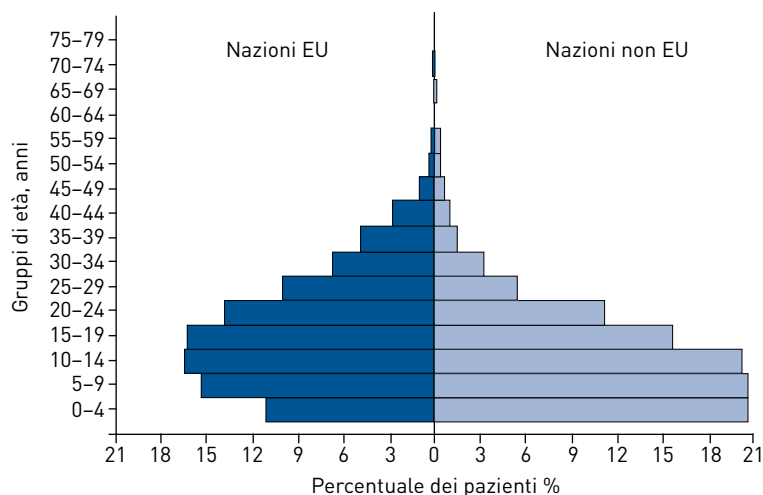
## Cause/patogenesi



### Genetiche

CFTR è una proteina multifunzione, espressa diffusamente. La sua funzione meglio conosciuta, di canale per il cloro, è responsabile delle anomalie del test al sudore e anche di alcune manifestazioni della malattia, come la perdita di elettroliti e i colpi di calore. Tuttavia sarebbe ingenuo pensare che l'alterazione della stessa funzione sia responsabile di tutte le manifestazioni della malattia e vi è una evidenza crescente che debba essere una cattiva regolazione del canale epiteliale per il sodio ENaC la responsabile della malattia polmonare. Recentemente è stata sottoposta a revisione la nomenclatura delle mutazioni del gene CFTR ([www.cdc.gov/dls/genetics/rmmaterials/pdf/HGVS\\_Nomenclature.pdf](http://www.cdc.gov/dls/genetics/rmmaterials/pdf/HGVS_Nomenclature.pdf)); comunque in questo capitolo si continua a utilizzare la vecchia nomenclatura, perché è definita così nei rapporti ECFS. Le mutazioni della CFTR sono state divise in sei classi (tabella 2): le classi I – III sono gravi, e caratterizzate da insufficienza pancreatica; le classi IV – VI sono lievi, con il pancreas ben funzionante. La combinazione di una mutazione lieve con una grave predetermina un fenotipo lieve (con pancreas funzionante). In ogni caso esiste una notevole variazione individuale all'interno dei genotipi, la quale è stata posta in relazione con modifiche all'interno dello stesso locus genetico della CFTR, di un gene modificatore posto altrove nel cariotipo e con fattori ambientali; questi costituiscono l'oggetto dell'attività di ricerca.

“  
 Anche se  
 molti giovani  
 e adulti affetti  
 dalla fibrosi  
 cistica sono  
 pienamente  
 inseriti nel  
 percorso  
 educativo e  
 lavorativo, la  
 progressione  
 della  
 malattia può  
 compromettere  
 queste attività  
 ”



**Figura 2** – Piramide dell'età media di pazienti con fibrosi cistica in Paesi dell'Unione Europea (EU) e non EU (classificazione EU del 2003). In questa figura Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Lettonia, Lituania, Romania e Slovacchia vengono compresi nei Paesi non EU. Riprodotto da McCormick et al., 2010, con il permesso dell'editore.

Non è possibile predeterminare la prognosi individuale dal genotipo personale.

La classe della mutazione ha conseguenze sullo sviluppo del trattamento. Mentre la terapia attuale è mirata verso le conseguenze "a valle" delle anomalie dovute a CF, come l'infezione bronchiale e la distruzione del pancreas, in futuro lo scopo sarà quello di correggere i difetti molecolari che ne sono alla radice.

| Classe            | Descrizione  | Esempio di mutazione |
|-------------------|--|----------------------|
| <b>Classe I</b>   | No sintesi CFTR (la mutazione inserisce una terminazione prematura del codone)                           | G542X                |
| <b>Classe II</b>  | CFTR è processato in modo non corretto e non raggiunge la membrana cellulare apicale                     | ΔF508                |
| <b>Classe III</b> | CFTR raggiunge la membrana cellulare apicale, ma il canale di regolazione è anormale                     | G551D                |
| <b>Classe IV</b>  | CFTR raggiunge la membrana cellulare apicale, ma il tempo di apertura del canale è ridotto               | R334W                |
| <b>Classe V</b>   | Ridotta sintesi di CFTR  | R117H                |
| <b>Classe VI</b>  | CFTR raggiunge la membrana cellulare apicale, ma ha un'emivita più breve a causa del ricambio accelerato | 1811+<br>1.6kba>G    |

**Tabella 2** – Classi di mutazioni del regolatore transmembrana della Fibrosi Cistica Classes (CFTR).

Il trattamento sarà indipendente dalla classe di mutazione (terapia genica, l'efficacia della quale non dovrebbe verosimilmente variare in base al genotipo di CF) o specifico a essa. Esempi di terapia specifica sono il composto PTC124, attivo per via orale, che disabilita i codoni di stop prematuri, ma non i fisiologici (mutazione di classe I); accompagnatori molecolari (correttori), per prevenire la degradazione intracellulare di CFTR anormale (mutazioni di classe II); potenziatori, per aumentare l'attività della CFTR sulla superficie cellulare (mutazione di classe III, può anche essere necessario applicarli alle mutazioni di classe II, in combinazione con gli accompagnatori molecolari). Alcune di queste strategie sono verosimilmente applicabili ad altre malattie genetiche.

La frequenza dei geni mostra variazioni regionali in Europa. In sintesi la maggiore omogeneità si nota nell'Europa Centrale, Occidentale e Nord Orientale, ove 10 mutazioni sono responsabili per oltre l'80% delle caratteristiche cromosomiche della CF; molto meno omogenee sono invece Spagna, Bulgaria, Turchia e Grecia, ove sono 25 le mutazioni che determinano l'85% delle caratteristiche cromosomiche della CF. Tutto questo è importante per diversi motivi.

Primo, l'utilizzo della PCR, per determinare le varianti geniche nello screening neonatale, deve tenere conto dell'assetto genico tipico delle diverse regioni europee. Secondo, qualora si metta in funzione un laboratorio di genetica, allora la serie dei test di screening routinari dovrà essere differente secondo le caratteristiche regionali. Terzo, la comparazione della sopravvivenza deve prendere in considerazione la variabilità genetica: è logico attendersi che le zone con una prevalenza più elevata di mutazioni lievi (classi IV – VI) abbiano curve di sopravvivenza migliori di quelle con mutazioni più gravi. I confronti tra i Paesi differenti possono essere facilitati studiando i gruppi che, localmente, hanno lo stesso genotipo omogeneo, di solito omozigosi  $D_{F508}$ . Infine si dovrebbe annotare che meno di 50 mutazioni, tra le circa 1.900 fino a ora individuate, sono realmente in grado di indurre la malattia. È in corso il progetto CFTR-2, che dovrebbe servire per chiarire questo punto; inoltre il sito web del progetto fornisce informazioni utili sulle mutazioni meno frequenti ([www.cftr2.org](http://www.cftr2.org)).

## *Ambientali*

Circostanze ambientali sfavorevoli, in particolare l'esposizione passiva e attiva al fumo di tabacco, può peggiorare la CF, ma non sono state identificate cause ambientali della malattia. Comunque si ritiene che le circostanze ambientali contribuiscano alla prognosi come le classi di geni CFTR e i geni modificatori.

## *Occupazionali*

Uno stato socioeconomico basso è associato con un esito negativo per tutte le età. In USA i pazienti con CF che fanno sempre affidamento su Medicaid (un programma sanitario per famiglie e individui con un basso reddito familiare) ha un rischio di morte a ogni età superiore tre volte rispetto a quelli che non ne hanno mai avuto bisogno, un dato che sottolinea gli effetti negativi di condizioni socioeconomiche disagiate.

## *Altri*

Sono stati descritti in via eccezionalmente rara casi di CF, secondo il fenotipo, con le sequenze del gene CFTR in apparenza completamente normali. È possibile che questi casi siano legati a mutazioni di uno dei molti geni che codificano proteine interagenti con CFTR durante il processo di elaborazione, o che interagiscono funzionalmente con CFTR matura.

Le mutazioni del canale del sodio ENaC, che è regolato da CFTR, sono state associate con una malattia simile alla CF.



### *Diagnosi di CF*

La diagnosi viene implementata dallo screening neonatale, che misura la tripsina immunoreattiva (iRT) e uno o più geni etnicamente appropriati su un campione routinario ottenuto mediante puntura a livello del calcagno, preso dal neonato tra il 7° – 10° giorno di vita. La diagnosi dovrebbe essere sempre confermata con un test del sudore. Nel caso di sintomi sospetti, la diagnosi può essere quasi sempre eseguita grazie al test del sudore eseguito in un centro qualificato (> 98% dei casi); il test del sudore dovrebbe essere lo strumento di prima linea. Si deve sottolineare che centri diagnostici privi della necessaria esperienza produrranno invariabilmente test falsi positivi e falsi negativi. Ci sono casi rari di vera CF con gli elettroliti del sudore equivoci o anche normali. In questi casi vi sono metodi diagnostici ausiliari, che comprendono i test genetici e la misura delle differenze del potenziale transepiteliale (in vivo nel naso, costituisce il metodo usuale, nelle vie aeree inferiori, o in vitro, su biopsia rettale). Questi test sono disponibili solo in pochissimi centri. Sono stati pubblicati algoritmi diagnostici in Europa e USA; essi sono molto simili (vedi ulteriori letture).

Una questione diagnostica ulteriore è la varietà dei disturbi correlati a CFTR e la loro relazione con CFTR. Si sa che pazienti con bronchiectasie idiopatiche, assenza congenita bilaterale dei vasi deferenti, pancreatite idiopatica (non alcolica) e sinusite grave (condizioni che si ritrovano tutte nella CF conclamata) hanno una prevalenza superiore di mutazioni CF rispetto all'atteso; infatti, in alcuni adulti, queste patologie coincidono con la prima manifestazione di una vera CF. Molto spesso i pazienti hanno una singola mutazione CF, un test del sudore normale e manifestazioni limitate a un solo organo, come le bronchiectasie. Nel tempo, in alcuni soggetti si può rilevare una seconda mutazione responsabile della malattia, cosa che consente di confermare la diagnosi di CF. I rimanenti sono classificati come affetti da disturbi correlati a CFTR; in pratica il trattamento della singola manifestazione d'organo è determinato dalla natura della malattia, non dall'etichetta diagnostica .

### *Manifestazioni di CF*

I dettagli fondamentali della patologia sono descritti nei libri ordinari e nelle monografie. Quando è stata descritta per la prima volta la CF è stata considerata una malattia polmonare e digestiva; ora si sa che interessa la maggior parte dei sistemi dell'organismo. La tabella 3 mostra le manifestazioni rilevanti della CF, specialmente nei pazienti che sopravvivono più a lungo.

La maggiore parte della morbosità e mortalità da CF è dovuta alla malattia respiratoria. I polmoni sono essenzialmente normali alla

|  |  |
|--|--|
| <b>Vie aeree inferiori</b>                           | Infezione cronica, specialmente da <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> e, in particolare, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , insieme con un'ampia varietà di bastoncelli Gram-negativi; riacutizzazioni; infezioni da micobatteri atipici; bronchiectasie; emottisi; pneumotorace; aspergilloso broncopolmonare allergica. |
| <b>Vie aeree superiori</b>                           | Poliposi nasale, sinusite, mucocele raramente  |
| <b>Fegato</b>  | Cirrosi biliare, ipertensione portale, calcolosi della colecisti, stenosi dei dotti biliari  |
| <b>Comorbidità e complicazioni gastrointestinali</b> | Costipazione grave, sindrome ostruttiva dell'intestino distale, malattia di Crohn, morbo celiaco, giardiasi, intolleranza alle proteine del latte bovino, aumento dell'incidenza di neoplasie  |
| <b>Insufficienza del pancreas endocrino</b>          | Deficit di insulina, che influenza negativamente le condizioni cliniche, prima che si sviluppi il diabete mellito  |
| <b>Patologia ossea</b>                               | Correlata a: CF stessa (CFTR è espresso nel tessuto osseo), malassorbimento di vitamina D e vitamina K, immobilità, apporto di calcio insufficiente, pubertà ritardata, insufficienza gonadica, effetti sistemici delle citochine pro infiammatorie  |
| <b>Genito – urinaria</b>                             | Infertilità causata dall'assenza bilaterale dei vasi deferenti, incontinenza da stress, candidosi vaginale   |
| <b>Ghiandole sudoripare</b>                          | Deplezione elettrolitica nel sudore (pseudo – sindrome di Bartter)   |

**Tabella 3** – Complicazioni multi-organo della fibrosi cistica (CF). CFTR: regolatore transmembrana di CF.

nascita, per divenire presto cronicamente infetti e infiammati.

Il punto di vista convenzionale è che i patogeni iniziali siano lo *Stafilococco aureo* e l'*Haemophilus influenzae*. Successivamente la maggior parte dei pazienti viene colonizzata da *Pseudomonas aeruginosa*, anche se la prevalenza dell'infezione cronica è in riduzione, grazie all'attenta prevenzione delle infezioni incrociate in ospedale e a regimi di eradicazione aggressiva nel momento del primo isolamento. Questa visione convenzionale deve essere ampliata.

Primo, l'uso aggressivo degli antibiotici ha fatto emergere altri bacilli Gram-negativi, compresi *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* e *Pandora apiospermum*. Secondo, l'uso di colture anaerobiche ha consentito di verificare che la flora delle vie aeree inferiori contiene germi anaerobi, almeno quanto *P. aeruginosa*. Infine, la biologia molecolare (16s tRNA, per esempio) ha dimostrato la presenza nelle vie aeree inferiori di molte più specie batteriche e micotiche di quanto si fosse sospettato in precedenza. Non è chiaro se le vie aeree dei pazienti con CF siano intrinsecamente predisposte all'infiammazione in assenza di infezione, o se vi sia una risposta esagerata all'infezione o altre forme di cattiva regolazione del controllo e della risoluzione delle infezioni. Quello che invece è chiaro è che la intensa risposta infiammatoria è di per se stessa dannosa e, combinata con l'infezione cronica, conduce alle bronchiectasie, al cuore polmonare e infine alla morte a causa dell'insufficienza respiratoria, a meno che il paziente riceva un trapianto di polmone.

In aggiunta all'infezione cronica ci sono periodi di peggioramento acuto dei sintomi respiratori, chiamati "riacutizzazioni respiratorie", o, meglio ancora, "attacchi respiratori da CF". Non esiste una definizione concorde di riacutizzazioni respiratorie, nonostante la riduzione delle loro frequenza sia usata comunemente come obiettivo finale nelle indagini cliniche. Le riacutizzazioni sono comuni e il loro effetto comprende: 1) un deciso effetto negativo sulla qualità della vita; 2) impossibilità di recuperare la funzionalità respiratoria dopo episodi di riacutizzazioni (fino a 1/3 degli episodi); l'associazione con la rapida compromissione della



funzionalità respiratoria; 4) effetto negativo sulla prognosi. Altre complicazioni respiratorie importanti comprendono l'aspergillosi broncopulmonare allergica, lo pneumotorace (che implica una pessima prognosi a causa dell'associazione con una malattia polmonare grave), l'emottisi massiva e l'atelettasia polmonare o lobare. Molti pazienti soffrono di malassorbimento fin dal momento della diagnosi a causa dell'insufficienza pancreatica; in definitiva, l'85% dei pazienti manifesta insufficienza pancreatica. Non si dovrebbe presumere che il malassorbimento sia dovuto a patologia del pancreas: il morbo celiaco, la patologia infiammatoria dell'intestino e le complicazioni della chirurgia neonatale sono tutte condizioni che possono provocare la steatorrea (un eccesso di grassi nelle feci). Una complicazione intestinale abbastanza comune è la sindrome occlusiva dell'intestino distale (DIOS), causata dall'accumulo di una secrezioni spesse e tenaci di grasso male-assorbito nell'ileo terminale. Questa situazione deve essere distinta dalla costipazione, frequente nei pazienti con CF. Un'altra complicazione gastrointestinale, meno frequente, è la cirrosi biliare, che provoca l'ipertensione portale.

Dato che i pazienti sopravvivono più a lungo, sono le complicazioni di tipo sistemico a essere più rilevanti. Queste comprendono: il diabete correlato a CF, che finisce per interessare circa metà della popolazione CF con insufficienza pancreatica; osteoporosi, con il rischio di fratture patologiche; infine, soprattutto nelle donne, incontinenza da stress. Infine, anche se sulla base delle informazioni correnti si afferma che i portatori di CF sono sani come la popolazione generale, si verifica una maggiore prevalenza di mutazioni di CFTR (che significa più portatori) in gruppi di pazienti con malattia simile alla CF, a carico di un solo organo.

### *Impatto sull'individuo della CF*

La diagnosi di CF può avere conseguenza economiche non indifferenti, sia per il paziente che per la famiglia. In particolare la madre di un bambino con CF può essere obbligata a cambiare i progetti di lavoro, e decidere di rimanere a casa per prendersene cura, piuttosto che perseguire la carriera. Anche se molti giovani e adulti affetti da CF sono pienamente inseriti nell'apprendimento e nel lavoro, la progressione della malattia può ridurre queste attività. Coniugi e genitori possono essere costretti a lasciare il lavoro e affidare sull'assistenza sociale, quando il paziente si aggrava.

Altre forme importanti di costi per la comunità sono le assenze lavorative, gli aiuti forniti dalla comunità e il tutoraggio domiciliare, nel caso di bambini con patologia decisamente grave. Nel Regno Unito gli adulti mantengono un tasso di occupazione pari all'80% di quello della popolazione di controllo, paragonabile per età e sesso. Metà degli adulti con CF ha un lavoro retribuito e circa ¼ fruisce a tempo pieno dell'istruzione ([www.cfstudy.com](http://www.cfstudy.com)). In ogni caso il calcolo dei costi per la società, che sono dovuti a CF, dovrebbe anche prendere in considerazione la perdita di anni di lavoro produttivi, sia per i malati che per coloro che li assistono.



## *Costi dei trattamenti per la CF: impatto su servizio sanitario e società*

I costi della terapia variano in base allo stadio della malattia: sono maggiori nell'anno che segue alla diagnosi, per crescere nuovamente in seguito, quando la malattia peggiora. La grande maggioranza (90%) dei pazienti utilizzerà la supplementazione dietetica con enzimi pancreatici, e molti utilizzeranno rDNAsi e antibiotici nebulizzati (tobramicina o colimicina), che comportano ciascuno il costo di migliaia di euro per paziente per anno. Questi antibiotici sono ora disponibili in dispensatori a polvere secca, ma questa soluzione non ne ha contenuto i costi. È verosimile che ulteriori trattamenti saranno anche più costosi. Il problema emergente dei costi relativi alle terapie specifiche per il genoma verranno descritte in dettaglio successivamente.

Dovrebbe essere anche rilevato che ci sono notevoli differenze regionali nell'utilizzo dei trattamenti costosi; questo fatto suggerisce la possibilità che il costo possa essere un fattore che determina cosa riceve il paziente. L'enzima rDNAsi è stato usato tra il 2% (Ungheria) e l'87% (Belgio) dei pazienti nel 2007, gli antibiotici nebulizzati tra il 5% (Ungheria) e circa il 50% (Regno Unito, Belgio, Germania), mentre i macrolidi per via orale sono stati impiegati cronicamente tra 0–35%.

Il costo della terapia aumenta in funzione della gravità della malattia. Nel caso della patologia polmonare è probabile l'impiego di cicli di antibiotici costosi per via endovenosa. Anche i pazienti con micobatteriosi atipiche necessitano di terapie particolarmente costose. Quando la patologia respiratoria peggiora possono diventare necessarie l'ossigeno-terapia domiciliare e la ventilazione non invasiva; con il tempo le degenze ospedaliere diventano probabilmente molto prolungate. Il mantenimento di una buona nutrizione può rendere necessario il posizionamento di una gastrostomia per la supplementazione enterale. La terapia del diabete correlato alla CF, della patologia epatica e di quella ossea aggiunge costi ai costi, fino a poter culminare nel costo del trapianto di polmone.

## *Costi delle terapie emergenti*

È verosimile che il costo della malattia si incrementi notevolmente con l'introduzione di nuove terapie costose. Ivacaftor (VX-770) è una piccola molecola, un agente che apre i canali di classe III, testata in uno studio recente a doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane in pazienti con CF, che siano portatori di almeno un elemento della mutazione G551D. Nei pazienti che hanno ricevuto il composto è stato osservato l'aumento del volume forzato in 1 secondo ( $FEV_1$ ), una misura chiave della funzionalità respiratoria, di oltre il 10%, la riduzione di circa il 50% della probabilità di avere riacutizzazioni, un aumento di peso di 2.7 kg, e cosa pressoché incredibile, il dimezzamento della concentrazione di cloro nel sudore.

Questa terapia è stata autorizzata negli USA e il suo costo è di \$ 294.000 (circa € 220.000) per paziente per anno. L'impatto dipenderà inizialmente dalla prevalenza nazionale della CF e dalla percentuale dei pazienti portatori della mutazione G551D (in Irlanda, che mostra la prevalenza più elevata, il 7.6% della popolazione ne è portatore). Nel Regno Unito, se tutti coloro che sono portatori di almeno una copia di G551D (il 5% della popolazione) ricevessero la prescrizione della medicina, il costo sarebbe € 75 milioni per anno, aumentando il costo totale dell'assistenza per la CF di circa il 50%. È verosimile che VX-770 sarà utile in altre mutazioni di classe III, e forse anche in mutazioni più comuni, insieme con un agente correttore come VX-809, che facilita il passaggio di mutazioni di classe II, con abnorme ripiegamento delle proteine, come  $D_{F508}$ , all'apice della membrana cellulare. Dovranno essere effettuate scelte strategiche per stabilire chi potrà ricevere beneficio dalle terapie con queste piccole molecole e come finanziarle.

## Prevenzione



La prevenzione completa sarebbe possibile solo se fosse possibile e accettabile per il pubblico il controllo universale dei portatori. Questo controllo dovrebbe essere genetico, ma vi sarebbe sempre la possibilità di perdere varianti rare. L'esperienza ci dice che in ogni caso le procedure di riconoscimento dei portatori, possibili nella clinica prenatale, sono scarse, in assenza di una storia familiare. I controlli neonatali dovrebbero facilitare la riduzione della prevalenza. Prima di tutto le coppie hanno la possibilità di eseguire il test per la CF, in vista di una futura gravidanza; inoltre i controlli genetici (aventi come obiettivo i geni caratteristici dei bambini malati) possono essere allargati ai familiari, per riconoscere altre coppie a rischio nella famiglia, così da rendere possibile la diagnosi prenatale.

“  
*Si stima che le circostanze ambientali contribuiscano alla prognosi almeno quanto le classi di geni regolatori e modificatori del trasporto transmembrana*  
”

## Gestione



### Gestione della CF

I capisaldi della gestione respiratoria sono: 1) uso aggressivo di antibiotici per via orale, endovenosa e inalatoria per prevenire e curare le infezioni; 2) pulizia delle vie aeree, compreso l'esercizio e la scelta di tecniche fisioterapiche; 3) evitare il fumo attivo e passivo; 4) immunizzazione completa, compresa quella annuale contro l'influenza; gli agenti mucoattivi impiegati comprendono l'rhDNAsi, soluzione ipertonica e mannitolo. Gli antibiotici della famiglia dei macrolidi si sono dimostrati utili, anche se il meccanismo d'azione esatto non è stato determinato.

Maggiori dubbi vi sono riguardo ad altri farmaci, ad azione anti-infiammatoria. L'insufficienza pancreatica viene curata con la terapia di sostituzione enzimatica, talvolta con il supplemento di antagonisti dei recettori H2 e degli inibitori di pompa ionica, per diminuire l'acidità gastrica. DIOS può richiedere il gastrograffin per via orale e per clisma, o il lavaggio intestinale con Klean-Prep (Helsinn). Il diabete correlato a CF viene trattato con l'insulina. Per una più dettagliata discussione relativa alle terapie delle complicazioni meno usuali, si rimanda il lettore ai testi specifici.

### Aspetti strutturali dell'assistenza

L'assistenza fornita da un centro specialistico per la CF è essenziale. La definizione di cosa costituisca un centro per la CF non è basata sull'evidenza, né accettata uniformemente, piuttosto si dovrà modificare in base alle necessità locali; quello che è possibile in aree urbane densamente popolate non lo è in regioni dove la popolazione è molto dispersa. In questi casi può essere necessaria

un'organizzazione basata su un centro principale, che supporti centri secondari con viste cliniche, telemedicina e verifica dei protocolli di terapia. Il centro per la CF ideale dovrebbe comprendere:

- Una massa critica di pazienti sufficienti a giustificarlo; idealmente un minimo di 100 pazienti, di età pediatrica o adulta, anche se questo può non essere possibile in molte parti d'Europa.
- Un gruppo di lavoro multidisciplinare (MDT) o di specialisti per la CF, o, in centri satelliti, professionisti non dedicati solo alla CF, ma che garantiscano una competenza costante verso di essa, coltivando lo sviluppo professionale. Questo gruppo dovrà comprendere: almeno due pediatri o internisti competenti, infermieri specializzati, fisioterapisti, dietisti, un assistente sociale, un farmacista e un impiegato amministrativo.
- Personale sufficiente per coprire le assenze per ferie e per motivi di studio.
- Altri operatori sanitari, medici e non, con esperienza per la CF; per esempio infermieri di reparto che riconoscano le necessità della condizione patologica.
- Esperienza all'interno del MDT nelle complicazioni della CF e nelle procedure specialistiche richieste dai malati con CF, o almeno la possibilità di accedere a un centro di riferimento, che sia in grado di farvi fronte.
- La possibilità di ottenere il supporto da parte di servizi specialistici con esperienza nella gestione dei problemi che possano insorgere in pazienti con CF, quali quelli relativi a orecchio, naso e gola, endocrinologici, ostetrici e chirurgici.
- Possibilità di accedere a servizi diagnostici specialistici di laboratorio, in particolare alla microbiologia. Alcuni servizi (genetica per es.) possono essere forniti a distanza, a cura di un centro di riferimento nazionale.
- Dotazioni per il trattamento di pazienti ricoverati o ambulatoriali, compreso un numero congruo di posti letto in base al numero di pazienti con CF.
- Attività di revisione regolare.

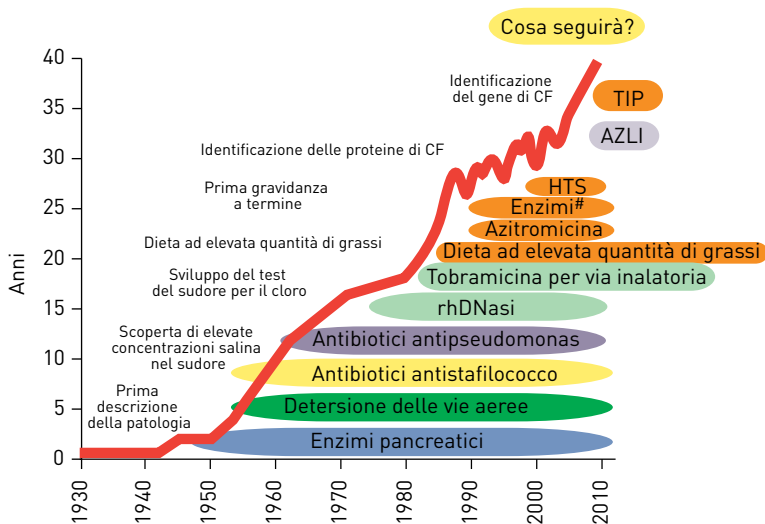
Sono state pubblicate linee guida riguardo alla gestione della CF. Si rimanda il lettore al sito web di ECFS ([www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)), UK CF Trust ([www.cftrust.org.uk](http://www.cftrust.org.uk)) e North American CF Foundation ([www.cff.org](http://www.cff.org)); tutte queste organizzazioni hanno pubblicato utili documenti di consenso e di regole assistenziali.

## Prognosi

Il miglioramento costante della prognosi nei decenni è correlato agli svariati progressi delle strategie gestionali che si sono verificati nel corso del tempo (figura 3). Senza alcun dubbio queste innovazioni hanno contribuito al miglioramento della sopravvivenza, tuttavia un grande apporto, anche se meno spettacolare, è stato anche fornito dall'applicazione del metodo di approccio multidisciplinare nella CF, che ha consentito di amplificare gli effetti dei trattamenti di base. Attualmente la sopravvivenza mediana è intorno ai 35 anni, tuttavia un lavoro recente ne ha previsto il posizionamento a circa 55 anni nei maschi e ai 45 nelle femmine.

Questa differenza è stata descritta in precedenza. Inizia dopo l'età pediatrica e può essere correlata alla maggiore mortalità nelle donne con CF che sviluppano il diabete, in confronto alle donne non diabetiche e a tutti gli uomini con CF. Questa differenza si va colmando, probabilmente grazie alla terapia insulinica più precoce e più aggressiva. Sono ignoti i meccanismi delle interazioni tra sesso e mancanza di insulina.

Il miglioramento della prognosi dipende da fattori diversi, tra i quali vi sono la diagnosi precoce e il miglioramento del trattamento.



**Figura 3** – Illustrazione schematica di come l'introduzione di nuove terapie per la fibrosi cistica (CF) ha influenzato la sopravvivenza dei pazienti nei decenni. HTS: metodi di screening ad altissima velocità; AZLI: aztreonam soluzione per via inalatoria; TIP: tobramicina soluzione per via inalatoria, #: enzimi pancreatici gastro – resistenti. Riprodotto e modificato da Elborn, 2013.

Sono sempre più in fase di riconoscimento fenotipi clinicamente lievi di CF, che vengono incorporati nelle curva di sopravvivenza; in questo modo l'aspettativa di vita sembra aumentare. In ogni caso è cognizione comune che l'aspettativa di vita per la CF è destinata ad aumentare nel tempo.

## Sviluppi futuri

### Necessità immediate

Un certo numero delle regole di base per la diagnosi e l'assistenza deve essere migliorato nei Paesi europei.

- Dobbiamo assicurare che la CF sia diagnosticata precocemente in Europa, preferibilmente con uno screening neonatale; inoltre ognuno dovrebbe poter accedere alle procedure diagnostiche appropriate, eseguite da personale con esperienza.
- Dobbiamo assicurare la definizione del genotipo di ogni malato con CF, così da determinare l'indicazione alle nuove terapie con piccole molecole.
- È essenziale che, una volta effettuata la diagnosi di CF, ogni paziente in Europa abbia accesso al centro specialistico, con un completo MDT e tutti i trattamenti necessari. Questo è un obiettivo ambizioso, a causa degli alti costi terapeutici, non sostenibili da molte nazioni europee.
- È essenziale, che una volta raggiunta l'età adulta, i pazienti siano trattati in unità per la CF con esperienza nella cura della CF. Questo è un bisogno pressante: la clinica degli adulti è rimasta indietro rispetto quella dei bambini in molte parti di Europa.

## Bisogni a medio termine

È chiaro che le previsioni della precedente edizione di questo libro non si sono pienamente realizzate! Dovremmo cercare di ottenere quanto segue:

- Controlli per la diagnosi neonatale ovunque in Europa.
- Assistenza di tutti i neonati riconosciuti basata sull'evidenza, privilegiando gli studi controllati, randomizzati, con indicatori di risultato appropriati. Attualmente abbiamo a disposizione solo uno (studio negativo sulla soluzione ipertonica) che risponda a criteri soddisfacenti. Questa è la strada maestra che l'Europa deve percorrere riguardo alle terapie pediatriche.
- Possibilità di accedere in Europa a tutte le terapie per la CF in base all'evidenza, eliminando differenze regionali.
- Tutti i pazienti europei con CF devono essere controllati periodicamente presso un centro CF, con organico e dotazioni complete; questo è particolarmente necessario per i pazienti adulti, ma è ben lungi dall'essere realizzato. Vi è una chiara evidenza che il centro specialistico abbia effetti positivi.
- Aumentare l'utilizzo dell'assistenza ambulatoriale e della telemedicina per diminuire al minimo gli accessi in ospedale.
- Un registro ben strutturato e completo che raccolga i dati di tutti i pazienti europei.

Tendenze recenti che rendono necessarie modifiche delle pratiche assistenziali:

- L'aumento della longevità significherà ripensare radicalmente l'onere dell'assistenza. È improbabile che un adulto in buone condizioni, affetto da una forma di CF che abbia un minimo impatto sulle proprie condizioni, richieda la stessa entità di terapia o debba eseguire la detersione delle vie aeree nella stessa misura di uno malato di CF importante.
- L'aumento della mortalità significherà anche la necessità di riconoscere e fronteggiare ex novo infezioni emergenti e complicazioni iatrogene, come allergia ad antibiotici e sfumati effetti collaterali dei farmaci a lungo termine.
- Le nuove terapie aumenteranno i costi finanziari dell'assistenza: nuovi prodotti saranno basati su vecchi concetti, come i nuovi antibiotici per via inalatoria e i mucolitici; ulteriori terapie saranno indirizzate al difetto di base (terapia genica, per esempio) e PTC124 per le mutazioni di classe I.
- Devono essere rivolte maggiori attenzioni alle complicazioni extrapolmonari. Aumenterà la pressione sui centri anti-diabete ed endocrinologici, come anche sui servizi di ostetricia per le donne con CF in gravidanza.
- Aumenterà la domanda per i servizi di trapianto del polmone, il che significa aumentare la disponibilità dei donatori e nuove tecniche per preservarne i polmoni, che in precedenza venivano ritenuti non trapiantabili, migliorare la vita dei trapiantati e infine l'utilizzo dei grandi mammiferi come fonti transgeniche.

## Necessità della ricerca e domande senza risposta



È verosimile che sia un po' presto per poter passare dalla terapia degli effetti secondari del difetto CFTR (per es. le infezioni, mediante gli antibiotici) a quella delle conseguenze fondamentali del difetto molecolare; è necessaria con urgenza l'elaborazione di molecole in grado di trattare altre classi di mutazioni.

Attualmente il gruppo UK CF Gene Therapy consortium ([www.cfgenetherapy.org.uk](http://www.cfgenetherapy.org.uk)) sta eseguendo il primo studio di terapia genica (cioè "aiuta il paziente?" piuttosto che "verifichiamo

l'espressione del gene nelle vie aeree umane"?). Probabilmente i risultati stimoleranno un ulteriore affinamento in quest'area, conducendo a ulteriori ampi studi.

È necessario un grande sforzo nel campo della ricerca per identificare end-point ragionevoli per gli studi clinici. Fortunatamente la mortalità annua da CF è bassa, con un lento andamento della diminuzione media degli indici spirometrici; questo dato tuttavia significa che nessuno di questi due end-point tradizionali sia utile. Altre possibilità comprendono: prove di funzionalità respiratoria più sofisticate, indici di detersione delle vie aeree, marcatori dell'infiammazione nel sangue, sputo indotto o condensato del respiro, espressione di mRNA e proteine da parte di CFTR e infine test elettrofisiologici.

La scelta sarà variabile, a seconda della domanda cui deve rispondere lo studio clinico. La validazione di questi marcatori biologici è uno scopo attuale e importante della ricerca.

## Lecture ulteriori



### Fonti dei dati

- Olesen HV, Zolin A, Viviani L, et al. European Cystic Fibrosis Society Patient Register Annual Report 2007. Karup, European Cystic Fibrosis Society, 2010. [www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports](http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports)
- Viviani L, Zolin A, Olesen HV, et al. European Cystic Fibrosis Society Patient Register Annual Report 2008–2009. Karup, European Cystic Fibrosis Society, 2012. [www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports](http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports)

### Generali

- Allen J, Panitch H, Rubenstein R. Cystic Fibrosis. Lung Biology in Health and Disease. Vol 242. New York, Informa Healthcare USA, 2010.
- Hodson M, Geddes D, Bush A, eds. Hodson and Geddes's Cystic Fibrosis. 4th Edn. London, Hodder Arnold, 2013.
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680–689.

### Diagnosi di CF

- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627–635.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008; 153: S4–S14.
- Ooi CY, Dupuis A, Ellis L, et al. Comparing the American and European diagnostic guidelines for cystic fibrosis: same disease, different language? *Thorax* 2012; 67: 618–624.
- Simmonds NJ, Bush A. Diagnosing cystic fibrosis: what are we sweating about? *Thorax* 2012; 67: 571–573.

## Microbiologia

- Nagano Y, Elborn JS, Millar BC, et al. Development of a novel PCR assay for the identification of the black yeast, *Exophiala (Wangiella) dermatitidis* from adult patients with cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibros* 2008; 7: 576–580.
- Rogers GB, Daniels TW, Tuck A, et al. Studying bacteria in respiratory specimens by using conventional and molecular microbiological approaches. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 14.
- Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 995–1001.

## Epidemiologia

- Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, et al. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations – correlation with incidence data and applicability to screening. *Hum Mutat* 2002; 19: 575–606.
- Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522–526.
- McCormick J, Mehta G, Olesen HV, et al. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet* 2010; 375: 1007–1013.
- Sims EJ, Mugford M, Clark A, et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 369: 1187–1195.
- Verma N, Bush A, Buchdahl R. Is there still a gender gap in cystic fibrosis? *Chest* 2005; 128: 2824–2834.

## Diabete correlato a CF

- Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2141–2144.
- Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626–1631.

## Terapie innovative

- Bush A, Simmonds NJ. Hot off the breath: 'I've a cost for' – the 64 million dollar question. *Thorax* 2012; 67: 382–384.
- Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012; 67: 12–18.
- Elborn JS. Personalised medicine for cystic fibrosis: treating the basic defect. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 3–5.
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663–1672.
- Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2269–2277.



## Introduzione



### Punti chiave

- I pazienti con bronchiectasie hanno tipicamente infezioni croniche delle vie aeree, scandite da riacutizzazioni acute e accompagnate dall'ostruzione progressiva del flusso delle vie aeree.
- Le bronchiectasie sono presenti con fibrosi cistica (CF), discinesia primitiva delle ciglia, immunodeficienze primitive e associate con malattie sistemiche, comprese le malattie infiammatorie dell'intestino e l'artrite reumatoide.
- La tomografia computerizzata è una metodica spesso necessaria per la diagnosi certa delle bronchiectasie.
- La gestione delle bronchiectasie è ampiamente basata sull'evidenza estrapolata da studi eseguiti nella CF e nella BPCO.

Il termine bronchiectasie significa dilatazione delle vie aeree; si verificano in modo non uniforme a causa dei processi di cicatrizzazione e sono solitamente associate con l'ispessimento della mucosa, la formazione di tappi di muco e la presenza di gradi variabili di iperinflazione.

Le bronchiectasie si associano a una serie di malattie, sia comuni che rare, alcune delle quali interessano la funzione di detersione svolta dalle ciglia e l'immunità. La rimozione del muco e i meccanismi di difesa locali contro i microorganismi sono decisamente importanti nel mantenere i polmoni liberi da infezioni. Quando sono compromesse, le infezioni, che si ripetono, provocano danni che ulteriormente diminuiscono l'azione di detersione nei confronti del muco. La dilatazione delle vie aeree e l'alterato processo di detersione del muco che ne deriva possono aumentare la suscettibilità al ripetersi di infezioni polmonari, che in qualche caso si trasformano in infezioni croniche. La combinazione di alterazioni anatomiche delle vie aeree, infezioni croniche e ritenzione di muco provocano il lento declino della funzionalità respiratoria. Nelle fasi precoci della patologia la spirometria può essere normale, anche in presenza di bronchiectasie evidenti alla tomografia computerizzata (CT); nei casi di malattia avanzata l'ostruzione delle vie aeree è evidente. Il paradosso apparente, che è costituito dalla presenza di dilatazioni strutturali dei bronchi con evidenza funzionale di restringimento diffuso, rispecchia in realtà la diversa generazione dei bronchi coinvolti; può verificarsi la broncodilatazione irregolare dei bronchi di medio calibro, ma il flusso aereo dipende soprattutto dalle vie aeree più piccole, che sono di

*“ Vi è la necessità pressante di determinare quale sia la terapia a lungo termine ottimale per preservare la funzionalità respiratoria, la qualità della vita e ridurre le riacutizzazioni ”*

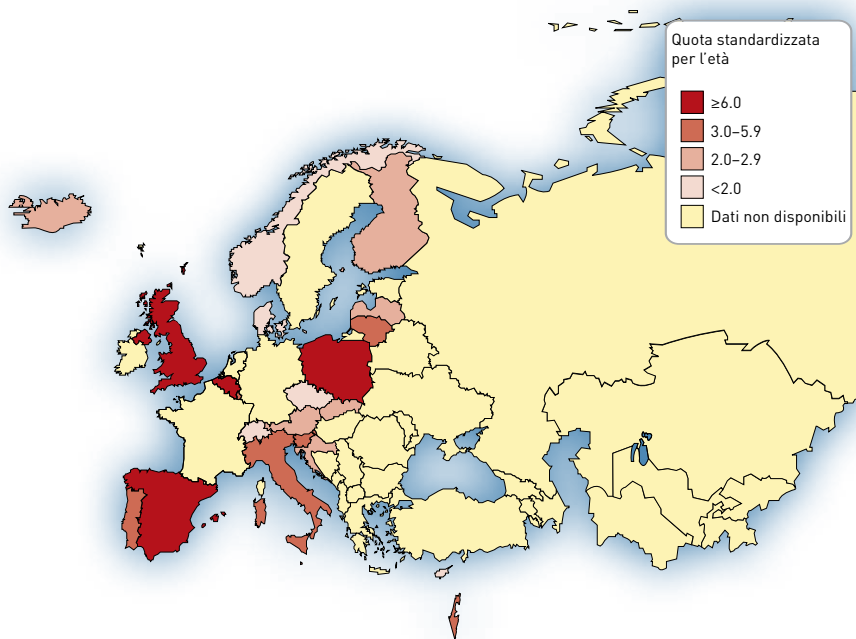
calibro ridotto, a causa dell'infiammazione cronica e dei processi di cicatrizzazione.

Dal punto di vista della terminologia diagnostica il termine bronchiectasie è spesso preceduto dal termine “non originate dalla fibrosi cistica” (non-CF) per escludere le forme correlate a questa causa specifica da quelle dovute ad altre condizioni, che siano state identificate o meno. Comunque, dal punto di vista lessicale bronchiectasia è un termine che descrive una forma patologica delle vie aeree; anche se la diagnosi eziologica può essere determinata in alcuni pazienti che abbiano immagini radiologiche alla CT con chiara evidenza della condizione, bronchiectasia può costituire un termine diagnostico utile, in pazienti che ne condividano i sintomi.

## Epidemiologia



La prevalenza e l'incidenza delle bronchiectasie non sono conosciute con precisione. Le stime di prevalenza indicano valori che vanno da 0.013 casi ogni 100.000 abitanti nel 1954 nel Regno Unito e 0.5 ogni 100.000 in Finlandia nel 1998, fino a 4 casi ogni 100.000 persone nella fascia di età 18 – 34 anni, per salire a 272 ogni 100.000 negli anziani di oltre 75 anni, nel 2005 in USA. In Nuova Zelanda è stata descritta una prevalenza di 3.7 casi per 100.000 abitanti, ma essa è soggetta a variazioni etniche. Le bronchiectasie sono particolarmente comuni nei bambini di etnie originarie da isole dell'Oceano Pacifico, rispetto ai bambini europei. In un campione del 5% dei dati di Medicare (USA), la prevalenza delle bronchiectasie lungo un periodo di 8 anni è stata di 1.106 casi per 100.000 abitanti, con un aumento di circa l'8.7% ogni anno di vita. Tra questi dati era anche compreso il riscontro di una maggiore prevalenza negli Americani di origine asiatica, rispetto a quelli di origine africana ed europea. In Europa la quota dei ricoveri ospedalieri, standardizzata per l'età, varia da meno di 2 a oltre 6 casi per 100.000 abitanti (figura 1). Questi numeri sono inferiori a quelli di uno studio USA, sulla quota di ospedalizzazione annuale media corretta per l'età, che rilevò una quota di ospedalizzazione di 16.5 casi per 100.000 abitanti, con l'aumento di 2.4% negli uomini e 3.0% nelle donne, tra gli anni 1993 e 2006. Nello studio USA la quota più alta di ospedalizzazione associata alle bronchiectasie è stata più elevata nelle donne e nella popolazione > 80 anni di età. Le differenze tra USA ed Europa riflettono forse la qualità dei dati disponibili. La prognosi non è chiara, ma è senza dubbio legata alla funzionalità respiratoria e alla presenza di infezioni, soprattutto da *Pseudomonas aeruginosa*. Uno studio britannico suggerisce che il numero dei decessi sta aumentando del 3% annualmente.

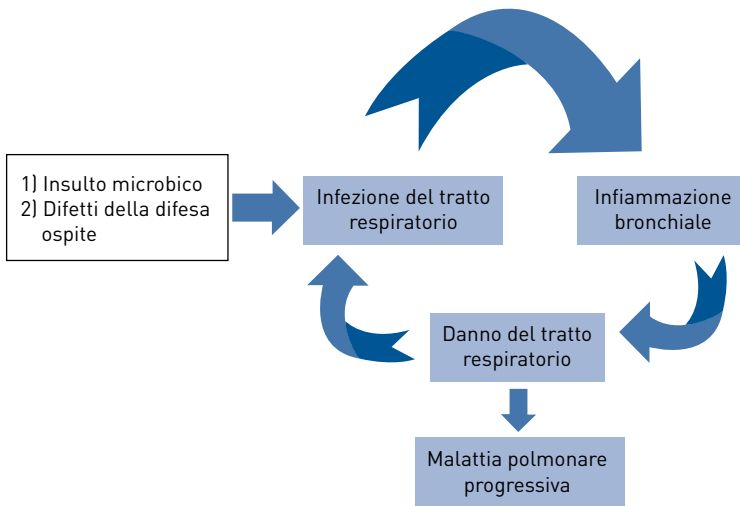


**Figura 1** – Ricoveri ospedalieri per bronchiectasie. Dati da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011, ed Eurostat aggiornamento Marzo 2012. I dati non sono stati forniti dalle seguenti nazioni, dove le bronchiectasie sono segnalate in combinazione con la broncopneumopatia cronica ostruttiva: Germania, Francia, Ungheria, Irlanda, Macedonia, Paesi Bassi, Romania, Svezia e Turchia.

## Cause/Patogenesi



Si conosce poco sul processo che conduce alla formazione delle bronchiectasie nelle vie aeree. Se ne conosce la causa fondamentale solo per quel che riguarda la fibrosi cistica, le sindromi di discinesia primitiva delle ciglia (PCD) e le sindromi da immunodeficienza primitiva. Nella CF la compromissione della detersione mucociliare risulta dall'idratazione anormale delle vie aeree, causata dalle mutazioni dovute al gene transmembrana, regolatore per la CF (CFTR). Nella PCD le bronchiectasie sono causate da anomalie di struttura e funzione delle ciglia. In altri gruppi di pazienti con bronchiectasie, si è assunto che le infezioni e le alterazioni dell'immunità innata o acquisita siano un fattore importante, con la compromissione secondaria della detersione mucociliare. In determinate malattie si verifica un circolo vizioso guidato da neutrofili, infezioni ricorrenti o persistenti, prima di tutto con *Haemophilus influenzae* e danni all'epitelio e alle strutture di bronchi e bronchioli (figura 2). Il danno anatomico compromette ulteriormente la detersione mucociliare; l'infiammazione, attraverso le proteasi, compromette alcuni aspetti importanti dell'immunità innata nelle vie aeree, il che contribuisce ulteriormente ad alimentare il circolo vizioso. Anche se questo processo viene accettato ampiamente come paradigmatico per la condizione patologica, un certo numero di punti chiave del processo rimane oscuro. In circa il 50% dei casi di bronchiectasie



**Figura 2** – Il circolo vizioso dell’infezione e dell’infiammazione nelle bronchiectasie che conduce alla malattia polmonare progressiva.

è possibile diagnosticare la condizione associata sottostante. Molti studi relativi alla diagnosi cominciano con escludere le persone con CF; in alcune linee guida di diagnosi e di trattamento questa condizione viene definita come bronchiectasie non CF, per includere tutte le altre condizioni. Comunque non vi sono differenze patologiche intrinseche tra bronchiectasie che sono associate a CF e quelle causate da altre condizioni. Di solito, nella CF la malattia polmonare è più aggressiva e associata con una maggiore prevalenza delle infezioni Gram- in particolare con *P. aeruginosa*. Le bronchiectasie sono pressoché universali nei pazienti con CF (vedi il capitolo 14). Sono anche una complicazione comune della PCD e delle forme di difetto immunitario primitivo, in particolare l’immunodeficienza variabile e collegata al cromosoma X, associata con la ridotta concentrazione ematica delle immunoglobuline (Ig)G. Le bronchiectasie si verificano anche, non troppo comunemente, ma con frequenza aumentata, in vari disturbi del sistema immunitario, come l’artrite reumatoide e la malattia infiammatoria dell’intestino. Sono associate con l’infezione da HIV, da micobatterio della tubercolosi e da micobatteri atipici. La connessione fisiopatologica tra queste condizioni e le bronchiectasie non è ben conosciuta. In ogni caso, molti pazienti hanno le bronchiectasie senza che vi sia l’associazione con altre cause sottostanti. Le infezioni dell’infanzia, come la tosse convulsiva e il morbillo sono state considerate come agenti di forte associazione o causali. Comunque problemi con gli errori sistematici di memoria rendono molto difficile comprendere l’importanza di questa associazione. Le bronchiectasie possono anche complicare tutta una serie di altre malattie respiratorie: possono essere identificate in alcuni pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), asma grave e interstiziopatia polmonare. In queste condizioni le bronchiectasie fanno comunque parte del contesto di una patologia grave e non sono considerate la malattia principale. In ogni caso quando si verificano in simili contesti sono associate con un’incidenza più elevata di riacutizzazioni infettive polmonari e alcune delle strategie di gestione usate per le forme di bronchiectasie primitive possono essere efficaci.

## Manifestazioni cliniche e conseguenze



Le bronchiectasie causano di solito tosse con espettorazione di catarro. Si può manifestare giornalmente o anche meno frequentemente nelle forme più precoci. Oltre questi sintomi

“  
*Gli studi  
clinici volti a  
determinare  
il trattamento  
delle  
bronchiectasie  
sono molto  
pochi*  
”

costanti si verificano episodi di riacutizzazione respiratoria, spesso associati con la presenza nell'espettorato di germi potenzialmente patogeni: non è in genere chiaro se si tratti di nuove infezioni o resipiscenze dell'infezione cronica; è possibile che entrambe le possibilità siano importanti fattori precipitanti. Quindi anche se la causa precisa delle riacutizzazioni non è ben compresa, essa è caratterizzata da modifiche quantitative e qualitative dell'espettorato, che aumenta di volume e vira verso il verde, in concomitanza dell'aumento della tosse. Inoltre spesso la situazione viene complicata da episodi di emoftoe. Il paziente può avvertire più dispnea, con sintomi di infezione sistemica, come febbre, astenia e malessere generale. Le riacutizzazioni si associano alla gravità della patologia e contribuiscono verosimilmente alla diminuzione della funzionalità respiratoria, anche se non vi sono segni diretti della presenza di bronchiectasie. Il reperto auscultatorio del torace si caratterizza per la presenza di rantoli, anche se nella patologia lieve possono non essere presenti rumori aggiunti. Le dita a bacchetta di tamburo vengono classicamente associate alla presenza di bronchiectasie, tuttavia attualmente sono rare in questo ambito di patologia. Il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV<sub>1</sub>) viene frequentemente impiegato nei controlli clinici per determinare lo stato di gravità. In genere, comunque, i suoi cambiamenti sono di piccola entità durante le riacutizzazioni ed è dibattuta la questione se i suoi valori possano essere usati come misura di esito sia durante le verifiche cliniche programmate che negli studi. Mentre la malattia progredisce i valori spirometrici si riducono in modo continuo. In alcuni pazienti è determinante l'iperinflazione polmonare, che è stata associata con l'incremento della mortalità.

La CT ad alta definizione è la modalità diagnostica che definisce le bronchiectasie. La sola radiografia del torace non è sufficientemente sensibile per gli scopi diagnostici. Sono state elaborate scale di gravità relative alla CT; anche se sono usate raramente nella pratica clinica, tuttavia sono importanti per gli scopi della ricerca clinica. Altri test diagnostici dovrebbero essere utilizzati sistematicamente per identificare le cause sottostanti come CF, PDC, alterata funzione immunitaria, aspergillosi broncopolmonare allergica e difetto di  $\alpha$ 1-antitripsina.

## *Prevenzione*



È stato suggerito che programmi di vaccinazione diffusa, soprattutto nei bambini, specialmente contro il morbillo e la pertosse, dovrebbero significativamente diminuire la prevalenza delle bronchiectasie. Comunque non vi sono dati che supportino questa associazione. In una revisione sistematica recente delle conseguenze a lungo termine della polmonite infantile, le bronchiectasie sono risultate poco comuni, a differenza di asma

e BPCO. Oltre le campagne di vaccinazione universali nei bambini, sembra cosa prudente raccomandare che le polmoniti infantili vengano trattate in modo accurato, oltre a eseguire il vaccino anti-influenza e anti-pneumococco in soggetti selezionati di ogni età.

In molti pazienti con bronchiectasie la diagnosi viene effettuata in ritardo significativo e spesso confusa con semplici forme di infezione delle vie aeree inferiori, o, alternativamente BPCO e asma. In questi casi non è evidente se la diagnosi precoce migliorerebbe l'esito; in ogni caso si dovrebbe prendere in considerazione in tutti i pazienti che si presentino con tosse produttiva di catarro. Nel caso della CF vi è una buona evidenza che la storia naturale delle bronchiectasie possa essere positivamente influenzata da una terapia antibiotica efficace e da farmaci che possano migliorare la detersione mucociliare (vedi il capitolo 14). Questa evidenza non può essere confermata nei casi di bronchiectasie che non siano correlate a CF.

## Gestione



I principi della gestione delle bronchiectasie sono sottolineati nella tabella 1. Vi è una palese mancanza di studi sulle bronchiectasie per guidare il trattamento. Le scelte terapeutiche in questo caso sono state estrapolate dalle nozioni su BPCO o CF, con livelli di successo variabili. Sono stati pubblicati i risultati di alcuni studi di piccole dimensioni, randomizzati e controllati, ma essi non risultano abbastanza robusti e quindi non sono sufficientemente autorevoli per definire le terapie appropriate in modo definitivo. La detersione regolare delle vie aeree è un trattamento logico e supportato da alcuni piccoli studi. Eseguita una o due volte al giorno usando metodi come la tecnica di respirazione a cicli attivi o sistemi a resistenza tipo Acapella (Smiths Medical) o Flutter (Axcan Scandipharm Inc.), costituisce un approccio ragionevole. I farmaci  $\beta_2$ -agonisti per via inalatoria possono essere utili per curare l'ostruzione delle vie aeree, se associata. Vi è una certa evidenza relativamente all'impiego di corticosteroidi per via inalatoria per ridurre l'entità dell'espettorato e, probabilmente, la frequenza delle riacutizzazioni nei pazienti con infezione da *P. aeruginosa*. Vi sono forti dati, ricavati da pubblicazioni, che supportano l'utilizzo di macrolidi nel caso di bronchiectasie da CF; inoltre i macrolidi per via orale possono essere anche utili nel ridurre le riacutizzazioni nei casi non-CF. In tre studi randomizzati controllati verso il placebo sono stati dimostrati la riduzione delle riacutizzazioni respiratorie e il miglioramento della funzionalità respiratoria ( $FEV_1$ ) mediante la terapia con macrolidi. Questo tipo di terapia dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti con bronchiectasie che avevano avuto due o più riacutizzazioni nell'anno precedente. L'uso di antibiotici per via inalatoria è stato estrapolato da dati provenienti dalla CF. Sono spesso impiegati regimi di terapia antibiotica a lungo termine in pazienti con diagnosi di infezione cronica da *P. aeruginosa*. Anche se non ci sono terapie definite per questa condizione, sono frequentemente utilizzati off-label colistina, gentamicina e tobramicina. La strategie di eradicazione di *P. aeruginosa*, di isolamento recente, vengono applicate frequentemente basandosi sull'esperienza dalla CF.

La terapia delle riacutizzazioni respiratorie dovrebbe comprendere la detersione delle vie aeree e l'inizio della terapia antibiotica. La scelta degli antibiotici è largamente empirica, anche se l'esame batteriologico dell'espettorato può essere utile nella decisione. Nel caso dei germi comuni, come *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, sono di solito sufficienti le formulazioni orali. Diversamente, nel caso di pazienti colonizzati da *P. aeruginosa*, si ritiene indicata una terapia di combinazione con  $\beta$ -lattamici a largo spettro e aminoglicosidi. L'approccio chirurgico ha un ruolo limitato principalmente alle forme localizzate di bronchiectasie. Occasionalmente si rende necessario il trattamento di embolizzazione per emottisi che siano sufficientemente frequenti e/o gravi.

“  
 In circa  
 il 50% dei  
 casi viene  
 diagnosticata  
 una  
 condizione  
 clinica  
 sottostante

”

|   |  |
|---|--|
| <b>Miglioramento della detersione delle vie aeree</b> | Detersione meccanica delle vie aeree (ACBT, dispositivi PEP, autodrenaggio)<br>Inalazioni di soluzione ipertonica<br>Mannitolo per via inalatoria# |
| <b>Riduzione della broncostrizione</b>                | $\beta_2$ -agonisti a breve e lunga durata di azione   |
| <b>Riduzione dell'infiammazione</b>                   | Corticosteroidi per via inalatoria<br>Azitromicina orale#  |
| <b>Terapia dell'infezione</b>                         | Antibiotici per via orale nelle riacutizzazioni<br>Colistina/aminoglicosidi per via inalatoria per eradicazione o soppressione a lungo termine     |

**Tabella 1** – Terapie delle bronchiectasie (molte di queste terapie sono utilizzate, senza che nessuna di esse sia stata approvata dalla European Medicines Agency per supportare il loro uso a lungo termine in questo ambito). ACBT: cicli attivi di tecniche respiratorie; PEP: pressione positiva espiratoria. #: studi clinici recenti di fase 3

## Prognosi



La prognosi delle bronchiectasie non è definita. Uno studio eseguito nel Regno Unito ha mostrato l'evidenza che un aumento delle bronchiectasie possa essere causa di morte. Alcuni elementi come un basso FEV<sub>1</sub> e l'infezione da Pseudomonas sono fattori prognosticamente negativi.

## Sviluppi futuri



Le bronchiectasie costituiscono una delle patologie respiratorie più trascurate. Questa condizione patologica non è stata ancora definita o classificata; inoltre si conosce molto poco riguardo la sua prevalenza effettiva e il suo impatto su durata e qualità della vita. Non abbiamo a disposizione terapie specifiche approvate; inoltre vi sono pochi servizi clinici specialistici. L'attività di ricerca dovrà essere sviluppata per migliorare la qualità della vita dei pazienti con questa condizione.

## Necessità della ricerca



Le necessità della ricerca sono chiare: comprendere la fisiopatologia delle bronchiectasie secondo le regole dell'evidenza. Inoltre vi è un urgente bisogno di determinare quali siano le migliori terapie a lungo termine che preservino funzionalità respiratoria e qualità della vita e riducano le riacutizzazioni. Infine sono necessari ulteriori studi per definire gli interventi terapeutici più indicati nelle riacutizzazioni.





### Generale

- O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest* 2008; 134: 815–823.

### Epidemiologia e cause

- Bilton D, Jones AL. Bronchiectasis: epidemiology and causes. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 1–10.
- Daley U. Nontuberculous mycobacterial infections. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 115–129.
- Edmond K, Scott S, Korczak V, et al. Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: 31239.
- Goeminne PC, Scheers H, Cecaene A, et al. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosis bronchiectatic patients. *Respir Res* 2012; 13: 21.
- Loebinger MR, Weels AU, Hansell DM, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J* 2009; 34: 843–849.
- Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277–1284.
- Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir Med* 2010; 104: 981–985.
- Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, et al. Trends in bronchiectasis among Medicare beneficiaries in the United States, 2000–2007. *Chest* 2012; 142: 432–439.
- Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, et al. Trends and burdens of bronchiectasis-associated hospitalisations in the United States, 1993–2006. *Chest* 2010; 138: 944–949.
- Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007; 101: 1163–1170.

### Aspetti clinici

- Drain M, Elborn JS. Assessment and investigation of adults with bronchiectasis. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 32–45.
- Elborn JS, Tunney MM. Macrolides and bronchiectasis: clinical benefit with a resistance price. 2013; 309: 1295–1296.
- Goddard M. Histopathology of bronchiectasis. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 22–31.
- Haworth CS. Antibiotic treatment strategies in adults with bronchiectasis. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 211–222.
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: Suppl 1. i1–i58.
- Peresa PL, Screation NJ. Radiological features of bronchiectasis. In: Floto RA, Haworth CS, eds. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Monogr* 2011; 52: 44–67.

# Malattie respiratorie pediatriche

## Introduzione



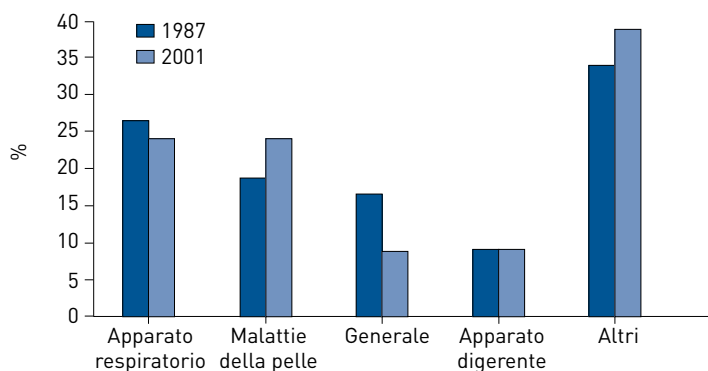
### Punti chiave

- Circa un quarto dei consulti medici relativi all'assistenza primaria nei bambini riguarda problemi respiratori.
- Non esistono programmi di vaccinazione efficaci per il virus respiratorio sinciziale, che è la causa più comune della bronchiolite e delle infezioni delle vie aeree inferiori nel primo anno di vita.
- La polmonite acquisita in comunità non costituisce una minaccia per la maggior parte dei bambini in Europa Occidentale, ma la mortalità è 10 volte superiore in alcuni Paesi dell'Europa Orientale.
- Vi sono chiare differenze riguardo alla mortalità dei bambini (sia piccoli che di maggiore età) tra le nazioni dell'Europa Occidentale, Centrale e Orientale.
- La vaccinazione ha diminuito notevolmente le infezioni respiratorie, come pertosse, morbillo, quelle da *Haemophilus influenzae* e pneumococco in tutte le nazioni europee.

Questo capitolo tratta di diverse malattie respiratorie dei bambini, con particolare attenzione a infezioni acute, patologia polmonare perinatale, displasia broncopolmonare. Tubercolosi (TBC) e disturbi respiratori congeniti, oltre che dell'immunizzazione contro le comuni infezioni dell'infanzia. L'asma (capitolo 12) e la fibrosi cistica (capitolo 14) nei bambini sono state trattate altrove.

In indagini a sezione trasversale eseguite tra il 1987 e il 2001 nei Paesi Bassi, è risultato che il motivo più frequente per consultare il medico di famiglia riguardo ai problemi di salute nei bambini si è rivelato essere la morbosità respiratoria, equivalente a circa il 25% del totale (figura 1). Circa il 10% dei casi riguardava l'asma, mentre le altre malattie respiratorie più importanti erano la bronchiolite, la bronchite acuta e le infezioni respiratorie. Inoltre in una recente relazione di origine USA è stato evidenziato come polmonite, asma e bronchite acuta siano decisamente le tre principali malattie di tutti i bambini (neonati esclusi) ospedalizzati. In Europa non sono disponibili dati recenti, ma si può assumere che vi si possano applicare simili conclusioni, almeno nelle nazioni occidentali. È inoltre verosimile che l'onere costituito dalla patologia respiratoria sia anche più elevato in quelle orientali. L'indagine olandese ha dimostrato anche che l'onere della morbosità respiratoria in una nazione dell'Europa Occidentale oscilla con il tempo: la fluttuazione dipende, per esempio, da epidemie non prevedibili come l'influenza messicana, modifiche nei programmi di vaccinazione, sviluppo di resistenze agli antibiotici e variazioni climatiche. Questo implica anche che se si considerano i costi assistenziali del primo intervento nei bambini, quelli per i problemi respiratori,

“  
*Nei bambini la spesa per il primo intervento assistenziale causato dalle malattie respiratorie, insieme a quello per i problemi cutanei, rappresenta circa la metà del costo totale di prima assistenza*  
 ”



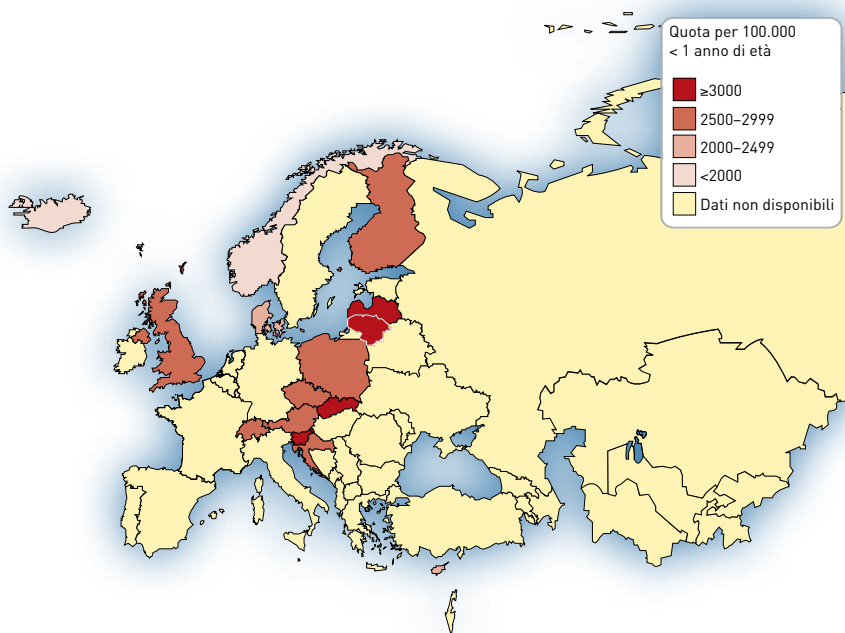
**Figura 1** – Interventi del medico di base per problemi dell'apparato respiratorio, malattie cutanee, dell'apparato digerente, malessere generale e altre patologie nel 1987 e 2001. Riprodotto e modificato da: Otters et al., 2005, con il permesso dell'editore.

insieme a quelli per i problemi cutanei, rappresentano circa la metà del totale.

## Bronchiolite acuta

Per bronchiolite si intende di solito l'infiammazione virale delle vie aeree molto piccole (bronchioli). Nei bambini al di sotto dei due anni di età si presenta con respiro frequente, retrazione del torace e broncospasmo.

L'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) è la causa più importante di bronchiolite e di altre forme infettive del tratto respiratorio inferiore durante il primo anno di vita, ed è anche una delle cause principali di ricovero ospedaliero in questo ambito di età. Nelle forme tipiche i bambini presentano i sintomi di un'infezione virale, con lieve rinorrea, tosse e, talvolta, febbre. Entro 1 o 2 giorni questi sintomi sono seguiti da tachipnea, retrazione del torace e broncospasmo. Altri sintomi possono essere irritabilità, disappetenza e vomito. Altri virus che possono essere responsabili della bronchiolite sono il meta-pneumovirus umano, i rhinovirus, gli adenovirus e i virus dell'influenza. Studi di prevalenza hanno dimostrato che fino al 50% dei bambini viene infettato dal RSV entro il primo anno e circa il 100% entro il secondo. La prevalenza più elevata si verifica in inverno. È stato riportato che, nel primo anno di vita, l'ospedalizzazione causata da RSV, cioè dalla bronchiolite, si verifica nell'1 – 2% di tutti i bimbi e nel 10 – 15% di quelli ad alto rischio. I ricoveri in terapia intensiva sono frequenti, come è stato recentemente verificato da uno studio retrospettivo eseguito in Francia, su 467 bambini



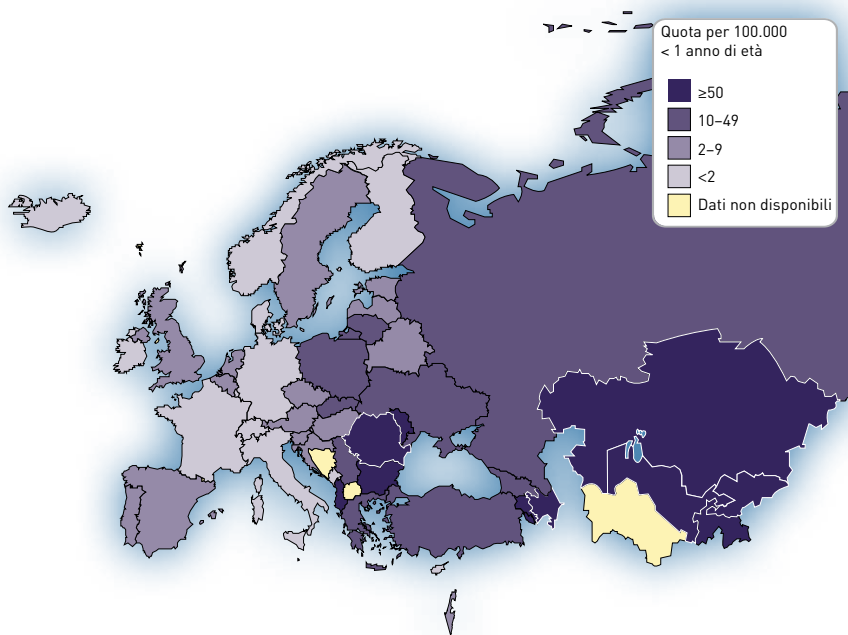
**Figura 2** – Ricoveri ospedalieri per bronchite acuta e bronchiolite nell’infanzia. Dati da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011.

ricoverati in 24 terapie intensive pediatriche (PICUs); il 72% aveva meno di 2 mesi, il 76% aveva test positivi per RSV e circa 1/3 era stato sottoposto a ventilazione meccanica non invasiva e/o invasiva. Sei bambini sono deceduti. Oltre il 50% dei neonati aveva condizioni predisponenti come la prematurità, patologia respiratoria, compresa la displasia broncopolmonare (BPD) e malattia cardiaca congenita.

Il numero delle ospedalizzazioni per la combinazione di bronchite e bronchioliti nei bambini di età inferiore a 1 anno varia nelle diverse nazioni ed è particolarmente elevato nei Paesi Baltici (Lituania e Lettonia), Finlandia e Regno Unito. Tuttavia queste informazioni non sono disponibili nella maggior parte delle nazioni europee (figura 2). La mortalità causata da bronchite e bronchiolite nell’Europa Occidentale è generalmente bassa, ma in molti Paesi dell’Europa Orientale è alta, in modo inaspettato e allarmante, come mostrato nella figura 3.

Lo sviluppo di un vaccino per prevenire la bronchiolite da RSV non è stato fino a ora coronato da successo. Inoltre non è chiaro in quale fase precoce della vita dovrebbe essere somministrato. È ragionevole assumere che il programma di vaccinazione per il RSV dovrebbe cominciare prima della vaccinazione convenzionale, cioè prima dei due mesi di vita.

L’antibiotico monoclonale palivizumab si è dimostrato efficace nel ridurre la gravità dell’infezione da RSV in bimbi ad alto rischio, con la protezione che sembra estendersi oltre il periodo di somministrazione della dose mensile. In ogni caso gli studi indicano



**Figura 3** – Mortalità combinata per bronchite acuta, bronchiolite e polmonite. Dati da: World Health Organization World and Europe Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.

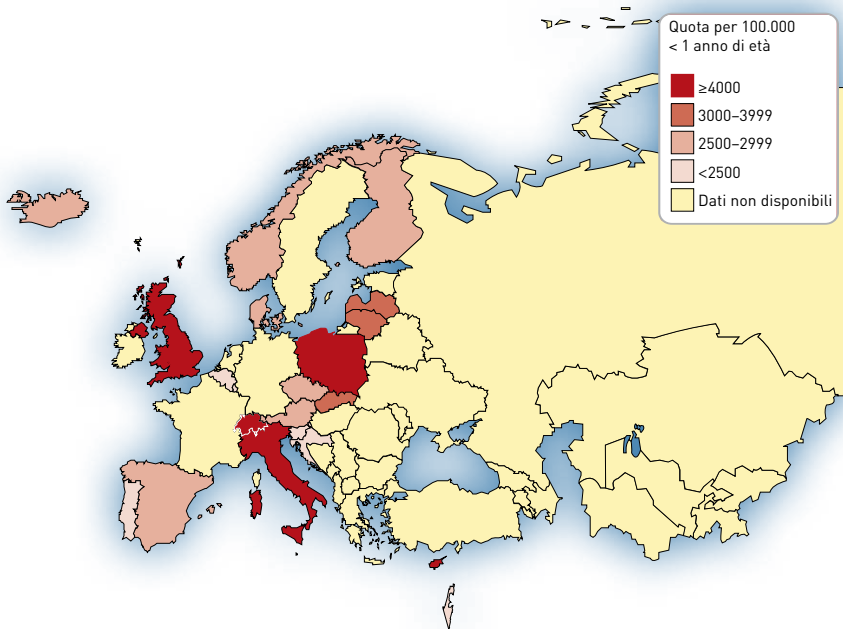
che il suo rapporto tra costi e benefici è scarso. Gli alti costi della profilassi con palivizumab giustificano il fatto che non sia disponibile né in molte nazioni europee né in nazioni a basso reddito.

È importante che in futuro possa essere realizzato un vaccino affidabile e altamente efficace e programmi di prevenzione, soprattutto nei bambini ad alto rischio. La riduzione del numero dei decessi dovuti al fallimento terapeutico nei casi di bronchiolite, soprattutto nei Paesi dell'Europa Orientale, dovrebbe essere lo scopo dei programmi sanitari futuri dell'Europa.

## Malattia respiratoria perinatale e BPD

Il periodo perinatale, cioè il periodo che va dalla nascita (specialmente se prematura) al 28° giorno di vita, è il periodo di maggiore mortalità. La nascita prematura costituisce il determinante maggiore di mortalità e morbosità neonatali. Nell'epoca moderna, con la sopravvivenza di neonati estremamente prematuri (età gestazionale  $\leq 26$  settimane) e di basso peso alla nascita, la mortalità post neonatale contribuisce in modo significativo alla mortalità infantile.

In un'indagine in USA del 2002, la mortalità neonatale è stata 6.9 per 1.000 bambini nati a 35 - 36 settimane, 18.5% in bambini nati a 30 - 34 settimane e 28.5% in bambini nati a < 30 settimane. In un controllo recentemente eseguito su 100 bambini nati a 23 settimane, 60 sono deceduti prima della dimissione ospedaliera, la maggior parte dei quali per insufficienza respiratoria. Vi è la tendenza in crescita a iniziare la rianimazione e la terapia a un'età gestazionale più precoce; comunque preoccupa il fatto che ne possa derivare una più alta proporzione di bambini affetti da compromissione respiratoria e/o neurologica a lungo termine.

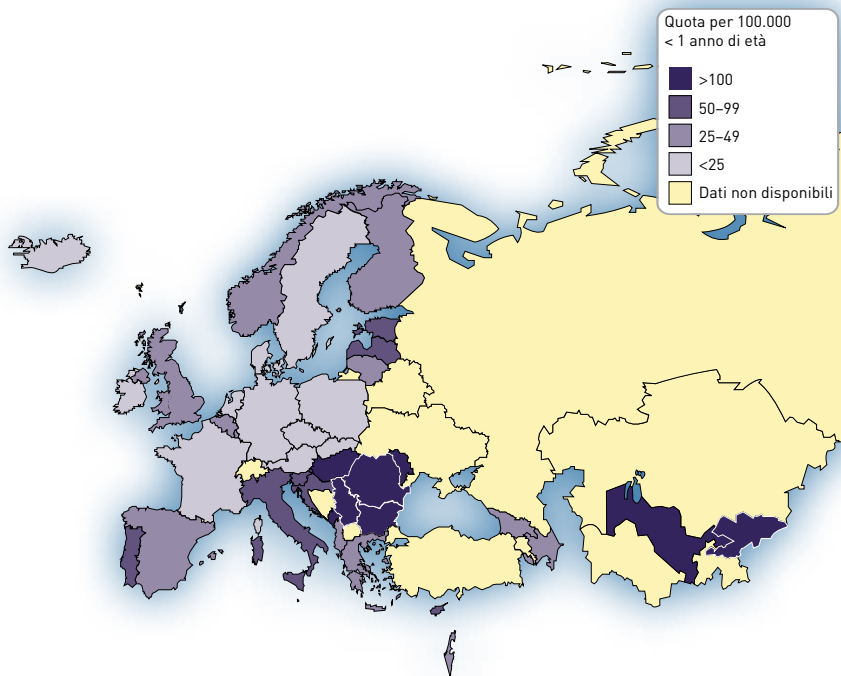


**Figura 4** – Ricoveri ospedalieri per patologie respiratorie perinatali. Dati da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011.

Le quote di ospedalizzazione per i disturbi respiratori perinatali sono presentate nella figura 4. Purtroppo questi dati non sono disponibili per tutti i Paesi, ma ci si può aspettare che, come nel caso di Svizzera, Regno Unito, Italia, Polonia e Cipro, questo valore aumenterà in Europa e nel mondo, a causa della tendenza a iniziare la terapia in un'età gestazionale più precoce.

Un'altra preoccupazione è data dal numero delle morti perinatali in Europa (figura 5). Appare chiara la differenza tra Europa Occidentale, Centrale e Orientale; essa riflette la variazione della qualità dell'assistenza disponibile per questi bimbi. Inoltre, le dotazioni più avanzate e le medicine più care, come il surfattante, possono non essere disponibili in alcuni Paesi, i sistemi sanitari e le priorità economiche dei quali differiscono da quelli dell'Europa Occidentale. Una conseguenza importante a lungo termine della prematurità è la BPD, o malattia polmonare cronica del prematuro (CLD). Questa può essere definita come la dipendenza dall'ossigeno a 36 settimane dalle mestruazioni. È una delle più importanti complicazioni della prematurità, con un'incidenza pari al 23%, tra i bimbi nati a 28 settimane, che aumenta fino al 73%, per quelli nati a 23 settimane. È caratterizzata dalla necessità di supporto respiratorio prolungato, compromissione della funzionalità respiratoria e infezioni respiratorie ricorrenti nel primo anno di vita. Inoltre la BPD è considerata un fattore di rischio indipendente associato con la compromissione dello sviluppo neurologico.

Globalmente quindi vi è preoccupazione circa le conseguenze, a breve e lungo termine, su apparato respiratorio e sviluppo, che



**Figura 5** – Mortalità per patologie respiratorie perinatali. Dati da: World Health Organization World and Europe Detailed Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.

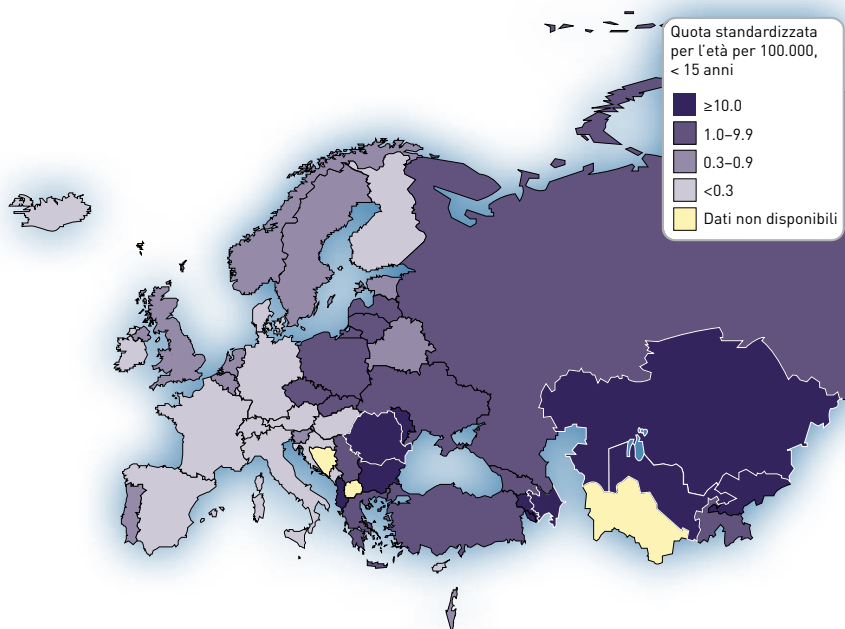
potrà avere il trattamento del grave prematuro. È necessario prestare attenzione allo sviluppo di terapie nuove ed efficaci per i bambini nati con polmoni immaturi. Fino a ora la terapia della BPD non si è rivelata efficace. Vi è particolare bisogno di focalizzarsi sul miglioramento dei parametri di assistenza per i prematuri in queste condizioni in Europa Centrale e Orientale. Anche se la funzionalità respiratoria nei bambini con BPD migliora con l'età, la compromissione della funzionalità respiratoria persiste fino all'età adulta, con la compromissione della capacità di esercizio, limitazione del flusso delle vie aeree e iperreattività delle vie aeree. Si deve tenere presente che queste misure sono disponibili solo in bimbi in grado di eseguire i test di funzionalità respiratoria.

Dato che le informazioni disponibili sull'impatto della prematurità e suoi effetti a lungo termine sono limitate, dovrebbe diventare una priorità sviluppare una banca europea dei dati, per studiare i costi, il rapporto costi-benefici e gli effetti a lungo termine del trattamento su questi bambini. In questo modo le informazioni circa il numero di bimbi con BPD in ciascuna nazione e gli effetti a lungo termine causati dalla prematurità estrema potrebbero diventare disponibili. Inoltre è necessario elaborare linee guida per il trattamento di questi bimbi, da sviluppare probabilmente insieme a organizzazioni sanitarie presenti in altri continenti.

## *Polmonite grave acquisita in comunità nei bambini*

La polmonite acquisita in comunità (CAP) è comune tra i bambini in tutto il mondo, ma la sua incidenza e mortalità sono significativamente più alte nei Paesi in via di sviluppo, che in quelli industrializzati. Si valuta che circa 151 milioni di nuovi episodi per anno insorgano nei bambini di età < 5 anni nei Paesi in via di sviluppo, con l'incidenza di 0.29 episodi per anno-bambino e una mortalità di 1.3 – 2.6%, che significa > 2 milioni per anno. Nelle nazioni industrializzate il





**Figura 6** – Mortalità per polmonite nei bambini. Dati da: World Health Organization World and Europe Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.

numero totale dei nuovi episodi nello stesso gruppo di età equivale a circa 4 milioni (con un'incidenza di 0.05 episodi per anno-bambino), con un rischio di mortalità estremamente basso nei bambini per il resto sani. Nel mondo industrializzato la mortalità per CAP è un rischio relativamente importante solo in soggetti affetti da malattie croniche gravi.

La variazione globale di prevalenza e mortalità nella CAP deriva da una serie di fattori, compresi malnutrizione, affollamento, basso peso alla nascita, infezione da HIV preesistente, efficacia dei programmi di immunizzazione (specialmente contro pneumococco e Haemophilus influenzae) e variazione dell'incidenza del morbillo..

La mortalità varia considerevolmente in Europa, essendo più alta nei Paesi dell'Europa Orientale (figura 6). La ragione di questo fatto non è chiara, ma può comprendere variazioni nel numero di bambini infetti da HIV e da altre malattie come la TBC, così come dalla presenza di batteri multiresistenti ai farmaci, scarse quote di immunizzazione e/o ricoveri ospedalieri a uno stadio troppo avanzato della malattia.

Per il futuro sarà importante identificare e registrare le cause delle differenze di mortalità tra le nazioni europee, e mettere in atto un programma di interventi.

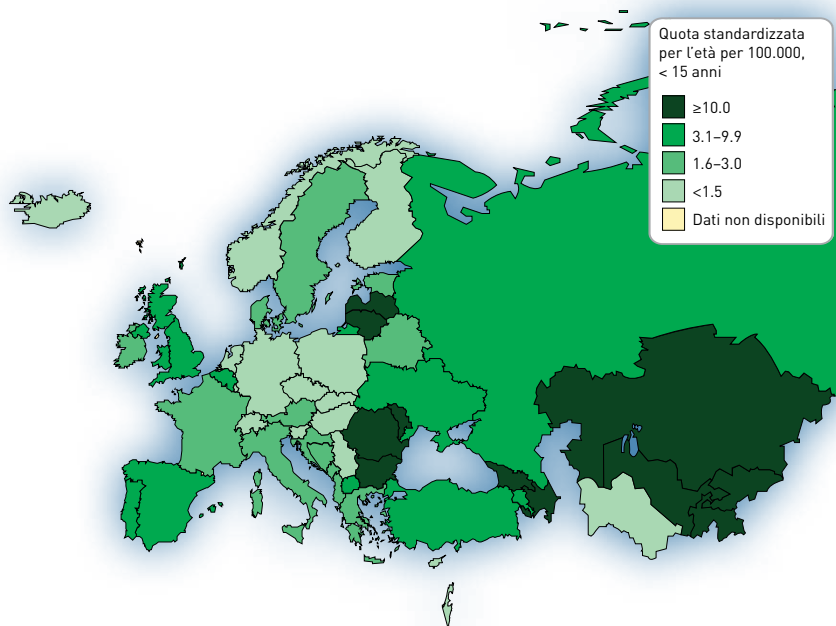
## Tubercolosi nei bambini

La TBC nei bambini è stata trascurata per decenni e rappresenta di fatto un'area oscura nell'ambito del controllo globale della patologia. La stima accurata dell'onere costituito dalla malattia nei bambini è inficiata da carenze negli accertamenti e nella trasmissione dei dati. La TBC nei bambini origina di solito a causa di contatti domestici con persone affette da TBC attiva e costituisce la trasmissione attiva del micobatterio della tubercolosi nella comunità. In seguito all'esposizione, i neonati e i bimbi più piccoli sono a rischio aumentato di infezione, che può progredire più rapidamente alla forma attiva di TBC. In assenza di intervento i bambini hanno il 50 – 60% di rischio per la malattia nel primo anno di vita dopo l'infezione. I bambini piccoli presentano più comunemente la malattia disseminata e la TBC miliare; il loro rischio di morte è aumentato. Anche basse cariche bacillari nei bambini possono provocare forme di malattia acuta e grave, sia respiratoria che disseminata. Questo è in particolare il caso dei bambini con meno di due anni. Si ritiene generalmente che le differenze qualitative e quantitative della risposta immunitaria all'infezione da micobatterio tra adulti e bambini determinino l'esito.

Il numero totale di casi infantili di TBC in Europa nel 2010 è stato circa di 11.000, con 3.365 casi in bambini tra 0 – 4 anni e 7.549 casi nell'età 5 – 15 anni. La proporzione dei casi di TBC differisce molto tra le nazioni dell'Europa Occidentale e Orientale. Le quote di bambini in Europa Orientale affetti da TBC tra 0 – 4 anni e tra 5 – 15 anni sono attese essere due e quattro volte più alte, rispettivamente, di quelle in Europa Occidentale.

La distribuzione geografica della TBC nei bambini viene presentata nella figura 7.

Il numero esatto dei bambini con TBC in Europa Orientale non è conosciuto; è fonte di preoccupazione la mancanza di informazioni riguardo ai casi multiresistenti e quelli



**Figura 7** – Casi di tubercolosi nei bambini notificati nel 2010. Dati da: European Centre for Disease Prevention and Control, 2012.



ampiamente resistenti ai farmaci (MDR e XDR, rispettivamente) nei bambini europei. Al di fuori dell'Europa le quote più elevate di MDR-TBC pediatrica sono segnalate nei Paesi a basso reddito e in alcune regioni l'incidenza di MDR-TBC è cresciuta rapidamente nelle due ultime decadi.

Per esempio in Western Cape, Sud Africa, la proporzione di casi di MDR-TBC, confermati con l'esame colturale, è triplicata negli ultimi 15 anni da 2.3% a 7.3% di tutti i casi di TBC. Considerando l'impatto rilevante della TBC e la vulnerabilità dei bimbi piccoli verso le sue forme attive, è sorprendente che essa non risulti tra le principali cause di morte nell'infanzia. La spiegazione potrebbe essere fatta risalire alla protezione del vaccino con il bacillo di Calmette-Guerin (BCG), anche se la protezione che fornisce non è ottimale.

La conferma diagnostica nei bambini può essere difficile, dato che la raccolta dei campioni di espettorato prodotto spontaneamente è problematica, anche se si possono impiegare metodi alternativi come l'aspirazione gastrica e l'induzione dell'espettorazione (con o senza aspirazione laringoesofagea). Il test alla tubercolina e la determinazione della produzione di interferone- $\gamma$  non riescono a differenziare la infezione da *M. tuberculosis* dalla malattia attiva, specialmente nei bambini vaccinati. Quando la combinazione di reperti clinici, radiologici, di laboratorio e di istopatologia siano coerenti con la diagnosi di TBC e vi sia l'evidenza epidemiologica di esposizione, è possibile effettuare una diagnosi accurata nella maggior parte dei casi.

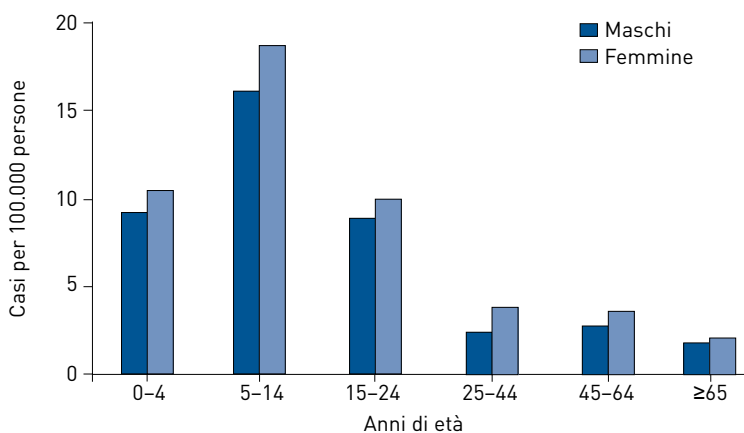
L'obiettivo futuro è quello di sviluppare prove diagnostiche migliori e più semplici per poter ottenere una diagnosi rapida ed esaustiva nel 100% dei casi. Inoltre è necessario e urgente elaborare le informazioni su prevalenza e incidenza di TBC, MDR-TB e XDR-TB per l'intero continente europeo.

Ulteriori informazioni sulla TBC possono essere trovate nel capitolo 17.

## *Immunizzazione*

I programmi di immunizzazione sono molto efficaci nel prevenire le infezioni respiratorie dei bambini e, in base alle caratteristiche di ciascuna nazione, di solito forniscono una copertura di circa il 90%. Il numero dei casi delle infezioni incluse nel programma di immunizzazione, come pertosse, morbillo, H. influenzae e pneumococco è diminuito considerevolmente nel corso degli ultimi 20 anni in tutti i Paesi europei.

La pertosse, o tosse convulsiva, è un'infezione respiratoria acuta causata dal batterio *Bordetella pertussis*. È un'infezione endemica



**Figura 8** – Casi di pertosse notificati, per età e sesso nei Paesi dell'Eurozona, 2009. Riprodotto e modificato da: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.

ubiquitaria comune ai bambini ed è inclusa nel programma di immunizzazione primaria di tutte le nazioni dell'Unione Europea. È spesso misconosciuta e può in modo crescente verificarsi anche negli adulti. Dopo la vaccinazione i sintomi della pertosse sono lievi nella maggior parte dei casi e possono risultare fondamentalmente in un periodo prolungato di tosse (settimane o mesi). Tuttavia nei neonati la pertosse può essere una minaccia per la vita e può determinare periodi prolungati di degenza in terapia intensiva. Nonostante la copertura fornita dalla vaccinazione, continuano a verificarsi ciclicamente epidemie di pertosse, perché né l'infezione, né l'immunizzazione producono un'immunità per tutta la vita, nello stesso modo che accade per malattie tipo il morbillo. La *B. pertussis* continua a circolare in modo simile a quello dell'era pre vaccinale. In tutte le nazioni europee sono state evidenziate epidemie, specialmente nella prima infanzia e nei bimbi piccoli (figura 8). Le necessità impellenti sono: lo sviluppo di vaccini che determinino un'immunità per tutta la vita; implementare l'attenzione sui sintomi della malattia e sul pericolo del contagio, specialmente in relazione al contatto con i neonati.

Il morbillo è una malattia acuta causata da un virus del genere Morbillivirus. È una delle malattie più contagiose, con focolai ed epidemie che sono comuni nella popolazione. L'infezione può causare significativa invalidità e morte. Una delle complicazioni più comuni e gravi è rappresentata dalla polmonite, che si sviluppa nel 5 – 10% dei bambini con il morbillo. Può essere causata dall'invasione diretta dei polmoni da parte del virus (polmonite primitiva da morbillo) o può verificarsi come infezione secondaria da altri patogeni, virus o batteri. Nel capitolo 26 si possono trovare maggiori informazioni sull'immunizzazione.

## Disturbi respiratori congeniti

L'incidenza dei disturbi congeniti delle vie aeree è bassa e i loro effetti vengono osservati soprattutto durante il primo anno di vita. I disturbi congeniti possono essere suddivisi in anomalie del torace, specialmente del diaframma (ernia diaframmatica), del polmone (sequestro polmonare, malformazione adenomatoide cistica, cisti broncogenica, cisti della porzione anteriore dell'intestino primitivo), dell'apparato vascolare (vascolarizzazione aberrante, doppio arco dell'aorta), delle vie aeree (anelli tracheali, tracheomalacia, atresia tracheale), della laringe e della cavità orale. Gli accertamenti e la gestione relativi a queste patologie sono usualmente organizzati in centri specialistici. La discinesia primitiva delle ciglia

“  
*La tubercolosi polmonare è stata trascurata per decenni, di conseguenza costituisce una zona oscura nell'ambito del controllo globale della TBC*  
”

è un disturbo ereditario caratterizzato da difetti ultrastrutturali specifici delle ciglia, che sono associati ad alterazioni del loro movimento e della detersione del muco. Ne consegue la detersione inefficace delle secrezioni mucose e delle particelle inalate, compresi i batteri. La malattia è caratterizzata da riniti, sinusiti, otiti medie e bronchiti ricorrenti o persistenti. Le bronchiectasie ne costituiscono la complicazione principale (vedi il capitolo 15). L'incidenza della patologia è bassa e spesso la diagnosi viene effettuata con difficoltà. Quindi sia la diagnosi che la terapia dovrebbero essere coordinate in centri con esperienza nel campo. In generale i bambini con disturbi respiratori congeniti dovrebbero afferrare a un centro specialistico in una fase precoce per effettuare controlli puntuali e, se necessari, trattamenti specifici, che sono spesso determinanti riguardo alla sopravvivenza.

### *Rilievi generali*

La maggior parte delle malattie respiratorie dell'infanzia determina elevate morbosità e/o mortalità, e quindi i sistemi sanitari dovrebbero essere più focalizzati su queste malattie. A tal proposito desta preoccupazione che vi siano differenze così elevate nei Paesi europei. L'Unione Europea dovrebbe rivolgere la propria attenzione sia a questo problema che all'onere sempre maggiore costituito dalla patologia respiratoria determinata dalla prematurità, in tutti i Paesi membri.

### *Letture ulteriori*



#### **Generali**

- Yu H, Wier LM, Elixhauser A. Hospital stays for children, 2009. Healthcare Cost and Utilization Project Statistical Brief #118. Rockville, Agency for Healthcare Research and Quality, 2011. [www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb118.pdf](http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb118.pdf)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
- Mathews TJ, Menacker F, MacDorman NF. Infant mortality statistics from the 2002 period linked birth/ infant death data set. National Vital Statistics Report 2004; 10: 1–32.
- Otters HBM, van der Wouden JC, Schellevis FG, et al. Changing morbidity patterns in children in Dutch general practice. Eur J Gen Pract 2005; 11: 17–22.

#### **Bronchiolite acuta e RSV**

- Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, et al. Respiratory syncytial virus – a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2013 [In press: DOI 10.1007/s12016-013-8368-9].
- Drysdale SB, Milner AD, Greenough A. Respiratory syncytial virus infection and chronic respiratory morbidity - is there a functional or genetic predisposition? Acta Paediatr 2012; 101: 1114–1120.

- Henderson FW, Clyde WA Jr, Collier AM, et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979; 95: 183–190.
- Ruotsalainen M, Hyvärinen MK, Piippo-Savolainen E, et al. Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2012 [In press: DOI 10.1002/ppul.22692].
- Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present and future. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 324–347.

### **Displasia broncopolmonare**

- Onland W, Oftringa M, van Kaam A. Late ( $\geq 7$  days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18: CD002311.

### **Polmonite**

- Principi N, Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* 2011; 66: 815–822.
- Ranganathan SC, Sonnappa S. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 135–156.

### **Tubercolosi**

- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2012.
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012; 367: 348–361.
- Sandgren A, Hollo V, Quinen C, et al. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Eur Surveill* 2011; 16: 1–8.

### **Pertosse**

- Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012 – The resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 785–787.

### **Discinesia primitiva delle ciglia**

- Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J* 2012; 39: 1482–1491.

## Introduzione



### Punti chiave

- Ogni anno in Europa vengono diagnosticati circa 400.000 nuovi casi di tubercolosi, e oltre 40.000 muoiono a causa di questa malattia.
- La TBC costituisce un problema specialmente nelle nazioni dell'ex Unione Sovietica, dove è elevata anche la prevalenza di TBC multiresistente ai farmaci.
- La proporzione di casi di TBC con infezione da HIV, rispetto a tutti i casi di TBC che vengono testati per il virus nella regione europea della WHO, aumenta ogni anno del 20%.
- World Health Organization's Stop TB Strategy (strategia della WHO per vincere la TBC) costituisce un metodo di approccio integrale per controllare la malattia.
- Ci sono stati dei miglioramenti significativi nel campo delle tecniche diagnostiche per la TBC, ma sussistono ostacoli di tipo logistico e finanziario alla loro diffusione globale.
- La terapia della TBC è complessa e consta di solito di una combinazione di quattro farmaci, che viene protratta per diversi mesi.

La tubercolosi (TBC) è una malattia batterica causata dal *Mycobacterium tuberculosis*, un organismo che appartiene al complesso *M. tuberculosis*, che comprende anche altri micobatteri, geneticamente correlati.

Essi devono essere distinti da altri micobatteri, non tubercolari (NTM), che sono diffusamente distribuiti nell'ambiente (suolo, acqua) e che possono talvolta causare malattie, ma che non sono trasmissibili tra esseri umani. Usando le moderne tecniche molecolari sono state identificate oltre 150 specie differenti di NTM. Dati epidemiologici di Paesi industrializzati suggeriscono che i casi di malattia dovuti a NTM sono in aumento e che la loro incidenza possa addirittura essere superiore a quella della TBC nei Paesi ove quest'ultima sia bassa. Il NTM più importante è l'*avium*, che può causare malattie soprattutto in pazienti con HIV/AIDS; in totale comunque sono state identificate oltre 40 specie NTM come responsabili di malattie polmonari, principalmente nei pazienti con compromissione del sistema immunitario o con una malattia polmonare sottostante, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), le bronchiectasie e la fibrosi cistica. Questi organismi sono generalmente meno suscettibili agli antibiotici del *M. tuberculosis*, e la decisione di trattare un individuo con una combinazione di antibiotici a lungo termine dipende dal quadro clinico e dal germe NTM in causa. La linfadenopatia cervicale (linfonodi cervicali ingranditi) causata da *M. avium* è la manifestazione prevalente nei bambini HIV-negativi, e la rimozione chirurgica dei linfonodi è il trattamento di scelta, insieme agli antibiotici, se necessario.

La TBC è un problema clinico e di salute pubblica nel mondo. Anche se la sua incidenza e prevalenza sono notevolmente diminuite nelle nazioni ad alto reddito

“

*27 nazioni vengono definite come «ad alta probabilità di TBC multiresistente ai farmaci»; le 13 in cima alla lista sono Paesi dell'ex Unione Sovietica*

”

nell'ultimo secolo, esse sono invece aumentate nei Paesi a reddito medio e basso, a causa dell'emergere di ceppi resistenti a numerosi farmaci antibatterici e dell'infezione contemporanea con HIV/AIDS.

## Epidemiologia



### Impatto globale

Nel 2011 l'incidenza globale della TBC è stata, secondo stime della World Health Organization (WHO), di 125 casi per 100.000 abitanti, equivalenti a 8.7 milioni di nuovi pazienti (casi incidenti). Di questi 8.7 milioni di nuovi casi il 12 – 14% (cioè 1.0 – 1.2 milioni di persone) era HIV positivo; essi erano prevalentemente di origine africana (79% del totale di individui con doppia infezione TBC/HIV). Il numero totale di persone affette dalla TBC (casi prevalenti) è stato stimato essere 12 milioni (intervallo 10 - 13 milioni), equivalenti a 170 casi per 100.000 persone a livello globale. Il numero dei casi prevalenti ha avuto un andamento in discesa dal 1990; la stessa cosa è accaduta per l'incidenza di nuovi casi, con un lieve incremento, invece, all'inizio del XXI secolo.

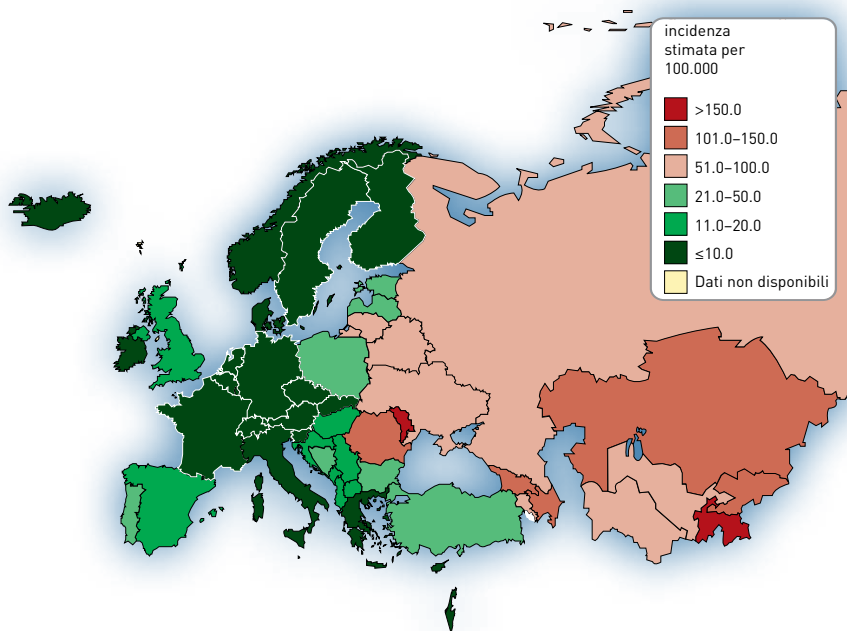
Il numero totale di pazienti deceduti a causa della TBC nel 2011 è stato stimato essere 1.4 milioni (intervallo 1.3 – 1.6 milioni), corrispondente a una quota di 20 decessi per 100.000 abitanti. La mortalità dei pazienti TBC, HIV negativi, è stata 14 per 100.000 nel 2011 (mortalità 15%), equivalente ai 990.000 decessi stimati (intervallo 840.000 – 1.1 milioni); nello stesso periodo si stima che i decessi dei casi di TBC HIV positivi siano stati 430.000 (intervallo 400.000 – 460.000), con una mortalità di 39%.

### Epidemiologia in Europa

Nel 2011 l'incidenza stimata della TBC nella Regione europea della WHO è stata 42 per 100.000 abitanti, con una stima di 380.000 casi incidenti. Globalmente le segnalazioni di TBC sono diminuite a partire dal 2007, da 56.3 per 100.000 a 42 per 100.000 abitanti, nel 2011, con una diminuzione del 27%.

Le quattro nazioni con le notifiche più numerose (che includono sia i casi incidenti che le ricadute) nella regione europea della WHO sono state nel 2011 Kazakistan, Moldavia, Georgia e Kirghizistan, con 118, 119, 105 e 103 casi per 100.000 abitanti, rispettivamente. Una quota



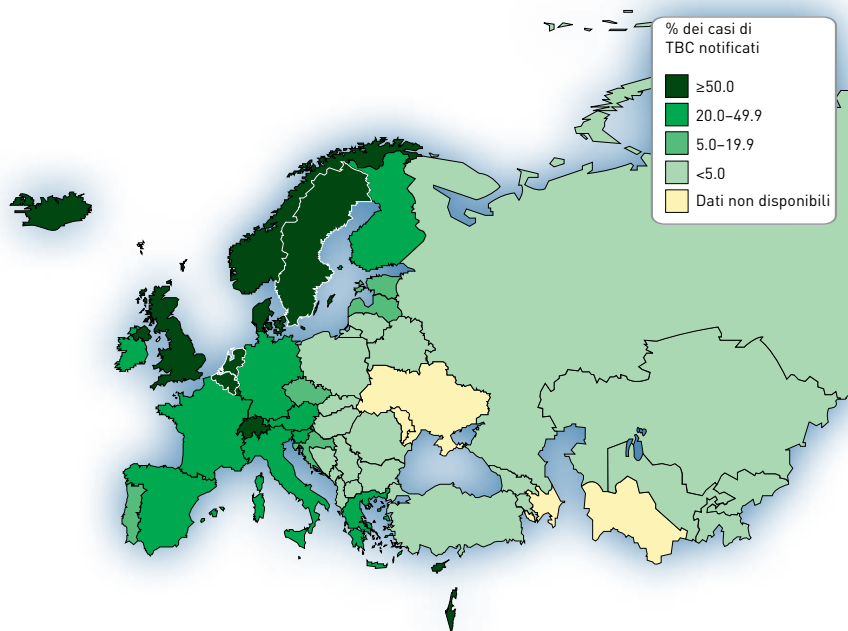


**Figura 1** – Incidenza stimata della tubercolosi. Riprodotta e modificata da: European Centre for Disease Prevention and Control/World Health Organization Regional Office for Europe, 2013, con il permesso dell'editore.

di notifiche di 50 –100 per 100.000 abitanti è stata segnalata da 7 Stati, compresi per lo più in quelli del novero della ex Unione Sovietica; questi 11 stati, con una quota di notifiche di nuovi casi/ricadute di TBC superiori a 50 per 100.000 abitanti, hanno fornito circa il 76% delle notifiche totali in Europa. Invece, la quota di notifiche da 32 nazioni, appartenenti all'Europa Occidentale e Centrale, è stata inferiore a 20 casi per 100.000 abitanti. L'incidenza stimata è riportata in dettaglio nella figura 1.

Era nato in Paesi stranieri il 26% dei casi di TBC notificati in Unione Europea (EU)/Area Economica Europea (EEA); in Israele, Norvegia e Svezia questa proporzione è stata superiore all'85% del totale (figura 2). Oltre i due quinti (41%) dei pazienti soggetti a nuove notifiche avevano 25 – 44 anni di età. Il rapporto tra maschi e femmine è stato > 2 in 16 nazioni, a causa del fatto che i maschi sono maggiormente esposti ai fattori di rischio per sviluppare la TBC, quali la infezione da HIV, il fumo, l'abuso di alcol e l'essere senza fissa dimora.

Nel 2011 sono stati individuati 12.751 (56.5%) pazienti europei con infezione doppia di TBC e HIV, per una stima di 22.554 casi con doppia infezione nella regione europea della WHO. La proporzione dei pazienti TBC con infezione da HIV, individuati dai test antivirali nella regione europea WHO è andata aumentando del 20% per anno (dal 2.8% nel 2006 al 6.5% nel 2011). Questo tipo di malati ha costituito oltre il 10 % delle notifiche totali in Lussemburgo (40%), Irlanda (20.2%), Ucraina (18.5%), Malta (16.7 %) ed Estonia (15%) (figura 3). La prevalenza della TBC in Europa nel 2011 è stata stimata essere 55.9 casi per 100.000 abitanti, quota che



**Figura 2** – Percentuale di individui nati all'estero, tra i casi di TBC segnalati. Riprodotta e modificata da: European Centre for Disease Prevention and Control/World Health Organization Regional Office for Europe, 2013, con il permesso dell'editore.

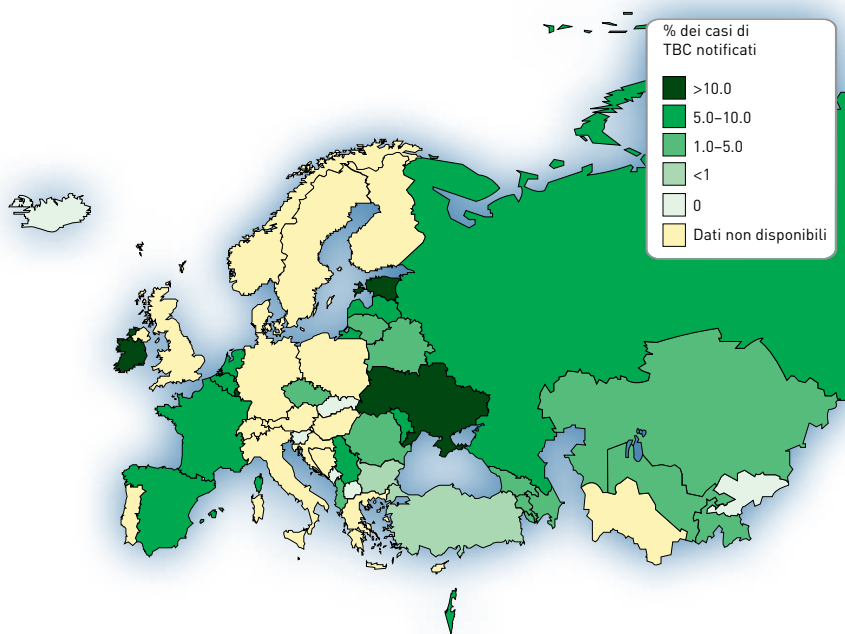
corrisponde a 502.763 pazienti. Vi è una forte differenza tra nazioni orientali e occidentali; inoltre i Paesi non EU/EEA hanno mostrato percentuali decisamente più elevate di quelli EU/EEA (104.4 contro 18,4 casi per 100.000 abitanti).

La mortalità globale per TBC nel 2011 in Europa è stata di 4.9 morti per 100.000 abitanti, per un totale di 44.304 decessi; è stata molto più elevata nelle nazioni non EU/EEA rispetto quelle EU/EEA (10.1 contro 0.9 per 100.000 abitanti) (figura 4). Tra gli stati membri di EU/EEA, solo Lituania e Romania hanno registrato valori di mortalità superiori ai 5 per 100.000 abitanti, mentre il numero delle persone decedute per TBC in Kirghizistan, Kazakistan, Russia, Tagikistan, Moldavia e Ucraina è stato superiore ai 10 casi per 100.000.

## *Tubercolosi resistente ai farmaci*

La comparsa e la diffusione globale di forme di TBC multiresistenti ai farmaci (MDR-TB), causate da ceppi di *M. tuberculosis* che siano resistenti almeno a isoniazide e rifampicina (i due farmaci più efficaci contro la malattia), costituisce un importante aspetto di epidemiologia e salute pubblica. Nel 2006 sono stati identificati in diversi ambiti ceppi di TBC multiresistenti anche più gravi; sono stati definiti estesamente resistenti ai farmaci (XDR-TB): sono resistenti ai fluorochinoloni e anche ad almeno un farmaco di seconda linea somministrabile per via iniettiva (kanamicina, capreomicina e amikacina).

La WHO ha stimato che la prevalenza globale dei casi di MDR-TB nel 2011 sia stata di 630.000 casi. Ventisette nazioni sono state classificate come "a elevato impatto per MDR-TB", le prime 13 delle quali erano Stati dell'ex Unione Sovietica. Bielorussia e Kazakistan hanno riportato la maggiore prevalenza di MDR-TB, sia nei nuovi casi di TBC che in quelli precedentemente trattati. In totale le percentuali più elevate di MDR-TB, sia nei nuovi casi (15.1%) che in quelli precedentemente trattati (44%), sono state osservate nelle regioni europee fuori dalla WHO; in ogni caso l'impatto costituito da MDR-TB, nei casi che erano stati trattati in precedenza, era distribuito in modo diseguale, essendo superiore al 50% in Bielorussia, Estonia, Kazakistan,



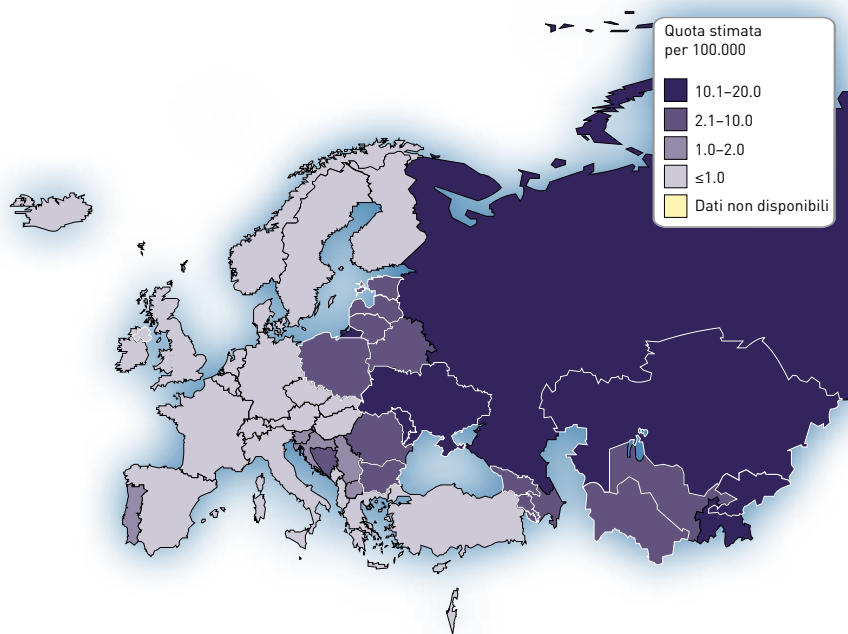
**Figura 3** – Percentuale dei casi di tubercolosi (TBC) con infezione coesistente di HIV. Riprodotto e modificato da: European Centre for Disease Prevention and Control/World Health Organization Regional Office for Europe, 2013, con il permesso dell'editore.

Moldavia, Russia, Tagikistan, Ucraina e Uzbekistan. La figura 5 mostra la quota dei casi notificati di MDR-TB. Quasi il 12% delle forme di MDR-TB era in realtà XDR-TB. Sfortunatamente le prove di suscettibilità farmacologica (DST) per accertare l'eventuale condizione di MDR-TB vengono eseguite nel mondo in meno del 4% dei nuovi casi di TBC e del 6% dei casi trattati in precedenza; inoltre la terapia mirata è stata intrapresa solo nel 23% dei casi, globalmente accertati nel 2011, di MDR-TB.

## Cause/patogenesi



La TBC è una malattia infettiva a trasmissione principalmente aerea, causata da *M. tuberculosis*. I germi sono dispersi nell'aria attraverso le goccioline di saliva provenienti da individui con TBC attiva ("paziente contagioso") che tossisce, starnutisce, canta o parla. Il rischio più elevato di acquisire l'infezione da TBC lo corrono individui esposti intensivamente a breve distanza, per periodi di tempo prolungati ("contatti ravvicinati"). In seguito all'infezione si verificano due possibilità cliniche: 1) sviluppo precoce della malattia attiva (la cosiddetta "TBC primaria"), che si verifica particolarmente nei bimbi piccoli e nei pazienti immunocompromessi; 2) infezione TBC latente (LTBI), tipica della maggior parte degli individui infetti. Il rischio di sviluppare una forma clinica dopo l'avvenuta infezione di TBC nel corso della vita equivale al 5 – 10% negli individui immunocompetenti.



**Figura 4** – Mortalità stimata per la tubercolosi. Riprodotta e modificata da: European Centre for Disease Prevention and Control/World Health Organization Regional Office for Europe, 2013, con il permesso dell'editore.

Il rischio cumulativo di sviluppare la TBC è correlato con l'età nella quale si sia verificata l'infezione primaria: secondo la stima corrente, i bambini che siano stati infettati dopo un contatto ravvicinato con un caso contagioso hanno un rischio del 30 – 50%. Inoltre vi sono numerose condizioni di tipo medico, sociale e ambientale che compromettono il sistema immunitario e sono in grado di aumentare il rischio di una forma di TBC attiva: HIV/AIDS, insufficienza renale cronica, silicosi, esposizione a farmaci immunosoppressivi, fumo di tabacco e malattie maligne. Il trattamento farmacologico preventivo di individui infetti ad alto rischio di riattivazione può diminuire significativamente la probabilità di sviluppare una forma attiva di TBC. Scelte di gestione clinica e di salute pubblica insufficienti possono favorire l'emergere e il diffondersi di MDR-TB in individui con malattia latente o attiva. Questo si rivela, in sintesi, un fenomeno generato dall'uomo, per colpa della terapia inadeguata, compresi gli errori umani correlati a una fase qualsiasi della somministrazione dei farmaci: scelte di modalità (per esempio l'aggiunta di un singolo farmaco a uno schema che non funziona, la prescrizione di farmaci che si siano dimostrati essere di bassa qualità); durata, dose del farmaco, adesione alla terapia, controllo dell'infezione e altre determinanti (così come la povertà e l'accesso difficile al servizio di assistenza sanitaria). La terapia farmacologica inadeguata può favorire la selezione di ceppi resistenti preesistenti o selezionare il loro emergere.

## Manifestazioni cliniche e conseguenze



Anche se qualsiasi organo del corpo umano può essere interessato dalla TBC, le manifestazioni polmonari sono le più frequenti negli individui HIV-negativi (70 - 80% dei casi). Il coinvolgimento extra polmonare (per esempio la meningite o la linfadenite) si verificano nel 20 – 30% dei pazienti, accompagnato talvolta dalla malattia polmonare; in scenari ove la prevalenza di HIV risulti elevata, questa quota può essere maggiore.

“  
*I bambini  
che vengono  
infettati dopo  
essere stati a  
stretto contatto  
con un caso  
contagioso  
hanno una  
probabilità  
del 30-50% di  
sviluppare la  
TBC*  
”

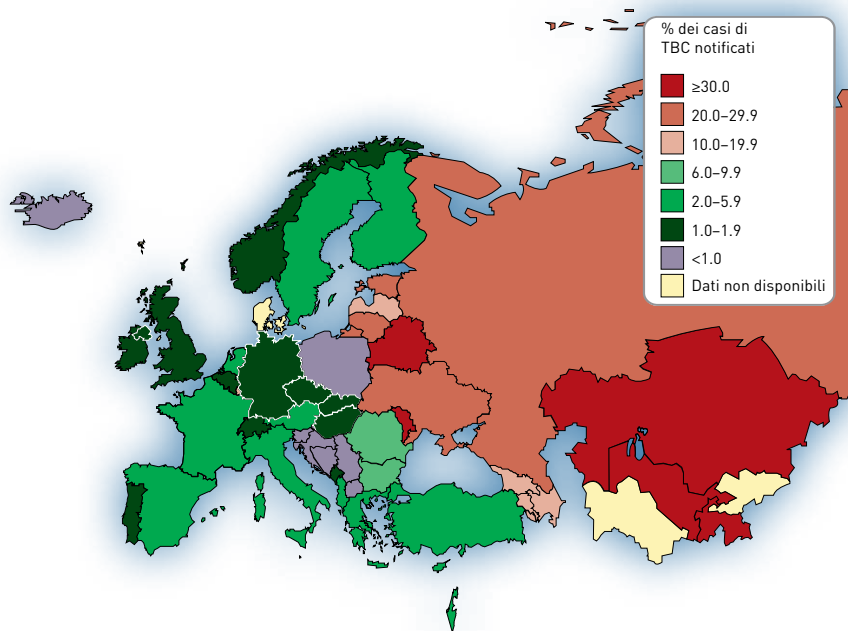
La TBC polmonare ed extra polmonare può verificarsi dopo molti anni dall'esposizione di un individuo all'agente infettivo e può essere provocata dalla compromissione temporanea o permanente dell'immunità; solo in rare occasioni i sintomi si sviluppano subito dopo l'infezione primaria. I sintomi più frequenti della malattia attiva sono la febbre, l'anoressia (appetito ridotto/assente), perdita di peso, sudorazione notturna e tosse persistente (cioè che si protragga oltre 21 giorni), di solito produttiva di un espettorato purulento e/o striato di sangue. Occasionalmente i pazienti lamentano dolore toracico localizzato dovuto all'infiammazione pleurica; nella malattia estesa e di lunga durata si può aggiungere l'accorciamento del respiro (dispnea) e la presenza di sangue nell'espettorato con i colpi di tosse (emoftoe/emottisi)

## *Prevenzione e controllo*



Il primo (e fino a ora) unico vaccino autorizzato contro la TBC è stato presentato nel 1921, per ridurre l'incidenza della malattia polmonare; si tratta di un ceppo attenuato di *Mycobacterium bovis* [M. bovis bacillo di Calmette-Guérin (BCG)]. La sua notevole efficacia nell'ambito della prevenzione della meningite e delle forme disseminate dei bambini (la cosiddetta "miliare TBC") è stata dimostrata mediante studi sperimentali eseguiti in differenti aree geografiche; tuttavia non è possibile prevedere il grado di immunità che fornisce contro la malattia polmonare. Attualmente viene prescritto ai neonati di zone endemiche dove vi sia il rischio elevato di infezione poco dopo la nascita (vedi il capitolo 26, figura 4). In Europa numerosi Paesi (per esempio Austria, Danimarca, Germania e Spagna) hanno interrotto i loro programmi di vaccinazione universale di massa. Tuttavia molte nazioni non EU/EEA, come Bielorussia e Uzbekistan, raccomandano tre cicli di vaccinazione con il BCG, con l'ultima dose da somministrare durante l'adolescenza. Alcune nazioni europee continuano a consigliarla in individui particolarmente a rischio di essere infettati (come gli operatori sanitari).

A causa dei limiti della vaccinazione con BCG, la WHO sostiene che l'approccio migliore per la prevenzione è concentrarsi sull'interruzione della trasmissione, mediante la diagnosi e la terapia antibiotica. Due iniziative di salute pubblica della WHO, DOTS (Directly Observed Treatment, Short course) strategy e Stop TB strategy, intraprese rispettivamente nel 1996 e 2006, intendevano ridurre l'impatto globale della TBC e hanno modificato la situazione epidemiologica complessiva. Nel corso dell'ultimo decennio hanno contribuito al raggiungimento degli Obiettivi di Sviluppo delle Nazioni Unite per il Millennio (United Nations Millennium Development Goals), relativi alla riduzione del 50% della prevalenza e della mortalità correlate alla TBC nel 1990, entro il 2015. L'iniziativa "Stop TB strategy", rinnovata e aggiornata, ha aggiunto nuovi elementi alla lotta contro la TBC, per prendere in



**Figura 5** – Percentuale dei casi di tubercolosi (TBC) multiresistente ai farmaci tra pazienti TBC per i quali sono disponibili i risultati riguardo alla sensibilità ai farmaci. Riprodotto e modificato da: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2013, con il permesso dell'editore.

considerazione le nuove caratteristiche epidemiologiche della malattia, in particolare la doppia infezione TBC/HIV e l'aumento di MDR-TB (tabella 1).

La lotta contro la doppia infezione TBC/HIV si basa sulla diagnosi e sulla terapia anti HIV e sull'applicazione delle "3 I": intensificare l'individuazione dei casi, infezione sotto-controllo, isoniazide, come terapia preventiva per l'infezione latente.

Con lo scopo di contrastare l'epidemia di MDR/XDR-TB, la WHO ha convocato una Task Force, assegnandole il compito di sviluppare un Piano di Risposta globale specifico verso MDR-TB e XDR-TB nel 2007-2008; nel 2009 una conferenza intergovernativa ha messo in atto la "Chiamata in Azione Pechino" (Beijing Call for Action). Le raccomandazioni che sono state elaborate per ottenere il controllo di XDR-TB comprendono:

- Prevenire le forme di XDR-TB mediante il rafforzamento di base del controllo di TBC e HIV.
- Migliorare l'assistenza di individui per i quali si sospettano forme di XDR-TB, facilitando loro l'accesso alla diagnostica di laboratorio, con DST rapido per la resistenza a rifampicina e isoniazide.
- Rafforzare la gestione dei casi di XDR-TB attraverso l'uso adeguato di farmaci di seconda linea e un tipo di approccio incentrato sul paziente, per assicurare supporto e supervisione.
- Migliorare la protezione contro le infezioni degli operatori sanitari.
- Migliorare le attività di sorveglianza sui casi di XDR-TB attraverso una rete sovra nazionale e laboratori nazionali di riferimento.
- Iniziare attività di patrocinio, comunicazione e mobilitazione sociale per informare e accrescere la consapevolezza su TBC e XDR-TB.

L'obiettivo finale delle attività sanitarie pubbliche nazionali e internazionali, anche se difficile da raggiungere, è eliminare la TBC, diminuire l'incidenza di nuovi casi di infezione (per esempio quelli che risultano positivi all'esame microscopico diretto dell'espettorato) a meno di 1 per 1 milione di abitanti entro il 2050.





---

### **1. Perseguire diffusione e rinforzo di DOTS a elevata qualità**

Assicurare l'impegno politico con finanziamenti adeguati e sostenuti

Assicurare indagini e diagnosi precoci attraverso batteriologia di qualità certificata

Fornire un trattamento standardizzato con la supervisione e il supporto al paziente

Assicurare apporto e gestione di farmaci efficaci

### **2. Indirizzarsi verso TB/HIV, MDR-TB, e i bisogni delle popolazioni povere e vulnerabili**

Estendere le attività di collaborazione TBC/HIV

Indirizzarsi verso i bisogni dei contatti TBC e delle popolazioni povere e vulnerabili, comprese donne, bambini, carcerati, rifugiati, migranti e minoranze etniche

### **3. Contribuire a rafforzare il sistema sanitario basato sull'assistenza primaria**

Aiutare il miglioramento delle politiche sanitarie, il finanziamento dello sviluppo delle risorse umane, distribuzione di servizi e informazioni

Rafforzare il controllo dell'infezione nei servizi sanitari, in altri ambiti di aggregazione e nelle famiglie

Aggiornare le reti dei laboratori e implementare il PAL

Adattare altri tipi di approccio vincenti da altri campi e settori e favorire l'azione sui determinanti sociali della salute

### **4. Arruolare tutti gli operatori sanitari**

Coinvolgere tutti i fornitori pubblici, volontari, aziendali e privati attraverso approcci di tipo PPM

Promuovere l'uso di ISTC

### **5. Responsabilizzare individui con TBC e le comunità attraverso associazioni**

Perseguire patrocini, comunicazione e mobilitazione sociale

Favorire la partecipazione comunitaria all'assistenza della TBC

Promuovere l'uso della "Carta del Paziente con la TBC"

### **6. Istituire e promuovere la ricerca**

Condurre ricerche operative basate su programmi e introdurre nuovi strumenti nella pratica

Sostenere e partecipare alla ricerca per sviluppare nuove tecniche di diagnosi, farmaci e vaccini

---

**Tabella 1** – La strategia di controllo della tubercolosi (TBC) raccomandata dalla World Health Organization (the Stop TB strategy). DOTS: Trattamento direttamente osservato, corso breve; MDR-TB: TBC multiresistente; PAL: Approccio pratico alla salute respiratoria; PPM: mix pubblico-privato; ISTC: Standard Internazionali per la cura della TBC. Riprodotta e modificata da: World Health Organization, Global Tuberculosis Control 2011, con il permesso dell'editore.



Una diagnosi batteriologica accurata prima di iniziare la terapia anti TBC costituisce il miglior approccio dal punto di vista della clinica e della sanità pubblica: si basa sull'esame microscopico, su colture solide o liquide e su DST rapido o convenzionale. Quest'ultimo si rende necessario per ottimizzare la combinazione di antibiotici, sulla base dell'eventuale quadro di resistenza del micobatterio isolato.

Ci vuole un giorno in totale per il risultato relativo alla microscopia diretta dell'espettorato su vetrino; tuttavia la sensibilità di questo esame dipende dalla concentrazione dei micobatteri nel campione; questa però può essere migliorata con la centrifugazione e la ripetizione dell'esame su almeno due prelievi di espettorato eseguiti in due giorni diversi (meglio se la mattina presto).

L'esame colturale si rende necessario per una diagnosi precisa, visto che l'esame diretto al microscopio ha sensibilità e specificità subottimali. Il tempo medio per l'identificazione di micobatteri del complesso tubercolare è di tre settimane. Nuovi metodi diagnostici come le prove di amplificazione dell'acido nucleico possono ridurre il tempo necessario per la diagnosi batteriologica presuntiva; in questo modo si può aumentare la valutazione probabilistica pre colturale. Recentemente sono state utilizzate tecniche simili per l'identificazione rapida della resistenza ai farmaci che identifica le forme MDR-TB.

Per esempio, la GeneXpert (Cepheid) è una nuova tecnica molecolare, basata su un test di amplificazione dell'acido nucleico, che può determinare la presenza del batterio TBC e la sua eventuale resistenza alla rifampicina (che viene considerata un marcatore attendibile di MDR-TB) in meno di due ore. Grazie alla sua elevata sensibilità è stato recentemente approvato dalla WHO (identifica dal 70 al > 90% dei casi) e specificità (> 90% dei non infetti ha un test negativo); tuttavia la disponibilità di questa tecnica, così innovativa, è limitata attualmente nei Paesi a basso reddito.

La radiografia del torace e la tomografia computerizzata sono utili strumenti che supportano la batteriologia nella diagnosi. La prima viene utilizzata generalmente per scremare gli individui con un rischio significativamente più elevato di essere affetti da TBC, rispetto alla popolazione generale (come i carcerati o i contatti di casi infetti) e quelli con sintomi suggestivi di tale malattia.

Le prove immunologiche, come quella cutanea alla tubercolina e quella, recentemente introdotta, di rilascio dell'interferone gamma sono utili per la diagnosi di TBC latente, ma non possono sostituire i metodi batteriologici per la diagnosi di TBC attiva.

Gli scopi della terapia anti TBC sono curare il paziente ed evitare la trasmissione dei micobatteri ad altri. Il trattamento è caratterizzato da una prima fase intensiva (2 mesi), che viene seguita da una di continuazione (4 mesi). Per i nuovi casi la fase intensiva richiede di solito l'utilizzo di quattro farmaci (isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide), con il fine di eliminare sia i micobatteri in fase di crescita attiva, che quelli semi dormienti. La fase di continuazione, che utilizza isoniazide e rifampicina, uccide i micobatteri residui.

Le forme di MDR-TB e XDR-TB richiedono l'impiego di farmaci di seconda linea, che sono più costosi, tossici e difficili da gestire. Il trattamento deve durare almeno 20 mesi (con una fase intensiva di almeno 8 mesi) e dovrebbe basarsi su almeno quattro farmaci efficaci.



## Prognosi



La prognosi della TBC può essere influenzata da numerosi fattori: infezione coesistente con HIV/AIDS, età, comorbidità cronica (per esempio, diabete mellito, silicosi o cancro), esposizione a farmaci che deprimano l'immunità, fumo, abuso di stupefacenti/alcol, malnutrizione e germi MDR/XDR-TB. Sarà necessario approfondire gli studi relativi al possibile ruolo dei determinanti sociali sugli esiti della malattia.

La maggioranza dei pazienti con malattia polmonare che non vengano trattati muore entro 1.5 anni dopo lo sviluppo dei primi sintomi. Il tasso di mortalità a 10 anni nei pazienti non trattati negativi per HIV e con lo striscio dell'espettorato positivo è 53 – 86% (con una media del 70%); in individui con lo striscio dell'espettorato negativo la percentuale è del 20%. La durata media della malattia dai primi sintomi alla guarigione o alla morte è di circa 3 anni. Sfortunatamente le quote di fallimento e di morte sono elevate nella MDR-TB e XDR-TB. La percentuale di successo è spesso inferiore a 50%.

“  
*La maggior parte dei pazienti con TBC polmonare non trattata muore entro un anno e mezzo dall'inizio dei sintomi*  
”

## Necessità della ricerca



Il principale progresso recente nel campo della TBC è rappresentato dai metodi diagnostici molecolari rapidi (come GeneXpert), menzionato in precedenza. Grazie al sostegno internazionale, la grande maggioranza dei Paesi con incidenza intermedia o alta di TBC e di prevalenza di MDR-TB (compresi quelli dell'ex Unione Sovietica) stanno attuando queste nuove tecniche a ogni livello, centrale, regionale e locale.

Attualmente la sfida maggiore è garantire che le diverse nazioni possano organizzare e mantenere le apparecchiature, gestire l'ampio numero dei casi di MDR-TB di nuova diagnosi e assicurare un trattamento di qualità e la gestione clinica, un adeguato controllo delle infezioni e la prevenzione delle possibili resistenze farmacologiche future.

Il controllo della tubercolosi (ed eventualmente la sua eradicazione), nel mondo in generale e in Europa in particolare, diventerà possibile solo quando prevenzione e trattamento miglioreranno significativamente grazie all'impiego dei vaccini e dei farmaci. È inoltre necessario intraprendere una decisa campagna sanitaria pubblica perché venga messa in atto la strategia che la WHO raccomanda per il controllo della TBC (Stop TB strategy); in questo modo non andrà perduta l'efficacia di nuovi farmaci, così come è già avvenuto nel caso della prima e della seconda linea di farmaci anti TBC in molte nazioni.



Fra le tre armi impiegate nella lotta contro la TB (vaccini, mezzi diagnostici e farmaci), il miglioramento più eclatante è stato realizzato di recente in campo diagnostico. Sono disponibili test molecolari rapidi per identificare, entro un arco temporale da meno di 2 ore a 1 giorno, se un campione biologico include il *M. tuberculosis* e se il ceppo è resistente ai farmaci che definiscono la MDR-TB o la XDR-TB.

La sfida attuale è rappresentata dallo sviluppo di modelli programmati nei Paesi dell'ex Unione Sovietica, dove algoritmi innovativi diagnostici e terapeutici (con l'utilizzo dei nuovi farmaci) sono in fase di validazione scientifica e di integrazione con una decisa politica di sanità pubblica. Dovranno essere validate procedure innovative di trattamento di LTBI e TBC, che prevedano l'impiego di nuovi farmaci, per perseguirne l'eliminazione. Allo stesso tempo devono essere realizzati modelli di programma che si dimostrino fattibili, efficaci, anche dal punto di vista del rapporto costi-benefici. Questa è una tappa preliminare nel rafforzamento della strategia di eradicazione, verso la quale l'Europa si è impegnata sin dal 1990, ma che non ha mai intrapreso. Sono in corso studi di preregistrazione per valutare l'impatto terapeutico di regimi a durata breve, come anche la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di nuovi farmaci destinati al trattamento di MDR-TB.

Nuovi vaccini, quando disponibili, aumenteranno le possibilità dell'eradicazione completa della TBC dall'Europa. Allo stato attuale solo pochi vaccini sono in fase di valutazione clinica avanzata. Di particolare interesse è la selezione di BCG che esprimano listeriolisina e di vaccini che utilizzino un sistema di somministrazione di tipo virale.

Progressi ulteriori dovrebbero permettere l'identificazione di marcatori sostitutivi per valutare meglio l'efficacia di prodotti utili per terapia e prevenzione. Questo percorso di sviluppo per nuovi strumenti diagnostici, farmaci e vaccini è sottolineato nel WHO Global Tuberculosis Report.

## Lecture ulteriori



### Epidemiologia

- Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, et al. Tuberculosis and non-communicable diseases: neglected links, missed opportunities. *Eur Respir J* 2011; 37: 1269–1282.
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2013. [ecdc.europa.eu/en/Publications/Tuberculosis-surveillance-monitoring-2013.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/Publications/Tuberculosis-surveillance-monitoring-2013.pdf)
- Huynh KK, Joshi SA, Brown EJ. A delicate dance: host response to mycobacteria. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 464–472.
- Rieder H. *Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999. [www.theunion.org/index.php?id=110&cid=165&fid=57&task=download&option=com\\_flexicontent&Itemid=43&lang=en](http://www.theunion.org/index.php?id=110&cid=165&fid=57&task=download&option=com_flexicontent&Itemid=43&lang=en)
- Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, et al. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One* 2011; 6: e17601.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Control 2011*. WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva, World Health Organization, 2011. [whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf)
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2012*. WHO/HTM/TB/2012.6. Geneva, World Health Organization, 2012. [www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr12\\_main.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf)

## **Tubercolosi resistente ai farmaci**

- Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur Respir J* 2013; 42: 156–168.
- Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J* 2007; 30: 623–626.
- Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, et al. MDR tuberculosis – critical steps for prevention and control. *N Engl J Med* 2010; 363: 1050–1058.
- World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, World Health Organization, 2008. [whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf)

## **Diagnosi**

- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363: 1005–1015.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Use of Interferon- Release Assays in Support of TB Diagnosis. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011. [ecdc.europa.eu/en/publications/publications/1103\\_gui\\_igra.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/1103_gui_igra.pdf)

## **Gestione clinica**

- Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011; 38: 516–528.
- Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic – when will we act? *Lancet* 2010; 375: 1906–1919.
- Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, et al. European Union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J* 2012; 39: 807–819.
- Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). 2nd Edn. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009. [www.istcweb.org/documents/ISTC\\_Report\\_2ndEd\\_Nov2009.pdf](http://www.istcweb.org/documents/ISTC_Report_2ndEd_Nov2009.pdf)
- World Health Organization. Treatment of Tuberculosis Guidelines. 4th Edn. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva, World Health Organization, 2010. [whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf)

## **Gestione della sanità pubblica**

- Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002; 19: 765–775.
- Lienhardt C, Glaziou P, Uplekar M, et al. Global tuberculosis control: lessons learnt and future prospects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 407–416.
- McShane H. Tuberculosis vaccines: beyond bacille Calmette-Guérin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; 366: 2782–2789.
- Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006; 367: 952–955.
- World Health Organization. The Global MDR-TB and XDR-TB Response Plan 2007–2008. WHO/HTM/TB/2007.387. Geneva, World Health Organization, 2007. [www.who.int/tb/publications/2007/global\\_response\\_plan.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2007/global_response_plan.pdf)
- World Health Organization, Stop TB Partnership. An International Roadmap for Tuberculosis Research. Geneva, 2011. [www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/technical/tbresearchroadmap.pdf](http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/technical/tbresearchroadmap.pdf)

## **Malattie da micobatteri non tubercolari**

- Andrejak C, Thomsen VO, Johansen IS, et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 514–521.
- Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 665–671.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416.
- Henry MT, Inamdhar L, O'Riordain D, et al. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 2004; 23: 741–746.

- Reuss AM, Wiese-Posselt M, Weissmann B, et al. Incidence rate of nontuberculous mycobacterial disease in immunocompetent children: a prospective nationwide surveillance study in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 642–644.
- van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC, et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax* 2009; 64: 502–506.

# 18

## Infezioni acute delle vie aeree inferiori

### Introduzione



#### Punti chiave

- La polmonite acquisita in comunità è la causa di morte più frequente per infezione in Europa.
- La maggior parte dei pazienti con polmonite è curata a domicilio, ma circa 1 milione di essi sono ricoverati in ospedale ogni anno in EU.
- In media, in Europa molti ceppi isolati di *Streptococcus pneumoniae*, che sono la causa di polmonite più frequentemente identificata, sono attualmente resistenti alle penicilline e ai macrolidi comunemente usati.
- L'influenza di solito interessa soprattutto gli individui molto giovani e gli anziani, ma la pandemia H1N1 ha colpito in modo particolarmente duro i giovani adulti.

Le infezioni acute delle vie aeree inferiori sono nel mondo una delle cause principali di malattia e morte sia nei bambini che negli adulti. Sfortunatamente non sono definite con uniformità e questo fatto può impedire un apprezzamento esaustivo della loro importanza epidemiologica. Da un punto di vista epidemiologico la definizione di infezione acuta delle vie aeree inferiori di solito include la bronchite, la bronchiolite, l'influenza e la polmonite.

La bronchite acuta può essere definita come una malattia acuta che si verifica in un paziente senza malattia respiratoria cronica. I sintomi comprendono tosse (produttiva o no) e altri sintomi o segnali clinici che suggeriscano la presenza di infezione delle vie aeree inferiori senza che vi sia una spiegazione alternativa (per es. sinusite o asma).

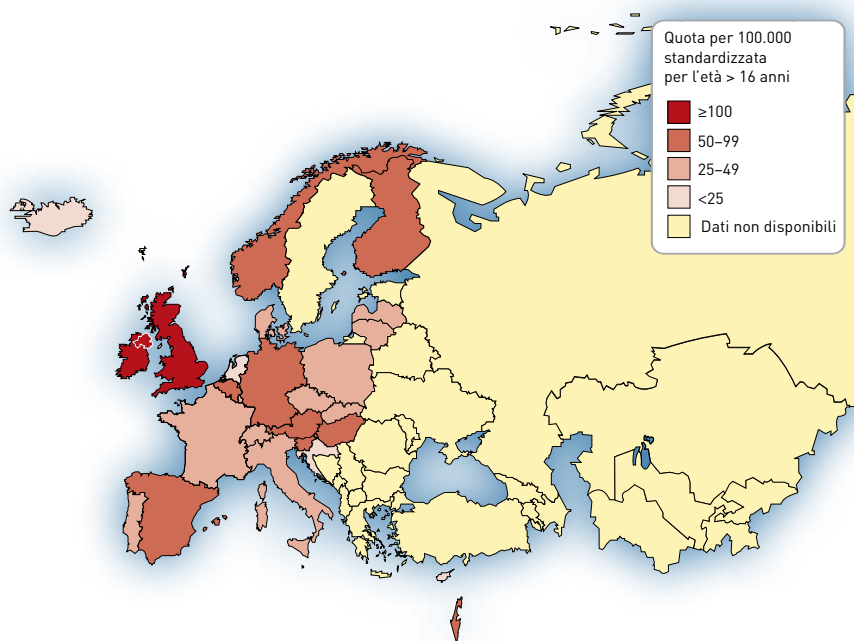
La bronchiolite è l'infezione delle vie aeree inferiori più comune oltre che la causa più comune di ricovero ospedaliero nei primi 12 mesi di vita (vedi il capitolo 16).

#### Incidenza

L'incidenza della bronchite acuta negli adulti è alta, tra 30 e 50 per 1.000 persone per anno. Questo vuol dire che in Europa circa 16.500.000 di casi adulti sono trattati ogni anno in ambito di medicina primaria. La sindrome clinica dura approssimativamente due settimane e ha un chiaro impatto sulle attività giornaliere.

La figura 1 mostra l'ospedalizzazione per bronchite acuta, standardizzata per l'età.

“  
Le percentuali di individui colpiti dalle epidemie stagionali di influenza possono essere molto variabili, ma di solito interessano il 5 – 20% della popolazione  
”



**Figura 1** – Quote dei ricoveri per infezione delle vie aeree inferiori (comprese la bronchite acuta e la bronchiolite, ma con l'esclusione della polmonite) negli adulti. Dati da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011, ed Eurostat, aggiornamento Marzo 2012.

## Cause e patogenesi

Identificare i patogeni che sono responsabili della bronchite acuta è piuttosto difficile e la maggior parte degli studi clinici evidenzia che l'identificazione avviene in meno del 30% dei casi. Circa il 90% dei casi è dovuto a virus – come adenovirus, coronavirus, parainfluenza, influenza e rhinovirus – e meno del 10% a batteri, come *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*.

Il virus respiratorio sinciziale (RSV) è la causa più comune di infezione respiratoria acuta grave (cioè la bronchiolite) nei bambini (vedi il capitolo 16). Nonostante la risposta immune adattativa specifica a infezione da RSV, essa non conferisce un'immunità protettiva negli esseri umani e le infezioni ricorrenti sono comuni.

## *Manifestazioni cliniche e conseguenze*

La bronchite acuta è un'infezione che si autolimita nella maggior parte dei casi, i cui sintomi durano tipicamente circa 2 settimane.

La bronchiolite da RSV è di solito un'infezione lieve e autolimitantesi; comunque alcuni bambini sperimentano una malattia più grave, che richiede il ricovero ospedaliero e in alcuni casi il supporto ventilatorio. Le differenze della funzione immunitaria innata in risposta ai virus respiratori, così come le differenze della geometria delle vie aeree, possono spiegare alcuni aspetti della variabilità delle caratteristiche cliniche (vedi il capitolo 16).

## *Gestione*

Le linee guida della European Respiratory Society (ERS)/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) indicano che antitussigeni, espettoranti, mucolitici, antistaminici, corticosteroidi per via inalatoria e broncodilatatori non dovrebbero essere prescritti dalla medicina primaria nei casi di bronchite acuta.

Gli antibiotici non sono di solito indicati per il trattamento della bronchite acuta, specialmente nei pazienti più giovani nei quali non si sospettino infezioni batteriche (vedi il capitolo 16).

## *Influenza*

L'influenza solitamente si verifica con epidemie annuali e pandemie occasionali; tra queste ultime la più recente si è verificata nel 2009. La quota dell'infezione è più elevata tra i bambini; i casi gravi e i decessi sono più elevati in individui di oltre 65 anni di età, in bambini sotto i 2 anni e in persone di ogni età con problematiche sanitarie che predispongano all'aumento del rischio di complicazioni. Oltre il 90% dei decessi correlati all'influenza si verifica nel gruppo dei pazienti più anziani. Tra le condizioni cliniche che aumentano il rischio di ospedalizzazione in seguito all'influenza stagionale vi sono il diabete e le malattie cardiovascolari, neurologiche e respiratorie croniche, come l'asma.

## *Incidenza*

È ampiamente variabile la stima delle persone che ogni anno vengono infettate dall'influenza, così come l'onere che la malattia rappresenta per il sistema sanitario e i decessi prematuri; non è inoltre chiaro come si possa ridurre l'entità del problema, partendo comunque dal fatto che l'influenza rappresenta una minaccia significativa per la salute pubblica.

La percentuale della popolazione che si ammala ogni anno durante gli episodi di epidemia stagionale varia in modo considerevole, di solito tra il 5–20%. Di solito le epidemie invernali durano circa 1–2 mesi in ciascuna nazione, mentre il periodo complessivo per l'Europa è di circa 4 mesi. L'epidemiologia e le manifestazioni cliniche dell'influenza possono essere differenti durante le pandemie e possono dipendere dalle caratteristiche virali e dal livello di immunità presente (il virus ogni anno è per definizione differente da quelli che circolavano nei periodi influenzali precedenti).

Questo è quanto si è verificato durante la pandemia di influenza A (H1N1) del 2009, dove la maggiore incidenza di infezione e di malattia si è verificata negli individui più giovani (cioè quelli con meno di 65 anni di età).

La figura 2 mostra il numero dei casi durante la pandemia H1N1 in Europa.

La polmonite batterica post influenzale è la causa principale della morbosità e della mortalità associate alle epidemie stagionali e alle pandemie.

## *Cause e patogenesi*

L'influenza nell'uomo è causata da tre famiglie maggiori di virus a RNA: influenza A, B e C. Essi vengono di solito classificati secondo le differenze delle caratteristiche antigeniche del loro rivestimento esterno. I virus dell'influenza A, i più importanti dal punto di vista clinico, vengono ulteriormente divisi in sottotipi in base a due proteine del rivestimento esterno, l'emoagglutinina (HA) (H1-H16) e la neuroaminidasi (NA) (N1-N9).

I virus di tipo B causano forme meno gravi, mentre i virus di tipo C non causano malattie significative nell'uomo; di conseguenza solo i virus di tipo A e B possono costituire un problema. Altro motivo di preoccupazione importante è l'emergere di ceppi di virus influenzali resistenti agli antivirali.

## *Manifestazioni cliniche e conseguenze*

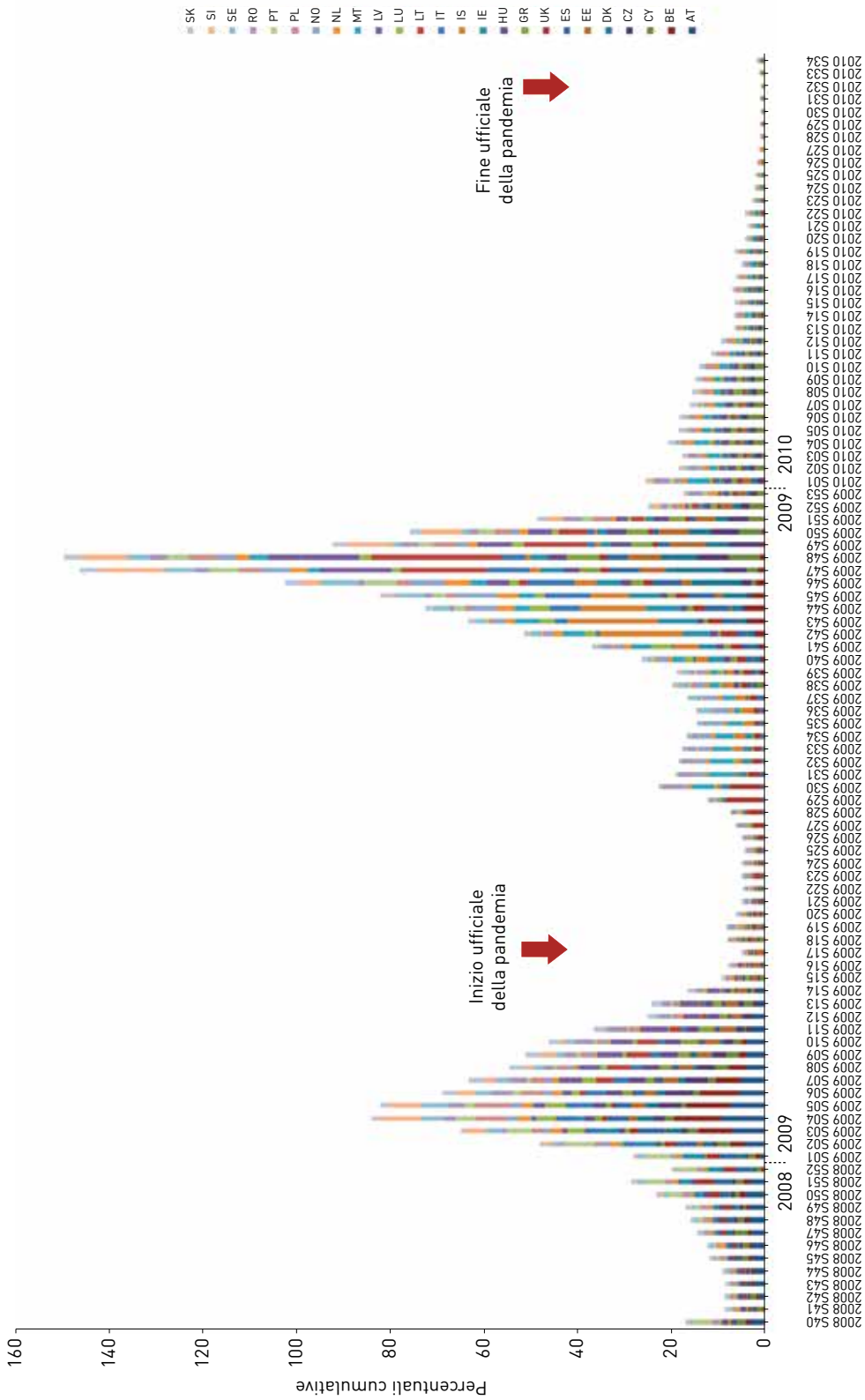
Ci si può ammalare di influenza in ogni età, ma di solito sono i bambini a essere i più colpiti dal virus. Le quote di malattia grave e di morte sono più alte fra gli ultra sessantacinquenni, i bambini con meno di due anni e le persone di ogni età con fattori di rischio che facilitino l'insorgere di complicazioni. Le forme di influenza non complicate sono caratterizzate dall'insorgenza acuta di segni e sintomi generali e respiratori (per es. febbre, mialgia, cefalea, malessere, tosse non produttiva, gola secca e rinite).

Nei bambini si verificano di frequente anche otite media, nausea e vomito. Nei casi senza complicazioni l'influenza si risolve di solito in 3–7 giorni. Tuttavia il virus dell'influenza può essere causa di polmonite virale, di riacutizzazioni di patologie già presenti (come quelle respiratorie e cardiache), complicarsi con polmoniti batteriche secondarie, sinusiti e otiti medie, o contribuire al simultaneo verificarsi di infezioni indotte da altri patogeni, virali o batterici.

## *Gestione*

Per la prevenzione e la cura dell'influenza sono state attualmente approvate due classi di farmaci antivirali, gli adamantani (amantadina e rimantadina) e gli inibitori della neuroaminidasi (laninamivir, oseltamivir, peramivir, e zanamivir); sono in fase di valutazione numerose altre classi di farmaci virali e immunomodulatori.





**Figura 2** – Percentuali aggregate di forme influenzali simil- influenza, riportate settimanalmente, in 25 stati membri dell'Unione Europea, dalla 40<sup>a</sup> settimana del 2008 alla 34<sup>a</sup> settimana del 2010. I dati di ciascuna nazione sono presentati come percentuale dei casi totali sull'intero periodo di 100 settimane, riportata in una determinata settimana. Riprodotti da: European Centre for Disease Prevention and Control, 2010.

La polmonite acquisita in comunità (CAP) è una delle malattie respiratorie più importanti, che si manifesta con prevalenza elevata nella popolazione generale, eterogeneità clinica e gravità variabile. Sia negli USA che in Europa la CAP è la causa di morte più frequente per infezione ed è rilevante per i sistemi sanitari mondiali. I sintomi della polmonite si protraggono per 3 – 4 settimane, mentre l'attività giornaliera può essere compromessa ulteriormente tre settimane, in media. L'incidenza che risulta dalle segnalazione dei casi di polmonite varia molto da Paese a Paese e da studio a studio; inoltre è decisamente più elevata nei bambini molto piccoli e nei vecchi. Dato che l'età media della popolazione europea è in rapido aumento, è verosimile che i ricoveri ospedalieri per polmonite e i costi relativi debbano significativamente aumentare.

La polmonite, che si verifichi 48 ore e oltre dopo il ricovero e che non fosse in fase di incubazione al momento dell'ingresso in ospedale, viene definita polmonite acquisita in ospedale (HAP), mentre quella che insorge più di 48 – 72 ore dopo l'intubazione tracheale è definita come polmonite associata al ventilatore (VAP).

| Nazione          | Periodo di studio | Età, anni     | Casi per 100.000 abitanti |
|------------------|-------------------|---------------|---------------------------|
| <b>Finlandia</b> | 1981–1982         | 15–29         | 4.2 M; 4.6 W              |
|                  |                   | 30–44         | 5.6 M; 5.9 W              |
|                  |                   | 45–59         | 9.8 M; 7.0 W              |
|                  |                   | 60–74         | 25.0 M; 9.0 W             |
|                  |                   | >75           | 65.2 M; 19.6 W            |
|                  |                   | >60           | 33.0 M; 11.8 W            |
| <b>Spagna</b>    | 1993–1995         | 15–39         | 1.2 M; 1.0 W              |
|                  |                   | 40–64         | 1.8 M; 1.4 W              |
|                  |                   | >64           | 5.2 M; 1.9 W              |
|                  | 1999–2001         | Tutte le età  | 1.6                       |
|                  |                   | 15–44         | 0.8 M; 0.6 W              |
|                  |                   | 45–64         | 1.4 M; 0.7 W              |
|                  |                   | 65–74         | 3.2 M; 1.6 W              |
|                  | 2002–2005         | >75           | 8.7 M; 3.0 W              |
|                  |                   | Tutte le età  | 1.6 M; 0.9 W              |
|                  |                   | 65–74         | 3.0 M; 2.2 W              |
| 75–84            |                   | 5.3 M; 2.8 W  |                           |
| >85              |                   | 10.0 M; 7.9 W |                           |
| <b>Italia</b>    | 1999–2000         | Tutte le età  | 4.2 M; 2.9 W              |
|                  |                   | 15–44         | 0.9                       |
|                  |                   | 45–64         | 1.6                       |
|                  |                   | >64           | 3.3                       |
| <b>Germania</b>  | 2003              | Tutte le età  | 1.7 M; 1.7 W              |
|                  |                   | >18           | 8.7                       |

**Tabella 1** – Incidenza della polmonite in Europa in pazienti ambulatoriali. M: uomini; W: donne. Riprodotto e modificato da: Welte et al., 2012, con il permesso dell'editore.

“  
Circa  
il 90% dei casi  
di bronchite  
acuta è dovuto  
a virus, quali  
adenovirus,  
coronavirus,  
parainfluenza,  
influenza  
e rhinovirus  
”

## Incidenza

In base ai dati provenienti dalla medicina generale, l'incidenza globale della CAP negli adulti in Europa oscilla tra 1.7 – 11.6 casi per 1.000 persone per anno (tabella 1). Nell'Unione Europea sono attesi circa 3.370.000 casi all'anno. Le quote di ospedalizzazione variano notevolmente tra le nazioni europee, secondo un intervallo compreso tra 20 – 50%; questo significa che ogni anno si verifica circa 1 milione di ricoveri per polmonite in EU. La figura 3 mostra le quote dei ricoveri relativi, standardizzate per età.

È importante rilevare che, anche se la maggior parte dei pazienti è curata a domicilio, la maggior parte degli studi vengono effettuati su ricoverati, di conseguenza le vere dimensioni del problema polmonite non sono conosciute.

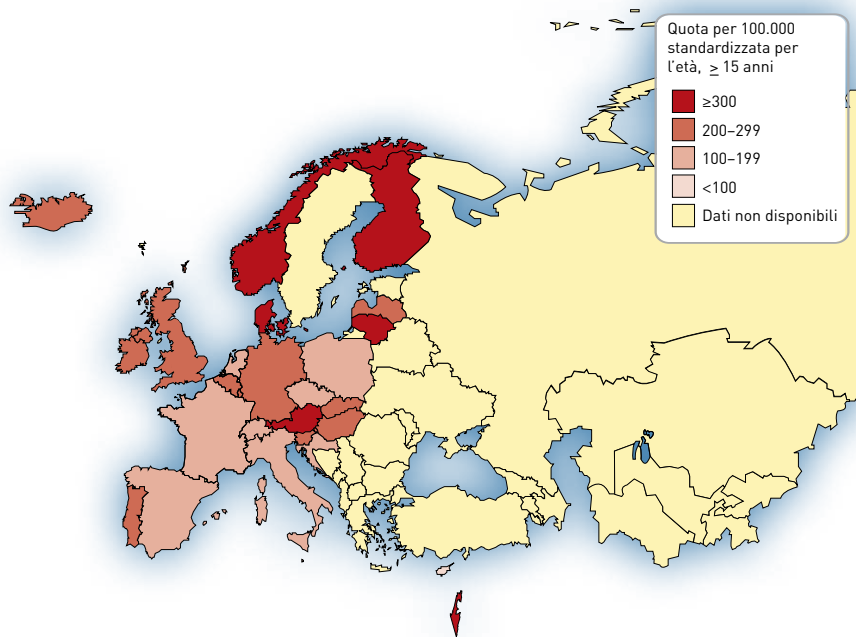
L'incidenza di HAP è ~ 0.5–2.0% tra tutti i pazienti ospedalizzati, è al secondo posto tra le infezioni nosocomiali più comuni, mentre lo è al primo, in termini di mortalità (con un intervallo compreso tra 30–70%). L'incidenza tra ospedali e reparti differenti varia in modo importante.

## Cause e patogenesi

La figura 4 mostra i principali microorganismi responsabili di CAP in Europa. Lo *Streptococcus pneumoniae* ne è l'agente causale più frequente.

La resistenza agli antibiotici è uno dei maggiori pericoli che minano la terapia delle infezioni respiratorie, con implicazioni cliniche ed economiche. Dati dall'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net) mostrano che in Europa quasi il 10% dei ceppi di *S. pneumoniae* è resistente alla penicillina e il 15% ai macrolidi (figura 5). Inoltre nuovi batteri “difficili da curare” stanno emergendo nell'ambito della polmonite, come lo *Staphylococcus aureus* (MRSA) e numerosi batteri Gram-negativi (per es. *Klebsiella pneumoniae* multiresistente ai farmaci e *Pseudomonas aeruginosa*), specialmente in pazienti anziani, ricoverati in strutture di lungodegenza. Comunque, secondo dati provenienti da studi europei nelle polmoniti acquisite in comunità la frequenza di organismi multiresistenti è bassa (< 10%). Le forme virali e le forme miste, virali – batteriche, sono circa il 10 – 20% dei casi di CAP.

I patogeni Gram-negativi sono la causa principale di HAP. Sono presenti come agenti eziologici *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, microorganismi che appartengono alla famiglia di Enterobacteriaceae (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., ecc.) e, in certe condizioni, microorganismi come *Haemophilus influenzae*. Tra i patogeni Gram-positivi *S. aureus*, *Streptococcus* spp. e *S. pneumoniae* sono gli agenti più comuni e sono presenti nel 35–39% di tutti i casi. Si possono riscontrare anche agenti patogeni non batterici come *Aspergillus* spp. e virus (cytomegalovirus). Ci sono differenze geografiche significative riguardo alla resistenza agli antibiotici, non solo tra le diverse regioni europee, ma anche



**Figura 3** – Ricoveri ospedalieri per polmonite negli adulti. Dati da: Health Organization Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011, ed Eurostat, aggiornamento Marzo 2012.

all'interno dei singoli Paesi, come anche da ospedale a ospedale.

Nei pazienti neutropenici i batteri Gram-negativi sono i patogeni principali, essendo responsabili di circa il 70% dei casi; le infezioni fungine e quelle miste rappresentano il 10% e il 10–15% dei casi, rispettivamente.

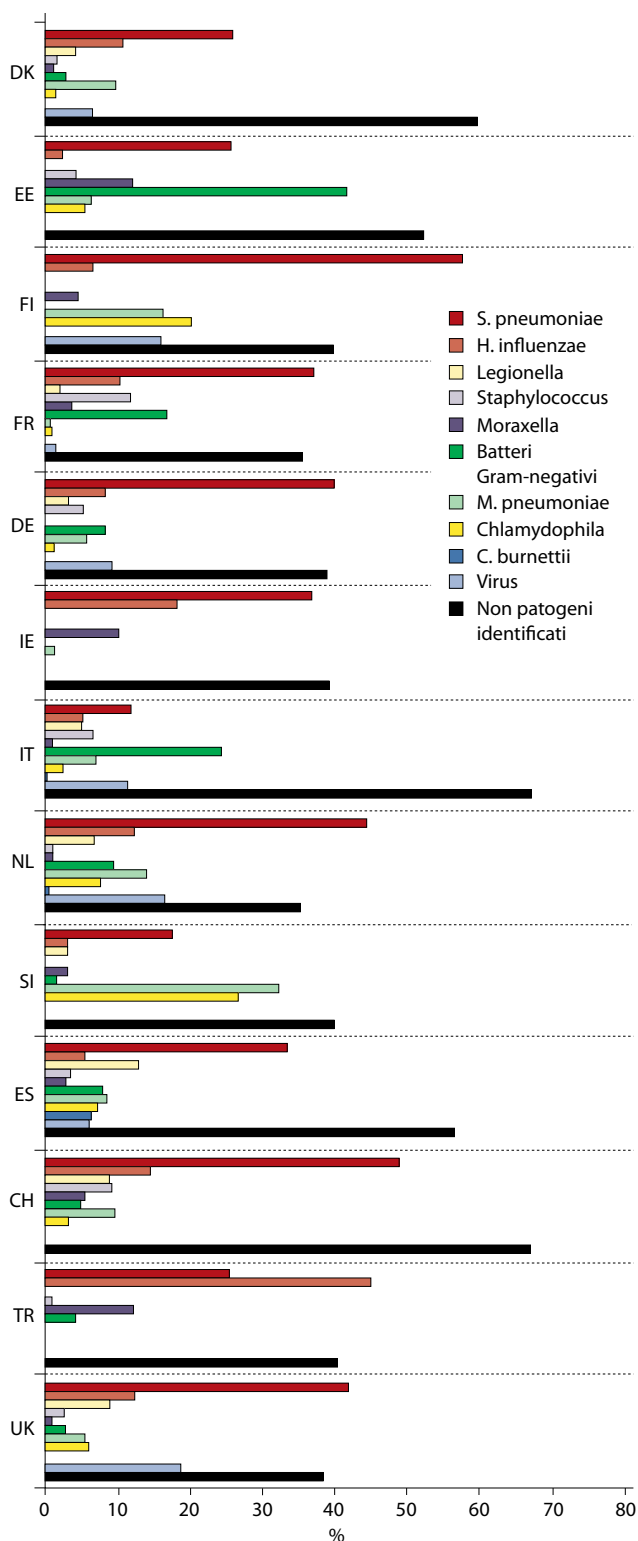
L'infezione da HIV compromette l'immunità umorale, essendo causa di difetti quantitativi e funzionali dei linfociti CD4+; di conseguenza aumenta il rischio di infezioni batteriche, specialmente da *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. Quando il numero dei CD4+ scende sotto 200 cells·ml<sup>-1</sup> aumenta l'incidenza di infezioni fungine, principalmente causate da *Pneumocystis jirovecii*.

Nell'ultimo decennio sono state descritte epidemie di nuovi agenti infettivi. Una di queste è stata causata dalla sindrome acuta respiratoria grave (SARS)-coronavirus (CoV), un patogeno emerso da un serbatoio zoonotico, ed è stata associata a sindromi respiratorie gravi con mortalità elevata. La puntuale risposta fornita dalla comunità mondiale ha arrestato la diffusione della malattia: questo fatto dimostra la fondamentale importanza di un'intensa attività di collaborazione internazionale, sia dal punto di vista della tempestività che dell'indagine scientifica.

## Manifestazioni cliniche e conseguenze

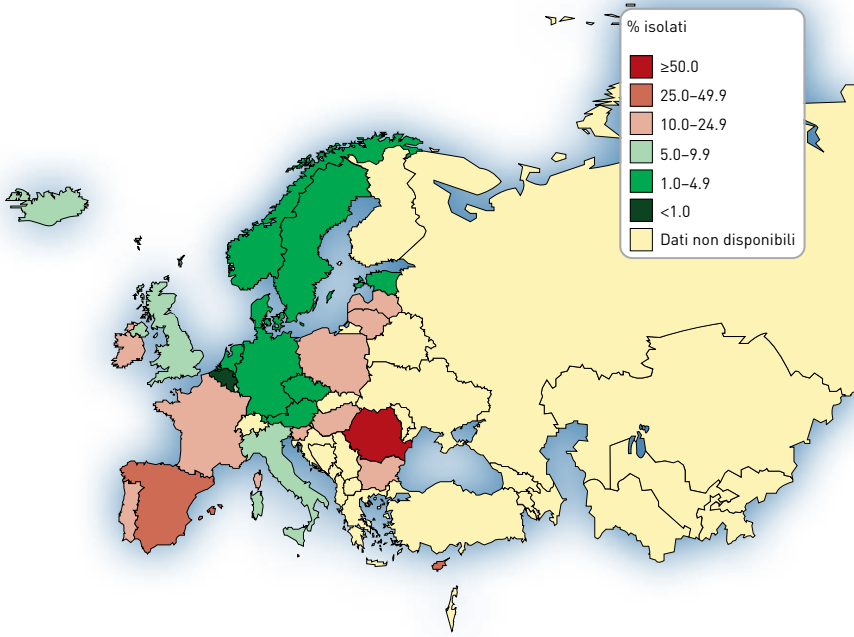
La polmonite viene definita una malattia acuta con la presenza di tosse e almeno uno dei seguenti riscontri: nuovi reperti toracici focali, febbre della durata di 4 o più giorni o dispnea/tachipnea, senza altre cause palesi, e con evidenza radiologica di addensamento polmonare, presumibilmente di nuova insorgenza. La sepsi e le complicazioni cardiovascolari sono la causa principale di fallimento precoce della terapia, entro i primi tre giorni dal ricovero. La terapia antibiotica tempestiva e appropriata determina un esito migliore.

“  
 La  
 drammatica  
 carenza  
 di nuovi  
 antibiotici,  
 insieme con  
 l'aumento  
 del numero  
 di batteri  
 resistenti  
 costituisce una  
 minaccia per  
 la popolazione  
 globale  
 ”

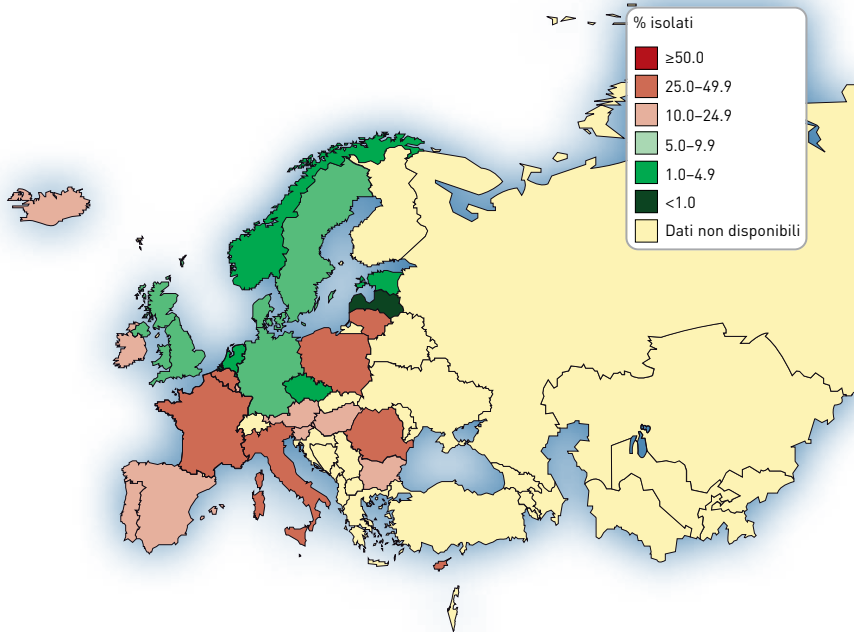


**Figura 4** – Frequenza dell'isolamento di patogeni causa di polmonite acquisita in comunità in nazioni europee selezionate. S. pneumoniae: Staphylococcus pneumoniae; H. influenzae: Haemophilus influenzae; M. pneumoniae: Mycoplasma pneumoniae; C. burnettii: Coxiella burnettii. Dati da: Welte et al., 2010.

a)



b)



**Figura 5** – Percentuale di *Streptococcus pneumoniae* isolati resistenti a a) penicillina e b) macrolidi. Dati del 2011 da: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011 (acquisiti nel Gennaio 2013).

## Gestione

Gli antibiotici sono il trattamento di scelta della polmonite, sia per il paziente a domicilio che per quello ricoverato. Le linee guida ERS/ ESCMID indicano scelte di antibiotici variabili, secondo la situazione, i fattori di rischio e la gravità. L'uso appropriato di antibiotici costituisce un intervento di vitale importanza per tentare di ridurre la quota di resistenze agli antibiotici.

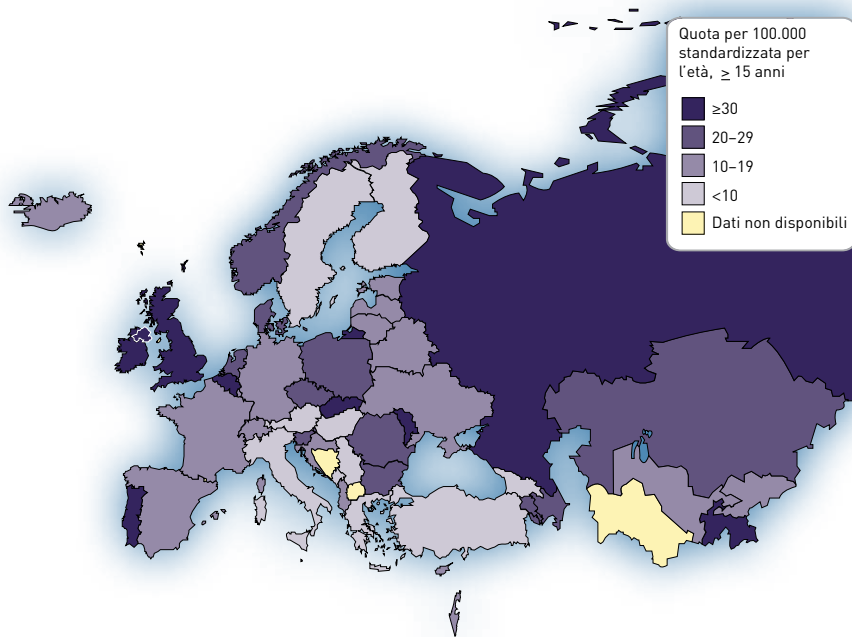
## Prognosi

La figura 6 mostra le quote della mortalità per polmonite corrette per l'età. Il rischio di morte per polmonite aumenta con l'età. Uno studio finlandese ha mostrato che l'incidenza aumenta sei volte tra le fasce di età 30–44 anni e quella di 75 anni e oltre. In Portogallo la mortalità è stata del 4.5% nei pazienti di età 18–50 anni, del 19.4% per quelli oltre i 50 anni e del 24.8% per gli ultra 75enni. Uno studio del Regno Unito ha mostrato la mortalità essere del 5.6% nei pazienti con meno di 65 anni e del 47.2% per quelli di oltre 85 anni. Altro dato dello studio è stata una probabilità di decesso entro i 30 giorni dal ricovero 12 volte maggiore per gli ultra 85enni nei confronti di coloro che avevano meno di 65 anni.

Nel corso dell'ultimo secolo l'aspettativa di vita è aumentata drammaticamente nei Paesi sviluppati. Nel 2004 gli abitanti della EU erano circa 455 milioni, un sesto dei quali ultra 65enni (Eurostat 2004). Se continueranno le attuali tendenze in termini di fertilità, mortalità e migrazione, è atteso un picco nel 2023, quando circa un terzo della popolazione sarà ultra 65enne. È chiaro che l'onere costituito dalla polmonite sarà ancora più importante negli anni a venire.

### **Variabili associate con la mortalità per polmonite**

- Età > 65 anni
- Sesso femminile
- Uso di corticosteroidi orali
- Polmonite dovuta a più patogeni
- Versamento pleurico
- Ricovero in Terapia Intensiva
- Polmonite atipica
- Polmonite acquisita in ospedale
- Recente ospedalizzazione
- Gravi comorbidità
- Polmonite con batteriemia
- Terapia iniziale inefficace
- Coinvolgimento multilobare
- Compromissione della vigilanza
- Shock settico



**Figura 6** – Mortalità da polmonite negli adulti. Dati da: World Health Organization World and Europe Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.

Il rischio di mortalità correlato alla polmonite aumenta di tre volte se la polmonite è stata causata da *S. pneumoniae*; in questo caso varia dal 6,4% a oltre il 40% nelle differenti situazioni di pazienti ricoverati o meno in terapia intensiva. La mortalità non sembra essere correlata alla resistenza verso gli antibiotici. La polmonite da pneumococco si accompagna a batteriemia (presenza accertata di batteri nel sangue) nel 10 – 30% dei casi.

I pazienti affetti da polmonite che sopravvivono all'ospedalizzazione possono avere comunque esiti negativi dopo la dimissione, come la riammissione in ospedale e la morte, per recidiva o altre cause. La riammissione precoce varia tra il 4 – 46%, ed è maggiormente frequente in quei pazienti che mostrino segni di instabilità alla dimissione; essa richiede l'impiego di rilevanti risorse sanitarie e incide sui costi. Nei pazienti con polmonite la mortalità a 90 giorni dalla dimissione può raggiungere il 14%; anche a un anno la mortalità è ancora significativamente maggiore in coloro che siano stati ricoverati per polmonite rispetto alla popolazione normale o in coloro che siano stati ricoverati per altre cause. La CAP è associata anche con l'aumento significativo del rischio di eventi cardiovascolari e di morte per cause cardiache. I criteri per il ricovero in terapia intensiva di pazienti affetti da polmonite sono molto variabili tra le nazioni europee, con un intervallo che va dal 3 – 5% ((in Italia) a oltre il 10% (in Belgio).

## Prevenzione

La protezione della popolazione per mezzo dell'immunizzazione contro le infezioni è una delle acquisizioni più importanti della sanità pubblica. L'importanza e il ruolo della vaccinazione contro influenza e *S. pneumoniae* sono discusse nel capitolo 26. Attualmente l'immunizzazione contro RSV non è disponibile, anche se numerosi vaccini sono stati provati e/o sono in fase di valutazione.



È necessario sviluppare vaccini nuovi o più efficaci contro i batteri e i virus respiratori, specialmente per la prevenzione delle infezioni da RSV e da pneumococco.

Vi sono poche famiglie di antibiotici specifici per le infezioni respiratorie batteriche. Questa drammatica carenza di nuovi antibiotici, insieme con l'aumento del fenomeno dell'antibiotico resistenza è una minaccia, fonte di preoccupazione, per la popolazione mondiale e rappresenta una sfida cruciale per le istituzioni sanitarie. È necessario sviluppare nuove strategie terapeutiche, come l'uso di anticorpi monoclonali attivi contro i ceppi di batteri multiresistenti ai farmaci.

Il futuro della microbiologia sarà in gran parte determinante per i progressi nel campo della medicina respiratoria. Per esempio la batteriologia molecolare è in fase di rivoluzionamento grazie alla nuova generazione di metodologie sequenziali; la biologia molecolare dovrebbe seguire a ruota.

Gli sforzi futuri dovrebbero concentrarsi sullo sviluppo di meccanismi per implementare le difese dell'ospite e l'immunità innata, così da rendere i farmaci antivirali e antibatterici meno necessari.

## Lettere ulteriori



### Generale

- Decramer M, Sibille Y, eds. The European Respiratory Roadmap. Lausanne, European Respiratory Society, 2011.
- Schluger NW. Acute Respiratory Infections Atlas. New York, World Lung Foundation, 2010.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. Clin Microbiol Infect 2011; 17: Suppl. 6, E1–E59.

### Influenza

- Amato-Gauci A, Zucs P, Snacken R, et al. Surveillance trends of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Europe. Euro Surveill 2011; 16: 1–11.
- European Centre for Disease Prevention and Control. The 2009 A(H1N1) Pandemic in Europe: a Review of the Experience. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2010. [ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101108\\_SPR\\_pandemic\\_experience.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101108_SPR_pandemic_experience.pdf)
- Fleming DM, Elliot AJ. Lessons from 40 years' surveillance of influenza in England and Wales. Epidemiol Infect 2008; 136: 866–875.
- Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2011; 378:1917–1930

## Polmonite acquisita in comunità

- Aliberti S, Blasi F. Clinical stability versus clinical failure in patients with community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 284–291.
- Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: time for an aggressive intervention to lower mortality. *Eur Respir J* 2011; 38: 253–260.
- Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 157–164.
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–79.

## Polmonite acquisita in ospedale

- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
- Torres A, Ewig S, Lode H, et al. Defining, treating and preventing hospital-acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35: 9–29.
- Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51: Suppl. 1, S48–S53.

## Infezioni negli immunocompromessi

- Benito N, Moreno A, Miro JM, et al. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J* 2012; 39: 730–745.
- Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 982–992.

# Cancro del polmone

## Introduzione



### Punti chiave

- **Il cancro del polmone è il principale cancro assassino in Europa, dato che ogni anno provoca nel continente circa il 20% dei decessi per cancro e la perdita di circa 3.2 milioni di anni di attesa di vita corretta per la disabilità.**
- **Oltre un quarto dei casi di cancro del polmone si verifica al di sotto dei 60 anni di età.**
- **Nonostante i recenti progressi nel campo della chirurgia, chemioterapia e radioterapia, sette pazienti su otto muoiono entro i cinque anni dalla diagnosi. Tuttavia, i progressi che sono stati recentemente compiuti nella comprensione delle caratteristiche biologiche di questo tumore, consentono di prospettare nuove terapie mirate.**
- **Il fumo è di gran lunga la causa più importante di cancro del polmone, essendo responsabile del 90% dei casi negli uomini e dell'80% nelle donne. La riduzione del fumo, e quindi la riduzione dell'incidenza del cancro del polmone, richiedono decise azioni governative.**

All'inizio del 'novecento il cancro del polmone era una malattia rara, ma sia l'esposizione a nuovi agenti patogeni che l'aumento della durata della vita hanno contribuito a renderlo una pandemia dei secoli XX e XXI. È il cancro peggiore in Europa, in termini di mortalità: da solo provoca circa il 20% dei decessi del totale per forme neoplastiche. Analogamente nel mondo, ove ha provocato 1.38 milioni di decessi nel 2008 (376.000 nella sola Europa). Anche se è stata identificata una lunga lista di fattori di rischio ben definiti e si è provveduto a modificare lo stile di vita per quel che riguarda il fumo di tabacco, soprattutto negli uomini dell'Europa Occidentale, il cancro del polmone continua a essere un problema sanitario enorme. I codici pertinenti del Sistema Internazionale di Classificazione delle Malattie (ICD), usato per codificare e classificare i dati sulla mortalità che si ricavano dai certificati di decesso, sono ICD-10 C33 (neoplasie della trachea) e ICD-10 C34 (neoplasie dei bronchi e del polmone).

Sfortunatamente il cancro del polmone si rende palese tardi nel corso della sua storia naturale, di conseguenza la terapia risolutiva è impossibile in circa il 90% dei casi. In Europa la sopravvivenza media a 5 anni per gli individui che ne siano affetti è solo del 11.2% negli uomini e del 13.9% nelle donne, rispettivamente. La ricerca è stata indirizzata a identificare i pazienti che siano in una fase precoce della malattia, nella speranza di migliorare la loro sopravvivenza, e di sviluppare terapie individualizzate per i pazienti con una forma di malattia avanzata. Oggetto dell'attività di ricerca attuale è anche il prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita nei pazienti affetti da cancro del polmone inoperabile.

“

*Ormai è ben noto che pazienti con differenti sottotipi di cancro rispondono in modo differente al trattamento; di conseguenza è possibile decidere la terapia sulla base del sottotipo del tumore*”

## Epidemiologia

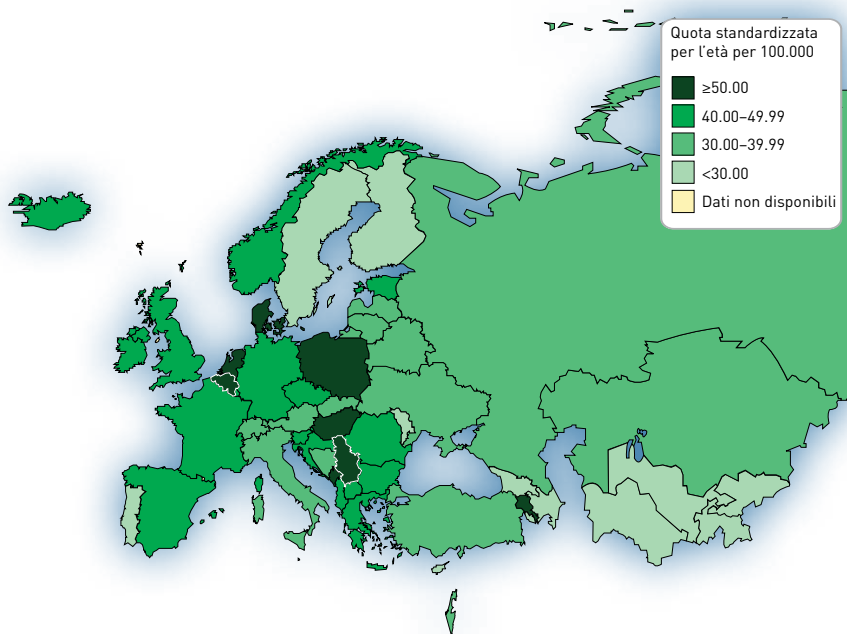


### Incidenza

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e l'Organizzazione per la Cooperazione Economica e lo Sviluppo (OECD) forniscono dati complessivi sull'epidemiologia del cancro del polmone in Europa e nel mondo. Nel 2008 è stato stimato che si siano verificati globalmente 1.6 milioni di nuovi casi, cifra che rappresenta il 12.7% di tutte le nuove neoplasie. Gli uomini ne sono i più affetti (1.1 milioni di casi, verso 0.5 milioni di casi nelle donne), con quote maggiori nell'Europa Centrorientale e Meridionale, America Settentrionale e Asia Orientale. In alcune nazioni occidentali, dove la diffusione del tabacco ha raggiunto il suo picco entro la metà del XX secolo (per es. nel Regno Unito, Finlandia e USA), si è verificata la lenta diminuzione della malattia negli uomini e il mantenimento di valori costanti nelle donne.

Il cancro del polmone è la seconda neoplasia in ordine di frequenza dopo il cancro della prostata negli uomini delle nazioni OECD. La figura 1 mostra l'incidenza del cancro del polmone in Europa insieme negli uomini e nelle donne; la figura 2 mostra la netta differenza di incidenza tra i sessi. Le quote più elevate di cancro del polmone negli uomini nei Paesi dell'Unione Europea (EU) si rilevano in Ungheria (109.5 per 100.000), Polonia (104.5 per 100.000) ed Estonia (91.5 per 100.000). Nelle donne, le nazioni con le quote più elevate sono Danimarca (49.5 casi per 100.000), Ungheria (39.8 per 100.000) e Regno Unito (38.7 per 100.000). Nelle nazioni che non appartengono alla EU l'incidenza maggiore viene riscontrata in Armenia (111.1 casi per 100.000), negli uomini e in Islanda (48.0 casi per 100.000) nelle donne (figura 2).

Anche se l'incidenza del cancro è generalmente inferiore nelle donne che negli uomini nel mondo, il cancro del polmone è attualmente al quarto posto fra le forme di cancro più comuni nelle donne (513.000 casi nel 2008, 8.5% del totale) e al secondo posto tra le cause di morte più frequenti per tumore (427.000 decessi, 12.8% del totale per cancro). È stato stimato che nel Regno Unito, nel 2008, il rischio di sviluppare il cancro del polmone durante la vita è stato uno su 14 per gli uomini e uno su 19 per le donne. L'incidenza del cancro del polmone è inoltre variabile all'interno dei differenti Paesi: per ciò che riguarda il Regno Unito, è maggiore in Scozia e Inghilterra del nord, coerentemente con un'abitudine al fumo più elevata in queste aree. In Europa, i 388.753 casi di cancro del polmone del 2008 sono rientrati nelle seguenti caratteristiche: circa il 6% si è verificato in un'età sotto i 50 anni di età, il 20% nella fascia tra i 50 – 59 anni, il 29% nella fascia tra i 60 – 69 anni e il 44% oltre i 70 anni.



**Figura 1** – Incidenza del cancro del polmone. Dati da: Ferlay et al., GLOBOCAN 2008 v2.0, 2010.

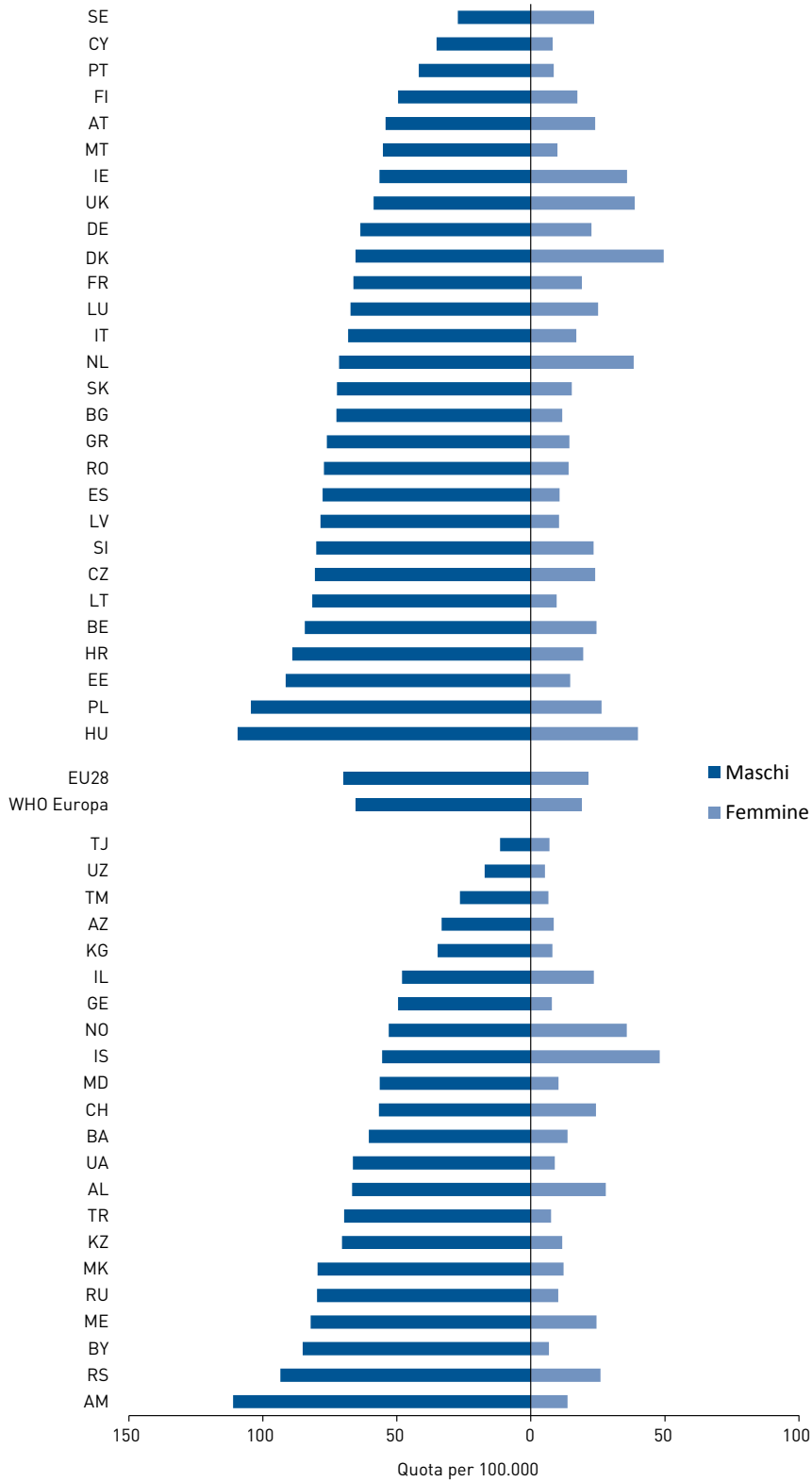
### *Mortalità annuale*

La figura 3 mostra la mortalità dovuta al cancro del polmone in Europa. L'Ungheria ha mostrato la mortalità più elevata di tutte le nazioni europee, con una media di 65.9 decessi per 100.000 abitanti, seguita dalla Danimarca, con 52.3 per 100.000 e dalla Serbia, con 51.3 per 100.000. La quota inferiore di decessi nella EU è stata riscontrata in Portogallo e Cipro (23.8 per 100.000). Percentuali minori sono state segnalate da Tagikistan (6.5 per 100.000) e Uzbekistan (8.9 per 100.000); comunque non è chiaro se l'attività di codifica venga effettuata in modo efficiente in questi Paesi.

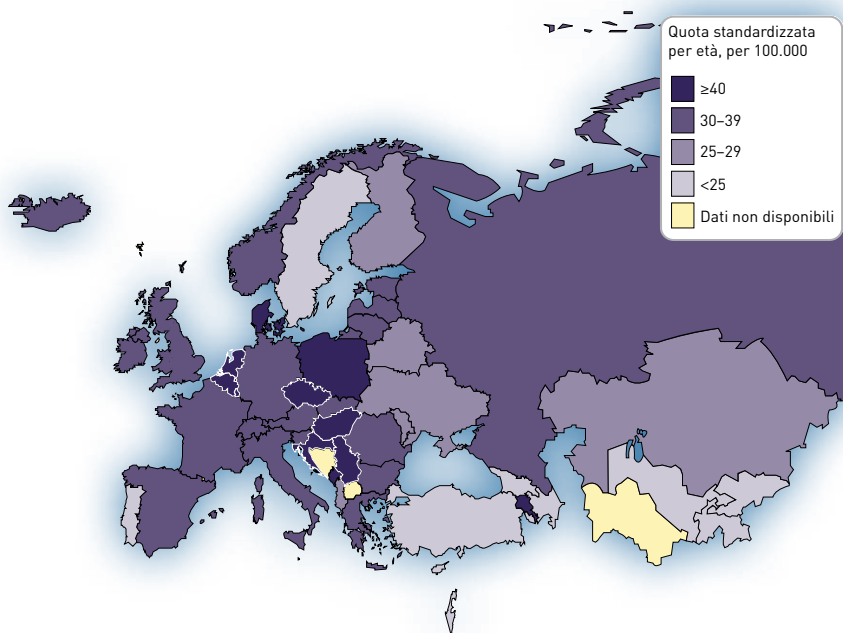
### *Morbosità da cancro del polmone*

La maggior parte dei pazienti affetti da cancro del polmone si rivolge al servizio sanitario avendo già sintomi o segni della malattia. Tuttavia queste caratteristiche cliniche sono non specifiche all'inizio e, sia dai pazienti che dagli operatori sanitari, vengono spesso attribuite a cause benigne. Il risultato è che spesso i pazienti si rivolgono al medico in ritardo e, in ritardo, il medico inizia l'iter diagnostico.

I sintomi e segni più comuni sono tosse, perdita di peso e dispnea, seguiti da dolore toracico, emottisi, algie ossee, dita a bacchetta di tamburo e raucedine. Sintomi meno comuni sono astenia, ostruzione della vena cava superiore, disfagia, broncospasmo e stridor. Un indice comunemente usato per valutare l'impatto della malattia è la perdita dell'attesa di vita corretta per la disabilità (DALYs). Questo è un termine elaborato dalla WHO e dalla Banca



**Figura 2** – Incidenza del cancro del polmone, standardizzata per età, nei due sessi, 2008. Dati da: Ferlay et al., GLOBOCAN 2008 v2.0, 2010.



**Figura 3** – Mortalità per cancro del polmone. Dati da: World Health Organization World e Europe Detailed Mortality, Databases, aggiornamento Novembre 2011.

Mondiale per misurare la somma degli anni di vita potenziale perduti a causa di una morte prematura e gli anni di vita produttiva perduti a causa della disabilità. A causa della sua prevalenza e della mortalità elevata, il cancro del polmone causa la perdita maggiore di DALYs fra tutti i tipi di tumore; in Europa il cancro del polmone è responsabile ogni anno di circa 3.2 milioni di DALYs perduti.

## Cause



La tabella 1 riassume i fattori di rischio per il cancro del polmone. Il fumo è di gran lunga la causa principale, essendo responsabile del 90% dei casi negli uomini e del 80% nelle donne. Il fumo di tabacco contiene oltre 7000 sostanze chimiche, almeno 70 delle quali sono cancerogeni riconosciuti negli esseri umani o negli animali (vedi i capitoli 8 e 9). La probabilità di vedersi diagnosticare il cancro del polmone/di morire a causa sua è 15 – 30 volte superiore nei fumatori rispetto a coloro che non fumano; il rischio inoltre aumenta con la quantità e la durata del fumo. La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è un altro fattore di rischio e i pazienti con limitazione di flusso delle vie aeree hanno una maggiore probabilità di sviluppare il cancro del polmone, rispetto a quelli senza, indipendentemente dall'abitudine al fumo. L'esposizione all'amianto è un altro fattore di rischio importante; il cancro del polmone si sviluppa nel 20 – 25% dei lavoratori con forte esposizione alla sostanza (vedi i capitoli 7 e 24). L'amianto viene impiegato soprattutto come materiale isolante, per le tubature

## Fattori di rischio del cancro del polmone

|  |                               |  |
|--|-------------------------------|--|
| Fumo                                     | BPCO                          | Asbesto  |
| Radon                                    | Cromo                         | Arsenico   |
| Berillio                                 | Fumi della combustione diesel | Fibrosi polmonare  |
| Cancro di capo/collo/esofago             | Suscettibilità genetica       | Linfoma o cancro della mammella trattati con radioterapia del torace |
| Anamnesi familiare di cancro del polmone | Inquinamento aereo            | Fumi del carbone, emissioni da combustibili negli ambienti interni   |

**Tabella 1** – Fattori di rischio per il cancro del polmone. BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.

e nelle pastiglie dei freni. Ulteriori fattori di rischio sono l'esposizione al radon, al cromo, all'arsenico e al berillio; recentemente sono stati aggiunti alla lista anche i gas prodotti della combustione dei motori diesel. Altri fattori predisponenti al cancro del polmone sono anche la fibrosi polmonare e un'anamnesi positiva per cancro del capo, del collo e dell'esofago. Anche la suscettibilità genetica può apportare il suo contributo, soprattutto in coloro che sviluppano la neoplasia polmonare in un'età più giovanile e nei non fumatori. Inoltre è stato attribuito un ruolo di fattore di rischio più elevato all'anamnesi familiare positiva per cancro del polmone. Infine il rischio sembra aumentato anche nei fumatori, che siano stati trattati in precedenza con radioterapia del torace a causa di linfoma o cancro della mammella,

## Prevenzione



È largamente dato per scontato che il fumo sia la causa principale alla base del cancro del polmone e che smettere di fumare rimanga il modo migliore di ridurre l'incidenza. Anche se il tentativo di ridurre l'abitudine al fumo ha avuto un discreto successo in Occidente, vi è un ritardo di circa 20 anni tra la riduzione del fumo e la riduzione dell'incidenza del cancro del polmone. Nonostante la recente riduzione della percentuale dei fumatori (soprattutto uomini), che si è verificata in alcuni Paesi, lo sforzo educativo riguardo gli effetti nocivi del fumo e l'applicazione di programmi che ne inducano la cessazione continuano a essere richiesti con urgenza e gli sforzi in tal senso devono essere intensificati. È stato appurato come anche l'esposizione ambientale a fumo di tabacco sia associata all'aumento del rischio di cancro del polmone (vedi il capitolo 9). Di conseguenza si rende necessario che ovunque si applichino e si implementino politiche uniformi riguardo al divieto di fumo nei luoghi pubblici. L'amianto è un carcinogeno riconosciuto e la sua combinazione con il fumo di sigaretta aumenta il rischio di cancro del polmone di oltre 40 volte. Nonostante questo dato, l'amianto non è stato ancora bandito a livello mondiale, cosa che invece è richiesta con urgenza (vedi il capitolo 7).

## Gestione



Le scelte terapeutiche sono determinate dalle caratteristiche istologiche delle cellule neoplastiche, dallo stadio del cancro al momento della diagnosi, dal performance status del paziente e dalla sua volontà. Il disagio socioeconomico, la depressione, le comorbidità e la diagnosi tardiva sono tutti elementi che rendono difficoltosa la cura del cancro del polmone. Il trattamento comprende la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia.



“  
*Il cancro del polmone di solito diviene palese tardi nel corso della sua storia naturale, così che non è possibile instaurare un trattamento che sia curativo fin nel 90% dei casi*  
”

Negli ultimi 10 anni le tecniche chirurgiche sono andate verso la minima invasività. Questa tendenza offre risultati almeno paragonabili, e qualche volta migliori, in termini di risultato per il paziente, rispetto alle procedure classiche, più invasive. La chirurgia toracica video assistita (VATS) è una forma di chirurgia del polmone “a cielo chiuso”; il suo utilizzo nei pazienti affetti da neoplasia del polmone è stato inizialmente accolto con molto scetticismo. Tuttavia le resezioni e le lobectomie a guida VATS sono ormai procedure ben stabilite nella gestione dei pazienti con malattia tumorale in fase precoce.

La VATS ha un ruolo importante nei pazienti con significative comorbidità e funzionalità respiratoria ai limiti della norma, dato che la ripresa è generalmente più rapida rispetto alla toracotomia. Di conseguenza è possibile operare un numero maggiore di malati affetti da cancro del polmone. Inoltre per migliorare la prognosi possono essere utili la chemioterapia e/o la radioterapia adiuvanti (postoperatoria) o neo-adiuvanti (preoperatoria): questo tipo di approccio è definito terapia multimodale.

Sono avvenuti significativi miglioramenti nel campo della chemioterapia. È un dato assodato che pazienti affetti da sottotipi differenti di cancro del polmone rispondono in modo diverso alle terapie ed è possibile determinare il trattamento sulla base del sottotipo di tumore. Per esempio i pazienti con adenocarcinoma del polmone in fase avanzata si giovano della terapia con pemetrexed più platino, mentre quelli con carcinoma a cellule squamose vengono curati con gemcitabina più platino.

Grazie a recenti acquisizioni riguardo alla biologia del cancro del polmone sono stati messi a punto nuovi tipi di terapia mirata, come gli inibitori della tirosina chinasi (erlotinib o gefitinib), di particolare efficacia nei pazienti con forme tumorali avanzate, che manifestano una mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico. Gli inibitori orali della tirosina sono stati recentemente autorizzati come trattamento di prima linea nelle forme di cancro del polmone avanzato. In pazienti geneticamente selezionati con cancro del polmone avanzato questi agenti orali sono risultati superiori alla chemioterapia convenzionale.

Nel 2012 la European Medicines Agency ha approvato l'impiego del farmaco crizotinib per via orale nei pazienti con cancro del polmone avanzato; questo farmaco può essere anteposto alla chemioterapia standard, quando si è evidenziato che il tumore del polmone manifesta un gene di fusione EML4-ALK.

Anche le tecniche di radioterapia per il cancro del polmone sono in continua evoluzione. La radioterapia moderna impiega tecniche che risparmiano i tessuti circostanti il tumore, cui vengono applicate dosi più elevate di radiazioni. Lo sviluppo della radioterapia stereotassica ha permesso di curare in questo modo pazienti con funzionalità respiratoria compromessa, che in precedenza non avrebbero potuto ricevere il trattamento radioterapico. Le tecniche

di broncoscopia interventistica sono utili nel trattamento palliativo di pazienti affetti da cancro che ostruisce le vie aeree principali.

## Prognosi



Le quote di sopravvivenza misurano la parte di popolazione con cancro del polmone che resta in vita dopo un certo periodo di tempo. Esse dipendono dal sottotipo del tumore e dallo stadio in cui viene diagnosticata la malattia. Negli USA la sopravvivenza a un anno per cancro del polmone è aumentata dal 35% nel periodo 1975 – 1979 al 43% nel periodo 2003 – 2006, grazie ai progressi nel campo delle tecniche chirurgiche e della chemioterapia. Comunque la prognosi dipende anche dal tipo istologico: per esempio il carcinoma del polmone a piccole cellule ha di solito una prognosi peggiore di quello non a piccole cellule.

Il sistema TNM (Tumore, Linfonodi, Metastasi), aggiornato per il carcinoma del polmone non a piccole cellule nel 2010, viene impiegato dagli operatori sanitari come metodo comune di stadiazione. Nei singoli pazienti il sistema TNM viene utilizzato per stabilire il trattamento e la prognosi. È inoltre usato dal punto di vista più generale della popolazione per fare opera di informazione e verifica su linee guida, ricerca e pianificazione. I dati di T, N e M nei singoli individui si basano, rispettivamente, su dimensioni e situazione del tumore primitivo (T1 – T4), estensione dell'interessamento linfonodale (N0 – N4) e riconoscimento della presenza di metastasi (M0 o M1). Questi indici vengono combinati per assegnare uno stadio al cancro (I – IV), ove gli stadi più elevati si associano a una sopravvivenza più breve (tabella 2).

La sopravvivenza a 5 anni, considerata globalmente in tutti i pazienti con cancro del polmone, rimane scarsa, solo il 12.6%. La figura 4 mostra dati del 2008 relativi alla sopravvivenza a 5 anni, corretta per l'età, di pazienti nei quali era stata fatta diagnosi nel periodo 2000 – 2002

### **Trattamento del cancro del polmone, bisogni attuali**

- Se possibile, i pazienti affetti da cancro del polmone dovrebbero essere studiati e trattati ambulatorialmente, così da ridurre l'onere finanziario della malattia e il suo impatto psicologico su pazienti e famiglie.
- La stadiazione del tumore del polmone è critica per determinare la prognosi e le scelte terapeutiche. Dovrebbe aumentare la disponibilità delle nuove tecniche di stadiazione (tomografia a emissione di positroni, PET, ecografia endobronchiale (EBUS), ed ecografia endoscopica (EUS) nei centri deputati alla cura dei tumori, così da offrire ai pazienti ambulatoriali diagnosi e stadiazione della malattia rapide e accurate. In questo modo si potranno ridurre i ricoveri ospedalieri e diminuirà il tempo che intercorre tra la presentazione del caso e la decisione terapeutica.
- Terapia mirata: i progressi nel campo della chemioterapia appropriata per il tipo di tumore devono accompagnarsi alla disponibilità dei servizi diagnostici per tipizzare fenotipo e genotipo del tumore.
- Nei centri di trattamento europei dovrebbe aumentare la disponibilità delle tecniche di radioterapia in grado di proteggere le aree polmonari sane. Tecniche come la terapia radiante a intensità modulata (IMRT), la terapia radiante "gamma knife" e "guidata dall'immagine" sono tutte modalità caratterizzate da alta precisione che permettono di tracciare i movimenti respiratori durante il trattamento, così da poter risparmiare il tessuto polmonare sano e ridurre il rischio di tossicità polmonare indotta da radiazioni.

“  
L'introduzione  
della tomografia  
computerizzata  
spirale a  
basse dosi ha  
rivoluzionato  
il panorama  
dell'indagine di  
massa sul cancro  
del polmone”

| Stadio      | T     | N     | M         | Sopravvivenza % a 5 anni |
|-------------|-------|-------|-----------|--------------------------|
| <b>Ia</b>   | T1a   | N0    | M0        | 50                       |
|             | T1b   | N0    | M0        |                          |
| <b>Ib</b>   | T2a   | N0    | M0        | 43                       |
| <b>Ila</b>  | T1a   | N1    | M0        | 36                       |
|             | T1b   | N1    | M0        |                          |
|             | T2a   | N1    | M0        |                          |
|             | T2b   | N0    | M0        |                          |
| <b>Ilb</b>  | T2b   | N1    | M0        | 25                       |
|             | T3    | N0    | M0        |                          |
| <b>IIla</b> | T1    | N2    | M0        | 19                       |
|             | T2    | N2    | M0        |                          |
|             | T3    | N2    | M0        |                          |
|             | T3    | N1    | M0        |                          |
|             | T4    | N0    | M0        |                          |
| <b>IIlb</b> | T4    | N1    | M0        | 7                        |
|             | T4    | N2    | M0        |                          |
|             | T1    | N3    | M0        |                          |
|             | T2    | N3    | M0        |                          |
|             | T3    | N3    | M0        |                          |
| <b>IV</b>   | T4    | N3    | M0        | 2                        |
|             | T Any | N Any | M1a or 1b |                          |

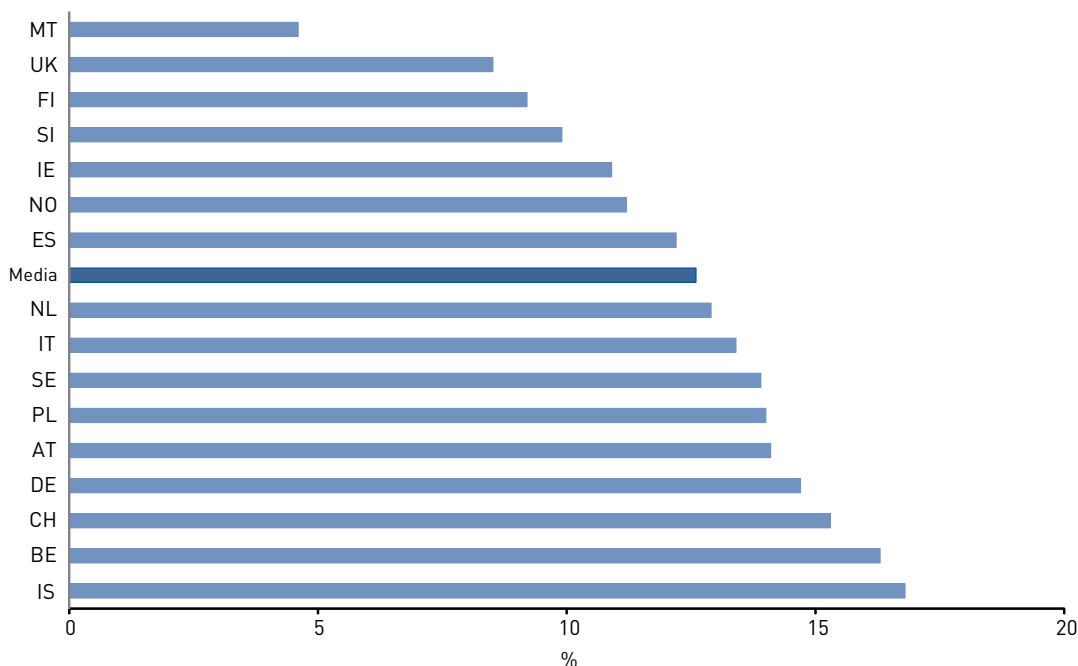
**Tabella 2** – La nuova classificazione TNM (Tumore, Linfonodi, Metastasi) del carcinoma non a piccole cellule, con la sopravvivenza a 5 anni relativa allo stadio. Ta e Tb si riferiscono, rispettivamente, a tumori primari di dimensioni maggiori e minori, mentre M1a e M1b a metastasi intratoraciche e distanti. Modificato da: International Union against Cancer, 2010, per i dettagli vedi anche in Detterbeck et al., 2009.

in varie nazioni europee. Il raffronto dettagliato tra le nazioni suggerisce che alcune differenze (per esempio la bassa proporzione di sopravvivenza nel Regno Unito) possano essere spiegate in parte dal fatto che la presentazione del paziente avvenga a uno stadio della malattia più avanzato, a causa della scarsa consapevolezza della popolazione e del conseguente accesso tardivo al sistema sanitario; tuttavia non si può escludere che vi siano differenze nell'attività diagnostica e terapeutica.

## Sviluppi futuri



Si deve ottenere un'ulteriore diminuzione della prevalenza del fumo in tutti i gruppi di persone mediante campagne governative, così da ridurre l'incidenza del cancro del polmone a lungo termine. Tuttavia questo richiede che i programmi di cessazione del fumo




**Figura 4** – Sopravvivenza a 5 anni, corretta per l'età, in nazioni europee selezionate, in pazienti nei quali è stato diagnosticato il cancro del polmone nel periodo 2000-2002, paragonata alla popolazione generale. Nel caso del Regno Unito la stima della sopravvivenza è stata effettuata da dati separati provenienti da Inghilterra, Scozia, Galles e Irlanda del Nord; la media è stata calcolata indipendentemente. Dati da: EUROCARE-4 study ([www.eurocare.it](http://www.eurocare.it)).

vengano intensificati e maggiormente finanziati.

- La determinazione del profilo genetico può diventare disponibile di routine ed essere inclusa negli studi clinici, così da poter personalizzare la terapia utilizzando agenti che siano mirati al profilo genetico del tumore.
- La raccolta uniforme e universale dei dati di pazienti con cancro del polmone deve diventare una priorità in Europa.
- La tomografia computerizzata a emissione di positroni (PET-CT), l'ecografia endobronchiale (EBUS) e l'ecografia endoscopica (EUS) giocheranno un ruolo importante nella diagnostica e nella stadiazione del cancro del polmone.
- Le tecniche di radioterapia conservativa del polmone diventeranno maggiormente disponibili globalmente.
- L'efficacia dei metodi di indagine di massa sul cancro del polmone, eseguiti con l'impiego della tomografia computerizzata a basse dosi, verrà chiarita sia nei termini clinici che in quelli dei costi, come anche riguardo alla selezione dei pazienti.
- Ci si focalizzerà sia sulla qualità della vita dei pazienti con cancro del polmone avanzato che sulla loro sopravvivenza.
- Migliorerà per i pazienti la possibilità di accedere alle cure palliative

## Necessità della ricerca

Nei pazienti con cancro del polmone avanzato non a piccole cellule sono in fase di valutazione, mediante studi clinici di fase precoce, farmaci contro bersagli molecolari recentemente individuati (come Ros1). È prioritario che questi agenti vengano poi provati



in studi di fase tardiva, così che gli effetti benefici che vengano evidenziati possano essere tradotti il più presto possibile in esiti migliori per i pazienti.

È molto promettente anche la ridefinizione delle tecniche di radioterapia, mentre è in atto tutta un'attività di studio nel campo dei marcatori biologici da impiegare per la diagnosi precoce del cancro del polmone. Nuovi strumenti utili per la stadiazione (per esempio nuovi ligandi utili per la PET e la risonanza magnetica nucleare, MRI) possono migliorarne l'accuratezza, consentendo di decidere le terapie più appropriate per i pazienti.

Lo screening del cancro del polmone costituisce un altro promettente campo di ricerca sul cancro del polmone. La maggioranza dei pazienti si presenta tardi all'attenzione degli operatori sanitari, relativamente alla storia naturale della malattia; di conseguenza, l'idea di sottoporre a controlli individuali asintomatici con fattori di rischio elevati, per individuare la malattia nella fase precoce (quando è ancora curabile) è allettante. L'introduzione nell'uso della CT spirale a basse dosi ha rivoluzionato il panorama dell'indagine di massa sul cancro del polmone e l'ha resa possibile. Nel 2011, lo studio USA National Lung Screening Trial (NLST) ha dimostrato che l'utilizzo della CT a basse dosi per i controlli di massa riduce del 20% la mortalità per cancro del polmone. La sfida attuale è determinare se i risultati di questo studio possano essere riprodotti in studi europei e se l'intervento sia efficace dal punto di vista dei costi. Attualmente vi è ottimismo circa la possibilità di usare la CT a basse dosi per i controlli di massa, in attesa dei risultati degli studi in atto in Europa Occidentale (NELSON e studio UK Lung Cancer Screening, UKLS), che hanno appunto in oggetto questo argomento. Un ulteriore campo di ricerca riguarda necessariamente l'identificazione dei gruppi di pazienti ad alto rischio utilizzando caratteristiche fenotipiche o genetiche o marcatori biologici. Infine gli studi focalizzati sulle lesioni precancerose possono offrire informazioni più approfondite sulla formazione del cancro e permettere di individuare dei bersagli, per prevenire lo sviluppo del cancro del polmone.

Vi è una grande necessità in Europa di realizzare sistemi di raccolta dei dati organizzati e affidabili, con una progettazione uniforme e procedure operative di registrazione dei dati epidemiologici condivise (e che siano facili da consultare). Questo permetterebbe di identificare le tendenze in atto e stimolare la ricerca a livello della sanità pubblica, per chiarire le ragioni del perché la sopravvivenza sia diversa tra gli stati. Inoltre migliorerebbero le informazioni sulla malattia e sull'impatto che questa ha nei confronti dei pazienti. Il problema del cancro del polmone in coloro che non hanno mai fumato è particolarmente interessante; questi pazienti costituiscono nei Paesi economicamente sviluppati una quota crescente degli adulti con cancro del polmone. È importante identificare gli assetti epidemiologici, clinici e molecolari di questa malattia e, in particolare, i fattori di rischio rilevanti. Un sistema di raccolta dei dati uniforme dei pazienti con cancro del polmone costituirebbe un importante passo in avanti verso il raggiungimento di questi obiettivi.



## Epidemiologia

- Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3175–3185.
- Alberg AJ, Ford FG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: Suppl. 3, 29S–55S.
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2011. [www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2011](http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2011)
- European Union Public Health Information System. [www.euphix.org/object\\_document/o4588n27172.html](http://www.euphix.org/object_document/o4588n27172.html)
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2010. [globocan.iarc.fr/](http://globocan.iarc.fr/)
- Gatta G, Mallone S, van der Zwan JM, et al. Cancer prevalence estimates in Europe at the beginning of 2000. *Ann Oncol* 2013; 24: 1660–1666.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda, National Cancer Institute, 2011. [seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/)
- International Agency for Research on Cancer. Lung Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. [globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/lung.asp](http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/lung.asp)
- Organisation for Economic Co-operation and Development. Cancer incidence. In: Health at a Glance 2011: OECD Indicators. [www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2011\\_health\\_glance-2011-en](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2011_health_glance-2011-en)
- Rosen G. A History of Public Health. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1993.
- Sasieni PD, Shelton J, Ormiston-Smith N, et al. What is the lifetime risk of developing cancer? The effect of adjusting for multiple primaries. *Br J Cancer* 2011; 105: 460–465.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–796.
- Wilking N, Högberg D, Jönsson B. Karolinska Institutet/i3 Innovus Benchmarking report of lung cancer care in selected European Countries. Stockholm, Comparator Reports, 2008. [www.comparatorreports.se/Lung\\_cancer\\_benchmarking\\_080526.pdf](http://www.comparatorreports.se/Lung_cancer_benchmarking_080526.pdf)
- World Health Organization. Cancer. Fact sheet No. 297. Reviewed January 2013. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/)

## Cause e prevenzione

- Bennett WP, William P, Alavanja MCR, et al. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2009–2014.
- Goodman P, Agnew M, McCaffrey M, et al. Effects of the Irish smoking ban on respiratory health of bar workers and air quality in Dublin pubs. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 840–845.
- Gray A, Read S, McGale P, et al. Lung cancer deaths from indoor radon and the cost effectiveness and potential of policies to reduce them. *BMJ* 2009; 338: a3110.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 11. Tobacco Control: Reversal of Risk after Quitting Smoking. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2007.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2004.
- Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 392–398.
- Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409.
- Park RM, Bena JF, Stayner LT, et al. Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. *Risk Anal* 2004; 24: 1099–1108.
- Purdue MP, Gold L, Jarvholm B, et al. Impaired lung function and lung cancer incidence in a cohort of Swedish construction workers. *Thorax* 2007; 62: 51–56.
- Putila JJ, Guo NL. Association of arsenic exposure with lung cancer incidence rates in the United States. *PLoS ONE* 2011; 6: e25886.
- Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1–2.

- Schubauer-Berigan MK, Deddens JA, Couch JR, et al. Risk of lung cancer associated with quantitative beryllium exposure metrics within an occupational cohort. *Occup Environ Med* 2011; 68: 354–360.
- Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest* 2004; 125: Suppl. 5, 86S–89S.
- Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* 2008; 5: e185.
- Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182–192.
- US Department of Health and Human Services. 2010 Surgeon General's Report – How Tobacco Smoke Causes Disease: the Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2010. [www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2010/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/index.htm)

## Prognosi

- Bennett VA, Davies EA, Jack RH, et al. Histological subtype of lung cancer in relation to socioeconomic deprivation in South East England. *BMC Cancer* 2008; 8: 139.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17–41.
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tamoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136: 260–271.
- Ebbert JO, Chhatwani L, Aubry MC, et al. Clinical features of bronchioloalveolar carcinoma with new histologic and staging definitions. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1213–1220.
- Holmberg L, Sandin F, Bray F, et al. National comparisons of lung cancer survival in England, Norway and Sweden 2001–2004: differences occur early in follow-up. *Thorax* 2010; 65: 436–441.
- Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol* 2000; 18: 893–903.
- International Union against Cancer (UICC). TNM Classification of malignant tumours. 7th Edn. Hoboken, UICC–Wiley Blackwell, 2010.
- Navani N, Spiro SG. Symptoms and signs of lung cancer. In: Spiro SG, Huber RM, Janes SM, eds. *Thoracic Malignancies*. *Eur Respir Monogr* 2009; 44: 71–87.
- Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. In: Spiro SG, ed. *Lung Cancer*. *Eur Respir Monogr* 2001; 17: 86–119.
- Sculier J-P. Staging of lung cancer. In: Spiro SG, Huber RM, Janes SM, eds. *Thoracic Malignancies*. *Eur Respir Monogr* 2009; 44: 150–168.
- Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 149–160.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244–285.

## Terapia

- Deslauriers J. Pneumonectomy versus sleeve resection for the management of resectable lung cancer: M07-01. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 169–170.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
- Ng CS, Lee TW, Wan S, et al. Thoracotomy is associated with significantly more profound suppression in lymphocytes and natural killer cells than video-assisted thoracic surgery following major lung resections for cancer. *J Invest Surg* 2005; 18: 81–88.
- Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, et al. Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? *Chest* 2004; 125: 1742–1746.
- Ping A, Yim C. VATS major lung resection. *Biomed Imaging Interv J* 2007; 3: e12–e97.
- Yamamoto K, Miyamoto Y, Ohsumi A, et al. Sleeve lung resection for lung cancer: analysis according to the type of procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1349–1356.





# Sindrome del distress respiratorio acuto

## Introduzione



### Punti chiave

- La sindrome del distress respiratorio acuto è innescata dal danno della barriera alveolo – capillare per varie cause, che determina accumulo di fluidi e insufficienza respiratoria acuta.
- Una percentuale significativa di tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva è affetta dalla sindrome del distress respiratorio acuto.
- La mortalità per la sindrome del distress respiratorio acuto è elevata, si pone tra circa un quarto e la metà dei pazienti.
- In mancanza di terapie farmacologiche efficaci, la ventilazione meccanica, utilizzando piccoli volumi correnti, rimane la chiave di volta della gestione della sindrome del distress respiratorio acuto.

La sindrome del distress respiratorio acuto (ARDS) è una malattia acuta grave del polmone, che di solito si manifesta in terapia intensiva (ICU). Può essere causata da numerosi fattori scatenanti, compresi la polmonite e il trauma. È caratterizzata dal danno diffuso della membrana alveolo-capillare, che determina un edema polmonare non cardiogenico ricco di proteine (accumulo di fluidi nel polmone) e insufficienza respiratoria acuta (ARF). L'ARDS provoca una grave ipossiemia, che è refrattaria all'ossigeno-terapia e necessita di ventilazione assistita. Questa sindrome condivide alcune caratteristiche con la sindrome del distress respiratorio del neonato (IRDS), causata da insufficiente produzione del surfattante; questo normalmente costituisce uno strato sulla superficie alveolare e riduce la tensione superficiale del fluido alveolare, prevenendo così il collasso degli spazi aerei. A differenza dell'ARDS, l'IRDS può essere trattata con successo utilizzando il surfattante. Il termine ARF, usato a volte come sinonimo di ARDS, descrive in realtà un quadro di insufficienza respiratoria, che è il risultato finale di tutta una serie di molte altre condizioni; per esempio la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Il termine "danno acuto del polmone" (acute lung injury, ALI) veniva in precedenza usato per descrivere le forme lievi di ARDS, ma attualmente è caduto in disuso.

## Definizione e diagnosi

Il quadro di ARDS è stato descritto la prima volta nel 1967 in pazienti con cianosi refrattaria, causata da un quadro di insufficienza respiratoria che richiedeva l'impiego della ventilazione meccanica. Tuttavia i criteri per definire

*Nonostante la varietà dei fattori scatenanti, la sindrome del distress respiratorio acuto che ne risulta, nella sua fase tardiva mostra un uniforme assetto clinico e patologico*

la sindrome sono stati soggetti a dibattito fino alla loro definizione da parte di American-European Consensus Conference (AECC) nel 1994. Nella definizione concordata si specifica la presenza di ipossiemia refrattaria, insorta acutamente, con evidenza radiologica di infiltrati polmonari bilaterali causati dall'aumento di permeabilità delle membrane alveolo-capillari, la cui causa non è da ricondurre all'insufficienza del ventricolo sinistro (tabella 1). Una causa cardiogenica dell'edema polmonare può essere esclusa dal cateterismo dell'arteria polmonare, che mostri una pressione di occlusione in arteria polmonare (PAOP) inferiore ai 18 mmHg, o dalla mancata evidenza clinica di ipertensione atriale sinistra, che è un segno dello scompenso cardiaco sinistro. La gravità della condizione patologica è stata definita mediante il rapporto tra la tensione arteriosa dell'ossigeno ( $\text{PaO}_2$ , misurata in termini di mmHg) e la frazione di ossigeno nell'aria inspirata ( $\text{FiO}_2$ ); quest'ultimo valore respirando in aria ambiente è 0.21, mentre respirando ossigeno puro è 1.0).

Questa definizione è stata sostituita dalla definizione di Berlino del 2012, che ha revisionato i criteri AECC. Il limite iniziale dell'ARDS è ora stabilito nei 7 giorni dall'evento patogeno o dall'insorgenza o peggioramento dei sintomi respiratori. Rimane indispensabile la presenza di "opacità" bilaterali radiologiche, mentre altre cause, come versamenti, noduli e il collasso completo o parziale di un lobo polmonare o di un intero polmone dovrebbero essere escluse. Il fatto che l'insufficienza cardiaca o il sovraccarico di fluidi siano criteri di esclusione viene affermato con decisione; in ogni caso, coerentemente con la pratica clinica attuale, viene enfatizzato il ruolo dell'ecocardiogramma, nel rimpiazzare la cateterizzazione dell'arteria polmonare. Per una migliore definizione è stato introdotto un valore minimo di pressione positiva di fine espirazione (PEEP). La definizione di ALI è stata eliminata e sostituita assegnando all'ARDS una scala di gravità: 1) lieve (rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  superiore a 200 mmHg, ma inferiore a 300 mmHg); 2) moderata (rapporto di  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  superiore a 100 mmHg, ma inferiore a 200 mmHg); 3) grave (rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  non superiore a 100 mmHg).

## Patogenesi

L'ARDS può essere innescata da varie condizioni, distinte tra di loro, che portano a un percorso fisiopatologico comune. Gli eventi scatenanti possono essere raggruppati in due classi: condizioni dirette, "polmonari", e indirette, "extrapolmonari". Le cause dirette comprendono numerose condizioni che provocano danni al parenchima polmonare, come la polmonite, la contusione polmonare da trauma, l'aspirazione e l'inalazione, o l'ingestione di agenti tossici (tabella 2). Il danno indiretto più frequente è costituito dalla sepsi (che è una causa comune e altamente letale di ARDS), ma questo gruppo comprende anche la pancreatite acuta, l'overdose di certe sostanze (oppioidi e tiazidici), la coagulazione intravascolare disseminata e molteplici

## Definizione AECC 1994

Inizio acuto

Infiltrati bilaterali alla radiografia del torace

PAOP inferiore a 18 mmHg (se misurata) o non evidenza clinica di incremento della pressione atriale sinistra

ALI:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg

ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg

Fattori di rischio non inclusi

## Definizione di Berlino 2012

Inizio entro una settimana dall'insulto clinico acuto o sintomi respiratori nuovi o in peggioramento

Opacità bilaterali, non spiegabili completamente con versamento, atelettasia lobare/polmonare o noduli

Insufficienza respiratoria non spiegabile completamente con insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. È richiesta una valutazione obiettiva (per es, ecocardiogramma) per escludere l'edema idrostatico, se non sono presenti fattori di rischio.

Tutti i gradi con una PEEP o CPAP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O

ARDS lieve:  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg

ARDS Moderata:  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg

ARDS grave:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg

Se non sono presenti fattori di rischio si deve escludere obiettivamente l'edema idrostatico

**Tabella 1** – Comparazione tra American-European Consensus Conference (AECC) e la definizione di Berlino di sindrome del distress respiratorio acuto (ARDS). PAOP: pressione di occlusione dell'arteria polmonare; ALI: danno polmonare acuto;  $\text{PaO}_2$ : pressione parziale di ossigeno;  $\text{FiO}_2$ : frazione inspiratoria di ossigeno; PEEP: pressione positiva di fine espirazione; CPAP: pressione positiva continua alle vie aeree.



trasfusioni di derivati del sangue (ipertrasfusioni). Nonostante la varietà dei fattori scatenanti, l'ARDS che ne risulta mostra nei suoi stadi più tradivi un aspetto clinico e anatomopatologico uniforme, anche se modi di esplicarsi e meccanismi possono essere variabili, in base alle caratteristiche degli eventi nocivi per i polmoni.

La fase acuta dell'ARDS è caratterizzata dal danno della barriera alveolo-capillare, la cui distruzione aumenta la permeabilità ("fessurazione"). I leucociti si accumulano nei capillari polmonari e invadono gli spazi aerei. Le conseguenze comprendono la vasocostrizione infiammatoria (all'opposto della vasodilatazione indotta dall'infiammazione, che si verifica nella circolazione sistemica), riduzione della distensibilità polmonare (maggiore "rigidità") e atelettasia (collasso degli alveoli che li rende privi di aria), a causa della perdita dello strato di surfattante che in condizioni di normalità riduce la tensione superficiale dei fluidi che rivestono gli alveoli, e in questo modo li stabilizza. L'insufficienza respiratoria che ne consegue è peggiorata da gravi alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione, che comprendono sia zone polmonari ove gli alveoli sono perfusi ma non ventilati ("shunt"), sia zone ove gli alveoli sono ventilati, ma non perfusi ("spazio morto").

Secondo i reperti istopatologici vengono evidenziate tre fasi durante l'evoluzione dell'ARDS: 1) essudativa, precoce, nella quale si evidenziano danni alveolari diffusi e lesione endoteliali; 2) proliferativa, che inizia circa 7 – 14 giorni dopo la lesione, caratterizzata dalla riparazione del danno alveolare e dal ripristino della funzione di barriera, insieme con la proliferazione di fibroblasti; 3) in alcuni pazienti segue la fase fibrotica, caratterizzata dall'infiammazione cronica e dalla fibrosi degli alveoli.

**Danno diretto (polmonare)**

Polmonite (batterica, virale, fungina)  
 Aspirazione gastrica  
 Annegamento  
 Trauma toracico grave/contusione polmonare  
 Edema da riperfusione (per es. dopo trapianto del polmone)  
 Embolia grassosa  
 Inalazione di fumi e gas tossici  
 Paraquat

**Danno indiretto (extrapolmonare)**

Sepsi grave  
 Shock  
 Trasfusioni multiple (compresa TRALI)  
 Trauma grave extra toracico  
 Pancreatite  
 Coagulazione intravascolare disseminata  
 Overdose (come oppioidi, paraldeide)

**Tabella 2** – Cause principali che innescano la sindrome del distress respiratorio acuto (ARDS). TRALI: danno polmonare acuto correlato alle trasfusioni.

## Incidenza ed esiti

L'incidenza dell'ARDS e delle sue gradazioni secondo la scala di gravità, quale si ricava nelle diverse segnalazioni, è variabile; questo fatto dipende in qualche modo dalla mancanza di precisione insita nella precedente definizione AECC. L'incidenza stimata è 10 – 58 casi per 100.000 abitanti e dipende dalla posizione geografica e dal sistema di segnalazione utilizzato. Sulla base dei dati provenienti da uno studio europeo prospettico multicentrico di coorte, che includeva 6.522 pazienti ricoverati in ICU, la proporzione dei casi con ALI e ARDS era in media 7.1% di tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva. Questa cresceva al 12.5% quando sono stati inclusi solo i pazienti che si sono trattenuti in ICU per oltre 24 ore. Un altro studio ha segnalato che i pazienti con ALI erano il 4.5% di tutti quelli sottoposti a ventilazione meccanica al momento del ricovero in terapia intensiva.

È stata segnalata la diminuzione della prevalenza dell'ARDS, analizzando un sistema di raccolta dei dati provenienti da una singola ICU, deputata alla cura di malati con patologie sia chirurgiche che mediche: infatti nel periodo Gennaio 1993 – Febbraio 1996 la prevalenza è stata del 2.5%, mentre nel periodo Gennaio 2006 – Aprile 2009 la prevalenza è stata del 1.7%. La durata del ricovero in ICU per coloro che sono sopravvissuti è diminuita significativamente nel secondo periodo, passando da una media di 17 a 13 giorni, mentre non è stata segnalata alcuna modifica della mortalità. Questa è stata del 52% e del 46% nel primo e nel secondo periodo, rispettivamente, valori paragonabili a quelli che vengono attualmente verificati nella pratica clinica di terapia intensiva. Tuttavia studi provenienti da ARDSnet, una rete americana incentrata sull'ARDS, segnalano la diminuzione della mortalità nel tempo. In uno studio risalente al 2000, l'ARDSnet riporta che la mortalità è stata significativamente minore nel tempo (31% verso 39.8%), quando sia stato utilizzato un approccio basato sulla "ventilazione protettiva" (cioè con volumi correnti piccoli) in rapporto alla ventilazione meccanica convenzionale. Studi più recenti hanno evidenziato una mortalità vicina al 20%. Questi risultati probabilmente rappresentano la quota di mortalità di pazienti selezionati inclusi negli studi, mentre sondaggi generali e analisi da banche di dati in pazienti non selezionati hanno riscontrato intervalli di mortalità tra il 27–45% o anche fino al 70%, in base alla gravità della patologia e alle comorbidità. La causa più comune di morte è l'insufficienza multiorgano e questa non è cambiata nel tempo. I primi 7–10 giorni sembrano essere decisivi nel determinare la prognosi finale dei pazienti con ARDS. Entro questo lasso di tempo circa il 50% dei pazienti o viene svezato con successo dal ventilatore o è deceduto. I pazienti giovani con ARDS che segue a un trauma sembrano essere quelli che vanno meglio, con il recupero della funzionalità respiratoria nel corso di 6–12 mesi. In una parte dei pazienti possono persistere anomalie lievi della funzionalità respiratoria (alterazioni ostruttive o restrittive della spirometria o compromissione della capacità di diffusione). Età avanzata,

“  
*Entro i primi  
7 – 10 giorni  
circa il 50% dei  
pazienti è stato  
svezzato  
con successo  
dal ventilatore  
o è deceduto  
a causa della  
malattia*  
”

comorbidità preesistenti, shock settico e alterazioni organiche ulteriori sono tutti fattori che sembrano aumentare la mortalità. Globalmente, la mortalità dei pazienti affetti da ARDS rimane elevata in modo inaccettabile, nonostante la nostra conoscenza della fisiopatologia del danno polmonare sia estesa e le informazioni sulla terapia che si possono ricavare dai numerosi studi multicentrici eseguiti fino a ora.

## *Opzioni di trattamento*

### *Ventilazione meccanica*

La ventilazione meccanica è una componente maggiore del trattamento dell'ARDS, dato che mantiene in vita il paziente e gli assicura lo scambio dei gas, nonostante i polmoni siano compromessi per il danno ricevuto. Nel passato l'obiettivo terapeutico era quello di riuscire a normalizzare quasi del tutto i gas del sangue, anche a costo di utilizzare volumi molto elevati nel corso della ventilazione meccanica. Comunque la ventilazione meccanica di per sé ha anche il potenziale di danneggiare i polmoni; non per niente esiste la terminologia di "danno polmonare indotto dal ventilatore". La strategia di ventilazione ottimale è quindi sotto revisione costante. In uno studio di riferimento, da ARDSnet, sono state paragonate due metodiche di ventilazione meccanica: 1) "ventilazione protettiva" utilizzando bassi volumi correnti (6 ml per kg di peso corporeo teorico); 2) ventilazione tradizionale, ad alto volume corrente (12 ml per kg di peso corporeo teorico). La ventilazione protettiva è stata in grado di ridurre in modo significativo la mortalità (dal 39.8% al 31%). Comunque, dato che questo studio risale a oltre 10 anni fa, è stata eseguita un'indagine multicentrica, che non ha evidenziato ulteriori miglioramenti della mortalità con modifiche della strategia ventilatoria. Strategie differenti nell'impostazione dei valori della PEEP non hanno avuto un effetto evidente sulla sopravvivenza. Rimane da determinare se scelte di ventilazione ultra-protettiva (con volume corrente inferiore ai 6 ml per kg di peso corporeo teorico) o mediante la ventilazione oscillatoria a elevata frequenza (HFOV) si possano rivelare vantaggiose. Questo è un punto importante, dal momento che la sovraddistensione del polmone causata da eccessivi volumi correnti può essere responsabile dell'induzione e del perpetuarsi del danno polmonare.

### *Gestione dei fluidi*

La strategia ottimale per fornire fluidi ai pazienti con ARDS rimane un aspetto gestionale controverso. La restrizione dei fluidi può migliorare lo scambio gassoso riducendo l'edema alveolare, ma questo deve essere valutato nei confronti del concetto che una gestione dei fluidi meno restrittiva migliora la gittata cardiaca, protegge la funzione renale e aumenta l'apporto di ossigeno agli organi vitali. Gli studi ARDSnet hanno riportato un periodo più breve

di ventilazione e una migliore ossigenazione, ma nessun incremento della sopravvivenza, impiegando un algoritmo complesso volto allo stesso tempo a proteggere la funzione renale e ad assicurare la funzione circolatoria, nonostante impiegasse un criterio di gestione restrittiva dei liquidi. Questi obiettivi possono essere difficili da raggiungere, poiché, per esempio, nella fase iniziale della sindrome da sepsi (che può portare all'ARDS) una strategia dei fluidi meno restrittiva si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità.

## *Trattamento farmacologico*

Finora nessun trattamento farmacologico ha avuto successo nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti con ARDS. Nonostante le numerose strategie che sono sembrate efficaci in studi sperimentali e piccoli trials, nessuna si è dimostrata efficace in studi multicentrici. Data la inaccettabilmente alta mortalità e la prevalenza dell'ARDS nei pazienti critici, vi è un bisogno urgente di una strategia di trattamento farmacologico efficace.

Il polmone offre una possibilità unica di trattamento attraverso sia il letto vascolare (iniezioni intravascolari) che le vie aeree (approccio inalatorio). Inoltre, alcune strategie in apparenza altamente efficaci negli studi sperimentali e in piccoli trials clinici non hanno portato a una migliorata sopravvivenza in pazienti trattati nel mondo reale. L'inalazione di acido nitrico gassoso, che è stata vista in grado di reindirizzare il flusso ematico dalle aree danneggiate a quelle meglio ventilate del polmone, si è dimostrato inefficace nelle casistiche generali di pazienti con ARDS e rimane un'opzione da ultima spiaggia. La supplementazione di surfattante che, nei polmoni sani, mantiene l'apertura degli alveoli e che viene distrutto dal danno polmonare, è efficace nell'ARDS, ma non ha migliorato la sopravvivenza negli adulti. Nonostante questi risultati frustranti, il trattamento dei polmoni danneggiati attraverso le vie aeree rimane un approccio potenzialmente valido negli ulteriori tentativi di ricerca.

## *Strategie extracorporee di supporto del polmone*

La tecnica dell'ossigenazione extracorporea mediante membrana (ECMO) permette un'ossigenazione artificiale completa del sangue, con la temporanea rimozione dell'anidride carbonica, con l'utilizzo di un ossigenatore a membrana, una pompa e due cannule di grande portata. La tecnica è stata ridefinita in anni recenti e attualmente sono permessi tre differenti tipi di approccio: 1) rimozione del biossido di carbonio guidata dalla pressione del sangue, senza una pompa (assistenza extracorporea al polmone); 2) soluzione a incremento, utilizzando la stessa tecnica con una pompa; 3) ECMO completo. L'esperienza tratta dalla più recente epidemia di influenza ha dimostrato l'utilizzo con successo dell'ECMO nei pazienti più giovani in centri specialistici. Lo studio CESAR (Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory failure), di vaste dimensioni, ha dimostrato per la prima volta benefici sulla sopravvivenza, utilizzando la metodologia ECMO in centri specialistici per trattare pazienti con ARDS grave, rispetto alla terapia tradizionale. A causa di limitazioni inerenti al disegno sperimentale, tuttavia, i risultati dello studio non sono stati accettati in modo inequivocabile; in ogni caso la metodologia ECMO può essere considerata come una scelta terapeutica da prendere in considerazione nei casi gravi, almeno nei centri che ne abbiano esperienza. In conclusione, vi sono dei dati che mostrano l'efficacia delle tecniche di assistenza extracorporea, tuttavia mancano ancora risultati inerenti alla sopravvivenza, per esempio, ricavabili da studi più vasti.

## *Altre misure di supporto*

Sono state sottoposte a valutazione altre misure di supporto per il trattamento di malati con ARDS. Una di queste è girare il malato in posizione prona mentre viene ventilato. Questa procedura ha goduto di molto interesse, ma non ha prodotto risultati inequivocabili quando è

stata valutata in ampi studi. Sembra essere un'opzione da prendere in considerazione nei pazienti gravi, trattati per lunghi periodi di tempo. Può essere una scelta valida per mantenere l'ossigenazione nei centri che abbiano esperienza di questa patologia. Gli approcci di tipo nutrizionale hanno dimostrato risultati promettenti in numerosi studi, ma indagini recenti non ne hanno confermato i risultati favorevoli.

## Sviluppi futuri



Dato che non esistono terapie farmacologiche efficaci, è ovvia la necessità di attività di ricerca translazionale nel campo dell'ARDS. Sono indispensabili strategie di ricerca per capire e manipolare i meccanismi molecolari che conducono alla perdita della barriera alveolo – capillare e alla formazione dell'edema. Inoltre si deve prendere in considerazione come ottenere la riparazione e la rigenerazione della barriera danneggiata, anche con l'impiego di nuovi approcci terapeutici basati sulle cellule.

Prospettive promettenti sono quelle che riguardano il controllo dei meccanismi epigenetici e le nuove tecniche inalatorie, mediante aerosol più avanzati e nano-particelle. La ricerca clinica dovrebbe comprendere strategie per migliorare il trattamento dei pazienti con ARDS, in relazione alle tecniche ventilatorie, ai sistemi extracorporei e alle misure di supporto. Comunque studi di questo tipo devono essere effettuati su base multicentrica per poter avere la potenza statistica necessaria per valutare gli eventuali benefici sulla sopravvivenza.

## Letture ulteriori



### Definizione e diagnosi

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2: 319–323.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American–European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818–824.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–2533.

### Patogenesi

- Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: Are they different? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 10–17.



## Incidenza ed esiti

- Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 51–61.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345–355.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 683–693.
- Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293–1304.
- Pierrakos C, Vincent JL. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. *Eur Respir J* 2012; 40: 589–595.
- Reynolds HN, McCunn M, Borg U, et al. Acute respiratory distress syndrome: estimated incidence and mortality rate in a 5 million-person population base. *Crit Care* 1998; 2: 29–34.
- Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685–1693.
- Wind J, Versteeg J, Twisk J, et al. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in the Netherlands: a survey. *Respir Med* 2007; 101: 2091–2098.

## Scelte terapeutiche

- Abroug F, Ouannes-Besbes L, Dachraoui F, et al. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care* 2011; 15: R6.
- Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 779.
- ARDSNet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308.
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351–1363.
- Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306: 1574–1581.
- Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 795–803.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–1377.
- Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 884–892.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564–2575.



# Malattie vascolari polmonari

## Punti chiave

- L'embolia polmonare è una patologia comune, difficile da diagnosticare e potenzialmente molto grave, con una quota di mortalità del 7–11%.
- Sono noti molti fattori predisponenti per l'embolia polmonare e la terapia profilattica dovrebbe essere implementata più diffusamente nelle situazioni a rischio.
- L'ipertensione polmonare può essere la conseguenza di tutta una serie di patologie o essere idiopatica. Anche se si sono verificati miglioramenti in campo terapeutico, alcune forme continuano ad avere una prognosi molto negativa.
- Bisogna aumentare la consapevolezza e la conoscenza dell'ipertensione polmonare; ulteriori ricerche sono necessarie riguardo alla sua patogenesi.

Le malattie dei vasi polmonari, come l'embolia polmonare (PE) e l'ipertensione polmonare (PH), e i loro effetti sulla funzione del cuore destro, contribuiscono notevolmente all'impatto globale della patologia respiratoria cronica. Quest'ultimo è sicuramente sottostimato (figure 1 e 2) e meriterebbe una maggiore attenzione da parte della comunità medica. Sarebbe necessaria una migliore caratterizzazione e gestione dei pazienti per migliorare gli esiti di queste patologie.

## Embolia polmonare

### Introduzione

La PE è una condizione comune che consiste nell'occlusione delle arterie polmonari provocata da materiale trombotico che si origina da una trombosi venosa profonda. Può causare un'insufficienza cardiaca destra acuta minacciosa per la vita, ma potenzialmente reversibile. In questo capitolo non verranno discussi i casi di PE non provocati da trombi (conseguenti a emboli grassosi, neoplastici, da liquido amniotico, da aria, ecc.).

### Epidemiologia

In Europa l'incidenza viene stimata essere compresa tra 6 – 20 casi per 100.000 abitanti per anno.

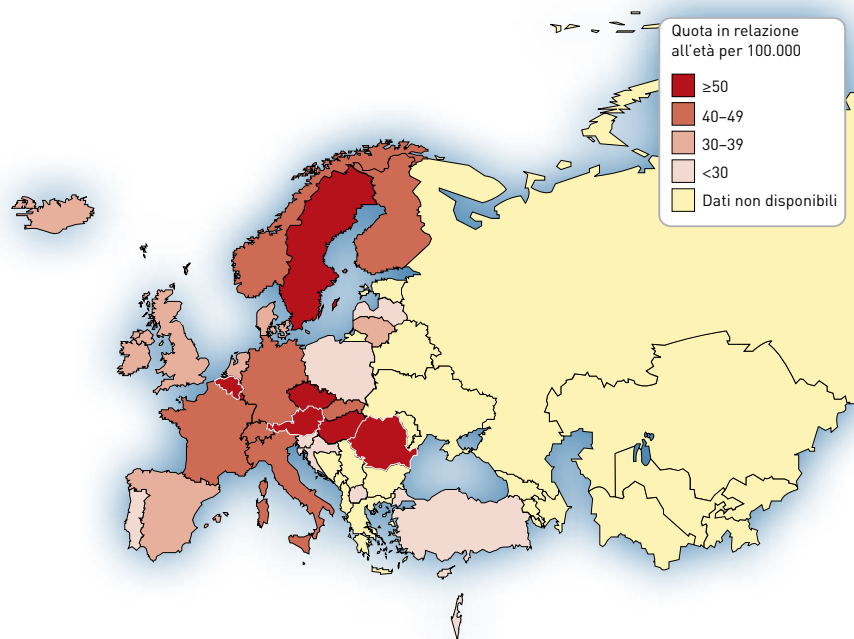
### Cause/patogenesi

La PE e la trombosi venosa profonda sono singole manifestazioni della malattia venosa tromboembolica e condividono gli stessi fattori predisponenti. La PE è solitamente la conseguenza della trombosi delle vene degli arti inferiori o della pelvi. I fattori predisponenti sono l'età, trombosi venose pregresse, neoplasie in

“

*Circa il 70% dei pazienti ha una trombosi venosa profonda degli arti inferiori*

”

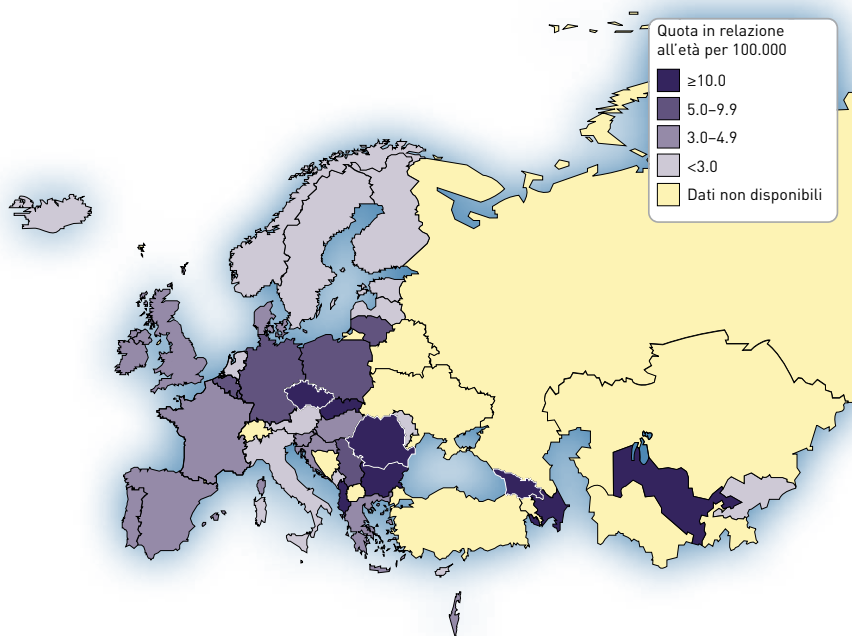


**Figura 1** – Ricoveri ospedalieri per la patologia vascolare polmonare. Dati da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011 ed Eurostat, aggiornamento Marzo 2012.

atto, malattie neurologiche che compromettono la mobilità, situazioni mediche o chirurgiche che causano un riposo prolungato a letto (come l'insufficienza cardiaca e respiratoria acuta), traumi e chirurgia ortopedica, trombofilia congenita o acquisita, terapia ormonale sostitutiva e assunzione di contraccettivi orali (tabella 1).

### *Manifestazioni cliniche e conseguenze*

La diagnosi di PE è spesso difficile e può sfuggire a causa di sintomi di presentazione non specifici. I pazienti possono essere asintomatici o presentarsi con vari segni e sintomi [(dispnea, dolore toracico, emottisi, tosse, febbre, tachicardia (frequenza cardiaca rapida), tachipnea (respiro frequente)]. Sincope (svenimento), ipotensione e shock sono segni di gravità, che indicano la riduzione della riserva emodinamica. Possono essere presenti segni di trombosi venosa profonda degli arti superiori o inferiori.



**Figura 2** – Mortalità per patologia vascolare polmonare. Dati da: World Health Organization World e Europe Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.

## Diagnosi

Se considerati singolarmente, i segni clinici, i sintomi e i test di routine, come elettrocardiogramma, emogasanalisi arteriosa e radiografia del torace non permettono di confermare o di escludere la presenza di PE acuta, anche se possono indirizzare verso il sospetto diagnostico. Nonostante che sensibilità e specificità dei singoli sintomi, segni e test comuni siano limitate, la combinazione di queste variabili, insieme con il giudizio clinico, o il loro uso secondo schemi predittivi, rende possibile classificare i pazienti, nei quali si sospetti PE, in termini di aumento di probabilità di esserne affetti. Una bassa concentrazione ematica del D-dimero, un prodotto di degradazione del fibrinogeno, consente di escludere con sicurezza la PE in pazienti che abbiano una probabilità clinica bassa o moderata. Lo studio delle vene profonde prossimali degli arti inferiori o pelviche con le metodiche ecografiche può identificare una trombosi venosa profonda (circa il 70% dei pazienti con PE ha una trombosi venosa profonda degli arti inferiori). Una scintigrafia ventilatoria/perfusionale del polmone che sia normale consente di escludere la PE, mentre la presenza di anomalie suggestive di alta probabilità la possono confermare. Il valore della angio – CT nei confronti del processo decisionale da applicare ai casi sospetti di PE è stato rivoluzionato dalle recenti innovazioni tecnologiche, così che l'angiografia invasiva dei vasi polmonari raramente è necessaria (figura 3). La validità della scintigrafia ventilatoria/perfusionale è scarsa nei casi di malattia respiratoria cronica sottostante; in questo contesto la CT si rivela superiore. Nei pazienti con sospetta PE, che siano in condizioni cliniche critiche

| Fattori predisponenti   | Correlati al paziente | Correlati all'ambiente |
|---|-----------------------|------------------------|
| <b>Fattori di rischio molto elevato (aumento del rischio &gt; 10 volte)</b>                   |                       |                        |
| Fratture (anche o arti inferiori)   |                       | ✓                      |
| Protesi d'anca o di ginocchio   |                       | ✓                      |
| Interventi maggiori di chirurgia generale maggiore  |                       | ✓                      |
| Traumi maggiori   |                       | ✓                      |
| Lesioni del midollo spinale   |                       | ✓                      |
| <b>Fattori di rischio moderato (aumento del rischio 2–9 volte)</b>                            |                       |                        |
| Artroscopia del ginocchio   |                       | ✓                      |
| Cannule venose centrali   |                       | ✓                      |
| Chemioterapia   |                       | ✓                      |
| Insufficienza cardiaca o respiratoria cronica   | ✓                     |                        |
| Terapia ormonale sostitutiva  | ✓                     |                        |
| Neoplasie   | ✓                     |                        |
| Terapia orale anticoncezionale  | ✓                     |                        |
| Ictus con paralisi  | ✓                     |                        |
| Gravidanza/post parto   |                       | ✓                      |
| VTE pregressa   | ✓                     |                        |
| Trombofilia   | ✓                     |                        |
| <b>Fattori predisponenti lievi (rischio aumentato &lt;2 volte)</b>                            |                       |                        |
| Riposo a letto > 3 giorni   |                       | ✓                      |
| Immobilità prolungata in posizione seduta (per es. viaggi automobilistici o aerei prolungati) |                       | ✓                      |
| Età avanzata  | ✓                     |                        |
| Chirurgia laparoscopica (per es. colecistectomia)   |                       | ✓                      |
| Obesità   | ✓                     |                        |
| Gravidanza/preparto   | ✓                     |                        |
| Vene varicose   | ✓                     |                        |

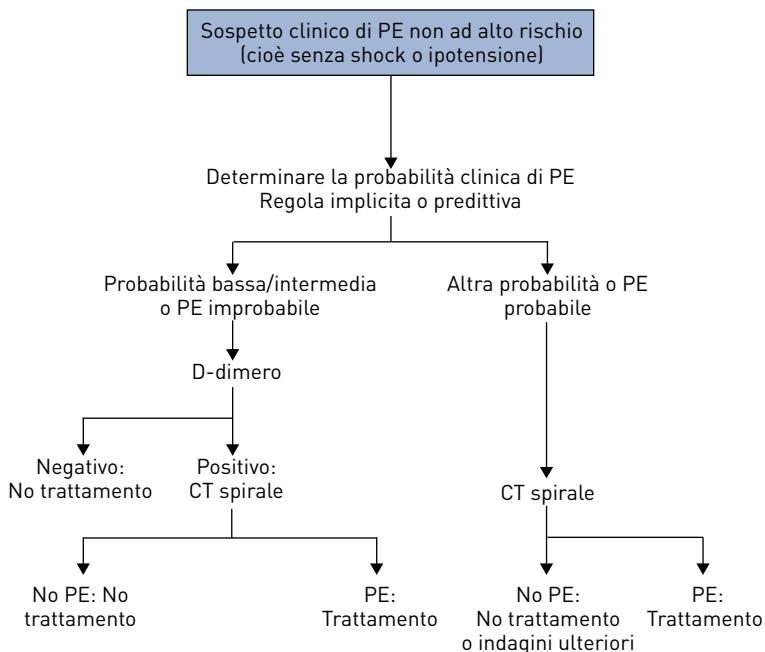
**Tabella 1** – Fattori predisponenti del tromboembolismo venoso (VTE). Riprodotto e modificato da: Anderson and Spencer, 2003, con il permesso dell'editore.

(shock cardiogeno o ipotensione), l'ecocardiogramma al letto del paziente è di particolare utilità nel contesto dell'emergenza per prendere le decisioni appropriate (figura 4). In questi pazienti l'assenza di segni ecocardiografici di sovraccarico o disfunzione del ventricolo destro esclude in pratica che la compromissione emodinamica si debba attribuire alla PE.

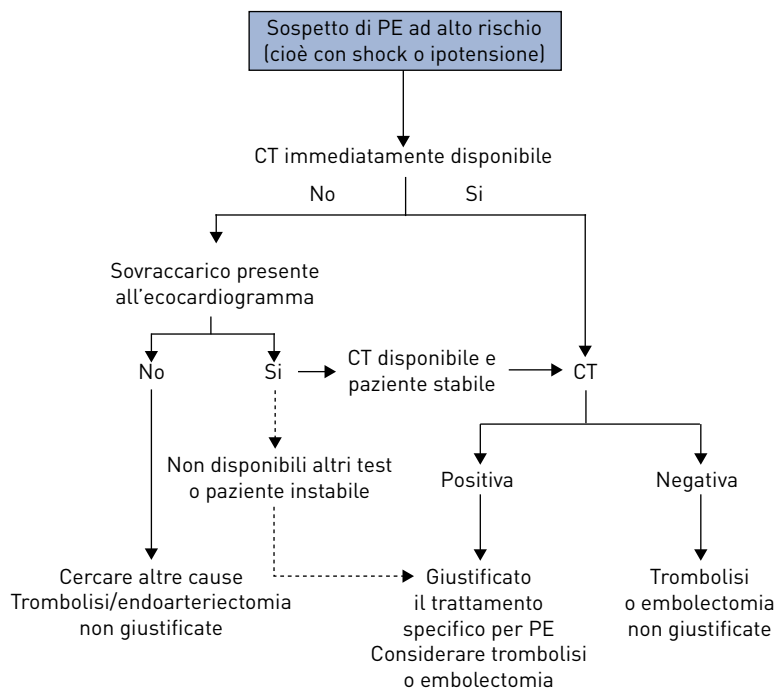
## Prevenzione

La profilassi antitrombotica con le eparine a basso peso molecolare riduce in modo significativo il rischio di malattia tromboembolica venosa nei pazienti a rischio. Dopo un episodio acuto di PE si rende necessaria la terapia anticoagulante a lungo termine con i farmaci anti vitamina K. La durata del trattamento dipende dalle circostanze cliniche e dall'anamnesi di precedenti episodi. In alcuni pazienti ad alto rischio per embolie ricorrenti può rendersi necessario introdurre un filtro nella vena cava inferiore.

“  
 Si ritiene  
 ancora che  
 l'ipertensione  
 polmonare sia  
 una condizione  
 patologica  
 rara: questo  
 è vero per  
 l'ipertensione  
 dell'arteria  
 polmonare,  
 ma l'entità  
 del problema  
 globale è  
 tutt'ora  
 sconosciuta  
 ”



**Figura 3** – Algoritmo diagnostico proposto nei pazienti con sospetto di embolia polmonare (PE) non ad alto rischio (cioè senza shock o ipotensione). CT: tomografia assiale computerizzata. Riprodotta e modificata da: Torbicki et al., 2008, con il permesso dell'editore.



**Figura 4** – Algoritmo diagnostico proposto nei pazienti con sospetto di PE (PE) ad alto rischio (cioè che si presentano con shock o ipotensione). CT: tomografia assiale computerizzata. RV: ventricolo destro. Riprodotta e modificata da: Torbicki et al., 2008, con il permesso dell'editore.

## Gestione

La gestione iniziale include la somministrazione di anticoagulanti (eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare o fondaparinux), che dovrebbero essere iniziati senza ritardo in pazienti con diagnosi confermata di PE e in coloro con probabilità intermedia o elevata, in attesa di acquisire i risultati delle prove diagnostiche. I pazienti ipossiemici dovrebbero ricevere ossigeno. L'ipotensione sistemica e lo shock dovrebbero essere gestiti in modo aggressivo per prevenire il peggioramento dell'insufficienza cardiaca destra e la morte. La terapia trombolitica è un trattamento di prima linea da impiegare nei pazienti con alto rischio di PE che si presentino con shock cardiogenico e/o ipotensione persistente. L'embolectomia polmonare chirurgica è un'opzione terapeutica preziosa qualora la trombolisi sia assolutamente controindicata o sia fallita.

## Prognosi

La mortalità di PE acuta è del 7–11%. Episodi recidivanti sono più verosimili in individui con episodi pregressi di PE, piuttosto che dopo una singolo episodio iniziale di trombosi venosa profonda (circa il 60% dopo PE contro il 20% dopo trombosi venosa profonda). Una piccola percentuale di pazienti (0.1–4%) svilupperà PH cronica tromboembolica (CTEPH) dopo un episodio acuto di PE, anche subclinico.

## Sviluppi futuri

Sono attualmente in fase di sviluppo anticoagulanti orali che non richiedono né il monitoraggio di laboratorio né l'aggiustamento posologico. Dovrebbero venire maggiormente sviluppate le metodiche di prevenzione.

## Necessità di ricerca

È ancora presente la necessità di migliorare le prove diagnostiche e di chiarire quale sia la durata ottimale della terapia anticoagulante. I meccanismi di CTEPH sono ancora poco compresi e dovrebbero essere identificati

## *Ipertensione polmonare*

### Introduzione

La PH viene definita come l'aumento della pressione media in arteria polmonare (PAP media) ad almeno 25 mmHg a riposo, in base alla cateterizzazione del cuore destro. La PH viene inquadrata, sulla base della misurazione della pressione di incuneamento capillare (PCWP), come precapillare (PCWP uguale o inferiore a 15 mmHg) o postcapillare (PCWP maggiore di 15 mmHg). Viene classificata in 5 gruppi secondo le caratteristiche patologiche, fisiopatologiche e terapeutiche (tabella 2). I meccanismi sottostanti, l'approccio diagnostico, le implicazioni prognostiche e terapeutiche sono completamente differenti nei diversi gruppi clinici.

### Epidemiologia

È tuttora opinione comune che la PH sia una condizione rara; questo è vero per l'ipertensione dell'arteria polmonare (PAH) (gruppo 1), ma l'entità totale della PH è ancora sconosciuta. A livello mondiale le due cause più comuni sono la PH che complica il corso della malattia del cuore sinistro (gruppo 2) e la PH che complica il corso della malattia respiratoria cronica e/o

|           |   |
|-----------|---|
| <b>1</b>  | <b>PAH</b>  |
| 1.1       | PAH Idiopatica  |
| 1.2       | Ereditaria  |
| 1.2.1     | BMPR2   |
| 1.2.2     | ALK1, endogлина (con o senza teleangectasia emorragica ereditaria)  |
| 1.2.3     | Sconosciuta   |
| 1.3       | Indotta da sostanze attive e tossine  |
| 1.4       | Associata con (APAH)  |
| 1.4.1     | Malattie del tessuto connettivo   |
| 1.4.2     | Infezione da HIV  |
| 1.4.3     | Ipertensione portale  |
| 1.4.4     | Patologia cardiaca congenita  |
| 1.4.5     | Schistosomiasi  |
| 1.4.6     | Anemia emolitica cronica  |
| 1.5       | Ipertensione polmonare persistente del neonato  |
| <b>1'</b> | <b>Malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomatosi capillare polmonare</b>  |
| <b>2</b>  | <b>PH causata da malattie cardiache</b>   |
| 2.1       | Disfunzione sistolica   |
| 2.2       | Disfunzione diastolica  |
| 2.3       | Patologia valvolare   |
| <b>3</b>  | <b>PH causata da malattie respiratorie e/o ipossia</b>  |
| 3.1       | Patologia respiratoria cronica ostruttiva   |
| 3.2       | Interstiziopatie polmonari  |
| 3.3       | Altre malattie polmonari con aspetto misto restrittivo e ostruttivo   |
| 3.4       | Disturbi del sonno  |
| 3.5       | Malattie che provocano ipoventilazione alveolare  |
| 3.6       | Soggiorno cronico in altitudine elevata   |
| 3.7       | Anomalie dello sviluppo   |
| <b>4</b>  | <b>Ipertensione polmonare da tromboembolismo cronico</b>  |
| <b>5</b>  | <b>PH con meccanismi non chiariti e/o multifattoriali</b>   |
| 5.1       | Malattie ematologiche: disturbi mieloproliferativi, splenectomia  |
| 5.2       | Disordini sistemici, sarcoidosi, istiocitosi polmonare da cellule di Langherhans, linfangioleiomiomatosi, neurofibromatosi, vasculiti |
| 5.3       | Disordini del metabolismo: glicogenosi, malattia di Gaucher, malattie della tiroide   |
| 5.4       | Altre: ostruzioni da tumori, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica in dialisi   |

**Table 2** – Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare. PAH: ipertensione dell'arteria polmonare; BMPR2: recettore della proteina morfogenetica ossea, tipo II; ALK1: activin receptor-like kinase 1 gene; APAH: ipertensione dell'arteria polmonare associata. Riprodotto e modificato da: Simonneau *et al.*, 2009, con il permesso dell'editore.



dell'ipossia (gruppo 3). La CTEPH (gruppo 4) complica il corso del 0.1–4% dei pazienti con PE acuta. Una miglior consapevolezza di questa possibilità può portare a un aumento dei casi diagnosticati. L'impatto della PH è sicuramente sottostimato, sia nei Paesi in via di sviluppo che in quelli sviluppati, e sono necessari ulteriori studi con un disegno opportuno, se si vuole comprendere e gestire meglio la malattia nelle popolazioni esposte ai vari fattori di rischio.

Circa la metà dei pazienti del gruppo 1 (PAH) ha una malattia associata (malattie del tessuto connettivo come la sclerosi sistemica, malattie cardiache congenite, ipertensione portale e infezione da HIV), mentre l'altra metà comprende forme ereditabili e indotte da farmaci che sopprimono l'appetito (anoressizzanti). La prevalenza di PAH in Europa si pone tra 1.5 – 5.2 casi per 100.000 abitanti con predominanza nelle donne (rapporto femmine : maschi 2 : 1). La PAH si può sviluppare in ogni età (l'età media alla diagnosi è 50 anni). In alcuni Paesi in via di sviluppo, come il Brasile, malattie diffuse come la schistosomiasi sono associate a un alto rischio di PAH.

## *Cause/patogenesi*

La PAH è la conseguenza del rimodellamento cronico delle piccole arterie polmonari che conduce alla occlusione vascolare progressiva. La CTEPH viene causata dall'ostruzione del letto vascolare polmonare da parte di tromboemboli che non si risolvono. La PH dovuta a patologia cardiaca è la conseguenza dell'incremento cronico della pressione postcapillare. La PH causata dalla patologia polmonare cronica e/o dalla ipossiemia è la conseguenza della vasocostrizione ipossica e del rimodellamento dei vasi polmonari, così come dalla perdita di vasi polmonari causati dall'enfisema polmonare o dalla fibrosi.

## *Manifestazioni cliniche e conseguenze*

La PH provoca dispnea, affaticabilità, ridotta capacità allo sforzo, dolore toracico, emottisi e disfonia (paralisi del nervo laringeo ricorrente). Ancora oggi la PH rimane una malattia fatale e progressiva, che si presenta spesso con i segni dello scompenso cardiaco destro, come edema degli arti inferiori, ascite, ipotensione, presincope e sincope.

## *Diagnosi*

È assodato che la diagnosi clinica di PAH sia difficile. Nelle fasi precoci della malattia i pazienti sono di solito asintomatici o paucisintomatici. Infatti i sintomi iniziali sono spesso poco eclatanti e possono indurre i pazienti, i loro familiari e i medici a ritenere che siano solo la conseguenza di uno stato di forma fisica insufficiente. In seguito i sintomi vengono spesso attribuiti alle malattie cardiorespiratorie più comuni. Di conseguenza vi è un ritardo di 2 anni e oltre prima che venga effettuata la diagnosi e venga iniziata la terapia della PAH.

I segni clinici, i sintomi e i test di routine, come elettrocardiogramma, emogasanalisi arteriosa, radiografia del torace e funzionalità respiratoria, non consentono al medico di confermare o escludere la PH. L'ecocardiografia doppler viene utilizzata per valutare le cavità cardiache destre e per stimare la PAP. Quando si ponga il sospetto di PH, la cateterizzazione invasiva del cuore destro è indispensabile per confermarla, definire se sia pre o post capillare e valutarne la gravità.

A causa della natura progressiva e non specifica dei sintomi di PH, il suo riconoscimento precoce costituisce ancora una sfida. L'ampliamento dei programmi di controlli programmati nei gruppi di pazienti ad alto rischio dovrebbe consentire di identificare più precocemente i pazienti. Così è stato dimostrato recentemente, mediante controlli programmati (basati sull'esecuzione dell'ecocardiogramma Doppler seguiti dal cateterismo del cuore destro, se si sospetti PH), che la diagnosi precoce di PH è possibile nei pazienti con fattori predisponenti come l'infezione da HIV, la sclerosi sistemica e l'anemia a cellule falciformi.

In questo modo si riesce a identificare i pazienti che abbiano livelli di PAP marcatamente inferiori rispetto a quando la diagnosi sia effettuata con i metodi clinici usuali. Allo stesso modo, dopo un episodio acuto di PE, sintomi persistenti, così come l'evidenza di anomalie alla scintigrafia polmonare perfusionale o l'incremento della PAP, possono consentire il riconoscimento precoce della CTEPH.



“  
È noto come  
sia difficile  
identificare  
clinicamente  
l'ipertensione  
dell'arteria  
polmonare  
”

## *Prevenzione*

Non esiste nessun metodo conosciuto di prevenzione della PAH; comunque nei pazienti a rischio la diagnosi precoce consente l'inizio precoce della terapia. Il trattamento puntuale dello scompenso cardiaco cronico può prevenire lo sviluppo di PH postcapillare. La patologia respiratoria cronica caratterizzata da ipossiemia dovrebbe essere trattata con ossigeno-terapia a lungo termine e/o con ventilazione assistita con lo scopo di prevenire la PH. La terapia puntuale della PE e i controlli relativi nel tempo sono considerati necessari per limitare i rischi della CTEPH.

## *Gestione*

La terapia di base prevede l'utilizzo dei farmaci anticoagulanti orali, diuretici e ossigeno, se necessario. La PAH può essere trattata utilizzando derivati delle prostaciline, gli antagonisti dei recettori dell'endotelina e gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. La PAH grave viene considerata un'indicazione diretta al trapianto polmonare. La CTEPH può essere curata con l'endoarteriectomia mediante la chirurgia toracica in pazienti selezionati. I farmaci anti PAH non dovrebbero essere utilizzati nel caso di PH causata dall'insufficienza cardiaca sinistra o da patologia respiratoria cronica, con o senza ipossiemia. È invece necessario curare la malattia di base, cardiaca o respiratoria, per prevenire e curare la PH e le sue eventuali complicazioni.

## *Prognosi*

La storia naturale della PAH è stata esaminata da uno studio eseguito negli USA negli anni intorno al 1980, mediante uno studio di coorte che riguardava l'identificazione di pazienti con PAH idiopatica/familiare e il loro controllo nei 5 anni successivi. Lo studio ha confermato che la prognosi di PAH è negativa, con una sopravvivenza mediana di 2.8 anni. Negli ultimi anni si è assistito alla approvazione di tre classi di farmaci per la PAH, con le relative analisi di sopravvivenza effettuate nei registri USA ed europei. In uno studio misto di coorte su incidenza e prevalenza, eseguito su pazienti francesi con PAH, le percentuali di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni sono state 87%, 76% e 67%, rispettivamente. Percentuali di sopravvivenza migliori si sono viste nelle forme di PAH associate a patologia di tipo congenito, rispetto ai casi idiopatici, familiari, associati agli anoressizzanti o alle collagenopatie. Nei pazienti con PAH idiopatica, familiare o da anoressizzanti la mortalità è strettamente associata con il sesso maschile, la funzione emodinamica del ventricolo destro e la limitazione allo sforzo. In conclusione la PAH rimane una malattia progressiva e fatale anche nei tempi attuali, così progrediti dal punto di vista della gestione sanitaria. La CTEPH può essere talvolta curata con l'endoarteriectomia polmonare chirurgica; tuttavia nei pazienti che non possono essere operati o se una significativa PH persiste ancora dopo la chirurgia, la prognosi rimane negativa. La PH in corso di patologia cardiaca o respiratoria cronica rispecchia generalmente la gravità della condizione cardiorespiratoria sottostante, cosa che naturalmente si riflette negativamente sulla prognosi dei pazienti.

## Sviluppi futuri

Dato che non vi è una cura per la PAH sono necessarie nuovi tipi di terapia. Nei pazienti a rischio di PH è necessario intervenire puntualmente con le misure preventive e terapeutiche adeguate.

## Necessità della ricerca

È impellente la necessità di individuare un metodo semplice e non invasivo per la diagnosi di PH. Una migliore consapevolezza della PH è essenziale per la diagnosi precoce e il trattamento. Sono indispensabili studi per individuare l'esatta patogenesi di PAH e CTEPH, per sviluppare adeguatamente prevenzione e terapia di queste gravi patologie.

## Lecture ulteriori



### Embolia polmonare

- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 9–16.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–1472.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–2315.
- Lapa M, Dias B, Jardim C, et al. Cardio-pulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009; 119: 1518–1523.
- Penalzoza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007; 115: 1132–1146.
- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43–S54.

### Iperensione polmonare: cause e malattie associate

- Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–616.
- Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371–1385.
- Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151–157.

### Iperensione polmonare: epidemiologia

- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 1991; 115: 343–349.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–555.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Int Med* 1987; 107: 216–223.

### Iperensione polmonare: terapia

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34:1219–1263.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425–1436.

## Introduzione



### Punti chiave

- Tra le oltre 300 forme di interstiziopatie polmonari le più importanti sono la sarcoidosi, la fibrosi polmonare idiopatica, l'alveolite allergica estrinseca, le forme in corso di connettiviti, le forme indotte da farmaci e le pneumoconiosi.
- Solo un terzo circa dei casi di interstiziopatie ha una causa conosciuta.
- La sopravvivenza a 5 anni varia dal 20%, nel caso della fibrosi polmonare idiopatica a circa il 100%, per la polmonite criptogenetica organizzata.
- Le quote più elevate di mortalità vengono osservate nelle Isole Britanniche, Scandinavia, Paesi Bassi e Spagna ed equivalgono a 2.5 casi per 100.000 abitanti.
- La gestione delle interstiziopatie di eziologia conosciuta comprende, in primo luogo, la prevenzione e la interruzione dell'esposizione. Nelle forme di eziologia sconosciuta la terapia consiste principalmente in farmaci ad attività anti fibrotica e antiinfiammatoria.

I pazienti affetti dalle interstiziopatie polmonari (ILDs), chiamate anche malattie diffuse del parenchima polmonare, si presentano generalmente con il sintomo della dispnea, causata dalla compromissione degli scambi gassosi; questa è la conseguenza dell'infiammazione e/o della fibrosi diffusa delle pareti alveolari.

Vi sono oltre 300 condizioni differenti nel novero delle ILDs. Dal punto di vista epidemiologico si utilizza una classificazione pratica, e quindi dotata di una sua attrattiva, che distingue le ILDs in quelle di eziologia conosciuta e sconosciuta (tabella 1). Alcune di queste, come la sarcoidosi e la ILD associata con forme di connettivite, interessano anche altri organi e questo può determinare la prognosi in maggior misura rispetto alla compromissione del polmone.

L'inizio clinico della ILDs è solitamente graduale ma può manifestarsi anche in forma acuta. La radiografia del torace e la tomografia assiale computerizzata (CT) mostrano un tipico aspetto di infiltrati nodulari e di fini reticolazioni (reticolari), mentre nelle fasi più avanzate compaiono la distorsione fibrotica e talvolta l'aspetto di polmone "a favo d'api". Le prove di funzionalità respiratoria mostrano un difetto ventilatorio "restrittivo" e, (molto meno di frequente) "ostruttivo"; inoltre è presente ipossiemia (basso livello di ossigeno nel sangue), soprattutto durante sforzo. La diagnosi viene spesso posta utilizzando la combinazione dei reperti clinici, fisiopatologici, immunologici e radiologici (specie CT). Per una diagnosi precisa può essere necessaria la biopsia polmonare a cielo aperto con l'esame istopatologico; tuttavia anche questa procedura non sempre permette

“ *Nonostante il trattamento, alcune forme di interstiziopatie polmonari, come la fibrosi polmonare idiopatica, peggiorano progressivamente; di conseguenza il trapianto del polmone può divenire un'opzione da prendere in considerazione* ”

di ottenere una diagnosi ben chiara. I reperti istopatologici dovrebbero essere interpretati secondo la recente classificazione, delle polmoniti interstiziali idiopatiche (IIPs), concordata dall'American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS); delle quali una delle più comuni è la fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

La terapia comprende agenti antiinfiammatori e antifibrotici, ma nelle forme avanzate può essere limitata a cure palliative. Nelle forme di ILDs da cause conosciute esogene è cruciale evitare un'ulteriore esposizione. Nonostante la terapia, alcune forme di ILD, come la IPF, hanno un decorso peggiorativo e l'eventualità del trapianto di polmone può necessariamente essere considerata.

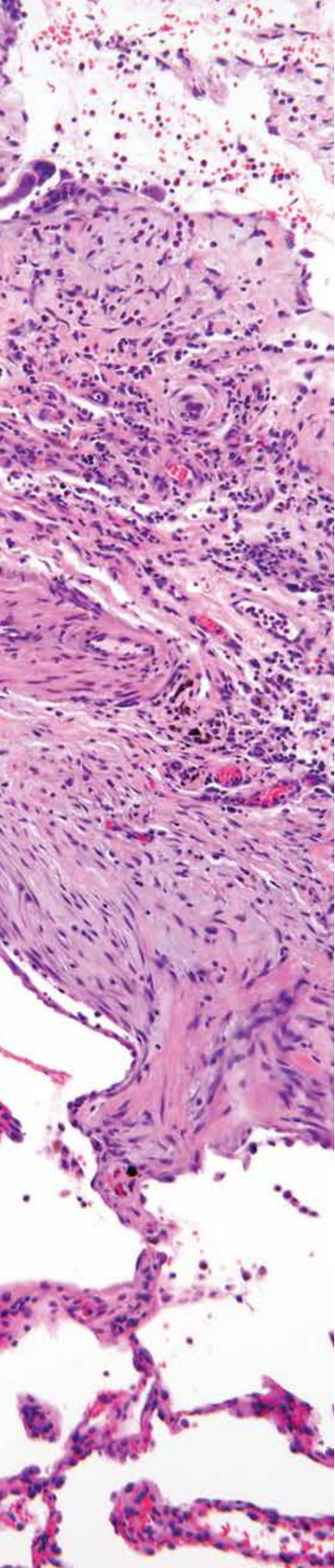
#### **ILDs principali a eziologia conosciuta (~35% di tutti i pazienti con ILDs)**

- Pneumoconiosi (per es. asbestosi, silicosi)
- Alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità)
- ILD iatrogeniche causate da farmaci e/o radiazioni
- ILD post infettive

#### **ILDs a eziologia sconosciuta (~65% di tutti i pazienti con ILDs)**

- Sarcoidosi
- Polmoniti interstiziali idiopatiche, le più importanti delle quali sono:
  - IPF con un assetto istopatologico di polmonite interstiziale abituale (~55% delle IIPs)
  - Polmonite interstiziale aspecifica (~25% delle IIPs)
  - Bronchiolite respiratoria ILD, dei fumatori (~10% delle IIPs)
  - Polmonite interstiziale desquamativa (~5% delle IIPs)
  - Polmonite criptogenetica organizzata (~3% delle IIPs)
  - Polmonite interstiziale linfoide (~1% delle IIPs)
  - Polmonite interstiziale acuta (~1% delle IIPs)
- ILD in CTDs e in malattie del collagene vascolare, le più importanti delle quali sono:
  - ILD nell'artrite reumatoide
  - ILD nella sclerosi sistemica progressiva

**Tabella 1** – Classificazione delle interstiziopatie polmonari (ILDs). IIP: polmonite idiopatica interstiziale; IPF: fibrosi polmonare idiopatica; CTDs: connettiviti.



### *Studi comparativi di frequenza, incidenza e prevalenza*

I registri epidemiologici di differenti ILDs sono stati compilati in diverse nazioni. Tuttavia, essi sono insufficienti, a causa delle difficoltà che insorgono nell'ottenere una diagnosi specifica, dato che molte di queste condizioni sono rare. Molti dei dati disponibili provengono da registri prospettici compilati da pneumologi, per esempio nelle Fiandre (Belgio), Germania, Italia, Spagna e Grecia (tabella 2). Questi registri hanno lo svantaggio che le popolazioni iscrittevi possono non essere rappresentative della vere popolazioni dei pazienti. Inoltre non rappresentano necessariamente l'incidenza e la prevalenza globali. Tuttavia sono in grado di confrontare le frequenze relative delle differenti ILDs. I dati mostrano che le ILDs più frequenti sono IPF e sarcoidosi, che insieme costituiscono circa il 50% del totale. I dati mostrano inoltre differenze interessanti tra le nazioni nei registri, con una proporzione inferiore di IPF nelle Fiandre, di sarcoidosi in Spagna, di ILD associate con CTD in Germania e di alveolite allergica estrinseca (EEA), cioè di polmonite da ipersensibilità, in Italia, Spagna e Grecia.

Inoltre in Danimarca è disponibile un registro basato sulla popolazione, che comprende l'intera popolazione e confronta i periodi 1995 – 2000 e 2001 – 2005, che senza dubbio fornisce dati più completi. Il registro mostra una frequenza inferiore di IPF, ma più elevata di fibrosi "atipiche", non specifiche, nel secondo periodo, che possono, almeno in parte, essere attribuite alla nuova classificazione di IIPs, che comporta una definizione di IPF più specifica e restrittiva.

### *Incidenza e prevalenza di sottogruppi specifici di ILD*

Le ILDs più importanti sono la sarcoidosi, IPF (chiamata precedentemente alveolite fibrosante criptogenetica, soprattutto nel Regno Unito), EEA, ILD con aspetto tipico di CTD, ILD indotta da farmaci e le pneumoconiosi (per ulteriori informazioni su queste ultime vedi il capitolo 24). Queste forme vengono esaminate oltre con maggior dettaglio.

#### **Sarcoidosi**

Nel Regno Unito i casi di sarcoidosi risultano essere circa 3 casi per 100.000 abitanti per anno (assumendo una durata media della malattia di 2 anni), sulla base di dati provenienti dai medici di famiglia. Un altro studio sempre nel Regno Unito ha rilevato un'incidenza simile, di circa 5 casi per 100.000 abitanti, rimasta stabile nel tempo. L'incidenza sembra essere più elevata in alcune regioni (come la Scandinavia), in alcuni gruppi di popolazioni



|                            | <b>Flandre (Belgio)<br/>(1992–1996)</b> | <b>Germania<br/>(1995)</b> | <b>Italia<br/>(1997–1999)</b> | <b>Spagna/RENIA<br/>(1998–2000)</b> | <b>Spagna/SEPAR<br/>(2000–2001)</b> | <b>Grecia<br/>(2004)</b>   |                           |
|----------------------------|---|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                            | <b>Prevalenza<br/>casi</b>              | <b>Incidenza<br/>casi</b>  | <b>Prevalenza<br/>casi</b>    | <b>Incidenza<br/>casi</b>           | <b>Incidenza<br/>casi</b>           | <b>Prevalenza<br/>casi</b> | <b>Incidenza<br/>casi</b> |
| <b>Soggetti n</b>          | 362                                     | 264                        | 1138                          | 744                                 | 511                                 | 967                        | 254                       |
| <b>Eziologia ignota</b>    |   |                            |                               |                                     |                                     |                            |                           |
| Sarcoidosi                 | 112 (31)                                | 69 (26)                    | 344 (30)                      | 87 (12)                             | 76 (15)                             | 330 (34)                   | 60 (23)                   |
| IPF/IIP                    | 62 (17)                                 | 50 (19)                    | 417 (37)                      | 287 (39)                            | 215 (42)                            | 234 (24)                   | 66 (25)                   |
| COP/B00P                   | 10 (2.3)                                | 9 (3.4)                    | 57 (5.0)                      | 38 (5.1)                            | 53 (10)                             | 51 (5.3)                   | 18 (7.0)                  |
| (C)EP                      | 9 (2.2)                                 | 7 (2.7)                    | 27 (2.3)                      |                                     |                                     | 21 (2.2)                   | 7 (2.7)                   |
| CTD                        | 27 (7.5)                                | 19 (7.2)                   |                               | 69 (9.3)                            | 51 (19)                             | 120 (12)                   | 30 (12)                   |
| Vasculite#                 | 5 (1.4)                                 | 4 (1.5)                    | 25 (2.2)                      |                                     |                                     | 14 (1.5)                   | 6 (2.3)                   |
| EG/HX                      | 13 (3.6)                                | 7 (2.7)                    | 73 (7.2)                      | 6 (0.8)                             | 15 (3)                              | 37 (3.8)                   | 7 (2.7)                   |
| <b>Eziologia esogena</b>   |   |                            |                               |                                     |                                     |                            |                           |
| EAA                        | 47 (13)                                 | 32 (12)                    | 50 (4.3)                      | 38 (5.1)                            | 34 (7)                              | 25 (2.6)                   | 7 (2.7)                   |
| Farmaci¶                   | 12 (3.3)                                | 12 (5)                     | 21 (1.8)                      |                                     | 21 (4)                              | 17 (1.8)                   | 4 (1.5)                   |
| Pneumoconiosi+             | 19 (5.0)                                | 18 (6.8)                   |                               | 55 (7.4)                            |                                     | 20 (2.0)                   | 8 (3.1)                   |
| <b>Eziologia variabile</b> |   |                            |                               |                                     |                                     |                            |                           |
| Fibrosi non specifiche     | 33 (9.1)                                | 27 (10)                    |                               | 69 (9.3)                            |                                     | 82 (8.5)                   | 40 (15)                   |
| Altre                      | 13 (3.8)                                | 10 (3.8)                   | 124 (11)                      | 76 (10)                             | 9 (2)                               | 15 (1.5)                   | 6 (2.3)                   |

**Tabella 2** – Comparazione della distribuzione delle interstiziopatie polmonari (ILDs) in registri medici prospettici. I dati sono presentati come n (%), a meno di diverse indicazioni. RENIA: Registry of Interstitial Pneumopathies of Andalusia; SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; IPF: fibrosi polmonare idiopatica; IIP: polmonite interstiziale idiopatica; COP: polmonite criptogenetica organizzata; B00P: bronchiolite obliterante - polmonite in organizzazione (non necessariamente criptogenetica); (C)EP: polmonite eosinofila (cronica); CTD: collagenopatie; EG/HX: granuloma eosinofilo/stiocitosi X; EAA: alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità). #: sindrome di Goodpasture con granulomatosi (di Wegener). Churg–Strauss, etc.: ¶: nei registri italiani e SEPAR sono state incluse le radiazioni; +: la pneumoconiosi occupazionale da carbone è stata esclusa nei registri Fiamminghi, Italiani e SEPAR.

“  
 Oltre 300  
 farmaci sono  
 causa nota  
 di patologie  
 respiratorie,  
 in modo  
 particolare di  
 interstiziopatie  
 polmonari  
 ”

|  | Incidenza per 100.000 abitanti per anno |           |
|--|---|-----------|
|  | 1995–2000                               | 2001–2005 |
| <b>Sarcoidosi</b>                                | 3.75                                    | 4.68      |
| <b>Fibrosi polmonare non specifica</b>           | 7.49                                    | 9.76      |
| <b>IPF</b>                                       | 7.27                                    | 5.28      |
| <b>Occupazionale</b>                             | 1.98                                    | 1.32      |
| <b>Ambientale</b>                                | 0.80                                    | 0.78      |
| <b>CTD<br/>(e sindrome polmonare emorragica)</b> | 4.46                                    | 12.32     |
| <b>Totale</b>                                    | 19–27                                   | 28–34     |

**Tabella 3** – Incidenza delle interstiziopatie polmonari in Danimarca secondo un registro basato su popolazione (popolazione totale: 5.4 milioni). IPF: fibrosi polmonare idiopatica; CTD: collagenopatie.

(neri americani) e in alcune famiglie. In Spagna è stata rilevata un'incidenza di soli 1.2 casi per 100.000 abitanti per anno e simili quote, così basse, risultano anche in Portogallo. I registri internazionali hanno inoltre mostrato che la presentazione della malattia è tipicamente differente tra i vari paesi: per esempio, la forma benigna subacuta, conosciuta come sindrome di Löefgren (adenopatia ilare, febbre, artrite e lesioni cutanee dolorose definite come eritema nodoso) è particolarmente frequente in Scandinavia.

### **Fibrosi polmonare idiopatica**

L'interpretazione dei dati su incidenza e prevalenza deve tener presente le definizioni attuali e le classificazioni condivise provenienti da ATS/ERS. In uno studio pubblicato nel Regno Unito nel 1999 la prevalenza stimata di IPF è stata di 15 – 18 casi per 100.000 abitanti; la sopravvivenza mediana dalla diagnosi era di circa 3 anni e faceva da contraltare alle stime dell'incidenza, valutata essere di circa 5 casi per 100.000 per anno, in vari studi di provenienza britannica. Mentre i dati su incidenza e mortalità suggeriscono che la frequenza di IPF stia aumentando nel Regno Unito, il registro danese ne segnala la diminuzione tra il 1995 e il 2005.

### **Alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità)**

È stato riportato un gran numero di cause di EAA, come tra gli agricoltori, gli allevatori di piccioni, i proprietari di pappagalli, e di EAA dovuto a ripetute esposizioni a isocianati, funghi, molluschi, etc. La prevalenza nei diversi Paesi è spiccatamente differente, non solo a causa dei criteri diagnostici, che possono variare, ma anche per la possibile presenza di industrie di trasformazione di vegetali e per le variazioni climatiche stagionali locali, condizioni geografiche e altitudine. È anche importante l'anamnesi relativa al fumo: vi sono meno fumatori tra i pazienti con EEA rispetto alla popolazione generale. In uno studio di coorte, riguardante la popolazione generale, che si è basato su raccolte di dati provenienti dall'assistenza primaria nel Regno Unito, è stata rilevata

un'incidenza stabile di ~0.9 casi per 100.000 abitanti per anno (cioè circa 600 nuovi casi ogni anno) tra il 1991 e il 2003. I due tipi di EAA studiati in modo più esaustivo sono il "polmone del contadino" e quello "dell'allevatore di piccioni". Tra gli agricoltori svedesi l'incidenza di EAA è ~20 casi per 100.000 abitanti per anno. La prevalenza rilevata nei diversi Paesi varia tra 4 – 170 per 1.000 contadini e dipende dalle condizioni locali e dai criteri diagnostici utilizzati; la frequenza dei ricoveri ospedalieri per il polmone del contadino è stata stimata essere di ~3 – 5 per 10.000 agricoltori per anno. Negli allevatori di piccioni la prevalenza della malattia clinica è stata stimata nel passato essere ~1 caso per 1.000 allevatori, tuttavia più recentemente sono state riscontrate quote oltre il 10% in quei soggetti a esposizione regolare ed elevata.

### **Interstiziopatie associate alle collagenopatie**

È difficile fornire dati accurati sulla prevalenza di ILD in corso di CTD, perché questa dipende dal metodo diagnostico impiegato. Si stima che l'artrite reumatoide si verifichi nel 2% della popolazione e la presenza di ILD, che può essere trovata con l'impiego della radiografia del torace e delle prove di funzionalità respiratoria, fino al 20% di questi pazienti. La prevalenza del lupus eritematoso sistemico è di 40 casi per 100.000 abitanti, con una ILD rilevante clinicamente nel 10% dei casi. La prevalenza della sclerosi sistemica progressiva è di 10 casi per 100.000 abitanti, con un reperto autoptico di fibrosi polmonare che raggiunge il 75% dei pazienti e una compromissione della funzionalità respiratoria che raggiunge il 90%.

### **Patologie polmonari da farmaci**

Le patologie polmonari da farmaci rappresentano circa ~1.5 – 5% di tutte le ILD (tabella 2), ma questi numeri ne sottostimano probabilmente la frequenza reale. Sono stati identificati oltre 300 farmaci in grado di causare patologie respiratorie, soprattutto di ILDs. Nello specifico, farmaci come l'amiodarone, la bleomicina, il metotressato e la nitrofurantoina, così come la terapia radiante, possono indurre tutti la fibrosi polmonare. Negli ultimi due decenni la registrazione e le informazioni concernenti le patologie polmonari indotte da farmaci sono state coordinate dal gruppo Pneumotox a Digione, in Francia ([www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)).

### **Fibrosi polmonare indotta da polveri inorganiche**

Le pneumoconiosi, come la silicosi, la pneumoconiosi dei lavoratori del settore carbonifero e l'asbestosi vengono discusse nel capitolo 24.

## *Distribuzione per età e sesso*

Le ILD, in particolare la IPF e la fibrosi da farmaci, si verificano più di frequente negli individui più anziani, mentre la sarcoidosi è predominante nei giovani adulti di entrambi i sessi e nelle donne di oltre 50 anni. La forma più rara di istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans è interessante, perché si verifica soprattutto in giovani fumatori di sigarette. IPF, EAA e ILD occupazionali da polveri inorganiche sono più frequenti nei maschi, mentre la sarcoidosi e le ILD in corso di CTD sono più frequenti nelle donne.

## *Mortalità annua e sopravvivenza*

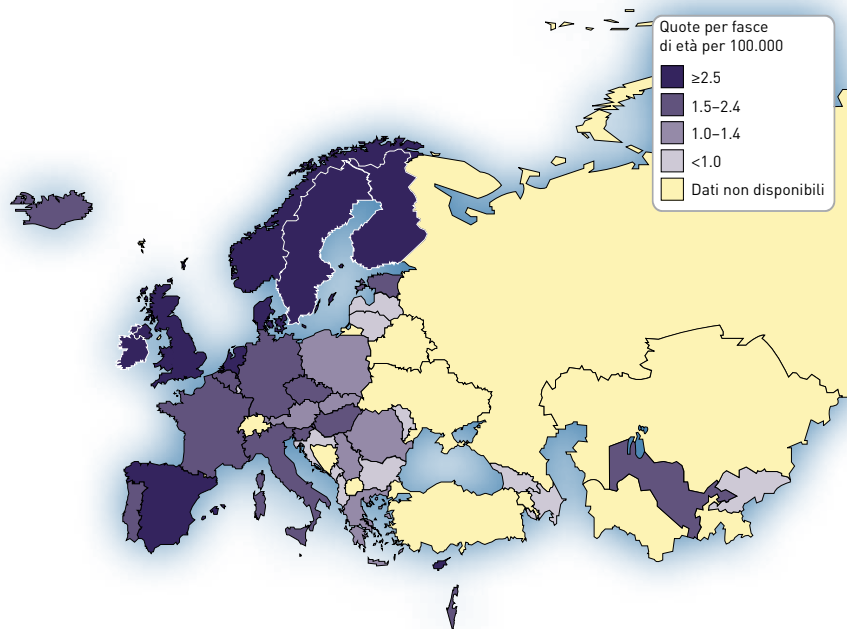
Sono disponibili dati estesi concernenti la mortalità che si verifica nella maggior parte delle nazioni europee grazie all'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) World e agli Europe Mortality Databases. Vi sono evidenti differenze tra le nazioni, in parte reali e in parte dovute a differenti strategie diagnostiche e terapeutiche. Le quote più elevate di mortalità per ILD, oltre 2.5 per 100.000 abitanti, si riscontrano nel Regno Unito, Irlanda, Scandinavia, Paesi Bassi e Spagna (figura 1).

La figura 2 mostra che, tra le principali ILDs, la "ILD cronica" (International Classification of Disease (ICD)-10 code J84, che include IPF e altre forme di alveolite fibrosante) provoca la

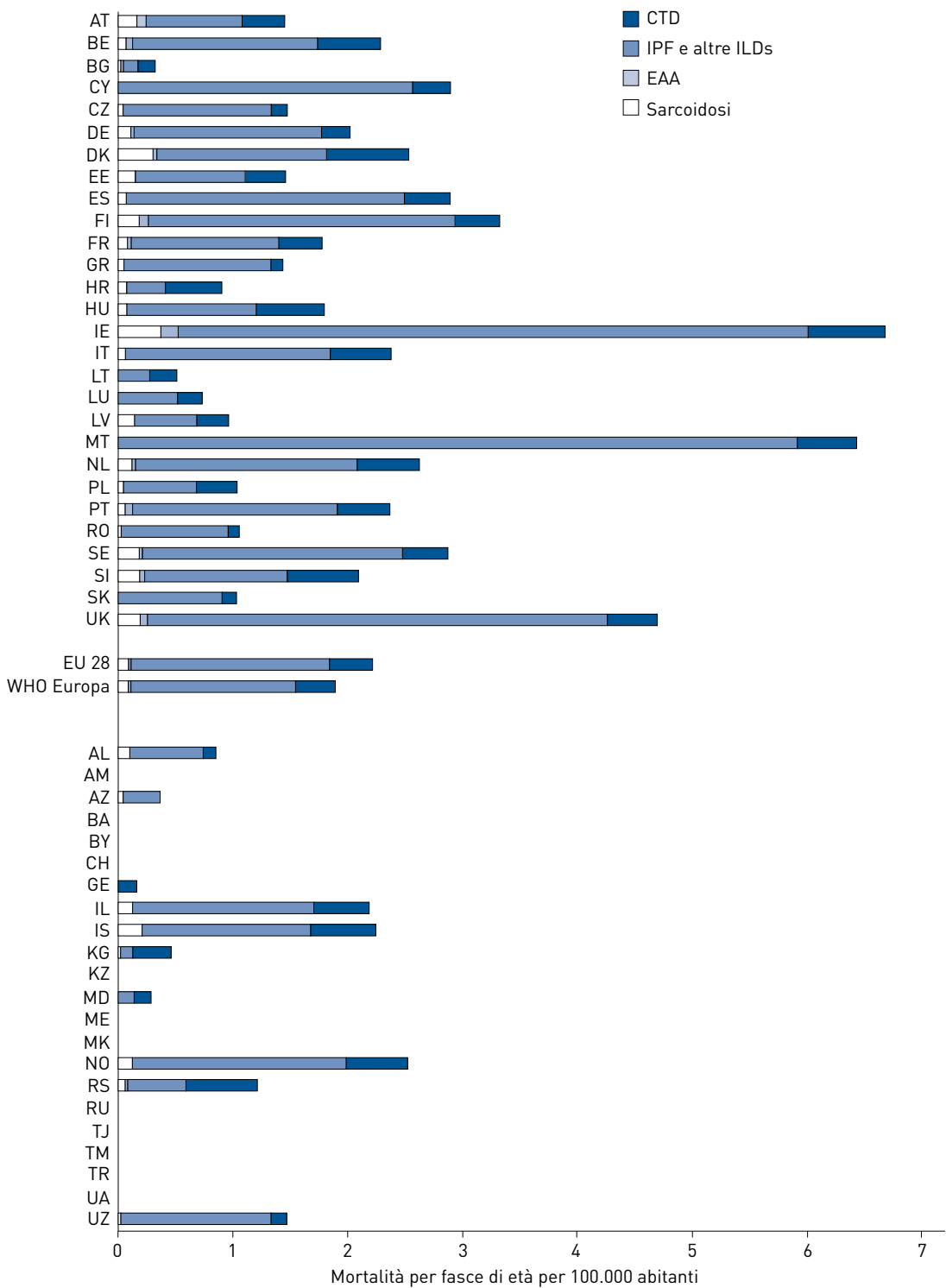


mortalità più elevata, seguita dalleILD associata con CTD (ICD-10 code M32–M36). La mortalità della sarcoidosi (ICD-10 code D86) e di EAA, in particolare (ICD-10 code J67), sono molto inferiori. Nel caso della sarcoidosi, la quota di mortalità standardizzata per l'età (per 100.000 persone) in molte nazioni è meno dello 0.15 per 100.000 abitanti, ma è di 0.30 in Danimarca e Irlanda. Nel caso diILD cronica, la mortalità è inferiore a 2 per 100.000 abitanti in molte nazioni, raggiungendo però almeno il valore di 4 per 100.000 abitanti nel Regno Unito, Irlanda e Malta. Per l'EAA la mortalità è inferiore a 0.05 per 100.000 abitanti nella maggior parte dei Paesi. Considerando leILD associate a CTD la quota di mortalità è solitamente inferiore a 0.6 per 100.000 abitanti, ma oltre lo 0.8 per 100.000 in Danimarca e Norvegia.

Anche se i dati sulla mortalità provenienti dalla WHO possono essere più completi dei registri clinici di incidenza e prevalenza, dovrebbero essere interpretati con cautela. Prima di tutto la relazione tra mortalità e incidenza o prevalenza è variabile in modo considerevole tra le diverse condizioni patologiche. Circa il 50 – 70% dei pazienti con IPF morirà a causa della malattia; di conseguenza la mortalità dovrebbe essere il 50 – 70% dell'incidenza; tuttavia solo il 5% dei pazienti con sarcoidosi morirà per questa causa, di conseguenza la mortalità è solo il 5% dell'incidenza. Inoltre, nel caso delle patologie sistemiche, come sarcoidosi e CTD, i dati di mortalità provenienti dalla WHO non distinguono se il paziente abbia anche una forma diILD correlata o, qualora sia presente, se l'ILD contribuisca al decesso; così le quote di mortalità illustrate



**Figura 1** – Mortalità per le interstiziopatie polmonari. Dati dal World Health Organization World e Europe Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.



**Figura 2** – Mortalità per fasce di età (per 100.000 abitanti), 2005–2010, per le interstiziopatie più importanti (ILDs): sarcoidosi (International Classification of Disease (ICD)-10 code D86), ILD croniche (ICD-10 code J84; compresa IPF e altre forme di ILD), alveolite allergica estrinseca (EAA) (ICD-10 code J67), connettiviti (CTD) (ICD-10 code M32–M36). EU: Unione Europea. Dati da: World Health Organization (WHO) World e Europe Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.

“  
*Grazie  
all'aumento  
dei mezzi  
diagnostici  
sta crescendo  
la possibilità  
di mappatura  
genetica,  
anche nel caso  
di malattie  
complesse  
come le  
interstiziopatie  
polmonari*  
”

nella figura 2 riflettono solo in parte i decessi causati dalla ILD. La classificazione ICD della WHO può anche essere fonte di ambiguità, a causa della peculiarità dei codici ICD e al fatto che la loro definizione è cambiata da ICD-8 a ICD-9 e ICD-10, specialmente per IPF. Nelle figure presenti in questo capitolo viene usato il codice ICD-10 J84 (ILD cronica). Questo è più esteso della semplice IPF. Nella codifica ICD-9 è stato introdotto per la prima volta un codice specifico per IPF/alveolite fibrosante criptogenetica (codice 516.3). Studi effettuati nel Regno Unito riguardanti l'utilizzo del codice 516.3 sui certificati di morte e sui ricoveri ospedalieri, suggeriscono che la maggior parte dei pazienti, identificati essere affetti da IPF (in base ai codici ICD-9), lo è effettivamente, mentre circa la metà degli individui noti per essere affetti da IPF non viene codificata correttamente; molti di esse ricevono il codice di fibrosi post infiammatoria (codice 515), che è meno preciso.

Di conseguenza i Paesi con la più alta frequenza di fibrosi post infiammatorie tendono ad avere meno IPF e viceversa. Il codice ICD-10 J84 (ILD cronica) comprende sia la IPF che altre forme di ILDs croniche (così come altre IIPs, fibrosi polmonare non specifica "atipica", ILD post-infettiva, ILD indotta da farmaci) senza che le singole entità vengano individuate.

## Cause/patogenesi



In circa il 65% dei pazienti non si conosce la causa della ILD (tabella 1). Tuttavia in numerose condizioni sta aumentando l'evidenza del coinvolgimento di fattori esogeni. La sarcoidosi viene attribuita alla combinazione tra predisposizione individuale ed esposizione a un agente ancora sconosciuto (microrganismi, materiali inorganici, etc.); tuttavia per il momento non vi è un'evidenza convincente di agente/i causale/i preciso/i. L'elevata esposizione a metalli (compresi ottone, piombo e acciaio) e polveri di legname sono stati identificati come fattori di rischio per la IPF.

Le cause esogene sono identificate nel 35% dei pazienti con ILD, specialmente sostanze organiche (che causano EAA), inorganiche (che provocano la pneumoconiosi), farmaci e infezioni. Fino a ora gli studi di genetica umana sull'ILD sono stati largamente centrati sulla descrizione di associazioni tra certi fenotipi e loci genetici noti, specialmente quelli coinvolti nell'infiammazione e nella fibrogenesi. Nell'ultimo decennio la tecnologia molecolare genetica è migliorata molto e ora è possibile completare l'esame del genoma. Nel futuro ci si attendono informazioni più esaustive, grazie ai progressi nel campo della genomica funzionale, compresi schemi di micro-array di DNA complementare e bioinformatica genetica. Il risultato è che stanno divenendo disponibili potenti strategie per aumentare la risoluzione della mappatura genetica, anche nel caso di malattie complesse come la ILD.

## Manifestazioni cliniche e conseguenze



Tipicamente i pazienti con ILD accusano dispnea e diminuita tolleranza allo sforzo. L'esame clinico evidenzia rantoli inspiratori all'auscultazione del torace. In stadi più avanzati possono essere evidenti cianosi e dita a bacchetta di tamburo delle dita di mani e piedi. Le prove di funzionalità respiratoria attestano la riduzione dei volumi polmonari e la diminuita capacità di diffusione del monossido di carbonio con ipossiemia, specialmente durante sforzo. La radiografia del torace evidenzia polmoni piccoli con l'aumento della quota interstiziale. La CT del torace è molto importante sia per la diagnosi che per la valutazione del grado di compromissione, così come lo è l'istologia del polmone, se disponibile, nel rivelare gli aspetti caratteristici della ILD.

## Prevenzione



La prevenzione ha una grande importanza nelle condizioni ove sia conosciuta l'eziologia, in particolare per pneumoconiosi, EAA e ILD iatrogena. Sono in attuazione metodi di prevenzione appropriati per ambiente e luoghi di lavoro, soprattutto nel caso delle ILDs causate da esposizione occupazionale, ma una vigilanza continua rimane necessaria. Lo scopo finale sarebbe quello di riconoscere meglio i soggetti suscettibili, così da porre in atto misure preventive specifiche.

## Gestione



Il primo stadio della gestione della ILDs di origine conosciuta è la prevenzione e l'interruzione dell'esposizione. La terapia attuale delle forme di ILDs di origine sconosciuta consiste principalmente nei farmaci antifibrotici e antiinfiammatori; a tal proposito si è verificata un'intensa attività di ricerca nell'ultimo decennio per identificare prodotti attivi. Nelle forme avanzate di ILD possono rendersi necessari ossigeno-terapia e riabilitazione, oppure il trapianto del polmone negli stadi più gravi.

## Prognosi



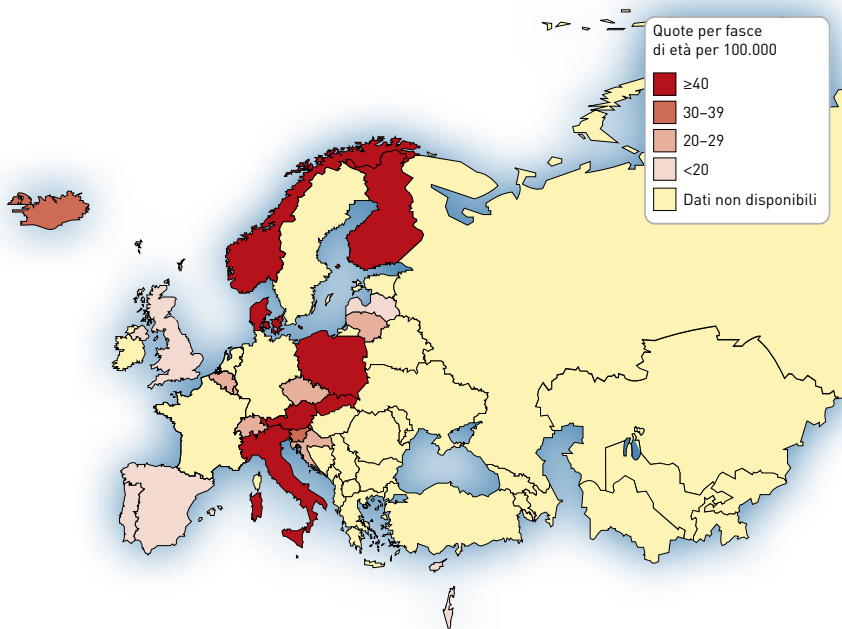
La storia naturale e il tempo di sopravvivenza dalla diagnosi dipendono dal tipo di ILD. Inoltre, all'interno di un'entità particolare di questa patologia, come nel caso delle IIPs, la prognosi può essere molto differente in base ai sottogruppi: così se la sopravvivenza a 5 anni è solo il 20% nel caso di IPF, è circa il 60% nella polmonite interstiziale linfoide, 80% nella polmonite interstiziale nonspecifica e vicina al 100% nella polmonite criptogenetica organizzata. In uno studio britannico la sopravvivenza a 5 anni nel caso di EAA è stata dell'82% nel periodo 1993 – 2004. Nel caso della sarcoidosi la sopravvivenza a 5 anni viene stimata essere superiore al 90%.

### *Morbosità e costi totali*

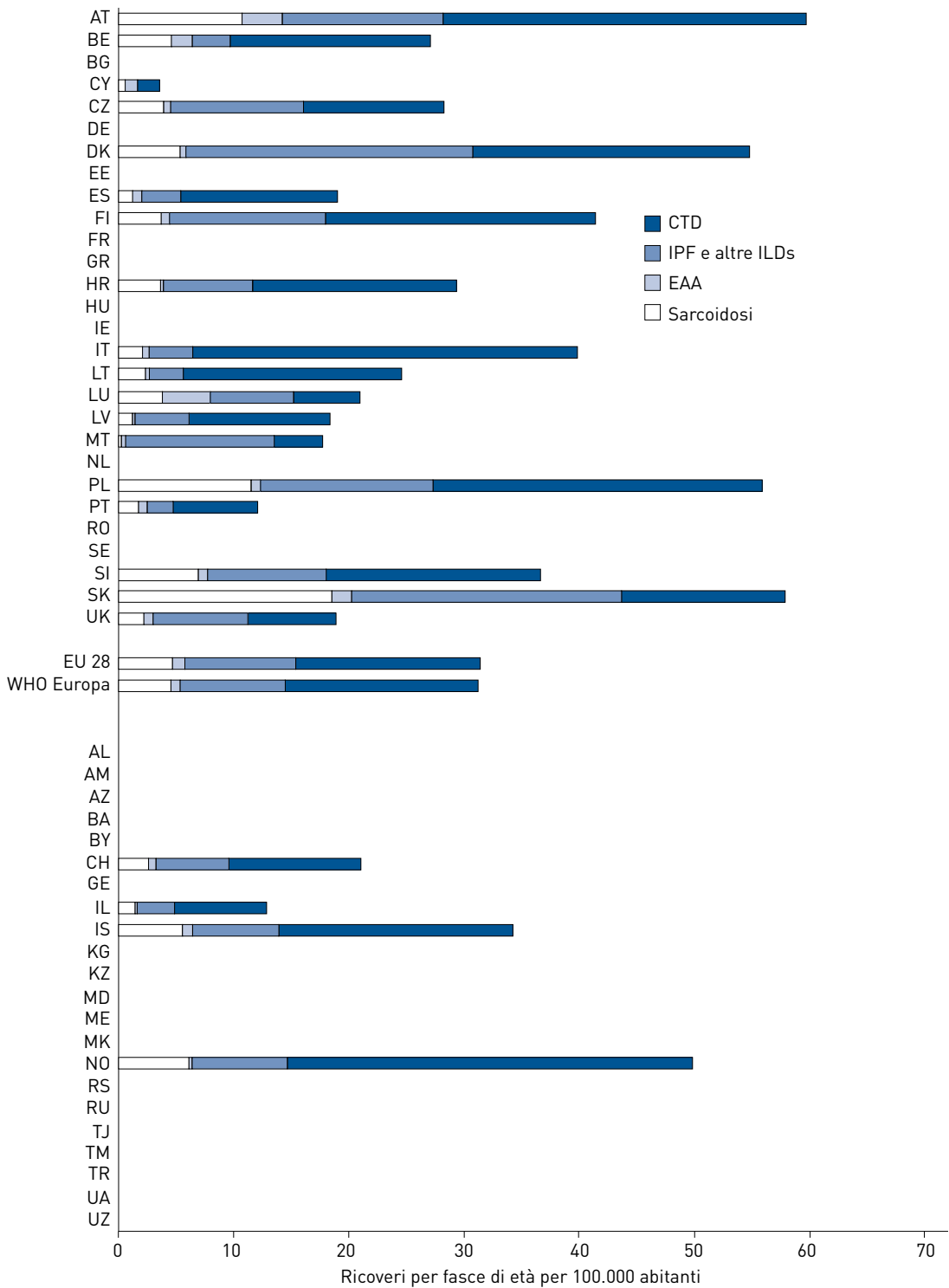
Non sono disponibili dati precisi riguardo alla morbosità e ai costi totali per la ILD. Tuttavia si può dire per scontato che i costi di queste malattie croniche siano elevati, dato che la compromissione della funzione respiratoria costringe molti pazienti a smettere di lavorare, mentre alcuni necessitano di ossigeno-terapia domiciliare e altri giungono fino al trapianto del polmone.

### *Ricoveri ospedalieri e giornate di degenza*

I dati che riguardano la situazione dei ricoveri ospedalieri per la ILD nell'area europea, in relazione all'età, sono disponibili dal WHO Hospital Morbidity Database. I ricoveri sono più frequenti in Austria, Danimarca, Norvegia, Finlandia, Polonia e Slovacchia (figura 3). Le quote dei ricoveri sono decisamente variabili nei differenti sottogruppi di ILD. Questi si sono dimostrati essere meno del 5 per 100.000 abitanti, nel caso della sarcoidosi, secondo le informazioni fornite dal WHO Hospital Morbidity Database (2011), mentre sono stati oltre 10 per 100.000 abitanti in Austria, Polonia e Slovacchia. Nel caso delle ILD croniche (IPF compresa) i ricoveri ospedalieri sono stati generalmente meno di 10 per 100.000 abitanti, tranne che in Danimarca e Slovacchia, dove sono stati più numerosi, oltre 20 per 100.000.



**Figura 3** – Ricoveri ospedalieri per le interstiziopatie polmonari. Dati dal World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011.



**Figura 4** – Ricoveri ospedalieri annuali per fasce di età (per 100.000) nel periodo 2005–2010 per le principali interstiziopatie polmonari (ILDs): sarcoidosi (International Classification of Disease (ICD)-10 code D86), ILD croniche (ICD-10 code J84; compresa la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) e altre forme di ILD), alveolite allergica estrinseca (EAA) (ICD-10 code J67) e collagenosi (CTD) (ICD-10 code M32–M36). EU: Unione Europea. Dati dal World Health Organization (WHO) Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011.

Nel caso della CTD sono stati nella quasi totalità dei paesi meno di 15 per 100.000, con l'eccezione di Austria e Norvegia, dove hanno raggiunto il valore di 30 per 100.000 abitanti. Nel caso della EAA, le quote di ricoveri/dimissioni sono state in genere molto basse, superando tuttavia il 4% per 100.000 abitanti in Austria e Lussemburgo (figura 4). La durata media della degenza ospedaliera è stata in genere di 8 – 10 giorni, a partire dai 6 giorni registrati in Danimarca e Norvegia, fino ai 12 giorni della Svizzera.

### *Costi della terapia*

Non abbiamo dati precisi sui costi del trattamento, farmacologico e non, della ILD. Quando si considerano i costi si devono prendere in considerazione i seguenti aspetti: impiego cronico di farmaci antinfiammatori e agenti antifibrotici (parzialmente in studi clinici); uso frequente di antibiotici; ossigeno-terapia (in particolare contenitori di ossigeno liquido portabili e a basso peso, utilizzati all'esterno) nelle fasi avanzate della malattia; l'eventualità della riabilitazione respiratoria e del trapianto del polmone.

### *Giornate lavorative perse*

Non ci sono dati precisi sulla perdita di giornate lavorative per ILD. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti affetti da ILD, non ancora in età da pensione, è inabile al lavoro, principalmente a causa della dispnea da sforzo. Logicamente, nelle forme occupazionali si deve evitare l'esposizione e trasferire il lavoratore ad altri ruoli.

### *Necessità della ricerca*



C'è bisogno di ulteriori studi epidemiologici su vasta scala nel campo delle ILDs, come anche di indagarne gli aspetti clinici e di ricerca di base e genetica. Vi è ancora molto da imparare, anche se sono stati fatti notevoli progressi nel campo della suscettibilità genetica individuale alle diverse ILDs e in quello degli effetti patogenetici che sono provocati da agenti esogeni. Inoltre la terapia farmacologica della maggior parte delle ILDs rimane insoddisfacente, anche se in anni recenti molta ricerca e numerosi studi clinici sono stati portati avanti, in particolare per quanto concerne la IPF.

Le ILDs rappresentano un onere crescente per le risorse del sistema sanitario e molte rimangono sotto la voce di "malattie orfane". Per migliorare l'efficienza della gestione diagnostica e terapeutica delle ILD è necessario pianificare in modo strategico per il futuro con l'aiuto di un approccio più intenso da parte delle autorità sanitarie nazionali. Inoltre la comunità medica deve cercare di ridurre al minimo la possibilità che insorgano forme

“  
*La terapia  
farmacologica  
della maggior  
parte delle  
interstiziopatie  
rimane  
inadeguata*  
”

di ILD iatrogene; ogni nuovo caso dovrebbe essere registrato e comunicato, per esempio attraverso il sito web Pneumotox. Inoltre è necessario che vengano definite linee guida per la prevenzione, la diagnosi precoce e la terapia delle ILDs indotte da farmaci.

## Lecture ulteriori



### Revisioni su classificazione, diagnosi e terapia di ILD

- American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS International Consensus Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646–664.
- du Bois RM, Richeldi L, eds. *Interstitial Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2009; 46.
- Travis WD, King TE, Bateman ED, et al. ATS-ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. General principles and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
- Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: Suppl. V, v1–v58.

### Epidemiologia

- Agostini C, Albera C, Bariffi F, et al. First report of the Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID). *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 364–368.
- Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 81s–92s.
- Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980–985.
- Hansell A, Hollowell J, Nichols T, et al. Use of the General Practice Research Database (GPRD) for respiratory epidemiology: a comparison with the 4th Morbidity Survey in General Practice (MSGP4). *Thorax* 1999; 54: 413–419.
- Hubbard R, Johnston I, Coultas DB, et al. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996; 51: 711–716.
- Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009; 103: 1122–1129.
- Kornum JB, Christensen S, Grijota M, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995–2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulmon Med* 2008; 8: 24–30.
- Lopez-Campos JL, Rodriguez-Becerra E. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998–2000: the RENIA study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 155–161.
- Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2011; 66: 462–467.
- Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, et al. Extrinsic allergic alveolitis: incidence in the general population. *Q J Med* 2007; 100: 233–237.
- Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 114s–118s.
- von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med* 2003; 97: 428–435.
- Xaubet A, Ancochea J, Morel F, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis* 2004; 21: 64–70.



# Disturbi respiratori del sonno

## Introduzione



### Punti chiave

- **La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) costituisce un problema maggiore di salute pubblica in Europa.**
- **L'obesità è un fattore di rischio maggiore per OSAS, ma una quota significativa, anche se minoritaria, degli individui che ne sono affetti, non sono obesi.**
- **Il trattamento principale dell'OSAS è l'applicazione della pressione positiva continua alle vie aeree – un intervento decisamente efficace ed economico.**
- **Se l'OSAS non viene trattata, aumenta in modo notevole il rischio di incidenti dovuti alla sonnolenza.**
- **La sindrome dell'ipoventilazione dell'obeso costituisce un problema di sanità pubblica la cui importanza è in aumento.**

Il termine disturbi respiratori del sonno comprende una serie di condizioni caratterizzate da respirazione anormale durante il sonno; in molti casi questa condizione è associata al restringimento o all'ostruzione delle vie aeree superiori (faringe). I disordini del sonno variano dall'ostruzione parziale, intermittente delle vie aeree senza disturbi del sonno (russamento), fino a, all'altra estremità di gravità, apnee frequenti associate con ripetuti episodi di ipossiemia e risvegli che conducono alla destrutturazione del sonno e alla sonnolenza diurna. Il termine disturbi ostruttivi del sonno (obstructive sleep apnoea, OSA) fa riferimento all'ostruzione intermittente delle vie aeree, indipendentemente dalla presenza di sintomi diurni.

In presenza di sintomi la condizione viene chiamata sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS), conosciuta anche come sindrome delle apnee/ipopnee ostruttive del sonno (OSAHS).

I disordini respiratori del sonno comprendono anche: 1) apnee del sonno di tipo centrale (CSA), ove la interruzione periodica del sonno si verifica senza l'ostruzione delle vie aeree e che, negli adulti, si manifesta principalmente nei casi di scompenso cardiaco; 2) sindrome dell'ipoventilazione dell'obeso (OHS), nella quale la respirazione si riduce durante il sonno, con o senza la presenza del restringimento o dell'ostruzione delle vie aeree superiori. I disturbi del respiro durante il sonno sono molto comuni in Europa, ma i dati statistici su morbosità e mortalità che sono loro correlate non vengono raccolti di prassi. Questo capitolo si soffermerà principalmente sulla OSAS, che costituisce un problema sanitario maggiore nella maggior parte delle nazioni sviluppate

“

*Vi sono poche condizioni per le quali un trattamento sia così semplice ed efficace in termini di rapporto costo-beneficio, come l'applicazione della pressione positiva continua alle vie aeree nella sindrome delle apnee ostruttive del sonno*”

## Epidemiologia



La OSAS è una condizione comune, sotto-diagnosticata e decisamente trattabile. Nei Paesi sviluppati i dati indicano che interessa tra il 3 -7% degli uomini di mezza età e il 2 - 5% delle donne. Viene diagnosticata in base ai sintomi (di solito sonnolenza diurna), unitamente all'evidenza obiettiva di irregolarità del respiro durante il sonno. L'OSAS è caratterizzata da ostruzione frequente delle vie aeree superiori durante il sonno, che risulta in pause ripetute del respiro, accompagnate dalla desaturazione di ossigeno nel sangue e da risvegli. Questa destrutturazione del sonno provoca sonnolenza diurna e, a lungo termine, può indurre compromissione cognitiva e morbosità cardiovascolare. La presentazione clinica e i criteri diagnostici dei disturbi respiratori del sonno sono differenti per adulti e bambini. La prevalenza di OSAS è più alta in certi gruppi, in particolare negli obesi e in varie condizioni patologiche, per esempio la sindrome di Down. Molti studi epidemiologici si sono concentrati semplicemente sulla prevalenza delle pause respiratorie ostruttive notturne (OSA), senza prenderne in considerazione le conseguenze diurne. Questo fatto ha generato un certo grado di confusione nella letteratura epidemiologica e ha contribuito alla fluidità della terminologia.

## La definizione di OSAS

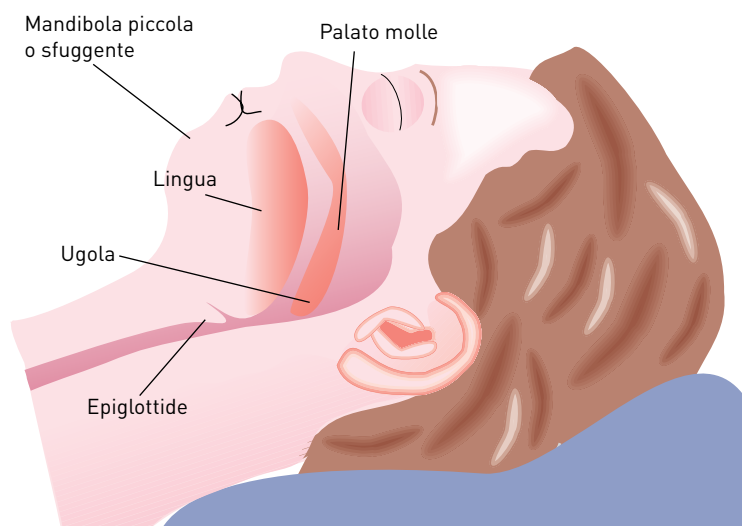
La OSAS è caratterizzata da episodi di ostruzione delle vie aeree superiori: queste sono definite apnee, se le vie aeree vengono occluse completamente, e ipopnee se l'occlusione è solo parziale. Un'apnea ostruttiva viene definita pragmaticamente come l'interruzione del flusso aereo nonostante tentativi respiratori continuati per almeno 10 s. Al loro termine le apnee/ipopnee sono spesso, anche se non sempre, associate con modifiche del segnale elettroencefalografico (EEG), indicative di risvegli e con la caduta della saturazione dell'ossigeno nel sangue. Nella maggior parte dei casi questi brevi risvegli non sono completi e il paziente ne rimane non consapevole. La definizione di ipopnea è piuttosto variabile; dipende dal tipo di materiale impiegato per misurare la respirazione, tuttavia l'essenziale della definizione, secondo l'American Academy of Sleep Medicine (AASM), è la riduzione del 30 - 50% dei movimenti toraco - addominali rispetto al precedente basale stabile per almeno 10 s. Le linee guida attuali (2012) AASM aggiungono la presenza di una desaturazione del 3% o di un risveglio. Comunque in alcuni centri sono ancora in uso le definizioni di ipopnea precedenti. Una "task force" AASM nel 1999 ha definito la gravità dell'OSAS sulla base di due componenti separate: la sonnolenza diurna e il grado dei disturbi respiratori durante il sonno misurati con il monitoraggio notturno. Il metodo usato comunemente per controllare il sonno viene discusso

in seguito. La gravità degli eventi respiratori ostruttivi correlati al sonno viene valutata utilizzando l'indice apnea/ipopnea (AHI) ed è graduata come lieve (5 – 15 eventi per ora di sonno), moderata (15 – 30 eventi per h di sonno), o grave (oltre 30 eventi per h di sonno). Anche se la classificazione funziona bene in generale, non prende in considerazione le variazioni legate a sesso o età. Vi sono davvero pochi dati normativi sia riguardo alla sonnolenza che all'AHI nella popolazione sana.

## *Fisiopatologia dell'OSAS*

La faringe è la sede dell'ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno nell'OSAS. In generale un cambiamento patologico o una variante normale che restringa le vie aeree superiori da svegli predispone ad apnee o ipopnee ostruttive durante il sonno. L'obesità è il singolo fattore predisponente più comune, tuttavia i pazienti con OSAS possono avere altri fattori che contribuiscono al restringimento delle vie aeree, come una lingua grossa, tonsille ingrandite, l'aumento del tessuto lasso in faringe o la mandibola retroposizionata (mandibola sfuggente) (figura 1).

Durante l'inspirazione la pressione dell'aria in faringe è inferiore a quella atmosferica e le dimensioni del lume della faringe dipendono dall'equilibrio tra le forze di restringimento, che risulta dalla pressione di suzione e la forza dilatante, generata da piccoli muscoli inseriti sulle vie aeree superiori, che si contraggono durante ciascuna inspirazione e normalmente stabilizzano la parete molle della faringe. All'inizio del sonno si verificano la riduzione



**Figura 1** – Sezione della faringe posteriore, che mostra il meccanismo di ostruzione delle vie aeree superiori (in rosso) durante il sonno.

dell'area del lume faringeo e la riduzione dell'attività dei muscoli delle vie aeree superiori, amplificate entrambe in caso di OSAS. Anche fattori legati alle mucose di superficie possono influenzare l'apertura delle vie aeree, soprattutto nei soggetti con le mucose infiammate a causa di traumi ripetuti e dalla perdita di sensibilità che ne risulta. Ciascuna apnea o ipopnea termina con un risveglio, che si accompagna con l'aumento brusco della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. In molti individui l'aumento della pressione arteriosa persiste per giorni e si accompagna all'aumento del rischio di sviluppare patologia cardiovascolare e ictus.

## *Fattori di rischio per OSAS*

La prevalenza di OSAS aumenta con l'età e raggiunge un plateau dopo i 60 anni di età. Tuttavia dati recenti, a sezione trasversale, su oltre 5.000 soggetti hanno mostrato che una significativa quota di popolazione di età  $\geq 70$  anni continua a presentarsi con i sintomi della malattia. Molti studi hanno evidenziato l'associazione tra obesità e OSAS; con obesità moderata o grave (indice di massa corporea, BMI,  $> 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) nel 60 – 90% dei pazienti con OSAS. L'obesità di tipo centrale, caratterizzata da un rapporto vita – fianchi elevato o da un'ampia circonferenza del collo, correla meglio con OSAS del BMI, anche in persone con BMI normale.

L'OSAS è più comune negli uomini che nelle donne. Questo fatto è stato attribuito alle differenze anatomiche e funzionali delle vie aeree superiori, della morfologia cranio-facciale, dell'accumulo di grasso e della risposta ventilatoria al risveglio dal sonno. Tuttavia gli operatori sanitari devono essere particolarmente attenti alla possibile presenza di OSAS nelle donne, dato che i maschi, compagni di letto, possono essere meno consapevoli dei sintomi dell'ostruzione respiratoria durante il sonno. La prevalenza della malattia è più alta nelle donne post-menopausa e la supplementazione ormonale si associa con una prevalenza inferiore; questa aumenta durante la gravidanza, in particolare nel terzo trimestre.

I parenti di primo grado di pazienti con OSAS hanno un rischio aumentato di sviluppare la patologia. Sono anche rilevanti i determinanti genetici di caratteristiche cranio-facciali, obesità e distribuzione del grasso regionale. Affezioni congenite che interessano lo sviluppo cranio-facciale, come la sindrome di Marfan, la sindrome di Down e la sequenza di Pierre Robin, predispongono all'OSAS, così come acromegalia e ipotiroidismo.

Il fumo è associato con una maggiore prevalenza di russamento e OSAS; l'alcol può aumentare la collassabilità delle vie aeree superiori e indurre le apnee. Farmaci miorilassanti (sedativi, ipnotici, oppiacei), la privazione del sonno e la postura supina possono tutti accentuare l'OSAS, anche se il grado di peggioramento dei disturbi respiratori del sonno può dipendere dal meccanismo fisiopatologico che interviene nel singolo individuo e dalla sua risposta fisiologica intrinseca.

Anche la riduzione della pervietà nasale, a causa di congestione o difetti anatomici, così come le allergie respiratorie possono potenzialmente contribuire.

## *Manifestazioni cliniche e conseguenze*



I sintomi di OSAS possono essere classificati come quelli che si manifestano durante il sonno e quelli che sono presenti durante la veglia (tabella 1). Il disturbo più comune è l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS). Tuttavia l'EDS non è presente in tutti i pazienti con OSA e si

“  
*La sindrome  
 delle apnee  
 ostruttive del  
 sonno è una  
 patologia  
 comune, poco  
 diagnosticata  
 e decisamente  
 trattabile*  
 ”

dovrebbero considerare altre cause, come i turni di notte, terapie e diagnosi alternative – disordini periodici del movimento degli arti e narcolessia, per esempio.

| Durante il sonno                          | Durante la veglia                    |
|---|--------------------------------------|
| Russamento/grugnito pesante               | Sonnolenza diurna                    |
| Apnee testimoniate da compagno/a di letto | Sonno che non dà sollievo            |
| Risveglio con sensazione di soffocamento  | Perdita di concentrazione            |
| Agitazione notturna                       | Difetti cognitivi                    |
| Sogni vividi, strani o terrificanti       | Cambiamenti di umore                 |
| Reflusso gastro – esofageo                | Cefalea mattutina                    |
| Insomnia con risvegli frequenti           | Bocca secca                          |
| Nicturia (minzione notturna)              | Impotenza o diminuzione della libido |
| Ipersalivazione, digrignamento dei denti  |                                      |
| Diaforesi (sudorazione)                   |                                      |

**Tabella 1** – Sintomi della sindrome da apnee ostruttive. Adattato da RIHA, 2010, con il permesso dell'editore.

I sintomi notturni dell'OSAS sono generalmente riferiti dal compagno di letto. I più comuni sono il russamento (che è quasi sempre presente), il soffiare, attacchi di soffocamento che terminano un periodo di russamento, ed episodi di apnee, testimoniate da circa il 75% dei compagni di letto.

Varie caratteristiche cliniche sono associate con l'OSAS (tabella 2), ma il valore predittivo per la diagnosi di ognuna di esse è limitato e non tutte coesistono nello stesso paziente. L'anamnesi e la visita clinica da sole (compresa la pressione arteriosa e il BMI) possono predire la presenza di OSAS in solo il 50% dei pazienti che afferiscono a cliniche dei disordini del sonno: la diagnosi definitiva richiede l'effettuazione di indagini notturne.

- 
- Obesità (in particolare centrale, BMI >30 kg·m<sup>2</sup>)
  - Circonferenza del collo ampia (>40 cm)
  - Piccola mandibola, piccola mascella
  - Retrognazia (mandibola retro - posta)
  - Malocclusione dentale, sovramorso
  - Ridotta pervietà nasale
  - Palato alto e stretto
  - Ugola allungata e bassa
  - Tonsille e adenoidi ingrandite
  - Macroglossia (lingua grossa)
- 

**Tabella 2** – Caratteristiche cliniche della sindrome delle apnee ostruttive. BMI: indice di massa corporea. Adattato da: Riha, 2010, con il permesso dell'editore.

## *Registrazioni e misurazioni notturne di sonno e respirazione*

In precedenza il metodo più ampiamente usato per la diagnosi di OSAS è stato la polisonnografia (PSG) notturna dettagliata, tuttavia si stanno usando sempre più metodiche diagnostiche più semplici, spesso al domicilio del paziente, piuttosto che in ospedale. La PSG rimane il riferimento sul quale vengono valutate la maggior parte delle nuove metodiche di misura della respirazione. La PSG monitorizza simultaneamente:

- flusso nasale e orale
- movimenti toraco - addominali
- russamento
- elettroencefalogramma (EEG)
- elettro-oculogramma (EOG)
- elettro-miografia (EMG)
- saturazione di ossigeno

La video-registrazione di movimenti anormali può aiutare l'identificazione di altri disordini. Per un'accurata interpretazione è necessario l'esame manuale della PSG, utilizzando le linee guida per l'interpretazione dell'EEG (tracciato del sonno) e per l'attribuzione di punteggi agli eventi sia respiratori che di altra natura.

Vengono sempre più usati sistemi di registrazione semplificati (PSG respiratoria o poligrafia). Questi misurano il flusso alle vie aeree, gli sforzi respiratori, la saturazione di ossigeno, la frequenza cardiaca, ma non l'EEG. I loro vantaggi sono una maggiore capacità di fornire il servizio, costi inferiori, portabilità superiore e comodità per i pazienti, che possono utilizzare il sistema di misura al proprio domicilio. L'ossimetria nel corso della notte viene talvolta usata come test di screening per identificare i pazienti con OSAS, anche se vi sono limitazioni significative all'impiego del saturimetro da solo.

## *Determinare la sonnolenza diurna*

La sonnolenza diurna è difficile da definire obiettivamente; per questo motivo sono stati impiegati diversi test comportamentali, di prestazione, elettrofisiologici e basati su questionari. La Epworth Sleepiness Scale (ESS), ottimamente validata, è la scala che viene usata in modo più diffuso, grazie sua pragmaticità, per valutare la sonnolenza diurna. Questo fatto richiede che il soggetto valuti secondo un punteggio (da 0 a 3) la probabilità di addormentarsi durante lo svolgimento di otto attività giornaliere. Un indice ESS maggiore di 11 sul totale di 24 è generalmente suggestivo di sonnolenza diurna abnorme, indipendentemente dall'età. Tuttavia come avviene nel caso di misure basate sulla soggettività, l'ESS può essere suscettibile di problemi di interpretazione, da parte del paziente e, naturalmente, un indice elevato può essere dovuto a cause diverse dall'OSAS.

## *Conseguenze*

L'OSAS è un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione ed è associata con l'aumento del rischio di patologia cardiovascolare, abnorme metabolismo del glucosio, depressione e incidenti correlati alla sonnolenza.

L'OSAS non è generalmente considerata come patologia possibile causa di decesso e quindi non viene segnalata sui certificati di morte. Tuttavia vi è una serie di sistemi di raccolta dei dati in fase di elaborazione per documentarne la presenza, in Francia e Danimarca, per esempio. L'associazione di OSAS con patologie di tipo cardiovascolare, cerebrovascolare e metabolico implica che questa sindrome possa contribuire ad aumentare morbosità e mortalità nella popolazione generale.

L'OSAS non trattata aumenta il numero degli incidenti stradali, sul lavoro e domestici. Una meta-analisi recente ha mostrato che la maggior parte delle condizioni patologiche di questo tipo provoca un aumento del rischio di incidenti stradali (di 1.2 – 2 volte, rispetto la popolazione sana). Per contro l'OSAS è stata associata con un aumento del rischio relativo di 3.7 volte, essendo seconda sola al sesso e all'età come fattore di rischio generale. La presenza di OSAS sotto-diagnosticata provoca un aumento dei costi sanitari, rispetto a quelli per individui sani di pari età e sesso, che sono direttamente proporzionali alla gravità della patologia. Anche un singolo incidente stradale a causa della sonnolenza indotta dall'OSAS può generare costi sanitari considerevoli. Non esiste una valutazione esaustiva dell'onere finanziario costituito dall'OSAS in Europa. Tuttavia diversi Paesi europei hanno eseguito segnalazioni relativamente al consumo di risorse sanitarie, costi del trattamento, rapporto costo/beneficio/utilità della terapia. Questi vengono riassunti in tabella 3, che illustra appunto il rapporto costo/beneficio comparativo che la terapia dell'OSAS implica, rispetto al "non fare niente" in quattro nazioni differenti.

## Prevenzione



Come è stato precedentemente discusso in questo capitolo, vi sono dei fattori di rischio che possono predisporre all'OSAS o aggravarla. Gli obiettivi della prevenzione primaria sono già contemplati in molti piani strategici di interventi di sanità pubblica, comprese campagne indirizzate verso l'obesità, il fumo e l'eccessivo consumo di alcool. Prima che venga effettuata la diagnosi, l'OSAS è associata con gran numero di problematiche sanitarie e con costi sanitari per persona del 50 – 100% superiori a quelli della popolazione generale. Negli adulti, questi costi in eccesso sono attribuibili alla patologia cardiovascolare, digestiva e metabolica, mentre nei bambini sono dovuti principalmente a problematiche di tipo otorinolaringoiatrico (ENT) e respiratorie. Quindi il medico di base, così come gli specialisti di diversa estrazione, devono essere

|  | UK    | Canada   | Spagna    | Canada    |
|--|-------|----------|-----------|-----------|
| <b>Costi-efficacia<sup>#</sup></b>           | £1400 | US\$3354 | €7861     | >US\$9792 |
| <b>AHI di pazienti, eventi-h<sup>1</sup></b> | >30   | >15      | 41.3±14.6 | 67.6±24.3 |
| <b>ESS di pazienti<sup>¶</sup></b>           | 12    |          | 13.8±5.8  |           |

**Tabella 3** – Studi di costo – efficacia per il trattamento della sindrome delle apnee notturne mediante la pressione positiva continua alle vie aeree. I parametri sono indicati come media ± deviazione standard. AHI: indice di apnea/ipopnea; ESS: Epworth Sleepiness Scale. #: costo per anni di vita aggiustati per la qualità; ¶: su 24. Riprodotto e modificato da Mwenge and Rodenstein (in McNicholas and Bonsignore, 2010).



consapevoli della possibile presenza di OSAS e di disturbi del sonno, per effettuare le relative diagnosi e terapie il prima possibile. La prevenzione secondaria include quindi il controllo programmato dei pazienti con sintomi che siano potenzialmente correlati alla presenza di OSAS.

## Gestione



Posta la diagnosi di OSAS, il trattamento è relativamente lineare. Si dovrebbe partire dalla modifica delle abitudini di vita, come la perdita di peso, la riduzione del consumo di alcool e l'interruzione del fumo. Tuttavia il trattamento più comune e più rapidamente efficace nel caso di OSAS moderata e grave è l'applicazione della pressione positiva continua alle vie aeree (CPAP) durante la notte (figura 2). Questa viene di solito erogata alle vie aeree superiori utilizzando una maschera nasale o nasofaringea, collegata attraverso un circuito a un compressore, che genera un flusso d'aria a pressione positiva durante il ciclo respiratorio, di ampiezza sufficiente per mantenere aperte le vie aeree superiori, prevenendone il collasso. La CPAP agisce quindi come una "stecca pneumatica" per le vie aeree superiori. Sfortunatamente la CPAP non permette di recuperare permanentemente o di correggere i problemi che portano all'ostruzione delle vie aeree; di conseguenza deve essere applicata ogni notte per ottenere un effetto massimale. Se ben tollerata e usata in modo appropriato la CPAP si è dimostrata in grado di correggere o quanto meno migliorare la sonnolenza, il difetto cognitivo, le condizioni generali di salute, l'ipertensione e i disturbi metabolici associati con l'OSAS.

Nelle situazioni di semplice russamento o di lieve OSAS deve essere impiegata una terapia alternativa: il sistema di riposizionamento della mandibola (MRD) (figura 3). Il sistema può anche rivelarsi utile nei pazienti che non possono o non vogliono utilizzare la CPAP. Anche se sono meno efficaci della CPAP, i sistemi MRD possono essere utilizzati in aggiunta alla terapia con CPAP. Dovrebbero comunque essere messi a punto da personale addestrato.



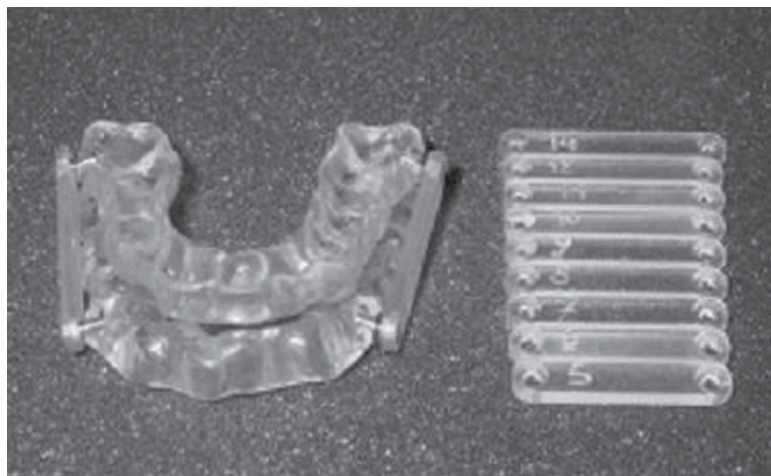
**Figura 2** – Materiale per la pressione continua alle vie aeree. ©iStockphoto David Cannings-Bushell.



“

*Le liste di attesa per la diagnosi e il trattamento della sindrome delle apnee ostruttive del sonno sono un serio problema sia per i pazienti che per il personale medico - le dotazioni relative devono espandersi*

”



**Figura 3** – Un dispositivo di avanzamento della mandibola. Riprodotto da Tsuiki et al., 2010.

Altri trattamenti potenziali includono: tonsillectomia, se appropriata e soprattutto nei bambini; chirurgia delle vie aeree superiori, in casi eccezionali, ove siano presenti anomalie cranio-facciali significative; chirurgia bariatrica, per coloro nei quali l'obesità grave costituisca la causa principale di OSAS. La stimolazione del nervo ipoglosso attraverso elettrodi impiantati è una procedura che viene sempre più frequentemente provata nei pazienti affetti da OSAS che non rispondono in modo efficace alle terapie più convenzionali, anche se questo trattamento richiede necessariamente ulteriori sviluppi. Non sono attualmente disponibili terapie farmacologiche efficaci. Come per altre forme di terapia a lungo termine, la corretta adesione del paziente necessita l'intervento di personale addestrato e di controlli a lungo termine. In poche altre condizioni patologiche croniche esiste un trattamento così semplice, così rapidamente efficace, anche dal punto di vista costo/beneficio, come la CPAP nell'OSAS.

## Prognosi



Una volta che sia stata riconosciuta e trattata adeguatamente, i dati a nostra disposizione suggeriscono che la prognosi di OSAS è molto buona e si sovrappone a quella della popolazione non OSAS, specialmente in termini di mortalità e morbosità cardiovascolare. Tuttavia, dato che i pazienti con sonnolenza significativa necessitano del trattamento con CPAP, non è eticamente accettabile eseguire studi randomizzati a lungo termine, controllati con il placebo, su una popolazione ottimale, per determinarne gli effetti su morbosità e mortalità; piuttosto, l'evidenza deve essere ottenuta più indirettamente da studi caso-controllo o studi di coorte, con tutti i loro bias inerenti.

## Sindrome dell'ipoventilazione dell'obeso

La consapevolezza del problema significativo che la OHS costituisce per la salute pubblica è in aumento, nel contesto dell'epidemia di obesità che si sta verificando in molte nazioni. Tuttavia la sua prevalenza in Europa è sconosciuta.

La OHS viene definita come la combinazione di obesità ( $BMI > 30 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ), insufficienza respiratoria ipercapnica (di tipo II: pressione parziale di anidride carbonica nel sangue arterioso superiore ai 45 mmHg o 6.5 kPa) e respirazione alterata durante il sonno, quando siano state escluse altre cause dell'insufficienza respiratoria di tipo II. Queste caratteristiche difficilmente sono espressione di OSAS non complicata, situazione nella quale il livello di anidride carbonica da sveglia è normale. La fisiopatologia di OHS è complessa e risulta dall'interazione tra OSA, diminuita attività del drive ventilatorio e ridotta compliance del torace e dell'addome causati dall'obesità.

Questa problematica è misconosciuta, ne conseguono gravi situazioni patologiche respiratorie e cardio-metaboliche che non vengono adeguatamente trattate; tutto questo provoca l'aumento dei costi sanitari, congiuntamente all'incremento del rischio di ospedalizzazione e morte. In quest'ambito sono stati realizzati solo pochi studi ben condotti, ma è acclarato che il trattamento migliore per ridurre la mortalità è la ventilazione noninvasiva (NIV), che, come la CPAP, viene erogata attraverso una maschera facciale. A differenza della CPAP, che fornisce pressioni costanti durante il ciclo respiratorio, la NIV eroga pressioni più elevate durante l'inspirazione, rispetto a quelle espiratorie, al fine di assistere la ventilazione; spesso è necessaria anche la supplementazione di ossigeno. La perdita di peso è un trattamento efficace, ma è spesso difficile da realizzare senza interventi addizionali, come la chirurgia bariatrica. I dati riguardo l'evidenza sono limitati, ma suggeriscono che il riconoscimento precoce, l'intervento e il trattamento salvino la vita e pongano un limite a complicazioni e costi, sia per i pazienti che per la società; tuttavia questo si verifica solo in una minoranza dei casi, nell'ambito dell'assistenza primaria e secondaria.

## Sviluppi futuri e necessità della ricerca

È necessario continuare a sforzarsi di definire meglio le popolazioni specifiche con OSAS e di individuare quali di queste popolazioni rispondano in modo più favorevole alle varie forme di trattamento disponibili. Gli sviluppi futuri dovrebbero comprendere il dedicare più risorse a prevenire e aumentare la consapevolezza di OSAS. Coloro che manifestino sonnolenza, soprattutto durante la guida, e che russino, dovrebbero essere incoraggiati a richiedere un parere medico. La prevenzione secondaria deve essere implementata, migliorando i controlli programmati di coloro che si presentino con sintomi suggestivi e con comorbidità cardio-metaboliche associate. Infine la prevenzione terziaria, cioè il trattamento dei pazienti con OSAS, implica l'espandere i mezzi a disposizione per potere eseguire gli accertamenti al momento giusto, così come le terapie, nel gran numero di pazienti che sono ancora sotto-diagnosticati e sotto-trattati. Dato che la prevalenza di OSAS all'interno della comunità è rilevante e che, in molti Paesi, ha un andamento in crescita a causa di vere e proprie epidemie di obesità, le risorse necessarie sono notevoli e richiedono l'intervento dei governi nazionali.

È necessario che i sistemi sanitari nazionali e le autorità dei trasporti riconoscano gli effetti potenziali sulla guida (sia di automezzi privati che commerciali) causati generalmente dall'OSAS – una situazione che mette a rischio sia l'individuo che il pubblico. Il problema deve essere

formalmente riconosciuto da legislazioni adeguate, che purtroppo sono carenti in molti Paesi europei. Nella maggior parte delle nazioni europee le liste di attesa per la diagnosi e il trattamento dell'OSAS sono un serio problema per i pazienti e per lo staff medico – i mezzi a disposizione devono essere implementati.

Le necessità della ricerca sull'OSAS con alta priorità sono le seguenti:

- Studi epidemiologici sulla prevalenza di OSAS e OHS in Europa
- Verifica dell'impatto dell'OSAS, anche secondo la sua gravità, su mortalità, patologia cardiovascolare e diabete mellito di tipo II.
- Analisi del rapporto costo - beneficio di varie strategie di gestione dell'OSAS, secondo la gravità della malattia, compresi gli esiti a lungo termine.
- Analisi comparative del rapporto costo - beneficio dei diversi trattamenti previsti per l'OSAS (CPAP versus MRD versus chirurgia), stratificati secondo le caratteristiche dei pazienti, della patologia e delle comorbidità, comprendendo anche gli esiti a lungo termine, per es. OSAS grave in pazienti con sindrome di Down e anziani con patologia lieve.
- Indagini su: strategie di aderenza al trattamento per le differenti modalità disponibili; considerazioni finanziarie per migliorare il trattamento; ruolo dei servizi specialistici per il sonno nel riconoscimento e nella gestione di OSAS, per es. è giusto che l'OSAS rimanga un problema di cure secondarie/terziarie o dovrebbe essere devoluto nell'assistenza primaria con la possibilità di rinvio allo specialista solo dei casi difficili?

Sono in fase di esecuzione studi sull'OSAS negli anziani e nei bambini. È importante riconoscere che alcune popolazioni, come i vecchi, i giovanissimi, i disabili dal punto di vista intellettuale e coloro che abbiano morbosità particolari possano avere differenti bisogni terapeutici, con differenti risposte alle cure.

La ricerca di terapie farmacologiche per l'OSAS che possano essere impiegate insieme con le terapie attuali, non ha ancora avuto successo, tuttavia dovrebbe essere incoraggiata. Sono necessari sforzi ulteriori per semplificare ulteriormente l'approccio diagnostico, pur mantenendone l'accuratezza, compreso l'utilizzo della poligrafia e di nuove tecnologie, come la telemedicina, per la diagnosi e il monitoraggio. La sanità pubblica e i fondi di ricerca non sono stati ancora in grado di individuare e soddisfare adeguatamente queste necessità, dalla pubblicazione della prima edizione di questo libro nel 2003. I finanziamenti dovrebbero essere destinati anche a una maggiore consapevolezza pubblica dei fattori di rischio comuni per l'OSAS, come l'obesità e le varianti cranio-facciali che ne siano pertinenti. Le terapie ortodontiche istituite nelle fasi precoci della vita potrebbero giocare un ruolo importante sulla prevenzione.

Gli studi longitudinali di coorte sull'OSAS sono troppo pochi; invece dovrebbero essere messi in atto, dato che sta aumentando sempre più la consapevolezza dell'importanza di questa patologia nei bambini e nei giovani adulti.



### Generale

- Hedner J, Grote L, Bonsignore M, et al. The European Sleep Apnoea Database (ESADA): report from 22 European sleep laboratories. *Eur Respir J* 2011; 38: 635–642.
- Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax* 2011; 66: 560–566.
- Leger D, Bayon V, Laaban JP, et al. Impact of sleep apnea on economics. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 455–462.
- McNicholas WT, Bonsignore MR, eds. *Sleep Apnoea*. *Eur Respir Monogr* 2010; 50.
- Riha RL. Clinical assessment of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4: 83–91.
- Riha RL, Gislason T, Diefenbach K. The phenotype and genotype of adult obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2009; 33: 646–655.
- Sjösten N, Vahtera J, Salo P, et al. Increased risk of lost workdays prior to the diagnosis of sleep apnea. *Chest* 2009; 136: 130–136.

### Epidemiologia

- Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685–689.
- Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009; 33: 907–914.

### Gestione

- Brevi BC, Toma L, Magri AS, et al. Use of the mandibular distraction technique to treat obstructive sleep apnea syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 566–571.
- Mar J, Rueda JR, Durán-Cantolla J, et al. The cost-effectiveness of nCPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2003; 21: 515–522.
- McDaid C, Griffin S, Weatherly H, et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–274.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012; 30: 633–646.
- Tsuiki S, Kobayashi M, Namba K, et al. Optimal positive airway pressure predicts oral appliance response to sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010; 35: 1098–1105.
- Weatherly HL, Griffin SC, Mc Daid C, et al. An economic analysis of continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25: 26–34.

### Problematiche di guida

- Alonderis A, Barbé F, Bonsignore M, et al. Medico-legal implications of sleep apnoea syndrome: driving license regulations in Europe. *Sleep Med* 2008; 9: 362–375.
- Rodenstein D, Cost-B26 Action on Sleep Apnoea Syndrome. Driving in Europe: the need of a common policy for drivers with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 2008; 17: 281–284.

### Sindrome dell'ipoventilazione nell'obeso

- Borel JC, Borel AL, Monneret D, et al. Obesity hypoventilation syndrome: from sleep-disordered breathing to systemic comorbidities and the need to offer combined treatment strategies. *Respirology* 2012; 17: 601–610.

# Malattie respiratorie occupazionali

## Introduzione



### Punti chiave

- Sia la insufficiente segnalazione sistematica che le difficoltà di attribuzione delle cause contribuiscono alla sottostima dell'impatto rappresentato dalle malattie occupazionali.
- L'esposizione occupazionale è stimata essere responsabile di circa il 15% di tutti i casi di asma negli adulti.
- Sia l'accumulo di polveri tossiche nei polmoni che la sensibilizzazione immunologica agli agenti occupazionali per via inalatoria può essere causa di interstiziopatie polmonari.
- Nonostante l'uso dell'amianto sia in fase di esaurimento, si prevede che i casi di mesotelioma continuino a crescere a causa della lunga latenza della malattia.
- L'insorgere di nuove cause occupazionali di patologia respiratoria in anni recenti enfatizza la necessità di una vigilanza continua.

Si ritiene spesso che le malattie occupazionali siano correlate in modo univoco e specifico a fattori presenti nell'ambiente di lavoro; un esempio tipico sono le pneumoconiosi. In ogni caso, l'esposizione occupazionale contribuisce anche allo sviluppo e al peggioramento delle comuni malattie respiratorie, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'asma e il cancro del polmone, in aggiunta ad altri fattori (di solito collegati allo stile di vita).

Le informazioni riguardo il verificarsi delle malattie respiratorie occupazionali e il loro contributo a morbosità e mortalità nella popolazione generale provengono da varie fonti di qualità non omogenea. Alcune nazioni europee non registrano le patologie occupazionali, di conseguenza le informazioni relative all'impatto costituito da queste malattie sono completamente assenti. In altre nazioni la registrazione è limitata ai casi che prevedono il sostegno economico, in base a criteri amministrativi o legali specifici, così come sanitari; ne conseguono informazioni alterate e la prevalenza reale viene sottostimata. Le registrazioni carenti avvengono soprattutto nel caso dei pazienti più anziani che non lavorano più, ma la cui malattia occupazionale può essere dovuta al lavoro precedente. Inoltre, può essere che non vi siano incentivi alla registrazione delle malattie occupazionali; inoltre può non esserci una piena consapevolezza tra i medici.

In alcuni Paesi sono stati creati moduli per favorire la registrazione volontaria delle malattie occupazionali respiratorie da parte di pneumologi e medici del lavoro. Lo schema migliore fra tutti è il sistema SWORD

“

*Dove i regolamenti occupazionali non sono applicati in modo adeguato il rischio di silicosi è ancora significativo*

”

(Surveillance of Work Related and Occupational Respiratory Disease iniziato nel Regno Unito nel 1989. Anche se questi moduli di registrazione volontaria hanno dei difetti, tuttavia ci consentono di stimare il contributo del lavoro allo sviluppo della patologia respiratoria e a identificare le priorità per la prevenzione.

Nel caso di malattie con plurimi agenti causali, come l'asma, la BPCO e il cancro del polmone, vi sono studi epidemiologici ben disegnati che forniscono informazioni attendibili sul contributo dell'esposizione lavorativa. Una complicazione è costituita dal fatto che l'asma occupazionale non viene direttamente misurato (diagnosticato) in studi sulla popolazione generale e che i rischi attribuibili devono essere spesso calcolati utilizzando informazioni piuttosto grezze circa l'esposizione e il fenotipo dell'asma. Sulla base di analisi epidemiologiche si è dimostrato che la frazione di popolazione cui si possano attribuire fattori occupazionali di mortalità e morbosità per le malattie respiratorie è tutto meno che trascurabile: per l'asma e per la BPCO, rispettivamente, essa varia tra il 2 – 15% e il 15 – 20%, il che risulta in un considerevole numero di casi all'interno dell'Unione Europea (EU), anche se questo è spesso difficile da sostanziare e documentare nei singoli individui. Un contributo parimenti elevato è atteso per il cancro del polmone.

Questo capitolo fornisce una breve visione d'insieme sulle maggiori categorie delle malattie respiratorie e, quando possibile, provvede a indicare il ruolo e il contributo dell'esposizione lavorativa al loro insorgere. Vengono presentate poche informazioni quantitative, ma questo riassunto dovrebbe consentire di identificare le aree principali che richiedano un impegno per la prevenzione, la diagnosi, la gestione e la compensazione economica delle malattie respiratorie indotte dall'occupazione in Europa. Il capitolo affronterà anche aspetti di gestione e prevenzione.

## ***Danno inalatorio acuto***

### ***Domestico***

Un'inalazione accidentale acuta si può verificare a casa durante il lavoro domestico; per esempio quando si mescolano candeggina e acidi o ammoniaca o quando si utilizzano spray impregnanti il cuoio. Le complicazioni respiratorie sono una causa maggiore di mortalità anche nei pazienti ricoverati per ustioni, che interessano lo 0.2 – 2.9 casi per 10.000 abitanti ogni anno in Europa.

## *Nell'ambiente di lavoro*

La inalazione di certi agenti può causare un danno acuto di varia gravità a carico dell'apparato respiratorio. L'esposizione occasionale ad alti livelli di fumi di metalli o polveri organiche contaminate con microorganismi ed endotossine può indurre la febbre da fumo di metallo e la sindrome della polvere organica tossica, rispettivamente. Queste febbri da inalazione sono l'espressione clinica di una condizione di intensa infiammazione polmonare, relativamente benigna e transitoria, anche se non meno inaccettabile. Queste reazioni si verificano di solito nel mondo agricolo. Indagini svedesi e finlandesi indicano che circa un contadino su 10 ha avuto esperienza di un attacco febbrile dopo esposizione a polveri organiche. I possibili effetti a lungo termine tra i soggetti che ne sono affetti sono stati identificati in modo insufficiente.

Molti danni gravi dell'albero tracheobronchiale e del parenchima polmonare possono essere la conseguenza dell'inalazione di gas tossici, vapori o miscele complesse di composti che vengono rilasciati da esplosioni, fuochi, perdite e fuoriuscite da installazioni industriali, incidenti nel trasporto, e operazioni militari e terroristiche. Questi fenomeni di inalazione accidentale possono avere dimensioni massive e colpire intere comunità.

La tracheobronchite tossica e la polmonite con edema polmonare possono essere fatali; in coloro che sopravvivono, queste condizioni possono indurre effetti strutturali e funzionali a lungo termine, compreso l'asma indotto da irritanti (sindrome disfunzionale reattiva delle vie aeree, RADS). I vigili del fuoco e il personale dell'emergenza sono a rischio particolarmente elevato, così come i lavoratori in zone chiuse.

Non si conosce l'incidenza precisa dei danni causati da agenti inalati acutamente sul luogo di lavoro. Il sistema SWORD ha registrato un'incidenza annuale di 5 casi per milione negli uomini e di 1 per milione nelle donne. Anche se gli eventi di inalazioni incidentali gravi non sono molto frequenti, in paragone con altri infortuni sul lavoro, essi devono essere prevenuti con misure amministrative e tecniche appropriate. A livello locale devono essere stati elaborati piani per far fronte ai disastri e fornite le dotazioni adeguate per la gestione di situazioni di lesioni da inalazione individuali e collettive.

## ***Infezioni occupazionali***

La maggior parte delle infezioni respiratorie sono "acquisite in comunità". Talvolta tuttavia esse possono essere direttamente correlate a occupazioni specifiche. Forme virali comuni, o, più raramente, infezioni batteriche, possono colpire coloro che lavorano in luoghi affollati, scuole, ospedali e altre comunità.



## Batteri

La Tuberculosis (TBC) è un rischio ben conosciuto negli operatori sanitari. Tuttavia altre categorie di lavoratori possono essere a rischio, come i secondini o gli assistenti sociali che assistono gli immigranti e i richiedenti asilo che giungono da aree con prevalenza di TBC elevata.

Le zoonosi (malattie infettive trasmesse dagli animali) come la polmonite da *Chlamydia psittaci* (ornitosi) o *Coxiella burnetii* (febbre-Q), interessano gli agricoltori e altri lavoratori a contatto con gli animali direttamente o indirettamente. Durante i focolai di *Legionella pneumoniae*, come quelli associati alle torri da raffreddamento, a fontane e vasche idromassaggio, o a navi da crociera, il personale che svolge manutenzione e altri compiti è a rischio di contrarre l'infezione. Esiste anche l'evidenza epidemiologica che il rischio di sviluppare una polmonite infettiva aumenta nei lavoratori esposti ai metalli, come i saldatori, di conseguenza essi dovrebbero ricevere la vaccinazione antipneumococcica.

La disseminazione di antrace e altri microrganismi da parte di terroristi rappresenta una minaccia definita per varie categorie di lavoratori, come gli impiegati alle poste, gli addetti alla manutenzione, le forze dell'ordine e gli operatori sanitari.

Inoltre le infezioni che stanno emergendo costituiscono un rischio peculiare per gli operatori sanitari ospedalieri e le loro famiglie, come si è potuto verificare durante l'epidemia di sindrome respiratoria acuta grave (SARS). Un altro problema degli ultimi anni, è stato l'emergere di microrganismi resistenti ai farmaci. Storicamente è sempre stato considerato un rischio principalmente per il personale ospedaliero, tuttavia, l'elevato uso di antibiotici negli allevamenti di maiali e di vitelli, come conseguenza ha allargato la popolazione a rischio ai lavoratori di questi settori e anche al grande pubblico.

## Funghi

Anche se i funghi (per es. *Stachybotrys*) e le loro micotossine possono essere implicati nelle malattie correlate agli edifici, causate da allagamenti o da altre forme di danni idrici, il ruolo delle contaminazioni fungine, nel causare queste malattie respiratorie occupazionali, non è stato chiaramente determinato. Nondimeno nei soggetti immunocompromessi (da terapia steroidea, trapianto d'organo o altre cause) il rischio di acquisire un'infezione invasiva fungina causata da funghi ubiquitari, come l'*Aspergillus*, è reale; tuttavia la relazione quantitativa tra carico d'esposizione (per es. in alcuni ambienti lavorativi) e rischio di infettarsi è ancora sconosciuta. È indispensabile che vengano effettuati studi ulteriori riguardo questa relazione ed è necessario elaborare criteri sanitari di esposizione per funghi e microbi, nell'ambiente interno e in quello esterno.

## Sindrome dell'edificio malato

Questa sindrome comune si riferisce al verificarsi, in una vasta proporzione della forza lavoro, di problemi respiratori e di altra natura non specifici e correlati al lavoro, tra gli occupanti di edifici ad aria condizionata sigillati.

Non è ancora stato determinato in quale misura, rispettivamente, microrganismi e contaminanti biologici, fattori climatici interni e composti organici volatili, fattori psicosociali, siano responsabili dell'insorgenza della sindrome.



*“  
I costi  
dell’asma  
occupazionale  
per la società  
sono elevati  
e in molti  
Paesi gli oneri  
finanziari  
ricadono  
sullo Stato  
e sugli  
individui,  
non sui datori  
di lavoro  
”*

Nella società moderna l’asma occupazionale è la malattia respiratoria più frequente correlata al lavoro. Viene definito come una forma di asma causata generalmente dalla sensibilizzazione immunologica a un agente (specifico) inalato sul luogo di lavoro. È stato identificato un gran numero (sempre più crescente) di agenti causali. Queste sostanze “asmogene” sono macromolecole di origine biologica, con componente metallica o sostanze chimiche di sintesi. Un elenco di queste sostanze è consultabile nel Capitolo 7. Agenti irritanti per via inalatoria possono causare l’asma anche senza sensibilizzazione specifica, dopo una singola inalazione accidentale (RADS), o attraverso esposizioni ripetute o croniche a livelli eccessivi, per esempio durante attività di pulizia. In quest’ultima situazione le modalità di presentazione dell’asma occupazionale possono mimare quelle delle forme allergiche perché i lavoratori possono avere svolto la loro attività da tempo senza manifestare sintomi (cioè vi è un periodo di latenza libero da sintomi). Disturbi di tipo asmatico senza evidenza di sensibilizzazione sono rilevati in soggetti esposti a polveri vegetali contaminate da endotossine (per es. bissinosi nei lavoratori del cotone, sindromi asma-simili negli allevatori di maiali).

Oltre ai casi nei quali l’asma sia causato, in modo più o meno evidente, dall’attività occupazionale, molti asmatici sperimentano un peggioramento dei loro sintomi causato da circostanze lavorative – il cosiddetto “asma aggravato dal lavoro”.

È stato valutato che circa un settimo dei casi di riacutizzazioni asmatiche sia associato ad esposizioni lavorative.

L’asma occupazionale ha spesso una prognosi negativa, anche quando cessa l’esposizione; questo porta a conseguenze socioeconomiche considerevoli, anche nei Paesi ove siano previste adeguate forme di compensazione economica per i lavoratori con malattie occupazionali.

Il rischio attribuibile alla popolazione per l’esposizione lavorativa è stato stimato essere circa il 17% di tutti i casi di asma nell’adulto, equivalente a un’incidenza di nuovi casi di asma occupazionale di 250 – 300 casi per milione di abitanti per anno. Secondo i registri occupazionali e i moduli compilati volontariamente nelle diverse nazioni europee, l’incidenza annuale dell’asma occupazionale è stata stimata essere di 2 – 5 casi per 100.000 lavoratori. Di conseguenza i fattori lavorativi giocano un ruolo importante, non solo nel causare forme specifiche di asma occupazionale, ma anche nel favorire lo sviluppo dell’asma negli adulti in generale. Considerando l’elevata frequenza dell’asma nella popolazione, l’occupazione rappresenta un ambito potenzialmente importante per la prevenzione. I costi per la società rappresentati dall’asma lavorativo sono elevati e nella maggior parte delle nazioni il carico economico grava sullo Stato e sull’individuo, quasi mai sui datori di lavoro. Di conseguenza questi ultimi sono poco incentivati alla prevenzione.

Anche se la causa predominante della BPCO è il fumo di sigaretta, l'esposizione lavorativa a polveri minerali, organiche, gas e vapori irritanti, contribuisce in modo significativo all'incidenza e alla gravità della patologia cronica delle vie aeree, BPCO compresa. Il sintomo respiratorio più comune causato dall'esposizione a polveri e fumi è la tosse cronica produttiva (bronchite cronica). Questa può essere associata o meno con la limitazione di flusso, dimostrabile dalla diminuzione del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1). Numerosi studi longitudinali hanno dimostrato che l'esposizione alle polveri di carbone è associata con la perdita della funzionalità respiratoria, anche in assenza di pneumoconiosi. La perdita media della funzionalità respiratoria può essere paragonabile a quella dovuta al fumo, con alcuni individui che vanno incontro a una compromissione sostanziale e clinicamente significativa. Oltre ai minatori, anche i lavoratori esposti a polveri minerali (come i muratori) o a fumi (come i saldatori) possono essere a rischio di BPCO occupazionale, anche se l'evidenza epidemiologica è in genere meno forte per queste categorie. Viene inoltre sottostimato il fatto che l'esposizione alle polveri agricole (come quelle di cereali, fibre vegetali o alimenti per animali) sia causa significativa di malattia cronica delle vie aeree e acceleri il declino della funzionalità respiratoria. Così la prevalenza della bronchite cronica negli agricoltori, in particolare negli allevatori di maiali, è elevata, anche tra i non fumatori.

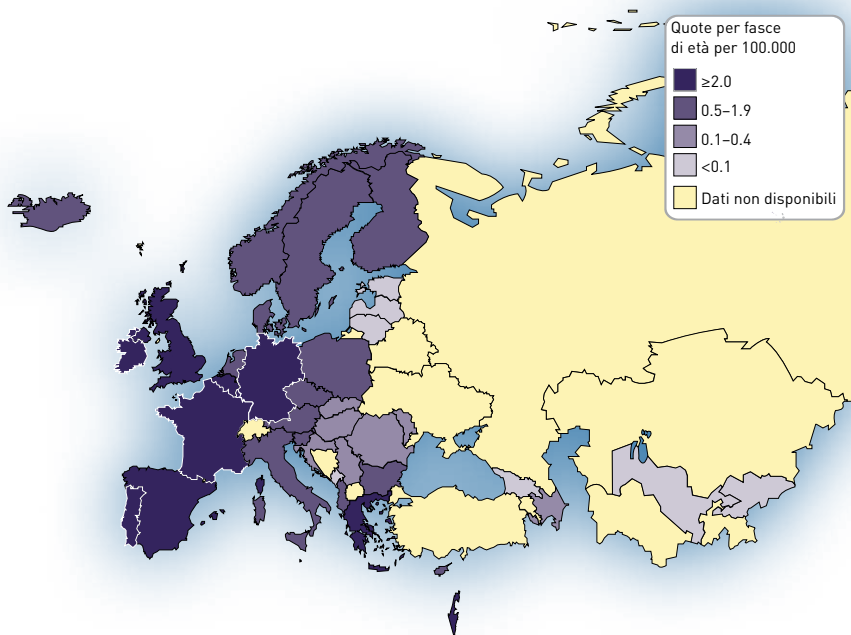
In generale, studi basati su popolazioni hanno supportato i risultati dell'attività di ricerca eseguita nei luoghi di lavoro, particolarmente per ciò che concerne le polveri occupazionali e l'esposizione mista a polveri e gas. La quota di morbosità per BPCO nella popolazione attribuibile a fattori lavorativi è stata stimata variare tra il 15 – 20% e può raggiungere il 40% tra i non fumatori. È stato valutato che in Europa nel 2000 un totale di 39.300 decessi per BPCO sia stato il risultato dell'esposizione lavorativa a polveri e fumi.

## Interstiziopatie polmonari

Le interstiziopatie polmonari (ILDs) sono state associate più direttamente a un'eziologia lavorativa rispetto ad altre categorie di malattie respiratorie. Esempi classici di queste sono le pneumoconiosi causate da cristalli di silice (silicosi), amianto (asbestosi) e polvere di carbone (pneumoconiosi dei lavoratori del carbone). La figura 1 mostra la mortalità per pneumoconiosi in Europa. Vi ne sono anche forme meno comuni causate da silicati non in fibre (come talco, caolino o mica) e altri minerali.

Anche se la suscettibilità individuale gioca un ruolo nelle pneumoconiosi da minerali, la loro causa viene in genere attribuita all'accumulo progressivo di polvere tossica nei polmoni. In contrasto, la suscettibilità individuale e/o la sensibilizzazione immunologica giocano un ruolo dominante nella patogenesi delle ILDs come l'alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità, EEA), la malattia cronica da berillio (berilliosi) o la patologia polmonare da metalli duri/cobalto.

La possibilità di un'eziologia occupazionale dovrebbe essere sempre considerata nell'ambito della diagnosi differenziale delle ILDs, in particolare per condizioni quali la sarcoidosi e la fibrosi polmonare idiopatica, dato che cause esogene "occulte" sono facilmente ignorate, se non si esegue un'accurata anamnesi occupazionale e ambientale. Vi sono motivazioni epidemiologiche per ritenere che fattori lavorativi e ambientali possano essere coinvolti in queste condizioni.



**Figura 1** – Mortalità per pneumoconiosi. Dati dal World Health Organization World and Europe Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.

## *Pneumoconiosi minerali*

È stato stimato che nel 2000 un totale di 72.000 casi di pneumoconiosi in Europa siano stati correlati a esposizione lavorativa ad amianto, silice e polvere di carbone.

### **Silicosi**

La silicosi dovrebbe essere una malattia del passato e infatti è divenuta relativamente rara nei Paesi industrializzati, grazie al controllo delle polveri sul luogo di lavoro. Comunque l'esposizione a polveri libere cristalline di silicio (quarzo o cristobalite) potenzialmente pericolose si può ancora verificare negli ambiti seguenti: miniere, scavi di tunnel o estrazioni in cave di pietra; trasformazioni di rocce e sabbia; costruzioni e demolizioni; fonderie; laboratori e manifatture di ceramiche; uso di polveri abrasive (sabbature); manipolazione di polveri di terre diatomacee; inoltre, vi sono altri ambiti da prendere in considerazione, talora inaspettati. Recentemente in Turchia si è verificato un esempio tragico: centinaia di giovani lavoratori hanno contratto la silicosi come risultato di sabbature della tela di jeans. I piccoli laboratori sono a rischio particolare e l'eventualità di sviluppare la silicosi rimane ancora significativa nei Paesi dove i regolamenti sulle attività lavorative non siano state adeguatamente fatte rispettare. L'industria delle costruzioni richiede un'attenzione specifica perché vi sono segnali che la silicosi si stia nuovamente ripresentando in questo ambito, a causa dell'introduzione di utensili meccanici manuali, che provocano l'esposizione elevata a polveri e silice. È importante evidenziare che la silicosi sia anche associata ad altre condizioni come la BPCO, la TBC, il cancro del polmone e la sclerosi sistemica.

## **Pneumoconiosi dei lavoratori del carbone**

Nei Paesi europei migliaia di lavoratori del carbone hanno sviluppato forme di pneumoconiosi a esso correlate di grado più o meno elevato. In alcune nazioni questa patologia viene identificata e registrata come (antraco)silicosi. Anche se l'esposizione ai silicati può essere importante nelle miniere, la pneumoconiosi dei lavoratori del carbone è differente dalla silicosi. Negli ultimi decenni l'incidenza è andata declinando e le forme complicate (o fibrosi progressiva massiva) dovrebbero diventare una rarità, almeno nelle nazioni dell'Europa Occidentale.

## **Asbestosi**

L'asbestosi (fibrosi polmonare causata dall'amianto) è diventata poco comune. Viene generalmente rilevata nei pazienti pesantemente esposti in passato all'amianto – durante l'utilizzo di prodotti in cemento di asbesto, materiali di abrasione o tessuti ignifughi, o per l'utilizzo dell'amianto come isolante del calore o per protezione dagli incendi nelle costruzioni, sistemi di riscaldamento, centrali elettriche, fornaci, cantieri navali e ferrovie, etc. L'incidenza dell'asbestosi è in continua diminuzione nei Paesi nei quali l'amianto sia proibito. Nondimeno il rischio rimane per gli addetti alla rimozione e alla gestione dei rifiuti di amianto; allo stesso tempo nei Paesi in via di sviluppo l'uso dell'amianto è ancora permesso e poco regolato.

## **Scopi futuri**

La diminuzione dell'incidenza di silicosi, pneumoconiosi dei lavoratori del carbone e asbestosi fino alla loro completa scomparsa dovrebbe costituire un obiettivo realistico per le autorità del lavoro e della salute europee. L'obiettivo potrebbe essere raggiunto con un'appropriata legislazione occupazionale, con la messa in atto di misure di controllo per le polveri e con appropriate misure di sorveglianza medica.

## *Berilliosi, patologia polmonare da metalli duri e altre forme correlate ai metalli*

### **Berilliosi**

La patologia polmonare causata dalla sensibilizzazione al berillio (cioè la malattia cronica da berillio o berilliosi) è simile per clinica e fisiopatologia alla sarcoidosi. L'esposizione al berillio è infrequente, ma l'utilizzo di questo metallo leggero è in aumento nella tecnologia moderna. Nell'ambito di una serie di 84 pazienti con sospetta sarcoidosi provenienti da Germania e Israele la diagnosi di berilliosi è stata effettuata in 34 di essi.

### **Patologia da metalli duri**

La patologia da metalli duri è causata in individui suscettibili da una reazione al cobalto, che è un costituente di questo gruppo di elementi. Nella sua presentazione più tipica la malattia si caratterizza per una polmonite interstiziale a cellule giganti. È interessante notare che questa malattia sia comparsa tra i pulitori di diamanti belgi, dopo l'introduzione di dischi pulitori fatti di diamante-cobalto. La malattia da metalli duri è rara, ma ne sono stati descritti molti casi in piccoli laboratori di manifattura o affilamento di strumenti fatti con metalli duri o diamante-cobalto. Il cobalto è anche una possibile causa di asma occupazionale, che può coesistere con la interstiziopatia polmonare.

### **Altre patologie correlate ai metalli**

Sono stati associati alle interstiziopatie polmonari molti altri metalli, in forme spesso confuse con la sarcoidosi. Tuttavia sono disponibili poche nozioni riguardo l'epidemiologia di queste forme rare.

### **Scopi futuri**

Si dovrebbero fare maggiori sforzi a livello europeo per riconoscere, registrare e prevenire queste condizioni.

“  
È dimostrato  
che il  
contributo  
del fattore  
lavorativo  
come agente  
causale  
del cancro  
del polmone  
è superiore  
rispetto  
alla maggior  
parte delle  
altre forme  
di tumori

”

## *Alveolite allergica estrinseca (vedi il capitolo 22)*

Le cause di occupazionali EAA sono piuttosto diverse. Gli agenti eziologici più comuni sono le polveri organiche che si originano da microrganismi (polmone del contadino, da umidificatore) o da uccelli (polmone degli allevatori di piccioni e di uccelli). Tuttavia si dovrebbe tenere in considerazione che lo sviluppo potenziale di EAA è possibile in tutti gli ambienti ove possano essere inalati bio-aerosol. Questi comprendono coltivazioni di funghi, installazioni per il concime, lavorazioni del legno, magazzini di ortaggi e officine meccaniche (attraverso l'uso di lubrificanti). Alcune sostanze chimiche, soprattutto gli isocianati, possono essere la causa di questa condizione. Le forme occupazionali di EAA sono state studiate più frequentemente negli agricoltori e sono causate dalla sensibilizzazione a microorganismi (termofili) che crescono nel fieno o in altri sostrati organici. La frequenza del polmone del contadino è geograficamente variabile in modo considerevole, dipende dal clima e dal tipo di coltivazioni; inoltre gli agenti causali possono essere differenti regione per regione. È più frequente nei climi umidi e freddi dell'Europa Settentrionale e nelle zone montuose, come il dipartimento di Doubs in Francia. La prevalenza varia tra 10 e 200 casi per 100.000 abitanti e tra 4 e 170 casi per 1.000 agricoltori, in base alla regione e ai criteri diagnostici. L'incidenza annua è stata stimata essere tra 2 – 6 casi per 1.000 contadini in Svezia e 5 per 1.000 contadini in Finlandia negli anni 1980. Questi valori possono rappresentare una sottostima a causa di problemi diagnostici e dell'utilizzo dei dati ospedalieri. Focolai di EAA sono stati descritti tra i lavoratori esposti alla lavorazione dei metalli (o lubrificanti), per es. nelle fabbriche di motori per automobili. L'agente causale preciso non può essere identificato, ma sono stati chiamati in causa i micobatteri.

## *Altre forme di IDLs occupazionali*

Negli anni 1990 si sono verificati focolai di ILD, causati da agenti sintetici: questo dimostra che possono ancora emergere nuove cause di malattie occupazionali. La manifestazione più eclatante è stata la sindrome di Ardstyll, una forma grave di polmonite organizzata nei lavoratori tessili, causata dall'inalazione di vernici aerosolizzate. Un altro episodio è stato causato dall'inalazione di microfibre di nylon nei lavoratori addetti. Questi episodi servono a ricordare che i lavoratori non dovrebbero essere mai esposti a composti aerosolizzati a meno che non si siano dimostrati sicuri con prove inalatorie appropriate. La prevenzione è particolarmente importante nel caso dei nano-materiali (compresi nanotubi di carbonio, agenti metallici non solubili, polimeri o materiali compositi), la produzione dei quali è in aumento, essendo destinati a varie applicazioni. Anche se non è stata ancora sicuramente possibile fino a ora l'attribuzione causale di alcuna patologia respiratoria o extra respiratoria all'esposizione occupazionale (o altro) verso nano materiali artificiali, molte proprietà di questi materiali (compresa la loro attività chimica prevista), così come i risultati di studi eseguiti in vitro e su animali da laboratorio, sono causa di giustificata preoccupazione per la salute

umana nel caso di esposizione. Questa è un'importante responsabilità per la legislazione del lavoro a livello europeo.

## Cancro del polmone

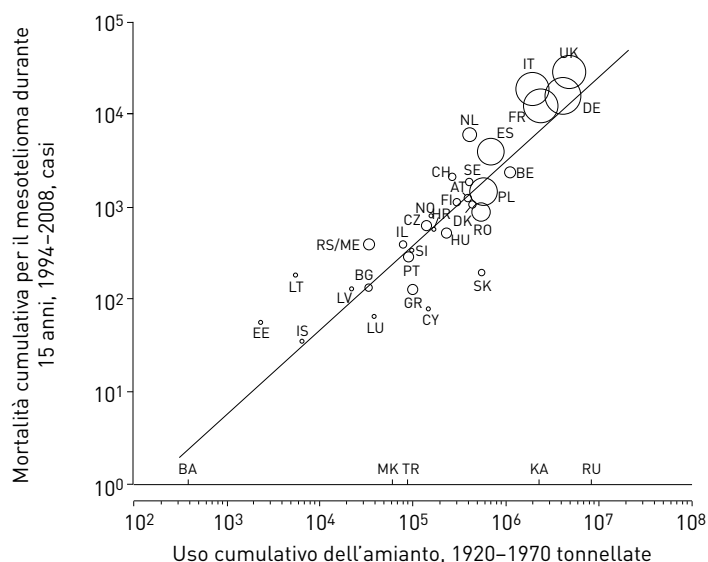
Il ruolo dell'esposizione lavorativa nella genesi del cancro del polmone (diverso dal mesotelioma) è stato obiettivo di numerosi studi epidemiologici e, nonostante le molte difficoltà di questi studi, sono stati identificati numerosi agenti e attività lavorative come causa definita o probabile. Molti agenti occupazionali potenziali sono carcinogeni riconosciuti per il polmone umano (vedi il capitolo 7, tabella 2). Sulla base delle caratteristiche dell'agente, così come degli aspetti metodologici, sono state identificate modalità aggiuntive o moltiplicative che interagiscono con il fumo di sigaretta. Processi carcinogeni rilevanti per il polmone e ben identificati comprendono la produzione e la gasificazione del carbone (probabilmente correlati agli idrocarburi policiclici aromatici), attività in fonderia su ferro e acciaio, attività nelle industrie di coloranti e verniciatura. Sia l'esposizione occupazionale ai gas di scarico dei motori diesel che al fumo di tabacco ambientale sono ulteriori cause di cancro del polmone, anche se l'entità del rischio è inferiore a quella degli agenti carcinogeni definiti. In ogni caso, prendendo come esempio l'esposizione ai prodotti del diesel, la popolazione a rischio di esposizione facente parte della forza lavoro è ampia, il che comporta un impatto della malattia potenzialmente elevato.

Il contributo del lavoro alla genesi del cancro del polmone si è dimostrato essere considerevolmente superiore rispetto la maggior parte delle altre forme di tumore. La stima indicata più di frequente è il 15% negli uomini e il 5% nelle donne, anche se sono stati riportati rischi attribuibili alla popolazione più elevati (24% globale, 29% negli uomini, 5% nelle donne) per il contributo dell'esposizione lavorativa. In tutti gli studi il fattore che determina la maggiore influenza viene considerata l'esposizione lavorativa all'amianto. Uno studio prospettico di coorte nei Paesi Bassi ha valutato che il 12% dei casi di cancro del polmone negli uomini era attribuibile all'esposizione all'amianto durante il periodo della vita lavorativa, dopo gli aggiustamenti per il fumo e la dieta. In Europa l'impatto totale dei casi di cancro del polmone attribuibili all'esposizione lavorativa verso carcinogeni respiratori è stato stimato essere 32.400 casi per anno.

Nonostante le stime così elevate del contributo quantitativo che i fattori occupazionali rivestono nella sua eziologia, sono molto pochi i casi di cancro del polmone segnalati essere di origine lavorativa, secondo quanto viene comunemente riportato dalle agenzie di risarcimento e dai sistemi di notifica. Vi sono numerose ragioni per questa sotto-stima: il cancro del polmone occupazionale si verifica spesso tra (ex) fumatori; la sua presentazione clinica è di solito simile a quanto avviene nelle forme non occupazionali; le opzioni terapeutiche non differiscono nei due casi; le relazioni di causalità devono essere basate su stime di probabilità che la malattia sia correlata al lavoro in singoli individui. Tuttavia, la consapevolezza dell'esistenza del cancro indotto dall'attività lavorativa è importante in termini di prevenzione e devono continuare gli sforzi europei per riconoscere e ridurre l'esposizione agli agenti cancerogeni occupazionali. Vedi il capitolo 19 per ulteriori informazioni.

## Patologia pleurica

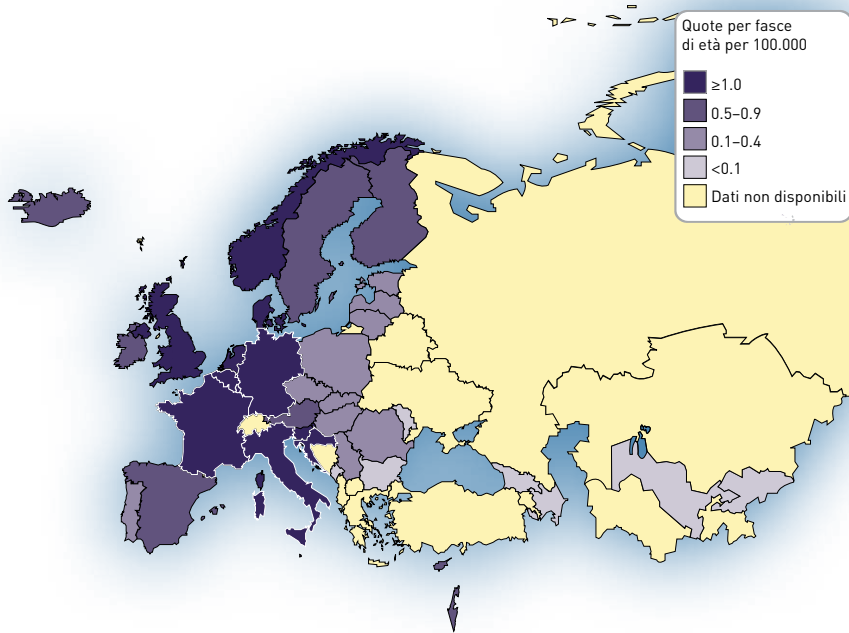
La patologia pleurica di tipo occupazionale riguarda quasi esclusivamente coloro che siano stati esposti alle fibre di amianto (e forse anche alle fibre ceramiche refrattarie). Le malattie non maligne della pleura, come le placche pleuriche localizzate, sono relativamente



**Figura 2** – Relazione tra la mortalità complessiva (maschi più femmine) in 15 anni per mesotelioma (1994 – 2008) e l'uso cumulativo di amianto (1920 – 1970), pesato sulle dimensioni della popolazione nazionale in 36 Paesi con dati sia sul mesotelioma che sull'utilizzo dell'amianto. L'uso dell'amianto nei Paesi per i quali mancano i dati relativi alla frequenza del mesotelioma è riportato sull'asse delle x. Riprodotto e modificato da Park et al., 2011, con il permesso dell'editore.

frequenti, anche nel caso di basse esposizioni all'amianto e vengono considerate marcatori dell'avvenuta esposizione a quest'ultimo. Si ritiene generalmente che l'esclusiva presenza di queste placche non produca sintomi o compromissione della funzione e che esse non siano da considerare come precursori di evoluzione maligna. Per contro, la pleurite e gli ispessimenti pleurici diffusi sono manifestazioni più serie di patologia pleurica e possono essere la conseguenza di un'esposizione cumulativa relativamente elevata all'amianto. Tutte queste alterazioni pleuriche non maligne possono essere isolate, possono accompagnare l'asbestosi o anche le patologie maligne indotte dall'amianto.

Il mesotelioma maligno è un tumore maligno della pleura (o del pericardio o del peritoneo) causato tipicamente dall'esposizione all'asbesto sia occupazionale che ambientale. La maggior parte dei casi di mesotelioma (> 90%) è correlata all'amianto e l'esposizione occupazionale ne fornisce il maggior contributo, anche se sono state identificate fonti ambientali in alcuni Paesi. Il periodo di latenza tra l'esposizione e le manifestazioni cliniche del mesotelioma è di solito  $\geq 30$  anni; il tumore può inoltre verificarsi anche dopo esposizioni limitate per entità e durata. È stato previsto che l'incremento dei casi di mesotelioma maligno, parallelamente all'uso industriale del materiale, continuerà approssimativamente fino al 2020 nella maggior parte dei Paesi europei, causando la morte di circa 250.000 persone tra il 1995 e il 2029. Secondo questa previsione uno su 150 uomini nati tra il 1945 ed il 1950



**Figura 3** – Mortalità per mesotelioma. Dati dal World Health Organization World and Europe Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.

morirà a causa di questo tumore “raro”, per il quale non è disponibile alcuna cura efficace al presente.

La mortalità per il mesotelioma varia in modo considerevole tra le nazioni ed è stato dimostrato che questi numeri correlano fortemente con l’ammontare di amianto importato nel Paese (figura 2). In Europa la mortalità differisce oltre 10 volte tra le nazioni (figura 3), ed è verosimile che questa variabilità rifletta le differenze dell’uso dell’asbesto dopo la Seconda Guerra Mondiale, anche se le basse percentuali riportate in alcune regioni potrebbero essere associate con problemi diagnostici.

## Prevenzione

Le malattie occupazionali sono, come principio, più sensibili alla prevenzione rispetto a quelle determinate da fattori genetici, dallo stile di vita o dall’ambiente generale. È più facile intervenire sulle condizioni del luogo di lavoro e vi sono strutture legali e tecniche nella EU e nei singoli Paesi membri deputate specificamente all’ambiente lavorativo. Nei casi di maggior pericolo ci sono regole di esposizione lavorativa che definiscono il livello sotto il quale il rischio atteso non è elevato. A livello europeo questi standard sono proposti dallo Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Per i carcinogeni si ottengono di solito i cosiddetti livelli derivati di esposizione massimale. Questi individuano il livello di esposizione al di sotto del quale la probabilità della malattia è inferiore a un certo livello, di solito un rischio in eccesso di 1 su 250 (rischio accettabile) o 1 su 25.000 (rischio trascurabile).

Tuttavia non tutti i livelli sono aggiornati, inoltre in Europa il processo di regolazione degli standard è lento. Alcuni Paesi membri della EU hanno proprie metodiche attive in tal senso.



## Conclusioni

L'esposizione occupazionale è causa potenziale di quasi tutte le malattie respiratorie. Il contributo dell'ambiente di lavoro allo sviluppo e all'aggravamento delle malattie è spesso misconosciuto e senza dubbio sotto-segnalato. Dovrebbero essere compiuti in ambito europeo gli sforzi necessari per aumentare il riconoscimento delle malattie respiratorie occupazionali da parte della professione medica, espandere la conoscenza circa l'epidemiologia di queste malattie attraverso adeguati sistemi di registrazione e migliorare la loro prevenzione, fissando gli standard di esposizione e riducendo l'esposizione della popolazione lavorativa.

## Lettere ulteriori



### Generale

- Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of non-malignant respiratory disease due to occupational airborne exposures. *Am J Ind Med* 2005; 48: 432–445.
- McDonald JC, Chen Y, Zekveld C, et al. Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992–2001. *Occup Environ Med* 2005; 62: 836–842.
- Nemery B, Bast A, Behr J, et al. Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 30s–42s.
- Nurminen M, Karjalainen A. Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27: 161–213.
- Ross DJ. Ten years of the SWORD project. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 750–753.
- Sigsgaard T, Nowak D, Annesi-Maesano I, et al. ERS position paper: work-related respiratory diseases in the EU. *Eur Respir J* 2010; 35: 234–238.

### Asma

- Ayres JG, Boyd R, Cowie H, et al. Costs of occupational asthma in the UK. *Thorax* 2011; 66: 128–133.
- Baur X, Aasen TB, Burge PS, et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 125–139.
- Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012; 39: 529–545.
- Heederik D, Sigsgaard T. Epidemiology and risk factors of occupational respiratory asthma and occupational sensitization. In: Heederik D, Sigsgaard T, eds. *Occupational Asthma*. Basel, Birkhauser, 2010; pp. 17–33.
- Henneberger PK, Mirabelli MC, Kogevinas M, et al. The occupational contribution to severe exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 2010; 36: 743–750.
- Toren K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common – a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 7.

### BPCO

- Blanc PD, Menezes AM, Plana E, et al. Occupational exposures and COPD: an ecological analysis of international data. *Eur Respir J* 2009; 33: 298–304.

## Cancro del polmone

- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191–1308.
- Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005; 48: 419–431.
- van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM, et al. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med* 1997; 54: 817–824.

## Mesotelioma

- Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T, et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 514–518.
- Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666–672.

## Pneumoconiosi

- Akgun M, Araz O, Akkurt I, et al. An epidemic of silicosis among former denim sandblasters. *Eur Respir J* 2008; 32: 1295–1303.
- De Vuyst P, Camus P. The past and present of pneumoconioses. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 151–156.
- Graveland H, Duim B, van Duijkeren E, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. *Int J Med Microbiol* 2011; 301: 630–634.
- Tjoe Nij E, Burdorf A, Parker J, et al. Radiographic abnormalities among construction workers exposed to quartz containing dust. *Occup Environ Med* 2003; 60: 410–417.

## Alveolite allergica estrinseca

- Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 81s–92s.
- Kern DG, Kuhn C 3rd, Ely EW, et al. Flock worker's lung: broadening the spectrum of clinicopathology, narrowing the spectrum of suspected etiologies. *Chest* 2000; 117: 251–259.
- Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G, et al. Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fluids contaminated by mycobacteria. *Eur Respir J* 2011; 37: 640–647.

## Infezioni respiratorie

- de Rooij MM, Schimmer B, Versteeg B, et al. Risk factors of *Coxiella burnetii* (Q fever) seropositivity in veterinary medicine students. *PLoS One* 2012; 7: e32108.

## Miscellanea

- Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, et al. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care* 2010; 14: R188.
- Camus P, Nemery B. A novel cause for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: exposure to paint aerosols in textile workshops. *Eur Respir J* 1998; 11: 259–262.
- Hubbard R, Lewis S, Richards K, et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996; 347: 284–289.
- Laumbach RJ, Kipen HM. Bioaerosols and sick building syndrome: particles, inflammation, and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 135–139.
- Müller-Quernheim J, Gaede KE, Fireman E, et al. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 1190–1195.
- Nemery B, Verbeken EK, Demedts M. Giant cell interstitial pneumonia (hard metal lung disease, cobalt lung). *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 435–448.

# Malattie respiratorie rare e orfane

## Introduzione



### Punti chiave

- Le malattie orfane sono quelle non oggetto di indagine di ricerca diffusa: possono non essere rare. Allo stesso modo, non tutte le malattie rare sono orfane.
- Le malattie respiratorie rare possono coinvolgere solo il polmone od organi multipli.
- Le associazioni dei pazienti sono spesso un salvagente per i pazienti con malattie respiratorie rare, dato che forniscono loro il senso della comunità ed esercitano pressione per il miglioramento del trattamento.
- I governi hanno garantito incentivi alle ditte farmaceutiche per lo sviluppo terapeutico delle malattie rare e delle malattie orfane; tuttavia i prezzi dei farmaci spesso sono elevati.
- I medici non hanno esperienza di molte malattie respiratorie rare, ma tutti gli pneumologi dovrebbero garantire di averne cognizione clinica e scientifica, con la necessaria apertura mentale nei confronti della diagnosi.

I termini "malattie orfane" e "malattie rare" non sono sinonimi.

### Malattie orfane

Le malattie orfane sono quelle non soggette a intensa attività di ricerca, per le quali non è disponibile un trattamento adeguato e che possono rivestire solo un interesse limitato per scienziati e medici. Di conseguenza i pazienti si sentono abbandonati e come orfani nel mondo dell'assistenza sanitaria. Le malattie orfane possono essere sia comuni che rare.

L'esemplificazione delle malattie orfane più comuni sono le cosiddette forme infettive "neglette", che sono endemiche in aree devastate dalla povertà in Africa, Asia e nelle Americhe. Esse affliggono 1 miliardo di persone nel mondo e possono causare deformazioni, invalidità e morbosità per tutta la vita, e infine provocano il decesso di 1 milione di persone all'anno. Le infezioni tropicali neglette comprendono la filariosi linfatica, la tripanosomiasi africana, la schistosomiasi, il tracoma, l'oncocerciasi, la leishmaniosi, la malattia di Chagas etc. È comune la coesistenza con AIDS e malaria. L'accesso ai farmaci è limitato dai costi finanziari. Tuttavia in anni recenti numerose ditte farmaceutiche hanno donato farmaci per trattare patologie tropicali neglette (per es. l'albendazolo per la filariosi linfatica). Il gruppo delle malattie respiratorie orfane comprende molte entità, che vengono descritte più dettagliatamente nella Monografia della Società Europea di Malattie Respiratorie recentemente pubblicata, dal titolo le Malattie Respiratorie Orfane.

“

*Viene definita rara una malattia che colpisce meno di 1 persona su 2.000 in Europa - esistono circa 6.000 di queste malattie*

”

## Malattie Rare

Le malattie rare sono definite in base alla numerosità – sono quelle malattie che colpiscono meno di 1 persona su 2.000 in Europa. Ne sono state identificate circa 6.000, comprendendo malattie ben caratterizzate così come sindromi e anomalie (tabella 1). La maggior parte di esse (circa 80%) è di origine genetica. Molte malattie rare sono anche orfane; tuttavia alcune malattie rare hanno ricevuto un'attenzione significativa, che ha suscitato attività di ricerca puntuale, dalla quale sono derivate terapie adeguate, cosicché non possono più

---

### Vasculiti

- Granulomatosi con polivasculite (Wegener)
- Polivasculite microscopica
- Granulomatosi eosinofila con polivasculite (Churg–Strauss)
- Malattia di Behçet
- Arterite di Takayasu

### Malattie autoimmuni

- Sindrome anti membrana basale
- Proteinosi alveolare polmonare

### Disturbi di origine genetica

- Linfangioleiomiomatosi associata con sclerosi tuberosa
- Malattia polmonare multi cistica nella sindrome di Birt–Hogg–Dubé
- Discinesia ciliare primitiva

### Altre patologie idiopatiche (limitate al polmone)

- Polmonite idiopatica eosinofila
- Tracheobroncopatia osteocondroplastica
- Tracheobroncomegalia (sindrome di Mounier–Kuhn)
- Bronchiolite idiopatica

### Altre malattie rare

- Endometriosi toracica
  - Istiocitosi a cellule di Langerhans
- 

**Tabella 1** – Le principali malattie respiratorie rare

essere considerate orfane (un buon esempio è rappresentato dall'ipertensione polmonare arteriosa idiopatica: vedi il capitolo 21). Questo capitolo non comprende le patologie neoplastiche (sia che causino tumori benigni o maligni). Tuttavia tumori rari del torace o manifestazioni inusuali di forme maligne possono costituire problemi di diagnosi differenziale (per es. sarcoma dell'arteria polmonare, noduli scavati metastatici).

## Malattie specifiche

Non ci sono dati epidemiologici affidabili per la maggior parte delle malattie rare. La compromissione polmonare nelle malattie rare si può avere in vari contesti: 1) malattia rara limitata al polmone (per es. proteinosi polmonare idiopatica); 2) coinvolgimento polmonare di una malattia sistemica rara (per es. granulomatosi con polivasculite, di Wegener); 3) una malattia polmonare rara che possa essere sporadica o ereditaria, con la possibilità di essere associata a manifestazioni multi-organo (per es. linfangioleiomiomatosi, sporadica o associata con il complesso sclerosi tuberosa); 4) una malattia polmonare iatrogena causata dalla terapia di una condizione rara.

### Vasculiti del polmone

L'infiammazione dei piccoli vasi sanguigni del polmone (vasculite polmonare) si verifica come parte di un disturbo sistemico caratterizzato da un'estesa infiammazione dei vasi di più organi, associata alla presenza di anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA):

- Granulomatosi con polivasculite, che interessa in particolare il tratto respiratorio superiore, i polmoni e i reni. Reperti tipici polmonari comprendono noduli multipli visibili radiologicamente, che sono spesso cavitati o consolidati (riempimento dello spazio tissutale alveolare con liquido). Gli ANCA sono principalmente citoplasmatici con specificità per antiproteinasi 3.
- Polivasculite microscopica, che si manifesta spesso nel polmone producendo emorragie alveolari. Gli ANCA sono principalmente perinucleari con specificità anti-mieloperossidasi. Usualmente vi è associata la glomerulonefrite necrotizzante (sindrome polmonare – renale).
- Granulomatosi eosinofila con polivasculite (sindrome di Churg-Strauss) è caratterizzata in particolare da asma grave e aumento del numero degli eosinofili nel sangue, insieme con polmonite eosinofila e, spesso, coinvolgimento del miocardio, che esita nello scompenso cardiaco.

Le pietre miliari della terapia di queste vasculiti sono i corticosteroidi, farmaci immunosoppressivi e l'anticorpo

“  
L'approvazione  
accelerata  
di farmaci,  
testati da studi  
non abbastanza  
potenti, rende  
indispensabile  
l'esecuzione  
di studi  
osservazionali  
post commercializzazione  
(fase IV)  
di alta qualità

”

monoclonale rituximab. L'infiammazione dei vasi più grandi (vasculite dei grandi vasi) può anche includere il coinvolgimento polmonare:

- la malattia di Behçet, caratterizzata da ulcere ricorrenti orali e genitali, con uveite recidivante, può essere associata con aneurisma dell'arteria polmonare a rischio di rottura e la trombosi dell'arteria polmonare.
- la arterite di Takayasu è un'infiammazione cronica dell'aorta e delle sue diramazioni, e meno comunemente, delle arterie polmonari.

## *Sindromi alveolari emorragiche*

La manifestazione principale dell'emorragia alveolare diffusa sono episodi di emottisi con tosse, opacità alveolari diffuse sui radiogrammi e anemia che rapidamente si incrementa. La chiave per la diagnosi è il lavaggio broncoalveolare, che consente di recuperare fluidi ematici. Una glomerulonefrite associata è presente in una forma di vasculite dei piccoli vasi con emorragia alveolare e nella sindrome anti-membrana basale (di Goodpasture). Vi sono molte altre cause di sindrome di emorragia alveolare e comprendono malattie infettive come la leptospirosi.

## *Bronchiolite*

L'infiammazione e la fibrosi delle piccole vie aeree causano l'ostruzione del flusso. Le cause comprendono l'inalazione di tossine, gas e polveri, il trapianto del polmone, la malattia trapianto-verso-ospite e i disturbi infiammatori dell'intestino. La bronchiolite può svilupparsi in pazienti con artrite reumatoide e con interstiziopatie infiammatorie. Può anche essere idiopatica. L'ostruzione del flusso delle vie aeree e gli aspetti caratteristici (micronoduli centrolobulari, aspetto ad albero che germoglia, assetto a mosaico) che si rilevano con la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) sono i segni diagnostici principali.

## *Polmonite eosinofila idiopatica*

La polmonite eosinofila idiopatica si caratterizza con dispnea, opacità alveolari irregolari diffuse sui radiogrammi e eosinofilia ematica. Può anche essere associata con l'asma. La risposta ai corticosteroidi è drammatica, ma le ricadute sono comuni. La polmonite eosinofila idiopatica può anche essere provocata da farmaci e verificarsi nel corso di malattie causate da infestazione parassitaria (vermi). La polmonite eosinofila acuta provoca una sindrome simile al distress respiratorio acuto dell'adulto con eosinofilia alveolare, che contrasta con l'iniziale assenza di eosinofilia ematica. Migliora con o senza l'impiego dei corticosteroidi. Un inizio recente dell'abitudine al fumo precede frequentemente il suo verificarsi.

## *Proteinosi polmonare alveolare*

La proteinosi polmonare alveolare è caratterizzata dal deposito di materiale simile al surfattante negli alveoli; è una condizione autoimmune, associata con la produzione di autoanticorpi contro il macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). Le opacità alveolari e l'aspetto a vetro smerigliato, con il cosiddetto aspetto di "strano selciato" alla HRCT, sono caratteristici della patologia. Il lavaggio broncoalveolare, che recupera fluidi lattescenti, permette la diagnosi. La procedura di lavaggio del polmone intero è la terapia di prassi, ma anche l'inalazione di GM-CSF esogeno è divenuta una terapia efficace per questa condizione.

## *Tracheopatie idiopatiche*

Le metodiche chiave per la diagnosi delle patologie tracheali sono la HRCT e l'endoscopia.

La tracheobroncopatia osteocondroplastica è caratterizzata da noduli ossei submucosi che si proiettano nel lume tracheale. Si manifesta con tosse cronica e di solito ha un decorso clinico benigno. La tracheobroncomegalia (sindrome di Mounier-Kuhn) si associa con tosse cronica e infezioni respiratorie ricorrenti. Sia la policondrite recidivante che la granulomatosi con polivasculite possono coinvolgere la trachea e determinare infine una stenosi grave della trachea.

### ***Discinesia primaria ciliare***

La discinesia primaria ciliare è una malattia autosomica recessiva con anomalie delle ciglia delle cellule epiteliali nelle vie aeree. Provoca l'alterazione della clearance mucociliare, con il conseguente verificarsi di infezioni sinusitiche e polmonari ricorrenti cronicamente, alle quali fanno seguito bronchiectasie diffuse e infine insufficienza respiratoria cronica.

### ***Endometriosi toracica e pneumotorace catameniale***

Talvolta l'endometriosi coinvolge l'apparato respiratorio femminile e può causare pneumotorace (presenza d'aria tra il polmone e la parete toracica) durante le mestruazioni (pneumotorace catameniale). È stato suggerito che approssimativamente un terzo degli pneumotoraci in giovani donne che richiedono di essere trattati con la chirurgia possa essere dovuto a questa condizione.

### ***Malattie polmonari multicistiche***

Spesso queste condizioni danno luogo allo pneumotorace, che ne è la forma di presentazione più comune. Cisti polmonari estese possono causare la riduzione del flusso delle vie aeree e l'insufficienza respiratoria cronica. La linfangioleiomiomatosi (LAM) è un disturbo che si verifica in giovani donne. Può essere associato con il complesso sclerosi tuberosa, un disturbo di origine genetica (geni TSC1 e TSC2), con frequenti manifestazioni cutanee e neurologiche, oltre ai reperti polmonari. È comune l'associazione con angiomiolipoma/i. Le linee guida per la diagnosi e la gestione della LAM sono state pubblicate a cura di una Task Force ERS. L'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans si sviluppa in fumatori, con la HRCT che mostra noduli diffusi che possono escavarsi, dando origine a cisti. Ne è stato segnalato il miglioramento con l'impiego di cladribina. La sindrome di Birt-Hogg-Dubé, che è correlata alla mutazione del gene FLCN, si caratterizza per una storia familiare di pneumotorace, lesioni cutanee e il forte aumento di rischio per cancro del rene.

Altre cause di cisti polmonari multiple comprendono i disturbi cistici congeniti, le metastasi escavate da forme maligne (specialmente i sarcomi), infezioni polmonari da *Pneumocystis jirovecii* o *Staphylococcus* e la polmonite interstiziale linfoide.

## Diagnosi e supporto

Anche se negli ultimi due decenni si sono verificati progressi significativi, i pazienti affetti da malattie rare si rammaricano ancora che la diagnosi appropriata non sia stata effettuata e/o sia stata confermata solo dopo mesi o dopo anni. Dato il grande numero di malattie rare, la maggior parte dei medici di famiglia ne ha poca o nessuna esperienza. Inoltre molti pazienti avvertono che anche il loro pneumologo ha una conoscenza limitata della malattia (per esempio l'asma difficile da gestire, che risulta poi essere un aspetto delle granulomatosi eosinofila con polivasculite). Migliorare la conoscenza delle principali caratteristiche delle malattie rare è un impegno etico reale per tutti gli specialisti di malattie dell'apparato respiratorio. Sia informazioni di base che maggiormente esaustive possono essere ottenute da una serie di fonti, come i principali testi di pneumologia, riviste scientifiche appropriate e siti web. È degno di nota ricordare che l'European Respiratory Monograph ha recentemente pubblicato un numero dedicato a Malattie Respiratorie Orfane e Ipertensione Polmonare. Il sito web più rilevante, sia per i pazienti che per i medici, è Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)), che fornisce informazioni validate su centinaia di patologie rare e comprende sia quelle che interessano i polmoni come manifestazione principale che quelle che lo fanno occasionalmente.

Le associazioni dei pazienti sono di fondamentale importanza per supportare coloro che sono affetti da malattie rare. Spesso nascono dall'iniziativa di singoli malati o dei genitori di pazienti bambini. Queste associazioni si rivelano un'interfaccia indispensabile tra pazienti e medici; è molto utile la trasmissione e la spiegazione delle informazioni mediche in termini profani; inoltre possono rispondere a domande che i pazienti non vogliono o non possono porre al loro curante. Le associazioni di pazienti forniscono anche un supporto psicologico e sono particolarmente utili nell'interrompere la solitudine e l'isolamento dei malati. Alcune associazioni di pazienti hanno reperito fondi per finanziare progetti di ricerca maggiori. Eurordis è un raggruppamento di associazioni di patologie rare e svolge un'importante attività confederativa.

## Terapia

A causa del ridotto numero di pazienti affetto da ciascun tipo di malattia, l'ambito della ricerca volta alla terapia è spesso limitato. Alcuni farmaci, già utilizzati per altre indicazioni, sono stati soggetti a sviluppo per trattare malattie respiratorie rare (per es. quelli utilizzati per trattare le vasculiti sistemiche). Tuttavia alcuni farmaci possono avere un'indicazione limitata a una sola malattia. Per questo motivo sia l'US Orphan Drug Act (1983) che un provvedimento europeo simile (1999) hanno approvato l'uso clinico di "farmaci orfani". Gli incentivi per lo sviluppo di tali prodotti comprendono in particolare un periodo di esclusività dopo l'autorizzazione alla commercializzazione. Dal momento che l'attribuzione del termine "orfano" è in aumento, i costi che le organizzazioni di assistenza sanitaria devono affrontare sono in aumento; inoltre i costi di ricerca e sviluppo per singolo paziente possono essere molto alti.

Alcuni farmaci vengono estesamente utilizzati per indicazioni "non orfane" e alcuni di essi possono anche raggiungere lo stato di terapia di riferimento. È chiaramente necessario



“

*Il miglioramento delle conoscenze cliniche e di scienza di base insieme all'attività di ricerca in questo ambito è diventato un dovere etico per tutti gli specialisti di malattie dell'apparato respiratorio*

”

analizzare in modo esaustivo le strategie di ricerca e sviluppo dei farmaci orfani destinati alle malattie rare. Inoltre gli studi clinici in questo ambito sono spesso difficili da eseguire, vista la scarsità dei pazienti che si possono includere. Di conseguenza l'approvazione accelerata di farmaci dopo studi di potenza limitata, impone che vengano eseguiti studi osservazionali post commercializzazione (fase IV) di alta qualità, per stabilirne più precisamente efficacia e sicurezza.

I costi della terapia per questo tipo di patologie sono molto alti. Sono stati eseguiti studi per esaminare l'accettabilità sociale di questi trattamenti così costosi. Essi hanno dimostrato la rilevanza di criteri come la gravità della malattia e l'efficacia del trattamento, che sono più importanti rispetto alla rarità della malattia.

### *Sviluppi futuri*

Il gruppo di esperti "European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD)" ha stabilito raccomandazioni riguardo ai criteri dei centri di competenza per le malattie rare negli Stati membri, la loro missione, il loro scopo e i criteri per la loro designazione. I principi più importanti sono i seguenti: dovrebbero essere organizzati percorsi sanitari adeguati; i pazienti devono poter essere trattati più vicino possibile alle loro abitazioni mediante l'utilizzo di tecnologie informative e comunicative (per es. telemedicina). È stata enfatizzata la necessità di sviluppare reti di riferimento europee (nel rispetto delle competenze nazionali e del ruolo degli Stati membri), così come registri e sistemi di raccolta dei dati, utilizzando un approccio interdisciplinare.

La storia naturale delle malattie rare e orfane ha seguito un suo percorso, dalla curiosità alla sollecitudine e finalmente alla scienza. La curiosità e il mantenere aperta la mente è il primo passo per essere in grado di prendere in considerazione la possibile presenza di una malattia rara nel caso di pazienti con segni e sintomi inusuali o atipici. La sollecitudine, che costituisce un diritto dei pazienti, dovrebbe essere enfatizzata proprio alla luce del loro essere "orfani" nel mondo dell'assistenza sanitaria.

Infine, il miglioramento delle scienza clinica e di base, così come la ricerca nel campo delle malattie respiratorie rare, dovrebbe diventare un dovere etico per tutti gli specialisti di malattie respiratorie.



## Generale

- Ayme S, Kole A, Groft S. Empowerment of patients: lessons from the rare diseases. *Lancet* 2008; 371: 2048–2051.
- Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet* 2008; 371: 2051–2055.
- Clarke JTR, Giugliani R, Sunder-Plassmann G, et al. Impact of measures to enhance the value of observational surveys in rare diseases: the Fabry Outcome Survey (FOS). *Value Health* 2011; 14: 862–866.
- Cordier JF. Rare and orphan lung diseases. *Breathe* 2005; 2: 147–154.
- Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54.
- Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA, et al. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *BMJ* 2010; 341: c4715.
- Garg NJ. Global health: neglected diseases and access to medicines. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25: 639–651.
- Hotez PJ, Fenwick A, Molyneux DH. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. *Lancet* 2009; 373: 1570–1575.
- Ingelfinger JR, Drazen JM. Patient organizations and research on rare diseases. *N Engl J Med* 2011; 364: 1670–1671.
- Llera VA, Roldan EJA. Postmarketing trials for rare diseases. *Science* 2012; 337: 154.
- Luisetti M, Balfour-Lynn IM, Johnson SR, et al. Perspectives for improving the evaluation and access of therapies for rare lung diseases in Europe. *Respir Med* 2012; 106: 759–768.
- Rath A, Olry A, Dhombres F, et al. Representation of rare diseases in health information systems: the orphanet approach to serve a wide range of end users. *Hum Mutat* 2012; 33: 803–805.
- Simoens S, Cassiman D, Dooms M, et al. Orphan drugs for rare diseases. Is it time to revisit their special market access status? *Drugs* 2012; 72: 1437–1443.

## Malattie specifiche

- Hoepfer MM, Humbert M, eds. *Pulmonary Hypertension*. *Eur Respir Monogr* 2012; 57.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14–26.
- Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, et al. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. *Thorax* 2009; 64: 274–275.
- Lorillon G, Bergeron A, Detoumignies L, et al. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 930–932.
- Nelson D, Specks U. Granulomatosis with polyangiitis. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 1–14.
- Lazor R. Alveolar haemorrhage syndromes. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 15–31.
- Cottin V. Idiopathic eosinophilic pneumonias. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 118–139.
- Guillevin L, Dunogue B, Pagnoux C. Churg–Strauss syndrome. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 140–151.
- Bonella F, Theegarten D, Guzman J, et al. Alveolar lipoproteinosis syndromes. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 171–186.
- Ryu JH, Maldonado F, Tomassetti S. Idiopathic tracheopathies. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 187–200.
- Lucas JSA, Walker WT, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 201–217.
- Bobbio A, Trisolini R, Damotte D, et al. Thoracic endometriosis and catamenial pneumothorax. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 265–281.