

www.chestjournal.org



CHEST

THE CARDIOPULMONARY
AND CRITICAL CARE JOURNAL

FOR PULMONOLOGISTS, CARDIOLOGISTS, CARDIOTHORACIC SURGEONS,
CRITICAL CARE PHYSICIANS, AND RELATED SPECIALISTS

BPCO

Confronto tra esacerbazioni acute di BPCO di tipo pneumonico e non-pneumonico (p 6)

David Lieberman e Coll.

Chirurgia

Qualità della vita dopo resezione per carcinoma polmonare: chirurgia toracica video-assistita (VATS) vs toracotomia (p 21)

Wilson W. L. Li e Coll.

Critical care

Ostruzione della cannula tracheostomica nella tracheostomia percutanea. Avvertenza (p 27)

Steven J. Trotter e Coll.

Editoriale

È ancora valido il concetto dello squilibrio proteasi-antiproteasi nella patogenesi dell'enfisema polmonare? (p 1)

Maurizio Luisetti

Embolia

Embolia polmonare: cosa abbiamo imparato dai tempi di Virchow? Storia naturale, fisiopatologia e diagnosi (p 41)

James E. Dalen

Review

La cura del paziente terminale con cancro del polmone (p 32)

Gerard A. Silvestri e Coll.

SELEZIONE DI ARTICOLI DA CHEST,
OFFICIAL PUBLICATION OF
THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

MIDIA Edizioni
Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza (MI)



EDITOR-IN-CHIEF

A. Jay Block, MD, Master FCCP,
Gainesville, FL

DEPUTY EDITORS

Nancy A. Collop, MD, FCCP, Baltimore, MD
Douglas L. Mann, MD, FCCP, Houston, TX

EDITORIAL BOARD

W. Michael Alberts, MD, FCCP, Tampa, FL
 Ezra A. Amsterdam, MD, Sacramento, CA
 W. McDowell Anderson, MD, FCCP, Tampa, FL
 Nestor Angomachalelis, MD, FCCP, Greece
 Robert M. Aris, MD, Chapel Hill, NC
 Alejandro C. Arroliga, MD, FCCP, Cleveland, OH
 Robert P. Baughman, MD, FCCP, Cincinnati, OH
 Gerald L. Baum, MD, FCCP, Israel
 Richard B. Berry, MD, FCCP, Gainesville, FL
 Demosthenes E. Bouros, MD, FCCP, Greece
 Mark L. Brantly, MD, Gainesville, FL
 Lee K. Brown, MD, FCCP, Albuquerque, NM
 Nausherwan K. Burki, MD, FCCP, Lexington, KY
 Edward R. Carter, MD, FCCP, Tacoma, WA
 Moira Chan-Yeung, MD, Hong Kong
 Neil S. Cherniack, MD, Newark, NJ
 Dewey Conces, MD, FCCP, Indianapolis, IN
 Burke A. Cunha, MD, FCCP, Mineola, NY
 Gilbert E. D'Alonzo, DO, FCCP, Philadelphia, PA
 Bruce Davidson, MD, MPH, FCCP, Seattle, WA
 Ivan A. D'Cruz, MD, Memphis, TN
 Francesco de Blasio, MD, FCCP, Italy
 Teresita S. DeGuia, MD, FCCP, Philippines
 Bob Demers, RRT, Stanford, CA
 Robert J. DiBenedetto, MD, FCCP, Savannah, GA
 Rajiv Dhand, MD, FCCP, Hines, IL
 Guillermo do Pico, MD, FCCP, Madison, WI
 Norman H. Edelman, MD, FCCP, Stony Brook, NY
 Arn H. Eliasson, MD, FCCP, Washington, DC
 Alan M. Fein, MD, FCCP, Manhasset, NY

Juan C. Figueroa-Casas, MD, FCCP, Argentina
 Victor F. Froelicher, MD, Palo Alto, CA
 Allan Garland, MD, Cleveland, OH
 Samuel Z. Goldhaber, MD, FCCP, Boston, MA
 Andrew Harver, PhD, Charlotte, NC
 John E. Heffner, MD, FCCP, Charleston, SC
 Richard Irwin, MD, FCCP, Worcester, MA
 Surinder K. Jindal, MD, FCCP, India
 Richard E. Kanner, MD, FCCP, Salt Lake City, UT
 Yash P. Kataria, MBBS, FCCP, Greenville, NC
 Malcolm King, PhD, FCCP, Canada
 Claus Kroegel, MD, FCCP, Germany
 Richard S. Kronenberg, MD, FCCP, Tyler, TX
 Friedrich Kueppers, MD, Philadelphia, PA
 Peretz Lavie, PhD, Israel
 Abraham Joseph Layon, MD, FCCP, Gainesville, FL
 Louis Lemberg, MD, FCCP, Miami, FL
 Stephanie M. Levine, MD, FCCP, San Antonio, TX
 Jack Lieberman, MD, FCCP, Northridge, CA
 Brian J. Lipworth, MD, Scotland
 Joseph LoCicero, III, MD, FCCP, Boston, MA
 Carlos M. Luna, MD, FCCP, Argentina
 John E. Madias, MD, Elmhurst, NY
 Paul E. Marik, MD, FCCP, Pittsburgh, PA
 Boaz A. Markewitz, MD, FCCP, Salt Lake City, UT
 Malek G. Massad, MD, FCCP, Chicago, IL
 Atul C. Mehta, MBBS, FCCP, Cleveland, OH
 Richard A. Mintzer, MD, FCCP, Chicago, IL
 Brian F. Mullian, MD, FCCP, Iowa City, IA
 Matthew T. Naughton, MD, Australia
 Michael S. Niederman, MD, FCCP, Mineola, NY

Dennis E. Niewoehner, MD, FCCP, Minneapolis, MN
 Gerald N. Olsen, MD, FCCP, Columbia, SC
 Michael C. Pain, MD, FCCP, Australia
 Harold L. Paz, MD, FCCP, New Brunswick, NJ
 Arnaud Perrier, MD, FCCP, Switzerland
 Udaya Prakash, MD, FCCP, Rochester, MN
 Thomas A. Raffin, MD, FCCP, Stanford, CA
 Bruce K. Rubin, MD, FCCP, Winston-Salem, NC
 Israel Rubinstein, MD, FCCP, Chicago, IL
 Steven Sahn, MD, FCCP, Charleston, SC
 George A. Sarosi, MD, FCCP, Indianapolis, IN
 John A. Sbarbaro, MD, FCCP, Denver, CO
 Neil W. Schluger, MD, New York, NY
 Jeff Schnader, MD, FCCP, Dayton, OH
 Moises Selman, MD, FCCP, Mexico
 Nikolaos M. Sifakas, MD, FCCP, Greece
 Anthony D. Slonim, MD, MPH, Washington, DC
 Samuel V. Spagnolo, MD, FCCP, Washington, DC
 David A. Spain, MD, Stanford, CA
 Darryl Sue, MD, FCCP, Torrance, CA
 Morton Tavel, MD, FCCP, Indianapolis, IN
 Marcel Topilsky, MD, FCCP, Israel
 Antoni Torres, MD, FCCP, Spain
 Michael Unger, MD, FCCP, Philadelphia, PA
 Joseph Varon, MD, FCCP, Houston, TX
 Jean-Louis Vincent, MD, FCCP, Belgium
 John G. Weg, MD, FCCP, Ann Arbor, MI
 Emmanuel Weitzenblum, MD, FCCP, France
 Carolyn H. Welsh, MD, FCCP, Denver, CO
 Anthony Yim, DM, FCCP, Hong Kong
 Dani S. Zander, MD, Gainesville, FL
 Kenton J. Zehr, MD, FCCP, Rochester, MN

Publisher: Alvin Lever

Executive Editor: Stephen J. Welch

Managing Editor:

Mary Ann Branagan

Advertising and Production Manager:

Patricia A. Micek

Senior Copy Editor: Pamela Goorsky

Circulation/Editorial Coordinator:

Barbara J. Anderson

Editorial Coordinators:

Laura Lipsey

Lisa Mathis (Florida)

Carla Miller

Tammie Kight (Florida)

National Sales Representatives

The Walchli Tauber Group, Inc.

2225 Old Emmorton Road, Suite 201

Bel Air, MD 21015

Telephone: 443-512-8899

Fax: 443-512-8909

Gary Walchli: ext 102

Steve Tauber: ext 103

Future Sites for CHEST

CHEST—Annual International Scientific Assembly and the Clinical World Congress on Diseases of the Chest

CHEST 2003 Orlando, FL - October 25-30, 2003

CHEST 2004 Seattle, WA - October 23-28, 2004

CHEST 2005 Montreal, Quebec, Canada - October 29-November 3, 2005

CHEST 2006 Salt Lake City, UT - October 21-26, 2006



COORDINATORE EDITORIALE

Francesco de Blasio

Unità Funzionale di Riabilitazione Respiratoria,
Casa di Cura "Clinic Center", Napoli
Segretario Nazionale ACCP Capitolo Italiano

DIRETTORE RESPONSABILE

Antonio Schiavulli

BOARD EDITORIALE

Giuseppe U. Di Maria
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale "Ascoli Tomaselli", Catania
Regent ACCP Capitolo Italiano

Dario Olivieri
Istituto di Clinica dell'Apparato Respiratorio,
Università degli Studi, Parma
Past Regent ACCP Capitolo Italiano

Antonio Corrado
Divisione di Terapia Intensiva Respiratoria,
Ospedale "Villa d'Ognissanti", Firenze
Governor ACCP Capitolo Italiano

Nunzio Crimi
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale "Ascoli Tomaselli", Catania
Governor ACCP Capitolo Italiano

Roberto W. Dal Negro
Divisione di Pneumologia
Ospedale "Orlandi", Bussolengo (VR)
Governor ACCP Capitolo Italiano

Mario Del Donno
Divisione di Pneumologia
Ospedale "G. Rummo", Benevento
Governor ACCP Capitolo Italiano

Giuseppe Girbino
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale Universitario, Messina
Governor ACCP Capitolo Italiano

Maurizio Luisetti
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio,
IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia
Governor ACCP Capitolo Italiano

Claudio Sanguinetti
Divisione di Pneumologia
Ospedale "San Filippo Neri", Roma
Governor ACCP Capitolo Italiano

Piero Zannini
Cattedra di Chirurgia Toracica
Ospedale "San Raffaele", Milano
Governor ACCP Capitolo Italiano

REDAZIONE SCIENTIFICA

Hanno collaborato alla traduzione degli
articoli presenti in questo numero:

Claudio Mastruzzo
Università degli Studi, Catania

Elisa Calabrò
Ospedale "Rasori", Parma

Olga Torre
Ospedale "Rasori", Parma

Angelo Carretta
Ospedale "San Raffaele", Milano

Roberta Ginanni
Ospedale "Villa d'Ognissanti", Firenze

Lucia Spicuzza
Università degli Studi, Catania

Stefano Picciolo
Ospedale Universitario, Messina

Michele Ceruti
Policlinico San Matteo, Pavia

Claudio Micheletto
Ospedale "Orlandi", Bussolengo (VR)

La rivista CHEST Edizione Italiana è spedita in abbonamento postale. L'indirizzo in nostro possesso verrà utilizzato per l'invio di questa e di altre pubblicazioni. Ai sensi ed in conformità con l'art. 10 Legge 31 dicembre 1996, n. 675, MIDIA informa che i dati inseriti nell'indirizzo della rivista CHEST Edizione Italiana e quelli ricevuti via fax o lettera di aggiornamento verranno archiviati nel pieno rispetto delle normative vigenti e saranno utilizzati a fini scientifici. È nel diritto del ricevente richiedere la cessazione dell'invio della rivista e/o l'aggiornamento dei dati in nostro possesso.

CHEST Edizione Italiana

Periodico trimestrale
Reg. Tribunale di Monza
n° 1566 del 2 gennaio 2002

Segreteria di Redazione
Elena Narcisi

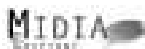
Redazione
Manuela Polimeni

Impaginazione
MidiaDesign

CTP e stampa
Artestampa sas
Via Roma, 57
21020 Daverio (VA)

Pubblicità e Marketing
MIDIA srl

Edizione
MIDIA srl
Via Santa Maddalena, 1
20052 Monza (MI)
Tel. 039 2304440
Fax 039 2304442
E-mail: midia@tin.it



Questo periodico viene spedito in abbonamento postale
Prezzo copia € 9,00
Abbonamento a 4 numeri € 36,00
da versare sul c/c postale n° 34827204
intestato a MIDIA srl, Via Santa Maddalena 1,
20052 Monza (MI)

Copyright © 2002
American College of Chest Physicians
Copyright © 2002 per l'Edizione Italiana
MIDIA srl

CHEST Edizione Italiana è stata prodotta col permesso dell'American College of Chest Physicians. Prodotti o servizi pubblicizzati nel presente numero non sottostanno all'approvazione della United States Food and Drug Administration, né tanto meno sono riconosciuti, noti, approvati, usati o altrimenti accetati dall'American College of Chest Physicians. MIDIA si assume piena responsabilità per prodotti e servizi pubblicizzati nel presente numero e solleva l'ACCP da eventuali azioni da essi derivanti.

The American College of Chest Physicians played no role in the translation of these articles from English into the Italian language, and cannot be held responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the translation of the article.

L'American College of Chest Physicians declina ogni responsabilità per la traduzione degli articoli, dall'inglese all'italiano, e per eventuali errori, omissioni o refusi presenti nella traduzione degli articoli.



editoriale

- 1 È ancora valido il concetto dello squilibrio proteasi-antiproteasi nella patogenesi dell'enfisema polmonare?
Maurizio Luisetti

studi clinici

- 6 Confronto tra esacerbazioni acute di BPCO di tipo pneumonico e non-pneumonico
David Lieberman; Devora Lieberman; Yevgenia Gelfer; Raiesa Varshavsky; Bella Dvoskin; Maija Leinonen; Maureen G. Friedman
- 13 Relazione tra indice di massa corporea, asma, bronchite cronica ed enfisema
Stefano Guerra; Duane L. Sherrill; Arnel Bobadilla; Fernando D. Martinez; Robert A. Barbee
- 21 Qualità della vita dopo resezione per carcinoma polmonare: chirurgia toracica video-assistita (VATS) vs toracotomia
Wilson W. L. Li; T.W. Lee; Shirley S.Y. Lam; Calvin S.H. Ng; Alan D.L. Sihoe; Innes Y.P. Wan; Anthony P.C. Yim

studi clinici in critical care

- 27 Ostruzione della cannula tracheostomica nella tracheostomia percutanea
Avvertenza
Steven J. Trottier; Steven Ritter; Rekha Lakhsmanan; Stanley A. Sabaku; Brian R. Troop

review

- 32 La cura del paziente terminale con cancro del polmone
Gerard A. Silvestri; Carol Sherman; Todd Williams; Swan-Swan Leong; Patrick Flume; Andrew Turrisi

special report

- 41 Embolia polmonare: cosa abbiamo imparato dai tempi di Virchow?
Storia naturale, fisiopatologia e diagnosi
James E. Dalen
- 58 Le origini di un concetto. L'ipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi
Gerard M. Turino

broncoscopia

- 61 L'aspirina non aumenta le complicanze emorragiche dopo biopsia transbronchiale
Felix J.F. Heath; H.D. Becker; Armin Ernst

la radiografia del mese

- 65 Una polmonite nosocomiale atipica
Lisa Baddi; Daniel Ray



È ancora valido il concetto dello squilibrio proteasi-antiproteasi nella patogenesi dell'enfisema polmonare?

Fra poche settimane entreremo nella 4° decade dell'era "proteolitica" della patogenesi dell'enfisema polmonare. Nel 1963, infatti, Laurell ed Eriksson pubblicarono il loro classico articolo che descriveva la carenza congenita di alfa1-antitripsina (AAT) nel siero di 5 soggetti di nazionalità svedese.¹ Come ricorda Gerry Turino nell'elegante articolo storico presentato in questo numero di Chest Edizione Italiana,² da una serie di ricerche indipendenti condotte in laboratori diversi scaturì una mole di dati che rappresenta l'impalcatura dell'ipotesi dello squilibrio fra proteasi e antiproteasi: oltre alla già citata evidenza ottenuta da Laurell ed Eriksson, si aggiunse il concetto che enzimi proteolitici sono in grado di degradare l'elastina (che costituisce l'ossatura del polmone), che i neutrofili contengono un enzima, l'elastasi, che, iniettato nell'animale da laboratorio, è in grado di riprodurre sperimentalmente un quadro morfologico simile a quello dell'enfisema umano,³ che l'AAT è l'inibitore specifico dell'elastasi neutrofila, e che la carenza congenita di AAT si associa ad elevato rischio di sviluppare enfisema polmonare ad esordio precoce.

Nel corso degli anni, molti dati si sono aggiunti, a sostegno dell'ipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi nella patogenesi dell'enfisema polmonare: ad esempio, l'accumulo di neutrofili nei polmoni di fumatori⁴ e la localizzazione ultrastrutturale di elastasi sulle fibre elastiche dei polmoni enfisematosi.⁵ All'inizio degli anni '80 del secolo appena trascorso, l'evidenza che l'AAT viene ossidativamente inattivata in presenza di specie attivate dell'ossigeno contenute nel fumo di sigaretta o rilasciate da fagociti attivati⁶ fornì infine la base concettuale per estendere l'ipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi dai soggetti con enfisema da carenza genetica di AAT alla grande maggioranza di soggetti fumatori enfisematosi con livelli normali di AAT, che andrebbero incontro, secondo questa ipotesi, ad una carenza "acquisita".

La visione unitaria della patogenesi proteolitica dell'enfisema polmonare prevede perciò che la malattia insorga per una incontrollata digestione dell'elastina dell'interstizio polmonare ad opera dell'elastasi neutrofila per incapacità inibitoria, per carenza genetica o per inattivazione ossidativa, dell'AAT.

Più recentemente, alcuni dati sperimentali aggiuntivi, come modelli murini di danno acuto e cronico dell'epitelio bronchiale indotto dall'instillazione di elastasi neutrofila⁷ e l'evidenza di un potente effetto secretagogo dell'elastasi stessa sulle ghiandole bronchiali,⁸ posero l'accento sulle potenzialità di questo enzima di essere, almeno in parte, responsabili delle alterazioni morfologiche e funzionali in corso di bronchite cronica, offrendo così una visione più completa dello squilibrio proteasi-antiproteasi come fattore patogenetico centrale non solo nell'enfisema polmonare, ma anche in quella eterogenea sindrome definita comunemente broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Con il passare degli anni e con il progresso delle conoscenze apparve però chiaro che lo squilibrio proteasi-antiproteasi ristretto ad un enzima (l'elastasi neutrofila), un inibitore (l'AAT) ed un substrato (l'elastina dell'interstizio polmonare) è verosimilmente un concetto troppo semplicistico, non in grado di spiegare in modo soddisfacente la complessità degli eventi che caratterizzano l'instaurazione e la progressione della BPCO. L'ipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi si è perciò allargato ad altre proteasi (ad esempio le metallo-proteasi), ad altri inibitori (come lo SLPI), e ad altri substrati macromolecolari (come i vari tipi di collagene). In aggiunta a ciò, negli ultimi 10 anni una enorme mole di dati si è accumulata, dimostrando come nella patogenesi della BPCO intervengano altri agenti, come cito-chemochine, ligandi, fattori di crescita e recettori cellulari di vario tipo, oltre a fenomeni come l'apoptosi o le infezioni virali latenti, con possibili ripercussioni sul sistema immunitario innato ed acquisito. Molti di questi dati sono stati derivati da modelli di allargamento degli spazi aerei in animali manipolati geneticamente.⁹ È comunque interessante notare che molti di questi agenti e/o eventi fungono da substrato per l'elastasi neutrofila o, per lo meno, sono influenzati dalla sua attività.

È perciò ora chiaro che la patogenesi dell'enfisema polmonare è caratterizzata da una serie di processi molto più complessi del semplice squilibrio proteasi-antiproteasi, che coinvolgono ampie ragnatele infiammatorie, alterazioni dei segnali cellulari che governano l'“omeostasi” polmonare, il rilascio di mediatori distruttivi e eventi di amplificazione dell'infiammazione, il tutto sottoposto all'effetto di possibili modificatori, come fattori genetici di suscettibilità, struttura polmonare e suoi processi riparativi. Ciò non di meno, l'elastasi neutrofila sembra comunque giocare un ruolo di rilievo, poichè appare potenzialmente coinvolta in ciascuno di questi eventi. La sfida di questo millennio sarà quella di comprendere il più esattamente possibile il ruolo di ciascuno degli attori di questo complesso scenario, in ordine non solo di rilevanza, ma anche temporale, al fine di poter disegnare un approccio terapeutico eziologico in grado di modificare la storia naturale della BPCO.

*Maurizio Luisetti, FCCP
Governor ACCP Capitolo Italiano
Clinica Malattie Apparato Respiratorio, IRCCS
Policlinico San Matteo, Università di Pavia*

BIBLIOGRAFIA

- 1 Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963; 15:132-140
- 2 Turino GM. Le origini di un concetto. Lipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi. Chest Edizione Italiana 2002; 4:62-64
- 3 Senior RM, Tegner H, Kuhn C et al. The induction of pulmonary emphysema with leukocyte elastase. Am Rev Respir Dis 1977; 116:469-574
- 4 MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. N Engl J Med 1989; 321:924-928
- 5 Damiano VV, Tsang A, Kucich U. et al. Immunolocalization of elastase in human emphysematous lungs. J Clin Invest 1986; 78:482-493
- 6 Beatty K, Bieth J, Travis J. Kinetics of association of serine proteinases with native and oxidized α -1-proteinase inhibitor and α -1-antichymotrypsin. J Biol Chem 1980; 225:676-681
- 7 Christensen TG, Korthy AL, Snider GL, Hayes JA. Irreversible bronchial goblet cell metaplasia in hamsters with elastase-induced panacinar emphysema. J Clin Invest 1977; 59:397-404
- 8 Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, Caughey GH. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulates secretion from cultured bovine airway gland serous cells. J Clin Invest 1990; 85:682-689
- 9 Shapiro SD. Animal models for chronic obstructive pulmonary disease. Age of Klotho and Marlboro mice. Am J Respir Cell Mol Biol 2000; 22:4-7



studi clinici

Confronto tra esacerbazioni acute di BPCO di tipo pneumonico e non-pneumonico*

David Lieberman, MD; Devora Lieberman, MD; Yevgenia Gelfer, MD; Raiesha Varshavsky, MD; Bella Dvoskin, MD, PhD; Maija Leinonen, PhD; Maureen G. Friedman, PhD

Obiettivo dello studio: descrivere e confrontare le caratteristiche, le manifestazioni cliniche, il decorso e le eziologie infettive delle esacerbazioni acute pneumoniche (PNAE) rispetto alle esacerbazioni acute di tipo non pneumonico (NPAE) in pazienti con BPCO.

Disegno: Studio prospettico, osservazionale.

Ambito: Centro medico universitario terziario, Israele meridionale.

Pazienti: sono state incluse nello studio ventitré ospedalizzazioni per PNAE e 217 ospedalizzazioni per NPAE. Per ogni paziente sono stati raccolti due campioni di siero, uno nella fase di ospedalizzazione ed uno nel corso della convalescenza. I campioni erano analizzati per dodici patogeni. È stato considerato diagnostico solo una variazione significativa dei titoli o livelli anticorpali.

Risultati: Non è stata riscontrata alcuna variazione significativa tra i due gruppi per nessuno dei parametri relativi alla malattia di base (BPCO) e a comorbidità. La modalità di presentazione clinica delle esacerbazioni non presentava significative differenze nei due gruppi. Rispetto ai pazienti con NPAE, i pazienti con PNAE presentavano valori più bassi di PO₂ al momento del ricovero ospedaliero (p=0.004), ma una maggiore frequenza di brusca insorgenza (p=0.005), ricovero presso unità di terapia intensiva (p=0.006), necessità di ventilazione meccanica invasiva (p=0.01), mortalità (p=0.007) e maggiore durata del ricovero (p=0.001). In 22 ospedalizzazioni per PNAE (96%) ed in 153 ospedalizzazioni per NPAE (71%) è stata identificata almeno un eziologia infettiva (p=0.001). In 13 pazienti con PNAE (59%) ed in 59 pazienti con NPAE (39%) sono state riscontrate infezioni miste (NS). Un'eziologia virale è stata identificata in 18 pazienti con PNAE (78%) ed in 99 pazienti con NPAE (46%) (p=0.003). Un'eziologia pneumococcica è stata riscontrata in 10 pazienti con PNAE (43%) ed in 38 pazienti con NPAE (18%) (p=0.006). Un'eziologia atipica è stata identificata in 8 pazienti con PNAE (35%) ed in 64 pazienti con NPAE (18%) (NS).

Conclusioni: La polmonite acquisita in comunità è frequente tra i pazienti ospedalizzati per un episodio di esacerbazione di BPCO e si manifesta generalmente con una maggiore compromissione dei parametri clinici e di laboratorio. Nei pazienti con PNAE, rispetto a quelli con NPAE, l'eziologia virale e pneumococcica sono le più comuni, mentre la frequenza di eziologie da patogeni atipici è sovrapponibile. Le implicazioni terapeutiche di queste osservazioni dovrebbero essere oggetto di ulteriori studi.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 4:6-12)

Parole chiave: BPCO, esacerbazioni, polmonite acquisita in comunita

Abbreviazioni: AECOPD=esacerbazione acuta di BPCO; CAP=polmonite acquisita in comunita; NPAE=esacerbazione acuta di tipo non pneumonico; NS=non significativo; PNAE=esacerbazione acuta di tipo pneumonico

*Dal Pulmonary Unit (Dr. Lieberman), e Division of Internal Medicine (Dr. Lieberman, Gelfer e Varshavsky), Soroka University Medical Center, the Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel; The National Public Health Institute (Dr. Leinonen), Oulu, Finland; Department of Virology (Dr. Dvoskin e Friedman), the Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel. Manoscritto ricevuto il 12 ottobre, 2001; revisione accettata il 21 maggio, 2002.

Corrispondenza: David Lieberman, MD, Pulmonary Unit, Soroka Medical Center, Beer-Sheva, Israel 84101; e-mail: Lieberma@bgumail.bgu.ac.il

(CHEST 2002; 122:1264-1270)

La BPCO rappresenta una patologia cronica di frequente riscontro nella pratica medica. Nel corso della storia naturale di tale malattia spesso si succedono episodi di riacutizzazione. Questi episodi hanno effetti deleteri sulla qualità della vita dei pazienti e richiedono l'uso di importanti risorse sanitarie, spesso comprendenti il ricovero ospedaliero. Sebbene la definizione di esacerbazione acuta di BPCO (AECOPD) non è facile,¹ essa viene generalmente diagnosticata e classificata sulla base di criteri clinici, quali aumento della dispnea e purulenza dello

sputo.² La polmonite acquisita in comunità (CAP) è una malattia infettiva con un ampio spettro di severità. Tra i pazienti con CAP che presentano la maggiore severità e richiedono l'ospedalizzazione, la BPCO rappresenta la condizione patologica di comorbidità più comune.³⁻⁵

Queste due diagnosi, CAP e AECOPD possono coesistere nei pazienti con BPCO che contraggono AECOPD causata da una CAP. In questo caso le manifestazioni cliniche soddisfano i criteri necessari per la diagnosi di AECOPD, mentre la presenza di una CAP viene valutata sulla base di un infiltrato polmonare presente alla radiografia del torace. Il numero di pubblicazioni scientifiche riguardanti le CAP in pazienti con BPCO è molto ridotto. In uno studio prospettico multicentrico spagnolo sono state esaminati 124 ricoveri ospedalieri per CAP in pazienti con BPCO.⁶ Nonostante l'importanza di questo studio, tali episodi acuti venivano valutati dal punto di vista della CAP e non delle AECOPD, cosicché non veniva effettuato alcun confronto tra questi casi ed i casi di AECOPD senza CAP.

Nel contesto di un vasto studio che riguardava le eziologie infettive in pazienti ospedalizzati per AECOPD, è stato creato un archivio di 240 ricoveri ospedalieri con un ampio spettro di eziologie infettive, che erano state diagnosticate sulla base del rilievo sierologico. La distribuzione della frequenza di tutte le eziologie infettive esaminate in quello studio sono state oggetto di una precedente pubblicazione.⁷ Lo scopo del presente studio è stato quello di utilizzare lo stesso archivio per valutare gli episodi di CAP nei pazienti con BPCO dal punto di vista delle AECOPD, attraverso la descrizione ed il confronto delle condizioni pre-esistenti, le manifestazioni cliniche, il decorso della malattia e l'eziologia infettiva di questi episodi nei pazienti con esacerbazione acuta polmonitica (PNAE) e esacerbazione acuta non-polmonitica (NPAE) della BPCO.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Sono stati inclusi in questo studio tutti i pazienti ricoverati per AECOPD presso il reparto di Medicina Interna e Terapia Intensiva del Soroka Medical Center di Beer-Sheva, Israele, durante il periodo compreso tra il primo novembre 1997 ed il 15 marzo 1999 che soddisfacevano i criteri di inclusione e avevano dato il consenso a partecipare allo studio. Sono state incluse tutte le prime ospedalizzazioni dei pazienti reclutati avvenute durante il periodo dello studio, così come le successive ospedalizzazioni per AECOPD, se queste avvenivano almeno sei mesi dopo l'iniziale ricovero nel corso del quale ciascun paziente veniva reclutato. Per ogni paziente non più di un ricovero, successivo al primo, è stato incluso nello studio. Lo studio è stato approvato dalla Commissione di Helsinki per la ricerca sugli esseri umani

del Soroka Medical Center, e tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso a partecipare.

I criteri di inclusione necessari per la partecipazione allo studio erano i seguenti cinque: (1) età > 40 anni; (2) un'ostruzione cronica delle vie aeree valutata spirometricamente (o fino a sei mesi prima dell'ospedalizzazione o entro i due mesi successivi al ricovero ospedaliero) con un valore di FEV₁ < 70% del teorico ed un rapporto FEV₁/FVC < 0.7; (3) una storia di fumo di sigaretta di almeno 20 pacchetti per anno; (4) un aumento della dispnea, un significativo aumento dell'espettorato, comparsa di espettorato purulento o aumento della sua purulenza nella settimana precedente all'ospedalizzazione; (5) nessun ricovero ospedaliero nelle 3 settimane precedenti all'attuale ricovero.

Protocollo di studio

Tutti i pazienti con AECOPD venivano ricoverati per decisione dei medici del dipartimento di emergenza, senza alcun intervento da parte degli investigatori che partecipavano allo studio. Ogni 24 o massimo 48 ore, un medico visitava ognuno dei reparti di Medicina Interna e Terapia Intensiva ed identificava i pazienti ricoverati che soddisfacevano i criteri di inclusione per entrare nello studio. Dopo che il paziente esprimeva il proprio consenso a partecipare allo studio, veniva raccolta un'anamnesi che concerneva la sua malattia respiratoria, il suo trattamento farmacologico, l'abitudine al fumo di sigaretta, e i sintomi relativi all'attuale episodio di riacutizzazione. Durante questa prima visita veniva inoltre prelevato un campione di sangue di 5 ml per la valutazione sierologica. Il campione di sangue veniva centrifugato subito dopo essere stato prelevato ed il siero veniva congelato alla temperatura di -20°C finché non veniva analizzato. Altre informazioni cliniche ed amministrative relative ai pazienti venivano raccolte sulle relative cartelle cliniche.

Al momento della dimissione, il paziente veniva prenotato per una visita di controllo presso la clinica pneumologica del Soroka Medical Center da effettuarsi 3-5 settimane dopo le dimissioni. In occasione di tale visita, venivano raccolti i dati relativi al decorso della convalescenza e su eventuali problemi clinici insorti successivamente alle dimissioni. Nel corso di questa visita venivano eseguiti un prelievo di sangue arterioso in aria ambiente ed una spirometria. Inoltre, nella stessa occasione, veniva prelevato un secondo campione di sangue per le valutazioni sierologiche (fase di convalescenza). Questo campione veniva processato esattamente come il primo, raccolto durante la fase acuta. I quei pazienti per i quali il periodo di ospedalizzazione si protraveva per più di 3 settimane, o che venivano ri-ospedalizzati al momento della visita di controllo, il prelievo di sangue per le valutazioni sierologiche veniva effettuato durante il ricovero ospedaliero. Quei pazienti che non venivano considerati sufficientemente stabilizzati al momento della visita di controllo (3-5 settimane dopo il ricovero) venivano ricontrollati nel corso di una successiva visita di controllo, comprendente spirometria e valutazione emogasanalitica, effettuata un mese dopo.

Spirometria ed emogasanalisi

Al fine di analizzare spirometricamente la funzione ventilatoria dei pazienti in condizioni di stabilizzazione così come di diagnosticare un deficit permanente di tipo ostruttivo, come richiesto nei criteri di inclusione, è stato effettuato un esame spirometrico, nella maggior parte dei pazienti, nel corso della visita di controllo 3-5 settimane dopo l'ospedalizzazione. Laddove tale esame non poteva essere effettuato nel corso di tale occasione, o quando il paziente non si presentava sufficientemente stabilizzato, la presenza dei criteri necessari per verificare la presenza di un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo veniva valutata sulla base

di una precedente spirometria eseguita dal paziente, in condizioni cliniche stabilizzate, nei sei mesi precedenti il ricovero, o nel corso di un ulteriore controllo che veniva eseguito un mese dopo. I pazienti nei quali la spirometria effettuata nella visita di controllo successiva al ricovero non dimostravano un grado sufficiente di ostruzione bronchiale venivano esclusi dallo studio. Per quei pazienti che, invece, eseguivano più di una spirometria durante il periodo compreso tra sei mesi prima del ricovero e due mesi dopo la dimissione, veniva selezionata la migliore. Tutte le spirometrie venivano eseguite da un tecnico esperto utilizzando uno spirometro Vitalograph Compact (Vitalograph, Buckingham, UK) che veniva calibrato all'inizio di ogni giorno lavorativo. I valori teorici di FEV₁ venivano calcolati sulla base dei valori espressi dall'European Respiratory Society.⁸

I risultati della valutazione dei gas nei campioni di sangue arterioso, presentati nella sezione "Risultati", sono stati eseguiti nei pazienti in condizioni cliniche stabilizzate e tali campioni sono stati prelevati nella stessa occasione in cui veniva eseguita la spirometria definitiva. Il campione di sangue arterioso veniva prelevato tramite puntura dell'arteria radiale o brachiale, e veniva analizzato immediatamente tramite Blood Gas System 520 (Radiometer; Copenhagen Denmark).

Diagnosi radiologica di polmonite

Durante ogni ricovero ospedaliero veniva eseguita una radiografia del torace mentre il paziente era ancora nel Dipartimento di Emergenza. Ogni settimana tutte le radiografie effettuate venivano analizzate separatamente da due esperti, uno pneumologo e un radiologo. Tutte le radiografie che venivano interpretate come suggestive di polmonite da almeno uno dei due venivano classificate come "sospetta polmonite" e solo questi pazienti effettuavano successivamente altre radiografie durante le visite di controllo che effettuavano 3-5 settimane dopo l'ospedalizzazione. La sequenza di radiografie di questi pazienti (fase acuta e fase di convalescenza) veniva quindi nuovamente interpretata separatamente dagli stessi esperti. La diagnosi di polmonite veniva posta solo se entrambi gli esperti descrivevano un infiltrato polmonare nella fase acuta che scompariva o si riduceva significativamente nella radiografia di controllo. Quei casi in cui non vi era concordanza tra i due esperti non venivano considerati come polmonite ai fini dello studio. Nel caso di pazienti che decedevano nel corso del ricovero ospedaliero, la polmonite veniva diagnosticata dalla presenza di un tipico infiltrato nella radiografia del torace al momento dell'ospedalizzazione che non era presente in un radiogramma precedente.

Test eziologici

La valutazione eziologica effettuata nel corso di questo studio è stata effettuata esclusivamente con test sierologici. I test sierologici venivano effettuati allo scopo di identificare 12 patogeni tra i più comuni agenti infettivi delle alte e basse vie aeree, la cui identificazione può essere effettuata tramite metodiche sierologiche. I campioni di siero relativi ad ogni paziente venivano analizzati nel corso di una stessa seduta. I test sierologici per sette virus del tratto respiratorio, il *Mycoplasma pneumoniae*, lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* e la *Moraxella catharrhalis* venivano effettuati utilizzando una metodica immuno-enzimatica. Una valutazione sierologica in microimmuno-fluorescenza era utilizzata per identificare la Legionella spp. Solo una variazione significativa del livello o titolo anticorpale per uno specifico patogeno tra la fase acuta e la fase di convalescenza veniva considerato diagnostico per infezione di un determinato patogeno. In considerazione di ciò, solo i pazienti per i quali erano stati ottenuti entrambi i campioni di siero sono stati

inclusi nell'analisi finale. I metodi, i kit e i criteri utilizzati per le diagnosi sierologiche sono state descritte in dettaglio in una nostro precedente lavoro.⁷

Analisi dei dati

I risultati sono stati analizzati utilizzando un programma di statistica (epi Info, Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA). Il test della χ^2 o un suo equivalente è stato utilizzato per il confronto di proporzioni tra i gruppi, e l'analisi della varianza veniva effettuata per confrontare variabili continue tra due o più gruppi. Una significatività statistica veniva considerata per un valore di $p < 0.05$.

RISULTATI

Nel corso dello studio sono stati registrati 250 ricoveri ospedalieri per AECOPD che hanno riguardato 219 pazienti con BPCO durante un periodo di 16.5 mesi. In 241 casi (96.4%) il campione di siero della fase di convalescenza è stato ottenuto 24.7 ± 5.6 giorni (media \pm SE) dopo il primo campione ottenuto all'inizio del ricovero ospedaliero. Poiché in questo studio la diagnosi eziologica si basava sulla variazione del titolo/livello degli anticorpi serici tra la fase acuta e la fase di convalescenza, non abbiamo incluso nell'analisi finale dello studio i nove pazienti ricoverati di cui non possedevamo i campioni di siero della fase di convalescenza. Un altro paziente

Tabella 1—Confronto dei dati relativi ai pazienti con AECOPD di tipo pneumognico rispetto ai pazienti con AECOPD di tipo non pneumonico*

Variabili	AECOPD di tipo pneumonico (n = 23)	AECOPD di tipo non pneumonico (n = 190)	p
Sesso maschile	18 (78)	161 (85)	NS
Età media in anni	66.4 \pm 9.6	67.2 \pm 8.7	NS
Valori di base del FEV ₁ , % del teorico†	41.6 \pm 17.6	40.7 \pm 16.4	NS
Valori di base di PO ₂ , mmHg†	65.2 \pm 11.4	67.8 \pm 13.1	NS
Valori di base di PCO ₂ , mmHg†	45.7 \pm 9.2	44.8 \pm 9.4	NS
Ossigeno terapia domiciliare	10 (43)	72 (38)	NS
Terapia cronica con steroidi per via orale	3 (13)	59 (31)	NS
Complicazioni di BPCO‡	17 (74)	116 (61)	NS
Vaccinazione anti-influenzale	6 (26)	80 (42)	NS
Vaccinazione anti-pneumococica	4 (17)	25 (13)	NS
Diabete mellito	8 (36)	55 (29)	NS
Cardiopatía ischemica	2 (9)	38 (20)	NS
Insufficienza ventricolare sinistra	1 (4)	17 (9)	NS

* I dati vengono presentati come No. (%) o media \pm SD.

†I valori di base di FEV₁, PO₂ e PCO₂ venivano determinati 6 mesi prima del ricovero ospedaliero, o entro 2 mesi dalla dimissione in aria ambiente e in condizioni cliniche stabilizzate.

‡Documentate da almeno una delle seguenti condizioni: ipossiemia cronica (PO₂ < 60 mmHg), ipercapnia (PCO₂ > 50 mmHg), politemia (ematocrito > 50%), ipertensione polmonare (> 40 mmHg).

non è stato considerato poiché abbiamo trovato una risposta policlonale a tutti i patogeni testati. In totale, 240 ospedalizzazioni di 213 pazienti sono state incluse nell'analisi finale della popolazione dello studio. In tutte le 240 ospedalizzazioni i pazienti sono stati trattati durante il ricovero con steroidi sistemici.

In 37 ricoveri (15%), la radiografia del torace della fase acuta è stata classificata come suggestiva di sospetta polmonite, ma solo 28 di queste radiografie (12%) sono state poi classificate come polmonite da uno degli esperti sulla base del confronto con la successiva radiografia della fase di convalescenza. In 23 ospedalizzazioni (10%) la coppia di radiografie (fase acuta e fase di convalescenza) è stata classificata dai due esaminatori come polmonite e considerata tale per lo studio. Queste 23 ospedalizzazioni riguardavano 23 pazienti differenti, che venivano designati come il "gruppo PNAE" dello studio. In 13 pazienti la polmonite era localizzata a destra; in 8 a sinistra; in 2 era bilaterale. In 13 pazienti l'infiltrato pneumonico si presentava omogeneo; in 10 era disomogeneo; in 3 pazienti il processo pneumonico coinvolgeva più di un lobo. Le altre 217 ospedalizzazioni riguardavano 190 differenti pazienti con BPCO, i quali venivano designati come "gruppo NPAE" dello studio.

La tabella 1 presenta il confronto dei dati tra i 23 pazienti con PNAE e i 190 pazienti con NPAE. Sono compresi i dati demografici, la spirometria di base ed i risultati dell'emogasanalisi nei pazienti in

Tabella 2—Confronto della presentazione clinica della esacerbazione, della PO_2 , PCO_2 e pH tra i pazienti con AECOPD di tipo pneumonico e pazienti con AECOPD di tipo non pneumonico*

Variabili	AECOPD di tipo pneumonico (n = 23)	AECOPD di tipo non pneumonico (n = 217)	p
Classificazione clinica di AECOPD†			
1	16 (70)	110 (51)	NS
2	1 (4)	37 (17)	NS
3	6 (26)	70 (32)	NS
Insorgenza brusca della esacerbazione‡	11 (48)	47 (22)	0.005
Obnubilamento del sensorio	3 (13)	12 (6)	NS
Brividi scuotenti	12 (52)	72 (33)	NS
Febbre	21 (91)	148 (68)	0.02
Rantoli crepitanti all'ascoltazione del torace	15 (65)	47 (22)	0.0001
PO_2 in aria ambiente al momento del ricovero	50.3 [10.3]	56.9 [10.2]	0.004
PCO_2 in aria ambiente al momento del ricovero	46.5 [15.2]	46.8 [13.9]	NS
Ph al momento del ricovero	7.39 [0.08]	7.39 [0.07]	NS

* I dati vengono presentati come No. (%) o No. [NS].

†Secondo la classificazione di Anthonisen et al.².

‡Insorgenza dei sintomi della esacerbazione entro < 12 ore.

Tabella 3—Confronto dei dati relativi ai ricoveri ospedalieri tra i pazienti con AECOPD di tipo pneumonico e pazienti con AECOPD di tipo non pneumonico*

Variabili	AECOPD di tipo pneumonico (n = 23)	AECOPD di tipo non pneumonico (n = 217)	p
Ventilazione invasiva	4 (17)	10 (5)	0.01
Necessità del ricovero in terapia intensiva	6 (26)	14 (7)	0.006
Mortalità	3 (13)	2 (1)	0.007
Giorni di ricovero	7.9 [8.3]	4.6 [4.1]	0.001
Ri-ospedalizzazione	2 (10)	36 (17)	NS
Pieno recupero entro 30 giorni	16 (80)	166 (77)	NS

* I dati vengono presentati come No. (%) o No. [NS].

condizioni stabili, l'utilizzo di una terapia steroidea cronica, la presenza di condizioni patologiche rappresentanti complicazioni della BPCO, l'utilizzazione del vaccino antinfluenzale ed anti-pneumococcico e la presenza di comorbidità. Per nessuna di queste variabili è stata osservata una differenza significativa tra i due gruppi.

La tabella 2 presenta un confronto tra le manifestazioni cliniche delle esacerbazioni e dei livelli di PO_2 e di PCO_2 al momento dell'ammissione allo studio tra i due gruppi esaminati. Rispetto al gruppo NPAE, il gruppo PNAE presentava un'incidenza significativamente maggiore di esordio brusco della riacutizzazione, rantoli crepitanti all'ascoltazione e severa ipossiemia. Non è emersa nessuna significativa differenza nella distribuzione del tipo di esacerbazioni secondo la classificazione di Anthonisen et al.² tra i due gruppi, ma nel complesso è stato possibile osservare una chiara tendenza per una maggiore frequenza di esacerbazioni di tipo 1 nel gruppo PNAE.

La tabella 3 presenta un confronto tra i due gruppi riguardo la frequenza della ventilazione meccanica invasiva, la necessità di ricovero presso un'unità di terapia intensiva, la durata dell'ospedalizzazione, la mortalità e l'andamento della convalescenza dopo le dimissioni dall'ospedale. Riguardo i primi quattro parametri, considerati marker del grado di severità della esacerbazione, abbiamo osservato che il gruppo con PNAE ha presentato risultati significativamente peggiori. Invece, riguardo i due parametri legati all'andamento della convalescenza dopo la riacutizzazione e le dimissioni ospedaliere, non è stata riscontrata nessuna differenza significativa tra i due gruppi.

In 22 ospedalizzazioni per PNAE (96%) ed in 153 delle ospedalizzazioni per NPAE (71%) è stato identificato sierologicamente almeno un agente eziologico per AE. Nel gruppo con PNAE è stata osservata un'incidenza significativamente maggiore di eziologie virali, specialmente correlate al virus para-

Tabella 4—Confronto della distribuzione della frequenza di eziologie infettive tra i pazienti con AECOPD di tipo pneumonico e i pazienti con AECOPD di tipo non pneumonico*

Eziologia	AECOPD di tipo pneumonico (n = 23)	AECOPD di tipo non pneumonico (n = 217)	p
Agenti virali			
Virus influenzale tipo A	0 (0)	23 (11)	NS
Virus influenzale tipo B	3 (13)	12 (6)	NS
Virus parainfluenzale tipo 1	3 (13)	16 (7)	NS
Virus parainfluenzale tipo 2	9 (39)	29 (13)	0.004
Virus parainfluenzale tipo 3	1 (4)	6 (3)	NS
Adenovirus	5 (22)	15 (7)	0.03
Virus respiratorio sinciziale	2 (9)	14 (7)	NS
Almeno uno dei precedenti virus	18 (78)	99 (46)	0.003
Agenti batterici			
<i>S pneumoniae</i>	10 (43)	38 (18)	0.006
<i>H influenzae</i>	3 (13)	7 (3)	NS
<i>M catarrhalis</i>	1 (4)	8 (4)	NS
Almeno uno dei precedenti batteri	10 (43)	48 (22)	0.02
Agenti batterici atipici			
Legionella spp	5 (22)	35 (16)	NS
<i>M pneumoniae</i>	3 (13)	31 (14)	NS
Almeno uno dei precedenti agenti atipici	8 (35)	64 (30)	NS
Agente non identificato	1 (4)	64 (30)	0.001

* I dati vengono presentati come No. (%).

influenzale tipo 2 e all'adenovirus. Il gruppo con PNAE presentava inoltre un'incidenza significativamente più alta di eziologie batteriche, specialmente da pneumococco. Non vi era alcuna differenza tra i due gruppi nella frequenza di eziologie legate a batteri atipici. Rispetto al gruppo con NPAE, nel gruppo PNAE solo per una percentuale molto piccola e significativamente minore non è stato possibile identificare sierologicamente un'eziologia infettiva. In 13 pazienti con PNAE ed in 59 pazienti con NPAE, che rappresentano rispettivamente il 59% ed il 39% dei pazienti in cui almeno un agente era stato identificato, è stato ritrovato più di un agente eziologico (eziologia mista) (p = non significativa [NS]).

Nel corso di due ricoveri ospedalieri, le emocolture sono risultate positive. In un paziente con PNAE, l'emocoltura si è dimostrata positiva per *S. pneumoniae* e contemporaneamente è risultato positivo anche il test sierologico. Lo stesso paziente si è dimostrato positivo anche per i test sierologici per virus parainfluenzali tipo 1, adenovirus e *M pneumoniae*. In un paziente del gruppo NPAE l'emocoltura ha dato risultato positivo per *Streptococcus mitis*. In questo stesso paziente i test sierologici hanno dimostrato una positività per adenovirus (Tabella 4).

DISCUSSIONE

La combinazione di una sintomatologia clinica tipica di AECOPD che si sviluppa a causa di una CAP fa nascere la domanda se è corretto diagnosticare tale evento patologico come AECOPD. Il titolo stesso di questo articolo riflette la posizione che noi abbiamo assunto riguardo questa problematica, anche se l'intera questione rimane aperta. Secondo le linee guida dell'American Thoracic Society, la presenza di una CAP non esclude la diagnosi di AECOPD,¹ mentre secondo la British Thoracic Society i pazienti con BPCO e CAP non dovrebbero essere diagnosticati come AECOPD.⁹ In una recente review sul trattamento delle AECOPD¹⁰ ed in altri studi riguardanti le AECOPD,^{11,12} una polmonite dovrebbe essere esclusa in questi pazienti; nello studio di Anthonisen et al.² ed in quello di Connors et al,¹³ la polmonite non è stata considerata un criterio di esclusione; ed ancora in un altro studio,¹⁴ solo le polmoniti di grado severo venivano escluse. Infine, in un ulteriore studio condotto su pazienti ambulatoriali le polmoniti venivano escluse, anche se le radiografie del torace non venivano eseguite di routine in tutti i pazienti con AECOPD.¹⁵ Questa controversia semantica ha determinato il fatto che l'insorgenza di una CAP in pazienti con BPCO che presentano manifestazioni cliniche di AECOPD viene classificata da alcuni come AECOPD di tipo pneumonico e da altri come CAP in pazienti con BPCO. La nostra decisione di preferire un approccio che non esclude dalla diagnosi di AECOPD i pazienti con CAP si basa principalmente su due considerazioni: (1) in un paziente in cui le manifestazioni cliniche dell'episodio patologico soddisfano completamente i criteri comunemente accettati per AECOPD, considerando che solo la valutazione dell'esame radiografico permette di individuare la presenza di CAP, non esiste alcun motivo di ignorare la diagnosi di AECOPD ed appare appropriato notare che il paziente dimostra un'esacerbazione polmonare, sottolineando invece le implicazioni di tipo terapeutico di questa combinazione di eventi; (2) la maggior parte degli episodi di AECOPD si verifica e viene successivamente trattato ambulatoriamente.¹⁶ In questo contesto, la radiografia del torace non è un esame che si può ottenere di routine e pertanto l'esclusione di una CAP non è spesso possibile.

Il confronto tra le caratteristiche demografiche e cliniche tra il gruppo PNAE ed il gruppo NPAE dimostra che non c'è nessuna significativa differenza nei parametri che riflettono la severità del grado di ostruzione bronchiale basale e dello scambio gassoso, né vi è tra i due gruppi alcuna differenza significativa nella presenza di comorbidità croniche. In contrasto, una differenza statisticamente significa-

tiva tra i due gruppi è stata notata nei parametri, sia di tipo clinico che di laboratorio, che riflettono la severità dell'episodio acuto. Come atteso, tale differenza ha dimostrato un grado di esacerbazione più severo nel gruppo con PNAE. Tuttavia deve essere osservato che tali differenze sono basate sui valori medi di ogni gruppo. Un'analisi paziente per paziente degli stessi parametri dimostra che un sostanziale numero di pazienti nel gruppo con NPAE presentava dei parametri clinici e funzionali più gravi rispetto ad alcuni pazienti con PNAE. Il significato di queste osservazioni, secondo la nostra opinione, è che il grado di severità, valutato clinicamente e funzionalmente, di una AECOPD non può essere considerato come un affidabile fattore predittivo della presenza di CAP in questi episodi acuti. In modo analogo, le manifestazioni cliniche dell'esacerbazione non sono in grado di predire se tale episodio acuto è da riferire ad una CAP.

Un dato importante emerso da questo studio è la frequenza di distribuzione delle eziologie infettive nei due gruppi di pazienti con AECOPD. Una valutazione sul metodo migliore per determinare l'eziologia infettiva nel corso delle infezioni respiratorie in generale, ed in modo particolare nelle CAP e AECOPD, richiederebbe una discussione dettagliata che andrebbe ben oltre lo scopo di questo articolo. Le considerazioni che ci hanno spinto a scegliere una metodica di indagine sierologica come strumento diagnostico in questo studio sono stati ampiamente discussi in una nostra precedente pubblicazione.⁷ Tra i fattori eziologici testati non erano presenti due virus che sono riconosciuti essere causa di infezione in pazienti con BPCO. Questi virus sono il coronavirus ed il rhinovirus (che causa il comune raffreddore). La diagnosi sierologica di questi due virus è particolarmente difficile, cosicché essi non sono stati considerati nel corso di questo studio. Tuttavia, almeno per quanto riguarda il rhinovirus, la frequenza di pazienti con BPCO che presentano questa infezione e richiedono l'ospedalizzazione è molto bassa in confronto ad altri virus.¹⁷ Un altro patogeno respiratorio importante che non è presente nella lista degli agenti infettivi riscontrati è la *Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae*. È riconosciuto che questo patogeno è un importante agente eziologico delle CAP,¹⁸ ed era stato incluso nella lista originale dei patogeni da valutare in questo studio. Tuttavia, a livello dell'analisi dei dati, non c'è stato nessun caso, in nessuna delle 240 ospedalizzazioni, in cui il titolo anticorpale per *C.pneumoniae* si modificava significativamente. Secondo la nostra opinione, la possibilità di diagnosticare un'infezione acuta causata da questo patogeno sulla base di un titolo anticorpale alto, ma che non si modifica, risulta essere particolarmente problematica nei

pazienti con BPCO che, come è ben riconosciuto, presentano un'alta prevalenza di infezioni croniche causate da questo patogeno, come dimostrato dall'alto titolo anticorpale.¹⁹ In questo caso abbiamo preferito escludere questa eziologia, nonostante le ovvie problematiche associate ad una decisione di tale genere. Appare ragionevole pensare che, almeno qualcuno dei pazienti nei quali in questo studio non sono stati identificati agenti eziologici, sia stato infettato da uno dei patogeni di questa classe che è sfuggito dalla lista delle eziologie delle AECOPD di natura infettiva.

Come atteso, l'eziologia pneumococcica, identificata nel 43% del gruppo con PNAE, era l'eziologia più comune in questo gruppo. È interessante notare che questa incidenza pari al 43% è identica a quella riscontrata in un nostro precedente studio in cui un approccio metodologico simile a quello utilizzato nel presente studio veniva utilizzato per valutare 346 pazienti ospedalizzati con CAP, di cui solo una piccola parte erano pazienti con BPCO.²⁰ Ancora più sorprendente ed interessante è l'identità della percentuale osservata tra le nostre osservazioni e l'incidenza del 43% dell'eziologia pneumococcica riportata in uno studio spagnolo che indagava l'eziologia di CAP in pazienti con BPCO.⁶ In questo studio, tale identità è stata riscontrata pur utilizzando uno spettro di metodologie diagnostiche totalmente differenti rispetto a quelle utilizzate nel nostro studio. Secondo la nostra opinione, tale identica frequenza dell'eziologia pneumococcica nei due studi supporta la robustezza dei dati descritti. Inoltre, in questa identità vediamo una prova indiretta ma convincente dell'affidabilità dei metodi sierologici per la diagnosi di infezioni pneumococciche. Sempre dal confronto del nostro studio con quello spagnolo riguardo ad altre osservazioni emerge una sostanziale differenza nell'eziologia virale che nel nostro studio dimostrava un'incidenza del 78% mentre nello studio spagnolo era presente solo come una minima percentuale. Anche agenti batterici atipici sono stati ritrovati solo in una minima percentuale nello studio spagnolo rispetto al nostro. Sulla base delle nostre conoscenze riguardo la diversa sensibilità delle varie metodiche che sono state utilizzate in entrambi gli studi, è possibile affermare che la maggiore incidenza di eziologie virali e atipiche da noi riscontrate possono derivare dalla maggiore sensibilità delle metodiche applicate nel nostro studio. Inoltre, il disporre, per ogni paziente del nostro studio, di un campione di siero della fase di convalescenza si è rivelato di grande importanza per la diagnosi sierologica dell'eziologie virali ed atipiche.

In questo studio due importanti eziologie batteriche, *H influenzae* e *M catarrhalis*, sono state identificate con una frequenza molto inferiore rispetto a

BIBLIOGRAFIA

precedenti studi analoghi nei quali sono state impiegate metodiche colturali per identificare i microrganismi patogeni responsabili di AECOPD. In questi studi questi due batteri, specialmente l'*H influenzae*, veniva identificato come il microrganismo predominante. La spiegazione per i risultati ottenuti nel nostro studio sta nel fatto che l'identificazione sierologica di questi due batteri è specie specifica.^{21,22} L'identificazione sierologica di questi due batteri utilizzava antigeni derivati da specie non omologhe e pertanto ha sottostimato le infezioni causate dai due batteri nelle esacerbazioni di BPCO. Questa limitazione nella metodica sierologica rispetto a questi due tipi batterici risulta essere particolarmente importante nella valutazione complessiva della distribuzione delle diverse eziologie di AECOPD riscontrate nel nostro studio e, di conseguenza, per ogni conclusione terapeutica che ne può derivare.

Considerando la frequenza di distribuzione delle eziologie riscontrate nel gruppo con PNAE in confronto con quelle riscontrate nel gruppo con NPAE, è possibile osservare una differenza significativa nella prevalenza di alcune eziologie, pur non raggiungendo un'evidenza tale da giustificare un differente approccio terapeutico delle AECOPD in presenza o meno di una CAP. Le linee guida dell'American Thoracic Society per il trattamento delle CAP negli adulti che sono state recentemente pubblicate²³ erano basate, tra l'altro, su due fondamentali osservazioni che sono state ripetutamente confermate in diversi studi nel corso degli ultimi dieci anni. La prima osservazione è la relativa alta prevalenza dei patogeni atipici tra le cause di CAP, la seconda è la non infrequente possibilità che più di un patogeno partecipi alla patogenesi della CAP (patogenesi mista). Considerando queste due osservazioni, i dati ottenuti nel nostro studio indicano una frequenza simile di eziologie atipiche in entrambi i gruppi e l'assenza di una significativa differenza nell'incidenza di infezioni miste tra i due gruppi, anche se tale incidenza appare essere leggermente maggiore nel gruppo PNAE. Da questi dati sorge il seguente interrogativo: ha senso raccomandare lo stesso tipo di terapia antibiotica nei pazienti con AECOPD con CAP e senza CAP? Tale domanda merita di essere oggetto di ulteriori studi appositamente progettati per rispondere a questo quesito.

È pertanto possibile concludere affermando che la CAP è una patologia comune tra i pazienti ospedalizzati con AECOPD e causa frequentemente esacerbazioni caratterizzate dalla presenza di severi parametri clinici e di laboratorio; tuttavia la frequenza di eziologie atipiche è simile in entrambi i gruppi. Le implicazioni terapeutiche di tali osservazioni dovrebbero essere oggetto di futuri ulteriori studi.

- 1 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-S120
- 2 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204
- 3 Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11:586-599
- 4 Pachon J, Prados MD, Capote F, et al. Severe community-acquired pneumonia: etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:369-373
- 5 Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:312-318
- 6 Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1456-1461
- 7 Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40:95-102
- 8 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: report of the Working Party for the Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal; Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5-40
- 9 British Thoracic Society. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease: management of acute exacerbations of COPD. *Thorax* 1997; 52(suppl 5):S16-S21
- 10 Calverley PMA, Rennard S, Agusti AGN, et al. Current and future management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1999; 9:193-205
- 11 Smith JA, Redman P, Woodhead MA. Antibiotic use in patients admitted with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:835-838
- 12 Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-1505
- 13 Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease: The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognosis and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-967
- 14 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817-822
- 15 Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000; 117:662-671
- 16 Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C, et al. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:595-599
- 17 Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infection in persons with chronic cardio-pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:791-795
- 18 Lieberman D. Atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20:489-497
- 19 von Hertzen L, Alakarppa H, Koskinen R, et al. Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiol Infect* 1997; 118:155-164
- 20 Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996; 51:179-184
- 21 Yi K, Sethi S, Murphy TF. Human immune response to nontypeable *Haemophilus influenzae* in chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1997; 176:1247-1252
- 22 Murphy TF, Kirkham C, DeNardin E, et al. Analysis of antigenic structure and human immune response to outer membrane protein CD of *Moraxella catarrhalis*. *Infect Immun* 1999; 67:4578-4585
- 23 American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-1754

Relazione tra indice di massa corporea, asma, bronchite cronica ed enfisema*

Stefano Guerra, MD, MPH; Duane L. Sherrill, PhD; Arnel Bobadilla, MD;
Fernando D. Martinez, MD; Robert A. Barbee, MD, FCCP

Background: Recenti studi hanno suggerito una relazione tra asma e obesità. Nonostante questi rapporti, non è chiaro come la magrezza o il sovrappeso siano da considerare un fattore di rischio per l'insorgenza di malattie delle vie aeree.

Obiettivi: Determinare se c'è una relazione tra indice di massa corporea (BMI), asma, bronchite cronica (CB), o enfisema (analisi 1), e, in tal caso, determinare se l'associazione tra obesità ed asma è modificata dal sesso (analisi 2).

Disegno dello studio: Uno studio caso-controllo inserito nel contesto di una coorte longitudinale dello Studio Epidemiologico di Tucson sulle Malattie Ostruttive delle vie aeree.

Pazienti: Analisi 1: soggetti con una diagnosi di asma confermata dal medico (n = 102), di CB (n = 299), o enfisema (n = 72) che non riferiscono anamnesi positiva per qualsiasi precedente patologia dell'apparato respiratorio. Analisi 2: 169 casi di asma, senza alcun precedente di malattie delle vie aeree, stratificati per sesso e per altri potenziali modificatori di effetto. In tutte e due le analisi, abbiamo selezionato solamente soggetti di età superiore ai 20 anni cui venivano rilevati peso ed altezza durante lo studio.

Misurazioni: Il BMI e gli altri fattori di rischio furono stimati prima dell'insorgenza delle malattie respiratorie (casi) o prima dell'ultima visita eseguita (controlli).

Risultati: L'enfisema era associato in modo significativo con un BMI < 18.5 (odds ratio [OR], 2.97; 95% intervallo di confidenza [CI], da 1.33 a 6.68.), quando vennero confrontati i casi con i controlli. Un BMI \geq a 28 aumentava il rischio di diagnosi di asma (OR, 2.10; 95% CI, 1.31 a 3.36) e CB (OR, 1.80; 95% CI, 1.32 a 2.46). Approssimativamente il 30% dei pazienti con asma ed il 25% dei pazienti con CB (vs 16% dei soggetti di controllo, p < 0.001) era in sovrappeso od obeso, il BMI era stimato al momento della diagnosi o all'insorgenza dei sintomi respiratori. La relazione tra BMI elevato ed asma era significativa solamente fra le donne.

Conclusioni: È più probabile che pazienti con enfisema siano magri mentre è più probabile che pazienti con CB siano obesi. Comunque, la relazione temporale tra BMI anormale e l'insorgenza di BPCO è incerta. Donne obese ed in sovrappeso sono a maggior rischio di diventare asmatiche. Questa relazione, particolarmente se è causale, ha implicazioni sulla salute pubblica.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 4:13-20)

Parole chiave: asma, indice di massa corporea, bronchite cronica, BPCO, enfisema, obesità

Abbreviazioni: AOD=malattie ostruttive delle vie aeree; BMI=indice di massa corporea; CB=bronchite cronica; CI=intervallo di confidenza; OR=odds ratio

Non è chiaro l'effetto dell'indice di massa corporea (BMI) sull'incidenza e la prevalenza delle malattie ostruttive delle vie aeree (AOD)-asma, bron-

chite cronica (CB) ed enfisema. La natura della relazione tra BMI ed AOD è complicata anche dall'effetto potenziale che i sintomi respiratori possono avere sull'appetito e l'attività fisica. È più probabile che soggetti con AOD evitino l'esercizio fisico adottando un modo di vivere sedentario che porta ad un aumento di peso. Se fosse così, l'obesità sarebbe un risultato piuttosto che una causa delle malattie ostruttive. Questo problema non è stato chiarito, la maggior parte degli studi precedenti è stato trasversale o retrospettivo.

Chen et al¹ hanno trovato che un BMI < 20 fra soggetti maschi ed un BMI \geq 28 fra soggetti femmine era associato con un aumento della prevalenza

*Dall'Arizona Respiratory Center, University of Arizona, College of Medicine,

Al momento dello studio, il Dr. Guerra collaborava con l'Istituto di Malattie Respiratorie, IRCCS Ospedale Policlinico, Università di Milano, Italia.

I Dr. Guerra, Sherrill e Martinez hanno ricevuto una borsa di studio No. HL 56177 dal National Heart, Lung, and Blood Institute.

Corrispondenza: Robert A Barbee, MD, FCCP, Arizona Respiratory Center, University of Arizona, 1501 N. Campbell Ave, PO Box 245030, Tucson, AZ 85724-5030

(CHEST 2002; 122:1256-1263)

di BPCO (CB o enfisema). Comunque, il potenziale effetto di confondimento della comorbidità dell'asma non è stato affrontato e, all'interno del gruppo di BPCO, non è stata fatta nessuna distinzione tra una diagnosi di CB ed enfisema.

La relazione con il BMI anormale è stata studiata in modo più esteso per l'asma che per la BPCO. Livelli più alti di BMI e proporzioni più alte di soggetti obesi sono stati trovati fra pazienti con asma che nei controlli, sia tra le popolazioni di bambini²⁻⁴ che tra quelle di adulti.⁵⁻⁸ Molti studi²⁻⁶ hanno riportato questa associazione come più forte fra le donne che tra i soggetti maschi.

In base alle nostre conoscenze, solamente uno studio⁹ ha usato dati longitudinali per affrontare la relazione tra obesità ed asma fra adulti. In questo studio, all'interno di una coorte di 85.911 infermiere statunitensi, Camargo et al⁹ hanno trovato che il BMI, misurato nel 1991, era fortemente correlato col rischio di insorgenza di asma da adulto che si sarebbe manifestata nei 4 anni successivi. Inoltre, era più probabile che donne che aumentavano di peso dopo i 18 anni diventassero asmatiche durante lo stesso periodo.

Basandoci su questi dati precedenti, abbiamo esaminato, in una popolazione studiata longitudinalmente, tre ipotesi di lavoro: (1) un BMI basso o alto è associato con AOD fra adulti, (2) la relazione tra BMI anormale, asma e CB non è differente quando il peso è stimato all'insorgenza dei sintomi respiratori piuttosto che alla diagnosi, e (3) l'associazione tra BMI anormale ed asma differisce tra femmine e maschi.

MATERIALI E METODI

Abbiamo usato dati raccolti dallo Studio Epidemiologico di Tucson sulle Malattie Ostruttive delle vie aeree, uno studio di coorte prospettico su un gruppo stratificato di famiglie americane non-messicane e bianche arruolate tra marzo 1972 ed aprile 1973. Dettagli sull'arruolamento e le tecniche di intervista sono stati descritti prima.¹⁰ In breve, caseggiati nell'area di Tucson furono stratificati in base all'età del capofamiglia, al gruppo etnico ed allo status socioeconomico. I partecipanti iniziali erano 3.805 da 1.655 famiglie, ma ci furono nuovi arruolati in seguito a matrimoni e nascite.

Tra il 1972 ed il 1992, i soggetti partecipanti furono esaminati con 12 visite periodiche, ottenute approssimativamente ogni 1.5-2 anni. Durante ogni esame completavano un questionario standardizzato che offriva informazioni sui sintomi respiratori, sulle malattie polmonari, sul lavoro, sulle abitudini tabagiche così come su storie di altre malattie. Ad eccezione della visita 4, i partecipanti venivano anche pesati e misurati dalle infermiere con attrezzatura standardizzata.

Il BMI fu calcolato come peso diviso il quadrato dell'altezza, e fu raggruppato in quattro categorie: peso inferiore al normale (BMI < 18.5), normale (BMI ≥ 18.5 e < 25), lieve sovrappeso (BMI ≥ 25 e < 28), e sovrappeso/obeso (BMI ≥ 28). Furono eseguiti Prick test per i più comuni allergeni nell'area di Tucson per

tre volte su ciascuno soggetto durante il periodo di studio. Un soggetto veniva considerato atopico se presentava una reazione di almeno 2 mm più grande rispetto a quella registrata per almeno uno degli allergeni valutati nei controlli. Furono ottenuti campioni di sangue e furono misurati i livelli sierici di IgE tre volte per ciascun soggetto che era nello studio da almeno 6 anni. I Prist (PRIST; Pharmacia Diagnostics; Piscataway, NJ) furono utilizzati per la misurazione delle IgE sieriche totali.

Analisi 1

Fra soggetti che avevano peso ed altezza misurati, abbiamo selezionato soggetti con più di venti anni senza alcun AOD precedente e con una diagnosi nuova di asma (n = 102), CB (n = 299), o enfisema (n = 72) durante il periodo di studio (casi). Per considerare certa la diagnosi, non solo ci siamo accertati della presenza di asma, CB, o enfisema, ma anche se fossero stati visitati, avessero ricevuto la diagnosi e fossero stati trattati da un medico per tale malattia.

I soggetti di controllo erano 1.475 senza alcuna diagnosi di AOD e nessun sintomo respiratorio (dispnea, tosse e espettorato per almeno 3 mesi per 2 anni consecutivi) sia al momento dell'arruolamento che durante l'intero periodo di studio. I controlli dovevano aver completato almeno due visite, misurato peso ed altezza durante lo studio e aver almeno 20 anni all'ultima visita eseguita.

Per i casi, la presenza di potenziali fattori di rischio è stata stimata all'ultimo esame che precede il primo rapporto di asma, CB, o enfisema. I fattori potenziali di rischio sono stati stimati in maniera analoga fra i controlli, prima dell'ultimo esame completato.

Poiché si potrebbe supporre che soggetti con AOD evitino l'esercizio e aumentino di peso a causa dei loro sintomi respiratori, in un numero limitato di casi abbiamo stimato anche il BMI al momento dell'insorgenza di sintomi respiratori (dispnea con sibili per gli asmatici, tosse cronica ed espettorato per pazienti con CB). Questi erano casi nei quali la diagnosi di AOD era stata preceduta dall'insorgenza di sintomi respiratori specifici durante lo studio e per i quali le informazioni sul BMI erano disponibili prima dell'insorgenza di tali sintomi.

Confronti tra le variabili continue normalmente distribuite sono stati effettuati usando test parametrici, incluso il *t* test per variabili indipendenti. Variabili non distribuite normalmente sono state confrontate per mezzo del test di Mann-Whitney. Confronti tra proporzioni sono stati eseguiti col il test χ^2 , la forza di associazione tra le categorie di BMI ed AOD è stata quantificata dall'odds ratio (l'OR) e valutata per la significatività statistica usando il 95% degli intervalli di confidenza (CI).

Analisi 2

Per studiare l'effetto del sesso sull'associazione tra BMI ed asma ed avere un campione appropriato per la stratificazione, abbiamo confrontato tutti i 169 casi di asma già diagnosticati e quelli di nuova insorgenza, senza considerare precedenti AOD, con 1.903 soggetti di controllo senza asma o dispnea.

L'associazione tra sovrappeso o obesità e insorgenza di asma è stata valutata con modelli di regressione logistica aggiustati per altri fattori di rischio, incluso la presenza di enfisema e/o CB. La stratificazione per sesso e altre variabili è stata effettuata secondo il metodo di Mantel-Haenszel. La presenza di variazioni di effetto è stata scoperta attraverso il test per l'omogeneità, considerando l'ipotesi nulla che gli OR nei diversi strati erano uguali. OR aggiustati per l'associazione tra alcune categorie di BMI ed asma sono stati calcolati anche separatamente per femmine e maschi. Il livello di significatività è stato posto come $\alpha = 0.05$ per tutti i test statistici condotti nell'analisi 1 e 2.

Analisi 1

Nella tabella 1, ognuno dei gruppi di AOD è comparato al gruppo di controllo. Diversamente dai gruppi con asma e CB, la proporzione di soggetti maschi nel gruppo con enfisema era significativamente più alta che nel gruppo di controllo. Come atteso, era più probabile che gli asmatici fossero atopici ed avessero livelli di IgE totale più alti rispetto ai controlli. Anche i pazienti con CB e i pazienti con enfisema avevano livelli più alti di IgE totale rispetto ai controlli, ma la loro media era più bassa di quelli con asma, ed il loro status di atopia non differiva da quello dei soggetti di controllo. Era più probabile che i soggetti dei gruppi di AOD fossero fumatori rispetto ai controlli, ma le percentuali erano molto variabili. Circa l'85% dei pazienti con enfisema, il 69% di pazienti con CB ed il 61% dei pazienti con asma erano fumatori o ex-fumatori, vs il 49% dei controlli. Il valore medio di BMI non differiva tra pazienti con enfisema ed i soggetti di controllo. Pazienti con asma e pazienti con CB avevano un BMI significativamente più alto dei controlli.

La Tabella 2 mostra la distribuzione delle categorie di BMI fra i soggetti di controllo e i pazienti con asma, CB ed enfisema. All'interno di ogni gruppo con AOD, gli OR si riferiscono al rischio di contrarre la malattia associato con la specifica categoria di BMI confrontata con la categoria di BMI normale (BMI, 18.5 a 24.9). Un BMI < 18.5 era associato ad enfisema (l'OR, 2.97; 95% CI, 1.33 a 6.68), mentre era più probabile che pazienti con asma e pazienti con CB avessero un BMI \geq 28 (l'OR, 2.10; 95% CI, 1.31 a 3.36; ed OR, 1.80; 95% CI, 1.32 a 2.46 rispettivamente).

La parte superiore della tabella 3 mostra che, quando aggiustati per altri fattori di rischio, gli OR per l'associazione tra BMI \geq 28 (come comparato

con BMI < 28) ed asma o CB erano ancora significativi. Gli OR aggiustati erano anche più alti degli OR grezzi, particolarmente per l'asma, suggerendo la presenza di un effetto di confondimento inverso.

La parte inferiore della tabella 3 mostra che il 30.8% degli asmatici e il 23.8% dei pazienti con CB avevano un BMI \geq 28 prima dell'insorgenza dei sintomi respiratori—prima manifestazione di “dispnea con sibili” per casi di asma e di “tosse cronica e espettorato” per i casi di CB. Le rispettive percentuali erano 30.4% e 25.1% quando il BMI è stato stimato prima della diagnosi della malattia. Perciò, la proporzione di soggetti con BMI \geq 28 ed il tasso grezzo e aggiustato di OR erano simili se il BMI era misurato prima dell'insorgenza dei sintomi respiratori o prima della diagnosi della malattia.

Analisi 2

La tabella 4 mostra che la grandezza dell'OR grezzo ed aggiustato per l'associazione tra BMI \geq 28 ed asma era più alto fra i soggetti giovani rispetto ai più vecchi, fra i non atopici rispetto agli atopici, fra i non fumatori rispetto ai fumatori, e fra soggetti con co-presenza di BPCO rispetto a quelli senza. Comunque, la prova per l'omogeneità non era significativa per alcuni di questi potenziali effetti di modificazione.

Al contrario, il sesso era un modificatore di effetto significativo, dato che gli OR grezzi per l'associazione tra BMI \geq 28 ed asma erano statisticamente più alti per le donne che per gli uomini, secondo il test dell'omogeneità ($p = 0.056$). Il rischio di sviluppare asma aumentava significativamente fra soggetti femmine in sovrappeso od obese (OR aggiustato, 3.45; 95% CI, 2.10 a 5.67) ma non fra soggetti maschi (OR aggiustato, 1.69; 95% CI, 0.88 a 3.27).

L'effetto di modificazione del sesso è mostrato anche dalla Figura 1, dove gli OR aggiustati per l'associazione tra alcune categorie di BMI, riferendosi

Tabella 1—Fattori demografici e di rischio per AOD tra i controlli ed i nuovi casi di asma, CB o enfisema*

Variabili	Controlli	Asma (Valore di p)	CB (Valore di p)	Enfisema (Valore di p)
Soggetti, N°	1.475	102	299	72
Media di anni di età \pm SD†	53.6 \pm 21	46.9 \pm 19 (0.002)	51.6 \pm 19 (NS)	68.7 \pm 12 (< 0.001)
Sesso Femminile %	44.8	36.3 (NS)	39.1 (NS)	61.1 (0.007)
Non fumatori, %	48.6	60.8 (0.017)	69.2 (< 0.001)	84.7 (< 0.001)
Positività dei Prick test, %	41.6	68.4 (< 0.001)	41.8 (NS)	32.9 (NS)
IgE in IU/mL, media	23.0	47.3 (< 0.001)	29.8 (0.025)	34.5 (0.020)
BMI, media \pm SD‡	24.26 \pm 3.9	25.40 \pm 4.6 (0.016)	25.00 \pm 4.6 (0.010)	24.12 \pm 4.8 (NS)

* Tutti i fattori di rischio, eccetto l'età, sono riportati come verificati prima dell'insorgenza di AOD (casi) o prima l'ultima visita eseguita (controlli). NS = non significatività.

†Mann-Whitney test. L'età si riferisce alla prima manifestazione di AOD (casi) o all'ultima visita eseguita (controlli).

‡t test per variabili indipendenti.

Tabella 2—Odds Ratio (OR) per l'associazione con ciascun AOD attraverso differenti categorie di BMI

Variabili	Controlli, N°	Asma		CB		Enfisema	
		N°	OR (95% CI)	N°	OR (95% CI)	N°	OR (95% CI)
Sottopeso (BMI < 18.5)	62	5	1.31 (0.51–3.41)	15	1.39 (0.77–2.52)	8	2.97‡ (1.33–6.68)
Normali (BMI, da 18.5 a 24.9)	830	51	1.00	144	1.00	36	1.00
Sovrappeso lieve (BMI, da 25.0 a 27.9)	343	15	0.71 (0.39–1.28)	65	1.09 (0.79–1.50)	15	1.01 (0.54–1.87)
Sovrappeso/obesi (BMI ≥ 28)	240	31	2.10* (1.31–3.36)	75	1.80† (1.32–2.46)	13	1.25 (0.65–2.39)

*p < 0.005.

†p < 0.001.

‡p < 0.05.

al peso normale, ed asma è calcolato separatamente per femmine e maschi. Donne in sovrappeso od obese avevano un rischio aumentato di sviluppare asma, mentre gli OR per i maschi obesi o in sovrappeso erano solo *borderline*.

DISCUSSIONE

C'è un interesse crescente sulla relazione tra obesità ed asma; mancano, però, studi prospettici sull'argomento. Usando una grande coorte longitudinale, abbiamo confermato l'associazione tra obesità ed asma. Abbiamo, infatti, trovato che un soggetto con un BMI ≥ 28 ha un rischio aumentato di diventare asmatico. Il potenziale effetto di confondimento delle BPCO su questa associazione è stato ovviato escludendo pazienti asmatici con altre AOD precedenti nell'analisi 1 ed aggiustando gli OR per la presenza di BPCO nell'analisi 2.

Young et al,⁸ dopo avere escluso soggetti con enfisema o CB e dopo avere aggiustato per altri fattori di rischio, ha trovato le categorie di BMI correlate in modo lineare con i tassi di prevalenza di asma in una grande popolazione di militari. Una relazione dose-risposta tra i valori di BMI ed asma era evidente negli altri studi trasversale su adulti,⁶ così come nello studio prospettico "Nurses Health Study II".⁹

Abbiamo trovato pazienti asmatici con più probabilità di essere sovrappeso od obesi (BMI ≥ 28) dei controlli, ma non abbiamo trovato OR aumentati per l'associazione con l'asma in modo lineare attraverso le categorie di BMI. Comunque, quando abbiamo fatto la stratificazione per sesso, il BMI ≥ 28 era un fattore di rischio significativo per asma solamente fra le femmine, e gli OR aumentavano con l'aumento del BMI nello stesso gruppo.

Queste conclusioni coincidono con risultati di pre-

Tabella 3—Odds Ratio (OR) grezzi e aggiustati per l'associazione tra lo sviluppo di asma o CB e BMI ≥ 28, stimati prima della diagnosi della malattia e prima dell'insorgenza dei sintomi respiratori

Variabili	Controlli	Asma	CB
BMI calcolato precedentemente alla prima manifestazione di malattia, N° di soggetti (%)			
< 28	1.235 (83.7)	71 (69.6)	224 (74.9)
≥ 28	240 (16.3)	31 (30.4)	75 (25.1)
OR grezzi (95% CI)		2.25‡ (1.44–3.50)	1.72‡ (1.28–2.32)
OR aggiustati† (95% CI)		2.80‡ (1.75–4.48)	1.96‡ (1.44–2.67)
BMI calcolato precedentemente ai primi sintomi respiratori, N° di soggetti (%)			
< 28	1.235 (83.7)	36 (69.2)	64 (76.2)
≥ 28	240 (16.3)	16 (30.8)	20 (23.8)
OR grezzi (95% CI)		2.29§ (1.25–4.19)	1.61 (0.95–2.71)
OR aggiustati† (95% CI)		3.27‡ (1.70–6.27)	1.90 (1.11–3.28)

*Dispnea con sibili per i casi di asma; tosse produttiva per 3 mesi per almeno due anni consecutivi per la CB.

†OR aggiustati per età, sesso, status atopico ed abitudine tabagica.

‡p < 0.001.

§p = 0.01.

||p < 0.05.

Tabella 4—Odds Ratio (OR) grezzi ed aggiustati per l'associazione tra BMI ≥ 28 ed asma dopo stratificazione

Variabili	OR grezzo (95% CI)	Aggiustato* OR (95% CI)	Test di omogeneità†
Sesso			
Maschi	1.57 (0.87–2.83)	1.69 (0.88–3.27)	0.056
Femmine	3.18 (2.07–4.88)	3.45 (2.10–5.67)	
Età, anni			
20–49	2.91 (1.77–4.79)	3.56 (2.03–6.22)	0.318
≥ 50	2.05 (1.27–3.30)	2.06 (1.19–3.58)	
Status di Atopia			
Si	1.81 (1.10–2.97)	2.19 (1.28–3.74)	0.142
No	3.07 (1.85–5.11)	3.62 (2.02–6.48)	
Abitudine tabagica			
Si	2.04 (1.31–3.19)	2.22 (1.34–3.68)	0.328
No	2.90 (1.68–5.00)	3.55 (1.88–6.70)	
BPCO			
Si	2.81 (1.51–5.22)	2.89 (1.51–5.51)	0.462
No	2.11 (1.36–3.28)	2.55 (1.58–4.11)	

*OR sono stati aggiustati per tutti gli altri fattori inclusi.

†Il test di omogeneità verifica l'ipotesi nulla che gli OR grezzi siano uguali nei due strati.

cedenti studi che evidenziano come l'associazione tra BMI elevato e asma sia più frequente tra soggetti femmine che tra soggetti maschi. Risultati dall'esame della Salute della Popolazione nel Canada⁵ ed uno studio di coorte⁶ britannico del 1970 ha mostrato che fra donne adulte, ma non fra uomini, gli OR per l'associazione con asma aumentano con l'aumento dei valori di BMI. Nello studio canadese, nella categoria di BMI più alta (BMI ≥ 28), l'OR aggiustato per asma era 1.89 (95% CI, 1.33 a 2.68)

per le donne vs 0.93 (95% CI, 0.62 a 1.38) per gli uomini. Nel secondo studio, l'OR che confronta le giovani donne nel quintile più alto di BMI con quelli nel quintile più basso era 2.00 (95% CI, 1.36 a 2.94) vs 1.39 (95% CI, 0.89 a 2.17) per gli uomini.

I nostri risultati non supportano l'ipotesi che l'obesità sia il risultato piuttosto che una causa di asma attraverso una riduzione dell'attività fisica correlata al danno respiratorio. Per la natura longitudinale dei nostri dati, infatti, potremmo stimare la presenza di un BMI anormale fra pazienti asmatici, sia prima della diagnosi di asma, che prima dell'insorgenza dei sintomi respiratori. In entrambi i casi, la proporzione di soggetti in sovrappeso od obesi era significativamente più alta rispetto ai controlli. Abbiamo identificato l'insorgenza di sintomi respiratori con il primo riscontro di dispnea con sibili, in base al fatto che questi sintomi sono propri dell'asma.^{11,12} Comunque, si dovrebbe affermare che, l'accertamento della sequenza temporale tra obesità e asma è complesso, come il fatto che l'asma può essere associato ad altri sintomi respiratori che non siano la dispnea con sibili, ed è molto difficile distinguere con certezza casi nuovi di asma da casi di recrudescenza in una popolazione adulta.

Molti chiarimenti per l'associazione tra obesità e asma sono possibili. Dovrebbe essere presa in considerazione la presenza di fattori potenziali di confondimento. È più probabile che persone obese siano affette da deficit dietetici, come quello di vitamine antiossidanti, potenzialmente correlato, a sua volta, con l'asma. Inoltre potrebbero essere più portati a

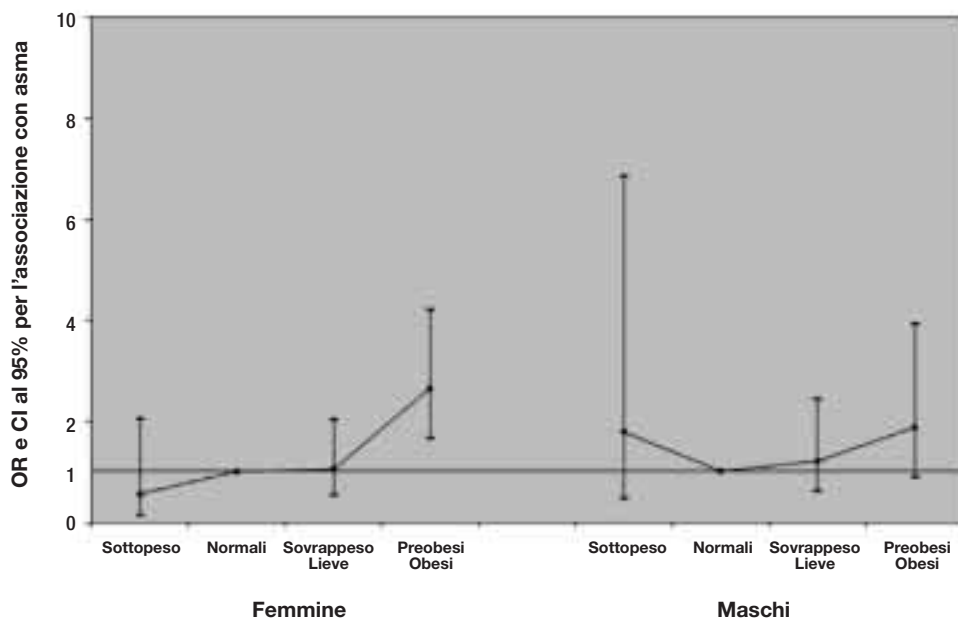


FIGURA 1. OR per l'associazione con asma ed i loro 95% CI attraverso categorie di BMI diverse per femmine e maschi. Il peso normale è la categoria di riferimento. L'OR è aggiustato per età, status di atopia, fumo, presenza di enfisema e/o di CB.

condurre una vita sedentaria e a trascorrere più tempo dentro casa.¹³ Uno stile di vita sedentario si ripercuote sulle capacità respiratorie, riduce il calibro delle vie aeree ed aumenta l'esposizione al tabacco ed agli allergeni ambientali indoor associati fortemente con l'asma.^{14,15} Inoltre, è stato dimostrato che l'obesità è un fattore di rischio per l'asma anche dopo avere modificato la dieta e l'attività fisica.⁹

Alternativamente, è possibile che l'associazione tra obesità e asma sia influenzata da un difetto di classificazione. L'obesità porta ad un lavoro respiratorio aumentato e predispone a disturbi durante il sonno. L'affanno associato con queste condizioni potrebbe essere mal interpretato dai pazienti come sintomi di asma che conducono ad una errata classificazione. Comunque, molti studi hanno usato l'asma confermato dal medico o persino definizioni più precise come principali *outcome* per ridurre il rischio di errata classificazione.

In popolazioni anziane, si dovrebbe anche considerare la possibilità di errata classificazione di malattie cardiache come casi di asma. Lo scompenso cardiaco congestizio, infatti, è una delle cause più comuni di dispnea nell'anziano,¹⁶ ed è stato associato all'iperreattività bronchiale.¹⁷ L'obesità è un fattore di rischio noto per malattie cardiache. Comunque, se i nostri risultati fossero spiegati da tale errore di classificazione, ci aspetteremmo un'associazione tra obesità ed asma più forte fra i soggetti con aumentato rischio di malattie cardiache, come nei soggetti più anziani. Invece, abbiamo trovato gli OR più alti per l'associazione tra obesità ed asma nel gruppo di soggetti dai 20 ai 49 anni rispetto al gruppo di soggetti più anziani.

Sono stati proposti molti meccanismi per spiegare la potenziale relazione causale tra obesità e asma. L'obesità può colpire direttamente il calibro delle vie aeree attraverso la restrizione della gabbia toracica. Il restringimento delle vie aeree ed una riduzione dei volumi polmonari sono stati associati anche con l'iperreattività bronchiale.¹⁸ L'obesità predispone a malattia da reflusso gastroesofageo, noto fattore di rischio per asma.

Secondo questi meccanismi potenziali, comunque ci saremmo aspettati un effetto dell'obesità sull'asma simile in entrambi i sessi, mentre l'associazione tra obesità ed asma era significativa solamente per le donne. Ciò può suggerire che gli ormoni sessuali potrebbero essere il fattore causale. I livelli di estrogeno e di progesterone sono influenzati dall'obesità e sono correlati bene con l'asma. Dalla stima del BMI all'età di 11 anni e dalla presenza di sibili all'età di 11 anni e 13 anni, Castro-Rodriguez et al² trovarono che l'associazione tra sovrappeso ed asma era più forte fra le ragazze la cui pubertà era cominciata prima di 11 anni rispetto alle ragazze la cui pubertà

era cominciata più tardi. Anche fra donne adulte, per lo meno in quelle in età postmenopausale, il BMI si è mostrato positivamente correlato con i livelli plasmatici di estrogeni che, a sua volta, potrebbero aumentare il rischio di contrarre asma.¹⁹

Abbiamo trovato che l'enfisema è associato con un BMI < 18.5 e le CB erano associate ad un BMI ≥ 28. È difficile stimare l'associazione temporale tra BMI anormale e BPCO (enfisema o CB). Le BPCO ed il fumo, infatti, sembrano influenzare il peso secondo una relazione bidirezionale. Abbiamo valutato il BMI prima della diagnosi di BPCO e, per pazienti con CB, prima dell'insorgenza di tosse cronica ed espettorato (definizione clinica²⁰). Comunque, quando le abitudini tabagiche precedono di anni l'arruolamento allo studio per la maggior parte dei pazienti BPCO, non potevamo stimare la sequenza temporale di fumo, BMI anormale ed insorgenza di BPCO, nonostante la natura longitudinale dei nostri dati. Per chiarire questa interrelazione complessa è necessaria un'ulteriore ricerca.

L'associazione tra enfisema e malnutrizione è conosciuta ma non è compresa a pieno. Recenti risultati dello studio longitudinale sull'invecchiamento svolto a Baltimora²¹ (Baltimore Longitudinal Study) suggerisce che un basso BMI può essere un fattore di rischio per la BPCO. In questo studio, uomini nel terzo percentile di BMI più basso del basale erano almeno tre volte più soggetti a ricevere una diagnosi di BPCO durante il periodo di follow-up rispetto a uomini nel terzo percentile più alto. In un altro studio,²² pazienti sottopeso con BPCO avevano capacità di diffusione del monossido di carbonio più bassa e dispnea più elevata dei pazienti normopeso con BPCO. Queste caratteristiche sono attribuite principalmente alle forme di BPCO con maggiore evoluzione verso l'enfisema.²³ Il paziente con enfisema può perdere progressivamente peso per diversi meccanismi. Per esempio, è stata avanzata l'ipotesi che il consumo di ossigeno del respiro in questi pazienti sia aumentato,^{24,25} e l'apporto calorico sia ridotto dato che pasti abbondanti possono indurre dispnea. Anche se noi stimassimo il BMI prima della diagnosi di AOD nel nostro studio, è probabile che la maggior parte dei pazienti con enfisema presentino una graduale insorgenza di disturbi polmonari ostruttivi anni prima di ricevere la diagnosi. In questo caso, l'effetto della malattia sullo stato nutrizionale, piuttosto che l'effetto della malnutrizione sulla malattia potrebbe spiegare l'associazione tra un basso BMI e l'enfisema.

I nostri dati confermano, inoltre, che l'associazione tra BMI e BPCO è largamente influenzata dal tipo di diagnosi. In un studio epidemiologico di tipo prospettico, Higgins et al²⁶ hanno trovato che la magrezza ha un valore predittivo per lo sviluppo di

AOD negli uomini ma non nelle donne. Similmente, in un studio trasversale un BMI < 20 in soggetti di sesso maschile e un BMI \geq 28 fra soggetti di sesso femminile era associato ad una aumentata prevalenza di BPCO. Comunque, dal momento che non esiste nessuna distinzione tra enfisema e CB, è possibile che questi risultati siano dovuti alla diversa distribuzione dei due tipi di BPCO all'interno dei sessi. Nei maschi, infatti, si è mostrato essere più probabile la diagnosi di enfisema e nelle donne quella di CB.²⁷ Nel nostro studio, abbiamo separato il gruppo della BPCO in base alle due diagnosi (enfisema o CB) ed abbiamo trovato che l'enfisema era associato al gruppo con categorie di BMI basso e le CB con categorie di BMI elevato. Comunque, noi ammettiamo che una distinzione epidemiologica tra le due malattie sia difficile e che la diagnosi medica della stessa BPCO possa essere influenzata dal peso dei pazienti, secondo la distinzione tradizionale di CB "pletorico" ed enfisema "magro". Il rischio di classificazione errata può essere particolarmente rilevante per i pazienti con CB. Noi abbiamo precedentemente mostrato che la maggioranza dei soggetti con nuova insorgenza di CB non soddisfa il criterio della presenza di tosse cronica ed espettorato al primo riscontro di malattia²⁸ e, costantemente, meno di un terzo dei nostri casi di CB aveva tosse cronica ed espettorato prima di ricevere la diagnosi. Restringendo l'analisi a questi pazienti con CB, abbiamo comunque confermato l'associazione tra obesità e CB. Come è noto, associando le due patologie nella categoria BPCO, troveremmo un trend di rischio conformato ad U, ossia che sia alti che bassi livelli di BMI aumentano il rischio.

Per ridurre il rischio di una errata classificazione, abbiamo selezionato solo casi di diagnosi certa, ma riportata dal paziente e quindi soggetta a bias e a mancanza di specificità o sensibilità. Questo problema non può essere eliminato completamente, così come limitazioni nella specificità e sensibilità della definizione dei casi sono intrinseche al disegno di grandi studi epidemiologici.

In conclusione, l'enfisema è associato con il sottopeso, l'asma e le CB con il sovrappeso e l'obesità. La sequenza temporale tra fumo, BMI anormale e sviluppo di BPCO (enfisema o CB) è complesso da stimare. Al contrario, lo sviluppo di asma sembra essere associato temporalmente ad un BMI \geq 28, così come con maggiore probabilità i pazienti con asma sono obesi sia prima che dopo l'insorgenza dei sintomi respiratori. L'associazione tra BMI elevato ed asma è significativo solamente nei soggetti di sesso femminile.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano Margaret Kurzius-Spencer, MS, MPH, per i suoi commenti e suggerimenti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Chen Y, Breithaupt K, Muhajarine N. Occurrence of chronic obstructive pulmonary disease among Canadians and sex-related risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:755-761
- 2 Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1344-1349
- 3 Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:323-329
- 4 Figuerao-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax* 2001; 56:133-137
- 5 Chen Y, Dales R, Krewski D, et al. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol* 1999; 150:255-262
- 6 Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, et al. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54:396-402
- 7 Schachter LM, Salome CM, Peat JK, et al. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56:4-8
- 8 Young SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, et al. Body mass index and asthma in the military population of the northwestern United States. *Arch Intern Med* 2001; 161:1605-1611
- 9 Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159:2582-2588
- 10 Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Tucson epidemiologic study of obstructive lung diseases: I. Methodology and prevalence of disease. *Am J Epidemiol* 1975; 102:137-152
- 11 Dodge R, Cline MG, Lebowitz MD, et al. Findings before the diagnosis of asthma in young adults. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:831-835
- 12 Bai J, Peat JK, Berry G, et al. Questionnaire items that predict asthma and other respiratory conditions in adults. *Chest* 1998; 114:1343-1348
- 13 Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994; 49:171-174
- 14 Platts-Mills TA, Sporik RB, Chapman MD, et al. The role of domestic allergens. *Ciba Found Symp* 1997; 206:173-185, 185-189
- 15 Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 336:1356-1363
- 16 Yernault JC. Dyspnoea in the elderly: a clinical approach to diagnosis. *Drugs Aging* 2001; 18:177-187
- 17 Cabanes LR, Weber SN, Matran R, et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med* 1989; 320:1317-1322
- 18 Ding DJ, Martin JG, Macklem PT. Effects of lung volume on maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal humans. *J Appl Physiol* 1987; 62:1324-1330
- 19 Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 pt 1):1183-1188
- 20 American Thoracic Society. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-768

- 21 Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest* 2002; 121:370–376
- 22 Sahebjami H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 pt 1):886–890
- 23 Filley GF, Beckwitt HJ, Reeves JT, et al. Chronic obstructive bronchopulmonary disease: II. Oxygen transport in two clinical types. *Am J Med* 1968; 44:26–38
- 24 Jounieaux V, Mayeux I. Oxygen cost of breathing in patients with emphysema or chronic bronchitis in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 pt 1):2181–2184
- 25 Donahoe M, Rogers RM, Wilson DO, et al. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:385–391
- 26 Higgins MW, Keller JB, Becker M, et al. An index of risk for obstructive airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:144–151
- 27 Dodge R, Cline MG, Burrows B. Comparisons of asthma, emphysema, and chronic bronchitis diagnoses in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:981–986
- 28 Bobadilla A, Guerra S, Sherrill D, et al. How accurate is self-reported diagnosis of chronic bronchitis? *Chest* 2002; 122:1234–1239

CHEST Journal On-line

Access *CHEST* on-line (www.chestjournal.org) – full text available from January 1999 to present; abstracts from 1970s to present. Post electronic comments to articles, link to MEDLINE abstracts from reference lists, track article citations and more! Activate your on-line access today!

Qualità della vita dopo resezione per carcinoma polmonare*

Chirurgia toracica video-assistita (VATS) vs toracotomia

Wilson W.L. Li; T.W. Lee, MB, ChB; Shirley S.Y. Lam, RN; Calvin S.H. Ng, MBBS (Hons); Alan D.L. Sihoe, MB, BChir; Innes Y.P. Wan, MB, ChB; Anthony P.C. Yim, MD, FCCP

Obbiettivi dello studio: La qualità della vita (QOL) dopo resezioni polmonari maggiori mediante chirurgia toracica video-assistita (VATS) non è stata finora studiata in maniera sistematica. Questo studio è stato disegnato allo scopo di valutare la qualità della vita a medio e a lungo termine dopo resezione chirurgica in pazienti con carcinoma polmonare, confrontando VATS con toracotomia.

Disegno: Studio trasversale, indagine telefonica.

Metodi: Di 136 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule operati tra il 1994 ed il 2000 e sopravvissuti, 45 pazienti sono stati esclusi dallo studio per la presenza di neoplasie di grosse dimensioni (> 5 cm) o neoplasia localmente avanzata, e altri 27 pazienti sono stati esclusi a causa di un trattamento adiuvante, neoplasia concomitante in altra sede o patologia psichiatrica. Al momento dell'indagine, 13 sono stati considerati non idonei allo studio o hanno rifiutato di parteciparvi. Questo ha portato ad un gruppo residuo di 51 pazienti disponibile per l'analisi finale, di cui 27 nel gruppo VATS e 24 nel gruppo della toracotomia (gruppo a cielo aperto). La QOL è stata valutata utilizzando la versione cinese del Questionario sulla qualità della vita (QLQ)-C30 dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e il Trattamento del Cancro (EORTC) e l'EORTC QLQ-LC13, integrati da nove domande sulla chirurgia da noi sviluppate.

Risultati: Il follow-up medio è stato di 33.5 mesi nel gruppo VATS (mediana, 20.8 mesi; intervallo da 6.0 a 84.2 mesi) e 39.4 mesi nel gruppo a cielo aperto (mediana, 37.7 mesi; intervallo da 7.0 a 75.1 mesi). Entrambi i gruppi avevano una buona QOL e alti livelli funzionali nonostante una incidenza relativamente elevata di sintomi. I pazienti del gruppo VATS facevano registrare valori più elevati nelle scale sulla qualità della vita e funzionali, e di riferire meno sintomi. Tuttavia, queste differenze non hanno raggiunto significatività statistica.

Conclusioni: questo studio ha evidenziato che pazienti con carcinoma polmonare resecabile dopo un trattamento chirurgico radicale in assenza di recidive hanno una buona qualità della vita e alti livelli funzionali dopo un follow-up a medio e lungo termine, senza differenze significative tra i gruppi VATS e a cielo aperto. (CHEST Edizione Italiana 2002; 4:21-26)

Parole chiave: carcinoma polmonare; qualità della vita; toracotomia; chirurgia toracica video-assistita

Abbreviazioni: EORTC=Organizzazione Europea per la Ricerca ed il Trattamento del Cancro; NSCLC=carcinoma non a piccole cellule; QLQ=questionario sulla qualità della vita; QOL=qualità della vita; VATS=chirurgia toracica video-assistita

La resezione chirurgica continua ad essere il trattamento di prima scelta del carcinoma non a piccole cellule (NSCLC) in fase iniziale.¹ L'approccio chirurgico tradizionalmente utilizzato è la toracotomia. Tuttavia, con l'introduzione delle tecniche chirurgiche mini-invasive, le resezioni polmonari mag-

giori possono essere attualmente eseguite utilizzando la chirurgia toracica video-assistita (VATS).

Il fatto che il trauma associato alla via di accesso venga ridotto con l'impiego della VATS è stato ben documentato. Studi effettuati su interventi di lobectomia che confrontavano la VATS con la toracotomia hanno suggerito che la VATS è associata a benefici a breve termine quali una riduzione del dolore postoperatorio,²⁻⁵ una diminuzione della morbilità postoperatoria,⁴⁻⁷ una migliore funzione respiratoria postoperatoria,^{8,9} una riduzione del tempo di degenza ospedaliera,^{3,6,10} costi ospedalieri minori^{5,10} e un più precoce ritorno alle normali attività.^{3,11} Tuttavia, l'effetto di questi benefici precoci sulla qualità della vita (QOL) a lungo termine del paziente rimangono incerti. Con l'evidenza crescente che la sopravvivenza dopo lobectomia tramite VATS è simile alla

*Dalla Division of Cardiothoracic Surgery, Department of Surgery, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong SAR, China.
Manoscritto ricevuto il 21 settembre 2001; revisione accettata il 5 settembre 2001.

Corrispondenza: Anthony P.C. Yim, MD, FCCP, Professor and Chief, Division of Cardiothoracic Surgery, Department of Surgery, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, NT, Hong Kong SAR, China; e-mail: yimap@cuhk.edu.hk
(CHEST 2002; 122:584-589)

sopravvivenza dopo lobectomia per via toracotomica,^{5-8,12} le valutazioni della qualità della vita diventano sempre più importanti nella valutazione di queste opzioni terapeutiche. Sugiura et al¹¹ hanno cercato di valutare la qualità della vita a lungo termine in pazienti con carcinoma broncogeno sottoposti a lobectomia, confrontando la VATS (n = 20) con la toracotomia (n = 15); essi suggerirono che la lobectomia eseguita in VATS fosse associata con una migliore qualità della vita a lungo termine. Tuttavia, essi utilizzarono un questionario limitato composto da sole sei domande. Per quanto a nostra conoscenza, nessuno studio sulla qualità della vita a lungo termine in pazienti sottoposti a lobectomia è stato finora eseguito con questionari standardizzati. Abbiamo condotto uno studio trasversale per valutare la qualità della vita a medio e a lungo termine in pazienti con NSCLC in fase iniziale dopo resezione polmonare maggiore, confrontando VATS con toracotomia posterolaterale standard; i risultati dello studio costituiscono la base di questa pubblicazione.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Tutti i pazienti con NSCLC reseccabile sottoposti a resezione chirurgica presso il Prince of Wales Hospital di Hong Kong dal marzo 1994 all'ottobre 2000 e sopravvissuti senza evidenza di recidiva neoplastica sono stati inclusi nello studio. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad intervento chirurgico per lo meno sei mesi prima. Centotrentasei pazienti sono stati considerati inizialmente come potenziali candidati. Allo scopo di rendere i gruppi confrontabili, i pazienti con una neoplasia maggiore di 5 cm o con tumore localmente avanzato che richiedevano una resezione estesa sono stati esclusi dallo studio (n = 45), dato che questi pazienti non sarebbero stati candidabili alla VATS. Anche i pazienti sottoposti a terapia adiuvante (n = 14), o che avevano altre neoplasie (n = 11) o patologie psichiatriche (n = 2) sono stati esclusi dallo studio. Al momento dell'intervista telefonica, due pazienti erano ricoverati in ospedale per ictus ed erano impossibilitati a partecipare. Tre pazienti sono stati persi al follow-up, e sei pazienti non erano in grado di comprendere i questionari per l'età avanzata o per demenza senile. Due pazienti si sono rifiutati di partecipare allo studio. Come risultato, un totale di 51 pazienti era disponibile per l'analisi, tra cui 27 sottoposti a lobectomia tramite VATS (gruppo VATS) e 24 sottoposti a lobectomia in toracotomia (gruppo a cielo aperto).

Tecnica chirurgica

La nostra tecnica della lobectomia in VATS è stata descritta in precedenza.^{2,7} Riteniamo particolarmente importante evitare la divaricazione delle coste e fare leva costantemente sull'ottica del toracoscopio. Per quanto si riferisce alle lobectomie a cielo aperto, utilizziamo una toracotomia posterolaterale standard con sezione dei muscoli dentato anteriore e gran dorsale.

Valutazione della qualità della vita

La qualità della vita è stata valutata utilizzando tre differenti questionari: la versione cinese del questionario sulla qualità della vita dell'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (QLQ)-C30 (questionario di base sul cancro), la versione cinese del questionario specifico per il carcinoma polmonare EORTC QLQ-LC13, e un questionario da noi svilup-

pato con nove ulteriori domande relative alla chirurgia. I questionari sono stati inviati ai pazienti, accompagnati da una lettera con informazioni generali e con l'obiettivo dello studio. Tutti i dati sulla QOL sono stati successivamente valutati da un'infermiera specializzata tramite intervista telefonica. Per evitare interferenze nello studio, i chirurghi sono stati esclusi dalla fase di intervista.

EORTC QLQ-C30

L'EORTC QLQ-C30 (versione 3.0) è un questionario autogestito costituito da 30 domande/item e incorpora 9 scale multi-item: cinque scale funzionali (fisico, ruolo, cognitivo, emotivo e sociale), tre scale sintomatologiche (astenia, dolore, nausea/vomito), una scala globale salute/QOL e numerosi item singoli che valutano ulteriori sintomi (dispnea, disturbi del sonno, stipsi e diarrea). Un item finale valuta la percezione soggettiva delle conseguenze economiche della malattia. L'affidabilità e la validità delle versioni inglese e cinese del questionario EORTC QLQ-C30 sono state confermate da studi internazionali.¹³⁻¹⁵

EORTC QLQ-LC13

L'EORTC QLQ-LC13 è un modulo di questionario supplementare che è stato ideato per l'impiego in pazienti sottoposti a trattamento con chemioterapia e/o radioterapia. Esso contiene 13 domande/item che valutano i sintomi associati al carcinoma polmonare (tosse, emottisi, dispnea e dolore sede-specifico), effetti collaterali della chemioterapia e della radioterapia (secchezza delle fauci, disfagia, neuropatia periferica e alopecia), e terapia antidolorifica. La scala di dispnea è stata aggregata in una scala a 4 item includendo l'item unico sulla dispnea del questionario di base EORTC QLQ-C30.¹⁶ Gli effetti collaterali della chemioterapia e della radioterapia non sono stati inclusi nella valutazione. L'affidabilità e la validità del modulo EORTC QLQ-LC13 sono state confermate da studi internazionali.^{15,16}

Domande aggiuntive

Nessun modulo specifico per la chirurgia del carcinoma broncogeno era stato finora sviluppato per l'uso con i questionari EORTC. Allo scopo di sviluppare questo modulo, è stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura chirurgica del carcinoma polmonare, e l'argomento è stato discusso con chirurghi cardio-toracici. I principali problemi associati alla chirurgia del carcinoma polmonare sono la dispnea, l'alterazione della funzione della spalla, problemi legati alla cicatrice, e dolore post-toracotomia. La dispnea viene sufficientemente analizzata con

Tabella 1—Domande autoprodotte relative alla chirurgia per carcinoma polmonare complementari all'EORTC QLQ-C30 e all'EORTC QLQ-LC13

1. Ha avuto una qualsiasi difficoltà nell'uso del braccio o della spalla dal lato dell'intervento chirurgico? (scala 1-4)
2. La situazione precedentemente descritta ha interferito con le sue attività quotidiane? (scala 1-4)
3. La cicatrice ha interferito con la sua vita familiare? (scala 1-4)
4. La cicatrice ha interferito con le sue attività quotidiane? (scala 1-4)
5. Ha avuto dolore a livello della cicatrice o vicino ad essa? (scala 1-4)
6. Ha avuto perdita di sensibilità sulla cicatrice o vicino ad essa? (scala 1-4)
7. Gli eventi climatici hanno alterato la sensibilità della ferita? (scala 1-4)
8. Il dolore alla ferita ha interferito con le sue attività quotidiane? (scala 1-4)
9. Qual è la sua impressione complessiva sull'intervento? (scala 1-7)

l'integrazione dei questionari EORTC QLQ-30 e EORTC QLQ-LC13 in una unica scala di dispnea, come descritto in uno studio precedente.¹⁶ Pertanto, abbiamo ideato una serie di domande per valutare la funzione della spalla, i problemi dovuti alla cicatrice, al dolore post-toracotomia e ai loro effetti sulla qualità della vita del paziente. Una domanda addizionale è stata aggiunta per valutare la soddisfazione complessiva del paziente con l'intervento chirurgico. Le domande da noi sviluppate sono state trasformate in nove domande/item (Tabella 1) dopo essere state validate in uno studio pilota su 24 pazienti. Gli item hanno lo stesso formato e scala di punteggio dell'EORTC QLQ-C30 e dell'EORTC QLQ-LC13 e utilizzano lo stesso schema temporale. I nove item sono stati classificati in tre scale sintomatologiche multi-item che valutano la funzione della spalla, i problemi associati alla cicatrice, e il dolore post-toracotomia; un item unico finale valuta la soddisfazione complessiva riguardo l'intervento chirurgico.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita con un software statistico (Software statistico per le Scienze Sociali per Windows, versione 10.0; SPSS; Chicago, IL). Tutti i punteggi dell'EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-LC13 e domande addizionali sono stati trasformati in forma lineare in modo che tutte le scale avessero un punteggio da 0 a 100. Per la scala globale salute/QOL e scale funzionali, punteggi più elevati rappresentano un livello maggiore di funzione. Per le scale sintomatologiche, punteggi più elevati rappresentano un grado maggiore di sintomi. La proporzione di pazienti con sintomi specifici viene definita come la percentuale di pazienti che ha riportato un punteggio della scala di sintomi > 0. I risultati sono riportati come media, deviazione standard e frequenza. I dati sulla qualità della vita sono stati comparati utilizzando il Mann-Whitney *U* test; le frequenze sono state confrontate con il test χ^2 . Se una frequenza attesa in almeno una cella della tabella del test χ^2 era < 5, è stato utilizzato il test esatto di Fisher. Il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman è stato utilizzato per esaminare la correlazione tra le variabili. Un valore di $p < 0.05$ a doppia coda è stato considerato statisticamente significativo. L'affidabilità delle scale multi-item è stata valutata con il coefficiente α di Cronbach per la consistenza interna. Un coefficiente α di Cronbach > 0.5 indica un livello di affidabilità accettabile, mentre un coefficiente α di Cronbach > 0.7 è considerato un livello buono.

Tabella 2—Dati demografici delle popolazioni in studio*

Variabili	Gruppo VATS (n=27)	G. a cielo aperto (n=24)	Valore p
Età, anni	63.0 ± 14.7	66.6 ± 13.7	NS
Sesso			NS
Maschio	20 (74.1)	18 (75.0)	
Femmina	7 (25.9)	6 (25.0)	
Stato civile			NS
Celibe/nubile	2 (7.4)	3 (12.5)	
Sposato	20 (74.1)	16 (66.7)	
Divorziato/separato	0 (0.0)	0 (0.0)	
Vedovo	5 (18.5)	7 (29.2)	
Livello educativo			NS
Nessuno	7 (25.9)	7 (29.2)	
Scuola elementare	13 (48.1)	9 (37.5)	
Scuola secondaria	7 (25.9)	5 (20.8)	
Università	0 (0.0)	3 (12.5)	
Follow-up, mesi	33.5 ± 27.7	39.4 ± 24.1	NS

*I dati sono riportati come media ± deviazione standard o N°(%). NS = non significativo

Cinquantun pazienti sono stati reclutati per lo studio e le loro caratteristiche sono descritte nella Tabella 2. Ventisette pazienti erano nel gruppo VATS e 24 nel gruppo a cielo aperto. Non erano presenti differenze significative tra i due gruppi per età, sesso, livello culturale, stato civile o periodo di follow-up. Il follow-up medio era di 33.5 mesi nel gruppo VATS (mediana, 20.8 mesi, intervallo da 6.0 a 84.2 mesi) e 39.4 mesi nel gruppo a cielo aperto (mediana, 37.7 mesi, intervallo, 7.0 a 75.1 mesi). I dati dell'analisi istologica sono descritti nella tabella 3.

Tutti i pazienti hanno completato con successo il questionario. Tutti i questionari sono stati ben compresi, inclusi i nove item da noi sviluppati. I punteggi medi e deviazioni standard delle scale funzionali e sintomatologiche dell'EORTC QLQ-C30 e dell'EORTC QLQ-LC13, e le scale sulla qualità della vita da noi sviluppate sono riportate nelle tabelle 4 e 5. Entrambi i gruppi di pazienti hanno riportato una elevata soddisfazione per l'intervento chirurgico. Inoltre, sia il gruppo VATS che quello a cielo aperto hanno riportato una buona qualità della vita e livelli elevati di funzionalità complessiva, nonostante una quota relativamente elevata di sintomi riferiti (Tabelle 4 e 5). I sintomi più frequentemente riportati erano astenia, tosse, dispnea e dolore post-toracotomia. I pazienti del gruppo VATS facevano registrare punteggi più elevati di QOL e scale funzionali e a riportare meno sintomi. Inoltre, i pazienti

Tabella 3—Dati istologici e tipo di chirurgia eseguita*

Variabili	Gruppo VATS (n = 27)	G. a cielo aperto (n = 24)
Istologia del tumore		
Adenocarcinoma	17 (63.0)	11 (45.8)
Ca. squamocellulare	4 (14.8)	6 (25.0)
Ca. a grandi cellule	0 (0.0)	4 (16.7)
Altro	6 (22.2)	3 (12.5)
Dimensione tumore, cm	2.5 ± 1.1	3.1 ± 1.3
Classificazione TNM		
T1N0M0	15 (55.6)	9 (37.5)
T2N0M0	11 (40.7)	11 (45.8)
T1N1M0	0 (0.0)	1 (4.2)
T2N1M0	1 (3.7)	2 (8.3)
T3N0M0	0 (0.0)	1 (4.2)
Lobectomie eseguite		
LSD	6 (22.2)	8 (33.3)
LM	0 (0.0)	1 (4.2)
LID	6 (22.2)	1 (4.2)
LSD e LM	0 (0.0)	1 (4.2)
LM e LID	0 (0.0)	2 (8.3)
LSS	8 (29.6)	10 (41.7)
LIS	7 (25.9)	1 (4.2)

*I dati sono riportati come N° (%) o media ± deviazione standard. LSD = lobo superiore destro; LM = lobo medio; LID = lobo inferiore destro; LSS = lobo superiore sinistro; LIS = lobo inferiore sinistro.

Tabella 4—Punteggi EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13 in pazienti con carcinoma polmonare sottoposti a chirurgia*

Variabili	Gruppo VATS (n = 27)		Gruppo a cielo aperto (n = 24)		Valore p
	%§	Media ± DS	%§	Media ± DS	
Scale funzionali†					
Fisica		87.2 ± 13.5		85.8 ± 10.6	NS
Ruolo		90.7 ± 16.2		86.1 ± 18.8	NS
Emotiva		83.6 ± 21.0		76.7 ± 22.5	NS
Cognitiva		84.6 ± 16.6		77.1 ± 21.3	NS
Sociale		90.1 ± 17.5		81.3 ± 20.4	NS
QOL globale†		65.4 ± 18.3		56.6 ± 22.1	NS
Scale/item sui sintomi‡					
Astenia	74	23.9 ± 20.1	92	31.5 ± 19.0	NS
Nausea/vomito	15	4.9 ± 14.5	21	6.9 ± 14.7	NS
Dolore	67	17.9 ± 17.9	71	19.4 ± 19.5	NS
Insonnia	41	18.5 ± 25.0	54	27.8 ± 28.9	NS
Inappetenza	15	6.2 ± 16.1	33	11.1 ± 16.1	NS
Stipsi	22	7.4 ± 14.1	71	31.9 ± 26.9	< 0.001
Diarrea	26	12.3 ± 22.9	21	6.9 ± 13.8	NS
Difficoltà economiche	44	19.8 ± 24.9	46	23.6 ± 31.8	NS
Dispnea	85	24.7 ± 18.0	75	23.3 ± 18.4	NS
Tosse	82	38.3 ± 27.3	75	34.7 ± 25.0	NS
Emottisi	7	2.5 ± 8.9	8	2.8 ± 9.4	NS
Toracodinia	48	18.5 ± 21.4	29	12.5 ± 21.6	NS
Dolore a spalla o braccio	59	22.2 ± 20.7	46	19.4 ± 23.9	NS
Dolore in altre sedi	37	17.3 ± 25.1	54	23.6 ± 26.9	NS

*Vedi Tabella 2 per le abbreviazioni.

†I punteggi variano da 0 a 100. Punteggi più alti rappresentano livelli più elevati funzionali o di qualità della vita.

‡I punteggi variano da 0 a 100. Punteggi più alti rappresentano livelli più elevati di sintomi o di problemi.

§Percentuale di pazienti che riferivano un punteggio di sintomi > 0.

||I valori di p si riferiscono alla valutazione di differenze tra le mediane con il Mann-Whitney U-test; le medie vengono riportate a scopo informativo.

sottoposti a VATS tendevano ad assumere meno farmaci antidolorifici. Tuttavia, di tutte le scale sintomatologiche e funzionali, solo la scala di stipsi ha evidenziato una differenza significativa a favore dei pazienti sottoposti a VATS ($p < 0.001$).

Tutte le scale multi-item EORTC hanno dimostrato una affidabilità per lo meno accettabile (Tabella 6). Inoltre, i coefficienti α di Cronbach per le tre scale multi-item sulla qualità della vita da noi prodotte hanno anch'esse dimostrato una buona affidabilità.

DISCUSSIONE

In questo studio, abbiamo riscontrato che i nostri pazienti sottoposti a VATS e toracotomia hanno avuto una buona qualità della vita e alti livelli di funzionalità dopo un follow-up medio di 3 anni. I pazienti sottoposti a VATS tendevano ad avere punteggi più elevati alle scale di QOL e funzionali e riferivano relativamente meno sintomi. Tuttavia, il confronto tra queste scale non ha evidenziato alcuna differenza significativa.

Tabella 5—Punteggi della scala autoprodotta con domande sulla chirurgia del carcinoma polmonare in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico*

Variabili	Gruppo VATS (n = 27)		Gruppo a cielo aperto (n = 24)		Valore p
	%§	Media ± DS	%§	Media ± DS	
Scale/item sui sintomi†					
Disfunzione della spalla	33	13.6 ± 21.2	33	11.8 ± 19.3	NS
Problemi relativi alla cicatrice	19	4.9 ± 11.1	29	7.6 ± 13.0	NS
Dolore post-toracotomia	74	19.1 ± 18.0	75	21.2 ± 18.9	NS
Soddisfazione per l'intervento‡		84.0 ± 24.2		82.6 ± 19.3	NS

*Vedi Tabella 2 per le abbreviazioni.

†I punteggi variano da 0 a 100. Punteggi più alti rappresentano livelli più elevati di sintomi o problemi.

‡I punteggi variano da 0 a 100. Punteggi più alti rappresentano una maggiore soddisfazione per l'intervento.

§Percentuale di pazienti che riferivano un punteggio di sintomi > 0.

||I valori di p si riferiscono alla valutazione di differenze tra le mediane con il Mann-Whitney U-test; le medie vengono riportate a scopo informativo.

Tabella 6—Affidabilità delle scale multi-item (Coefficienti α di Cronbach)

Variabili	Item	Gruppo VATS (n = 27)*	Gruppo a cielo aperto (n = 24)*
EORTC QLQ-C30			
Funzione fisica	1-5	0.70	0.56
Funzione di ruolo	6, 7	0.71	0.93
Funzione emotiva	21-24	0.89	0.86
Funzione cognitiva	20, 25	0.77	0.74
Funzione sociale	26, 27	0.79	0.54
QOL globale	29, 30	0.92	0.94
Astenia	10, 12, 18	0.84	0.85
Nausea/vomito	14, 15	0.91	0.89
Dolore	9, 19	0.71	0.51
EORTC QLQ-LC13			
Dispnea LC	3-5 +	0.80	0.80
EORTC QLQ-C30 (item 8)			
Scale autoprodotte			
Disfunzione della spalla	1, 2	0.92	0.79
Problemi relativi alla cicatrice	3, 4	0.84	0.81
Dolore post-toracotomia	5-8	0.73	0.62

*Un coefficiente α di Cronbach > 0.5 dimostra affidabilità accettabile; un coefficiente α di Cronbach > 0.7 dimostra affidabilità buona.

In questo studio è stata posta particolare attenzione sull'incidenza del dolore a lungo termine. Questo è stato valutato con le scale del dolore EORTC, completato con la nostra scala sul dolore da toracotomia, che integrava i punteggi delle domande sul dolore e sull'alterazione della sensibilità in corrispondenza e attorno alla cicatrice, e gli effetti delle variazioni del clima. Una percentuale elevata di pazienti di entrambi i gruppi riferiva ancora la presenza di una certa quota di dolore (gruppo VATS, 74%; gruppo a cielo aperto, 75%; Tabella 5). Tuttavia, i punteggi medi riportati per il dolore erano bassi, senza alcuna differenza significativa tra i gruppi. Inoltre, non era presente alcuna differenza relativa all'uso corrente di farmaci antidolorifici. Tuttavia, è stato interessante vedere che la stipsi era il solo sintomo con incidenza significativamente differente tra i due gruppi. Questo potrebbe essere causato da una differenza nell'uso complessivo di analgesici dopo la chirurgia.

I nostri dati appaiono in accordo con alcuni studi precedenti. Nomori et al¹⁷ ha recentemente riportato l'assenza di differenze tra il loro gruppo VATS e un gruppo sottoposto a toracotomia anteriore per l'exeresi di carcinoma polmonare per quanto si riferisce alla forza dei muscoli respiratori dopo l'intervento, al test dei sei minuti di cammino e ai punteggi del dolore a distanza di due settimane. Tuttavia, deve essere rilevato che nel loro gruppo VATS veniva utilizzata la divaricazione delle coste.¹⁸ Landrenau et al¹⁹ hanno studiato la prevalenza del dolore cronico e della morbilità associata al dolore dopo resezione polmonare confrontando la VATS con la toracotomia; essi hanno evidenziato che la VATS è associata ad una quota inferiore di dolore e di limitazione della funzione della spalla nel primo anno dopo la chirurgia. Dales et al²⁰ hanno studiato in maniera prospettica la qualità della vita in pazienti con carci-

noma broncogeno sottoposti ad exeresi chirurgica in toracotomia; essi hanno riscontrato che la qualità della vita peggiorava nei primi tre mesi dopo l'intervento ma ritornava ai livelli preoperatori dopo un intervallo da 6 a 9 mesi. Riscontri simili sono stati descritti da Zieren et al²¹ in uno studio più recente. I possibili benefici della VATS sulla qualità della vita sembrerebbero pertanto essere maggiori fino a 9 mesi dopo l'intervento. Tuttavia, Sugiura et al¹¹ hanno tentato di valutare la qualità della vita a lungo termine in pazienti con carcinoma broncogeno sottoposti a chirurgia confrontando la VATS e la toracotomia; essi hanno evidenziato che la VATS era associata con benefici a lungo termine sulla qualità della vita. Tuttavia, in questo studio veniva utilizzato un questionario di sole sei domande e non validato. Inoltre, era presente una differenza significativa nel tempo di follow-up (VATS, 12.6 mesi; toracotomia, 33.6 mesi; $p = 0.0001$), che rende il confronto meno valido.

Dobbiamo riconoscere che il presente studio ha numerosi limiti. Prima di tutto, i nostri dati sono limitati dalla ridotta dimensione del campione in studio. Questo è un punto critico nel nostro studio, che richiede cautela nel trarre conclusioni in questa fase. Se esistono dei benefici sulla qualità della vita a lungo termine nei pazienti operati mediante VATS, essi sono verosimilmente limitati. Pertanto, date le ridotte dimensioni del nostro campione attuale, eventuali differenze hanno minore probabilità di risultare statisticamente significative. Inoltre, dato il disegno trasversale dello studio, la randomizzazione o la raccolta dei dati basali sulla qualità della vita non era possibile. Per compensare l'assenza di randomizzazione, i criteri di selezione per lo studio erano estremamente selettivi allo scopo di ridurre il numero di fattori che potevano aver alterato la qualità della vita pre- e postoperatoria nei due gruppi al

di là delle differenze nell'approccio chirurgico. Gli studi trasversali consentono comunque di ottenere informazioni valide, anche se le caratteristiche dinamiche della qualità della vita vengono meglio valutate nell'ambito di studi longitudinali. In assenza di valori di base preoperatori, non possiamo determinare se i pazienti sottoposti a VATS e a toracotomia hanno dati preoperatori comparabili, o se stiamo invece studiando due gruppi di pazienti con differenti livelli iniziali di qualità della vita. Gli studi futuri dovranno essere prospettici, longitudinali e dovrebbero includere popolazioni di studio maggiori. E finalmente, anche se abbiamo usato questionari standardizzati per valutare la qualità della vita, l'affidabilità e la validità dei questionari dell'EORTC è stata confermata solo in pazienti con carcinoma broncogeno in stadio III e IV.¹³⁻¹⁶ Non è noto se tali questionari standardizzati siano applicabili anche a pazienti con carcinoma broncogeno in fase iniziale. Per quanto si riferisce al questionario da noi creato, l'analisi psicometrica ha evidenziato alti coefficienti α di Cronbach per le tre scale multi-item relative alla chirurgia (Tabella 6), suggerendo un alto livello di validità costruttiva e un adeguato raggruppamento delle scale ad item da noi sviluppate. Tuttavia, queste domande sono state utilizzate per la prima volta e possono richiedere una ulteriore validazione. Altri studi sono necessari per valutare le proprietà psicometriche di questo modulo di questionario sulla qualità della vita specifico per la chirurgia nell'ambito di questo gruppo di pazienti.

Per quanto a nostra conoscenza, questo studio rappresenta il primo passo nel documentare la qualità della vita a medio e a lungo termine in pazienti con carcinoma polmonare sottoposti a chirurgia utilizzando questionari standardizzati e validati. Nonostante le limitazioni menzionate e l'assenza di riscontri statisticamente significativi, i nostri risultati offrono informazioni rilevanti. I vantaggi maggiori della VATS dovrebbero essere riscontrati prevalentemente nell'immediato periodo postoperatorio. Pertanto, una uguale performance per quanto si riferisce alla qualità della vita¹¹ e alla durata della sopravvivenza^{5-8,12} dopo un follow-up a lungo termine dovrebbero da sole giustificare l'applicazione della VATS nella resezione dei tumori polmonari in stadio iniziale.

In conclusione, in questo studio trasversale abbiamo evidenziato che pazienti con carcinoma polmonare sottoposti a trattamento chirurgico in VATS o in toracotomia con follow-up a medio e a lungo termine in assenza di recidiva hanno una buona qualità della vita e alti livelli funzionali. Anche se i pazienti sottoposti a VATS tendono ad avere punteggi più elevati nelle scale sulla qualità della vita e in quelle funzionali, e anche se riferivano relativamente meno sintomi, non erano evidenti differenze significative. Studi prospettici randomizzati con follow-up a lungo termine, che stiamo attualmente conducendo, sono necessari per confermare questi dati.

BIBLIOGRAFIA

- Deslauriers J, Gregoire J. Surgical therapy of early non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117:104S-109S
- Yim AP, Ko KM, Chau WS, et al. Video-assisted thoracoscopic anatomic lung resections: the initial Hong Kong experience. *Chest* 1996; 109:13-17
- Demmy TL, Curtis JJ. Minimally invasive lobectomy directed toward frail and high-risk patients: a case-control study. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:194-200
- Giudicelli R, Thomas P, Lonjon T, et al. Video-assisted minithoracotomy vs muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:712-718
- Walker WS. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the Edinburgh experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10:291-299
- McKenna RJ, Fischel RJ, Wolf R, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for bronchogenic carcinoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10:321-325
- Yim AP, Izzat MB, Liu HP, et al. Thoracoscopic major lung resections: an Asian perspective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10:326-331
- Kaseda S, Aoki T, Hangai N, et al. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1644-1646
- Nakata M, Saeki H, Yokoyama N, et al. Pulmonary function after lobectomy: video-assisted thoracic surgery vs thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:938-941
- Nakajima J, Takamoto S, Kohno T, et al. Costs of videothoracoscopic surgery vs open resection for patients with lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89:2497-2501
- Sugiura H, Morikawa T, Kaji M, et al. Long-term benefits for the quality of life after video-assisted thoracoscopic lobectomy in patients with lung cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999; 9:403-408
- Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg* 2000; 24:27-31
- Zhao H, Kanda K. Translation and validation of the standard Chinese version of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res* 2000; 9:129-137
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:365-376
- Montazeri A, Gillis CR, McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer: a review of literature from 1970 to 1995. *Chest* 1998; 113:467-481
- Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, et al. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 1994; 30A:635-642
- Nomori H, Horio H, Naruke T, et al. What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery? *Ann Thorac Surg* 2001; 72:879-884
- Yim AP, Landreneau RJ, Izzat MB, et al. Is video-assisted thoracoscopic lobectomy a unified approach? *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1155-1158
- Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, et al. Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1079-1086
- Dales RE, Belanger R, Shamji FM, et al. Quality-of-life following thoracotomy for lung cancer. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1443-1449
- Zieren HU, Muller JM, Hamberger U, et al. Quality of life after surgical therapy of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10:233-237



studi clinici in critical care

Ostruzione della cannula tracheostomica nella tracheostomia percutanea

Avvertenza

Steven J. Trottier, MD; Steven Ritter, MD; Rekha Lakshmanan, MD;
Stanley A. Sabaku, MD; Brian R. Troop, MD

Obiettivi dello studio: Determinare la pervietà delle cannule tracheostomiche Portex di tipo standard e modificate inserite utilizzando la tecnica percutanea per dilatazione.

Disegno: Studio osservazionale prospettico.

Ambito: Terapie intensive a indirizzo medico-chirurgico in un presidio ospedaliero di terzo livello.

Pazienti: Pazienti ricoverati in terapie intensive a indirizzo medico-chirurgico che necessitavano di tracheostomia.

Interventi: Sono stati presi in considerazione per l'arruolamento nello studio in modo consecutivo i pazienti ricoverati in terapia intensiva che necessitavano di tracheostomia. Le cannule per la tracheostomia percutanea venivano inserite utilizzando la tecnica per dilatazione sotto guida broncoscopica. La popolazione studiata era costituita dai due seguenti gruppi: gruppo 1 (con cannula per tracheostomia percutanea Portex Per-fit standard); e gruppo 2 (con cannula per tracheostomia percutanea Portex Per-fit modificata). Nelle prime 72 ore dalla realizzazione della tracheostomia i pazienti venivano sottoposti giornalmente ad esame broncoscopico per valutare la pervietà della cannula tracheostomica. Venivano quindi registrati i dati demografici ed i segni o i sintomi clinici di ostruzione delle vie aeree.

Misurazioni e risultati: Trentasette pazienti hanno ricevuto la cannula per tracheostomia percutanea standard (gruppo 1), e 17 pazienti hanno ricevuto la cannula per tracheostomia percutanea modificata (gruppo 2). È stata osservata un'occlusione parziale ($> 25\%$) della cannula tracheostomica in 21 dei 37 pazienti del gruppo 1 (57%) ed in 1 dei 17 pazienti del gruppo 2 (6%; $p < 0.005$). Quindici dei 37 pazienti del gruppo 1 (41%) e nessuno del gruppo 2 hanno sviluppato un'occlusione dell'apertura distale della cannula tracheostomica $\geq 40\%$ ($p < 0.005$). Un solo paziente del gruppo 1 ha presentato manifestazioni cliniche di occlusione della cannula tracheostomica. Nessuno dei pazienti del gruppo 2 ha presentato segni o sintomi di ostruzione delle vie aeree.

Conclusioni: In questo studio l'utilizzazione di cannule per tracheostomia percutanea Portex Per-fit standard si è associata ad ostruzione parziale delle vie aeree. Modifiche apportate alla cannula per tracheostomia percutanea Portex standard hanno marcatamente ridotto l'ostruzione delle vie aeree. In base ai risultati di questo studio gli autori raccomandano di abbandonare l'uso continuativo della cannula per tracheostomia percutanea Portex Per-fit come è attualmente configurata e di sostituirla con la cannula tracheostomica modificata descritta in questo studio.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 4:27-31)

Parole chiave: ostruzione delle vie aeree; complicazioni; percutanea; tracheostomia percutanea per dilatazione; cannula tracheostomica

Abbreviazioni: SIMS=Smiths Industry Medical Systems

*Dal St. John's Mercy Medical Center, St. Louis University, St. Louis, MO.

Lo studio è stato parzialmente sostenuto da una borsa di studio fornita da SIMS Portex, Inc.

Manoscritto ricevuto il 10 agosto 2001; revisione accettata il 25 marzo 2002.

Corrispondenza: Steven J. Trottier, MD, St. John's Mercy Medical Center, Tower B 4006, Department of Critical Care Medicine, 621 South New Ballas Rd, St. Louis, MO 63141; e-mail: trotsj@stlo.smhs.com

(CHEST 2002; 122:1377-1381)

In molti ospedali la tracheostomia percutanea è diventata la procedura di scelta per la realizzazione di una tracheostomia in pazienti selezionati ricoverati in terapia intensiva. La tecnica della tracheostomia percutanea per dilatazione è stata descritta originariamente da Ciaglia ed al¹ nel 1985. In seguito, numerosi studi prospettici, randomizzati e controllati²⁻⁷ hanno documentato un numero di complicazioni uguale o minore con la tecnica percutanea per dilatazione rispetto alla tecnica tracheostomica chirurgica a cielo aperto.

Nel 1987 abbiamo descritto⁸ due casi di ostruzione sintomatica della cannula in tracheostomie realizzate per via percutanea. Nel 1999, Nates ed al⁹ hanno analizzato una serie di pazienti, uno dei quali era deceduto per ostruzione della cannula tracheostomica. La nostra esperienza ed i dati della letteratura ci hanno spinto a realizzare una ricerca volta a determinare la pervietà delle cannule per tracheostomia percutanea per dilatazione inserite nel nostro ospedale.⁸⁻¹⁰ Lo studio è stato diviso in due parti. Nella prima parte dello studio è stata valutata la pervietà di una cannula per tracheostomia percutanea Portex Per-fit standard (Smiths Industries Medical Systems [SIMS] Portex Inc; Keene, NH). In seguito ai risultati iniziali di questo studio, è stata realizzata una seconda parte nella quale è stata valutata la pervietà di una cannula per tracheostomia percutanea Portex Per-fit modificata.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato realizzato in una terapia intensiva ad indirizzo medico-chirurgico in un presidio ospedaliero universitario di terzo livello. Il comitato etico dell'ospedale ha dato la propria approvazione allo studio, ed un consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti o dal parente più prossimo. Gli interventi sono stati realizzati da chirurghi esperti nella tecnica percutanea per dilatazione realizzata con il Kit per Tracheostomia Percutanea SIMS Portex Per-fit. Sono stati considerati arruolabili nello studio tutti i pazienti di almeno diciotto anni degenti nella terapia intensiva medico-chirurgica e ventilati meccanicamente, nei quali era necessaria una tracheostomia. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che rispondevano ad uno qualsiasi dei seguenti criteri: (1) precedente tracheostomia; (2) diatesi emorragica (conta piastrinica < 50000 elementi/ μ L; INR \geq 2.0; o tempo di tromboplastina parziale attivato \geq 1.5 volte il valore di controllo); (3) marcate anomalie anatomiche della trachea o della regione cervicale; (4) evidenza clinica di infezione nella sede dell'intervento; (5) sospetto clinico o evidenza di aumento della pressione intracranica; (6) lesione cervicale documentata o sospettata clinicamente; o (7) necessità di stabilizzazione urgente delle vie aeree. Sono stati raccolti i dati demografici di tutti i pazienti arruolati nello studio.

Inizialmente, ai pazienti studiati sottoposti a tracheostomia percutanea per dilatazione è stata inserita una cannula tracheostomica Portex Per-fit standard (gruppo 1). La cannula tracheostomica Portex Per-fit standard (Figura 1) è flessibile, con estremità distale sagomata a becco di flauto con apertura diretta a sinistra e minimo ingombro della cuffia. Il vantaggio apportato da queste caratteristiche è di facilitare l'inserzione della cannula tracheostomica durante l'intervento di tracheostomia percutanea per dilatazione.

In seguito all'osservazione di ostruzione parziale della cannula tracheostomica nei pazienti del gruppo 1, è stata sviluppata una



FIGURA 1. Cannule per tracheostomia percutanea Portex Per-fit standard (a sn.) e modificata (a ds).

seconda parte dello studio. I ricercatori hanno pensato che l'ostruzione parziale della cannula tracheostomica potesse essere dovuta alla conformazione della cannula stessa. L'ostruzione parziale della cannula tracheostomica sembrava essere dovuta alla protrusione della parete posteriore membranacea della trachea nel lume della cannula tracheostomica. Perciò la cannula tracheostomica standard è stata modificata adottando un'angolazione dell'apertura inferiore di grado minore e rivolta anteriormente (la porzione più lunga della cannula tracheostomica è quella posteriore), e raccorciando la cannula riducendone inoltre l'angolazione (Figura 2). Queste caratteristiche dovrebbero in teoria permettere alla cannula tracheostomica di orientarsi più anteriormente.

Ai pazienti venivano somministrati in occasione della procedura midazolam e fentanile, e veniva realizzato un blocco neuromuscolare con pancuronio. Veniva assicurato un pieno supporto ventilatorio a volume controllato e frazione di ossigeno nell'inspirato pari ad 1.0 atm, con monitoraggio continuo della saturazione arteriosa con pulsiossimetro. Prima di procedere alla tracheostomia percutanea, veniva condotta una broncoscopia per l'ispezione delle vie aeree e la toilette polmonare. Successivamente la cannula tracheostomica veniva posizionata a livello dello spazio sottoglottico al di sopra del punto di entrata evidenziato per transilluminazione. Il broncoscopista confermava il posizionamento all'interno delle vie aeree dell'ago introduttore e del filo guida metallico con catetere guida. La misura della cannula tracheostomica da inserire era a discrezione del chirurgo che conduceva l'intervento. Veniva inserita una cannula per tracheostomia percutanea Portex Per-fit seguendo le istruzioni fornite con il kit dalla ditta costruttrice. Immediatamente dopo l'inserzione della cannula tracheostomica, si inseriva il broncoscopio attraverso la cannula stessa per visualizzarne l'apertura distale e le vie aeree. Dopo l'inserzione della cannula tracheostomica percutanea il paziente veniva monitorizzato clinicamente e le vie aeree ispezionate giornalmente per 3 giorni con un broncoscopio con ottica di 2 mm. (Angiolaz, Rockingham, VT). Un'immagine fotografica era ottenuta tramite l'uso di un videobroncoscopio. Venivano registrati le valutazioni giornaliere ed i segni clinici o sintomi di ostruzione delle vie aeree (aumento della pressione delle vie aeree, diminuzione del volume corrente, presenza di intrappolamento d'aria o sviluppo di auto-PEEP, e facilità di introduzione di una catetere da aspirazione).

L'analisi statistica è stata realizzata utilizzando l'analisi del χ^2 , e un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

Sono stati arruolati nello studio cinquantaquattro pazienti ricoverati in terapia intensiva medico-chirurgica. Sono stati studiati i due gruppi seguenti di pazienti: il gruppo 1 con cannula per tracheostomia percutanea Portex Per-fit standard, ed il gruppo 2 con cannula per tracheostomia percutanea Portex Per-fit modificata.

Trentasette pazienti sono stati arruolati nel gruppo 1, formato da 12 donne e 25 uomini con un'età media (\pm SD) di 51 ± 20 anni per i quali erano state formulate le seguenti diagnosi: trauma cranico chiuso, 15 pazienti; ARDS, 7 pazienti; polmonite, 5 pazienti; emorragia cerebrale, 4 pazienti; BPCO, 3 pazienti; paralisi delle corde vocali, 1 paziente; ictus cerebrale, 1 paziente; e sindrome di Guillain-Barré, 1 paziente. Diciassette pazienti sono stati arruolati nel gruppo

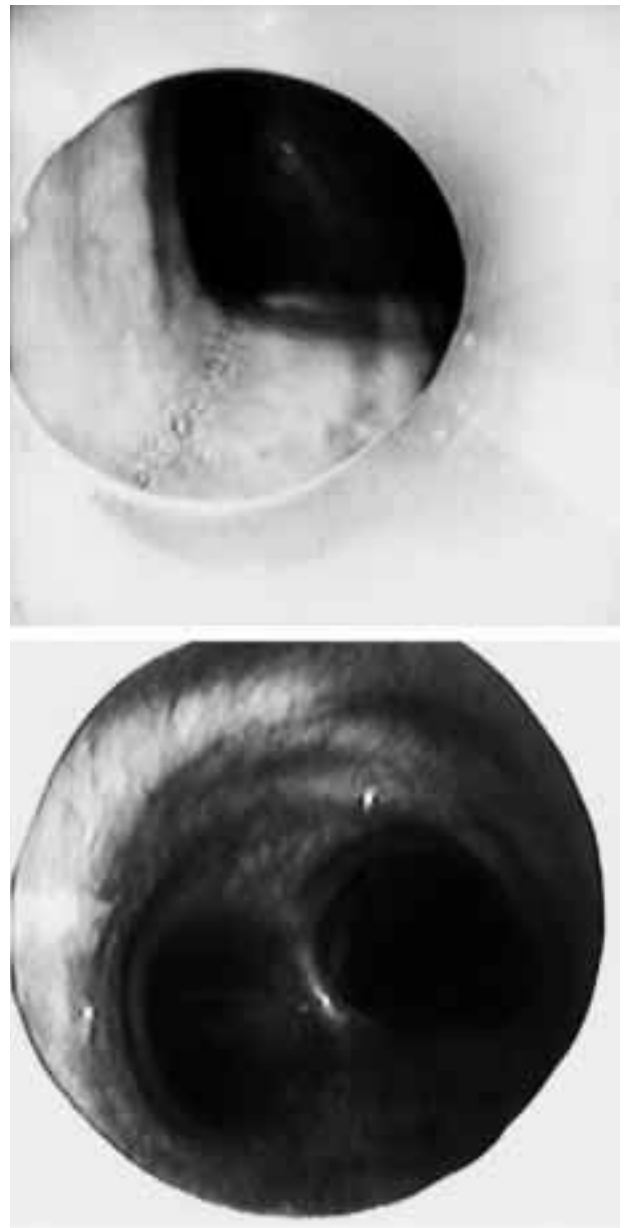


FIGURA 2. Immagini broncoscopiche dell'apertura distale della cannula tracheostomica Portex standard (*in alto*) e modificata (*in basso*).

2, formato da 10 donne e 7 uomini con un'età media di 58 ± 20 anni per i quali erano state formulate le seguenti diagnosi: trauma cranico chiuso, 5 pazienti; ARDS, 3 pazienti; emorragia cerebrale, 4 pazienti; BPCO, 2 pazienti; polmonite, 1 paziente; ictus cerebrale, 1 paziente; e embolia cerebrale, 1 paziente. In ventuno dei 37 pazienti (57%) del gruppo 1 è stata documentata un'occlusione parziale $\geq 25\%$ della cannula tracheostomica rispetto ad 1 su 17 pazienti del gruppo 2 ($p < 0.005$; Figura 2). In quindici dei 37 pazienti (41%) del gruppo 1 è stata documentata un'occlusione parziale $\geq 40\%$ della cannula tracheo-

stomica rispetto a nessuno dei pazienti del gruppo 2 ($p < 0.005$). Il diametro medio della cannula tracheostomica era di 8.2 mm nel gruppo 1 (9 mm, 14 pazienti; 8 mm, 20 pazienti; 7 mm, 3 pazienti), e di 8.1 mm nel gruppo 2 (9 mm, 2 pazienti; 8 mm, 14 pazienti; 7 mm, 1 paziente).

L'occlusione parziale della cannula tracheostomica era secondaria alla protrusione della parte posteriore membranacea e della parete laterale della trachea nel lume distale. L'occlusione parziale della cannula tracheostomica si accentuava con l'aumento della pressione intratoracica. Un solo paziente del gruppo 1 ha manifestato sintomi clinici di occlusione della cannula tracheostomica. Questo paziente era obeso e con collo grosso. Durante la valutazione broncoscopica fu scoperto che la cannula tracheostomica non era abbastanza lunga da posizionarsi correttamente all'interno della trachea. La cannula tracheostomica è stata quindi rimpiazzata con un tubo endotracheale standard introdotto senza alcun incidente attraverso lo stoma. Gli altri 36 pazienti del gruppo 1 non hanno manifestato segni clinici o sintomi attribuibili ad ostruzione della cannula tracheostomica.

In conseguenza dei risultati documentati nei primi 37 pazienti, i ricercatori hanno richiesto che nella cannula tracheostomica Per-fit fossero eseguite alcune modifiche che avrebbero in teoria ridotto l'entità dell'ostruzione della cannula tracheostomica. In particolare, l'apertura a becco di flauto è stata orientata anteriormente piuttosto che verso sinistra. Come risultato, la parete più lunga della cannula tracheostomica dovrebbe posizionarsi posteriormente. Inoltre, la cannula tracheostomica è stata leggermente accorciata e l'angolo della curvatura della cannula è stato ridotto. In teoria, ciò dovrebbe spostare più anteriormente l'apertura della cannula tracheostomica. Queste variazioni sono state applicate alle cannule inserite nei pazienti del gruppo 2. Diciassette pazienti sono stati sottoposti a tracheostomia percutanea per dilatazione utilizzando le cannule per tracheostomia percutanea Per-fit modificate (gruppo 2). Uno solo dei 17 pazienti (8%) ha sviluppato un'occlusione parziale $\geq 25\%$. Nessuno dei pazienti del gruppo 2 ha presentato segni clinici o sintomi di ostruzione della cannula tracheostomica.

DISCUSSIONE

Nel corso degli anni, la tracheostomia percutanea è diventata la procedura di scelta per pazienti selezionati ricoverati in terapia intensiva medico-chirurgica nei quali si debba procedere a tracheostomia.¹¹ Numerosi studi^{12,13} hanno descritto i vantaggi e le complicazioni della tracheostomia percutanea. Sfor-

tunatamente, è difficile ottenere dati dettagliati sulla complicazione rappresentata dall'occlusione della cannula tracheostomica dopo la sua inserzione per via percutanea. La frequenza riportata in letteratura di occlusione della cannula nella tracheostomia percutanea varia da 0 a 3.5%.¹⁴⁻¹⁶ Dettagli riguardanti la diagnosi, l'eziologia ed il trattamento delle occlusioni sono stati riportati in maniera non costante. L'interpretazione di tali dati è piena di difficoltà. Non tutti gli studi hanno descritto l'occlusione della cannula tracheostomica fra le complicazioni della tracheostomia percutanea, inclusa una metanalisi su studi prospettici che comparavano tracheostomia chirurgica e percutanea.¹⁷ Inoltre, l'occlusione della cannula nella tracheostomia percutanea è stata descritta con diverse tecniche di inserzione e vari tipi di tubi tracheostomici.¹⁸⁻²¹

L'esperienza degli autori, supportata dai dati della letteratura, hanno spinto alla realizzazione di un lavoro volto a migliorare la qualità valutando i pazienti sottoposti a tracheostomia percutanea per dilatazione in merito alla presenza di occlusione della cannula tracheostomica. Sorprendentemente, il 57% dei pazienti analizzati inizialmente presentavano un'occlusione della cannula tracheostomica $\geq 25\%$. Più preoccupante era il riscontro di un'ostruzione della cannula tracheostomica $\geq 40\%$ nel 41% dei pazienti dello studio iniziale (Figura 2, *in alto*). La causa dell'occlusione parziale della cannula tracheostomica era la protrusione nel lume della cannula della parete posteriore membranacea della trachea. Inoltre, in molti pazienti era evidente una componente dinamica nell'occlusione. Ovvero, quando la pressione intratoracica del paziente aumentava, aumentava anche il grado di occlusione. Un solo paziente nello studio ha manifestato segni clinici e sintomi di occlusione della cannula tracheostomica. Questo paziente era obeso e con il collo grosso, e fu evidente che la cannula tracheostomica scelta era troppo corta per questo particolare paziente. Questo episodio rafforza il concetto che la selezione del paziente rimane un fattore critico per il successo e la sicurezza della procedura di tracheostomia percutanea per dilatazione.

Sulla base di questi risultati, i ricercatori hanno richiesto che nella cannula tracheostomica Portex attualmente esistente fossero eseguite alcune modifiche nel tentativo di ridurre l'entità dell'ostruzione parziale della cannula tracheostomica. In teoria, tali variazioni dovrebbero migliorare il posizionamento della cannula all'interno del lume tracheale. Le modifiche sono descritte nella sezione "Materiali e Metodi". Nei 17 pazienti studiati successivamente è stata posizionata la cannula per tracheostomia percutanea Portex modificata. In uno solo di questi pazienti è stata riscontrata un'ostruzione parziale

della cannula (25% del lume tracheale). Le modifiche apportate hanno drammaticamente ridotto il grado di ostruzione della cannula tracheostomica (Figura 2, *in basso*).

Secondo quanto risulta da una ricerca condotta su MEDLINE, questo sembra essere il primo studio che ha descritto lo sviluppo di ostruzione parziale della cannula per tracheostomia percutanea dovuta a protrusione della parete posteriore della trachea in pazienti sottoposti a tracheostomia percutanea. Nonostante i molti difetti di questo studio, compresi la mancanza di randomizzazione, la sua natura osservazionale, ed il limitato periodo di osservazione, i risultati meritano attenzione. Le modificazioni apportate alle attuali cannule per tracheostomia percutanea hanno migliorato il posizionamento della cannula tracheostomica all'interno del lume tracheale. La diminuzione del grado di ostruzione parziale della cannula tracheostomica aumenta la sicurezza del paziente. In seguito ai risultati ottenuti in questo studio gli autori raccomandano di abbandonare l'uso routinario della cannula per tracheostomia percutanea Portex Per-fit standard nella sua corrente configurazione e di sostituirla con la cannula tracheostomica modificata descritta in questo articolo o con una cannula tracheostomica con caratteristiche simili.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Ciaglia P, Firsching R, Syniec C. Percutaneous dilatational tracheostomy: a new simple bedside procedure; preliminary report. *Chest* 1985; 87:715-719
- 2 Hazard P, Jones C, Benitone J. Comparative clinical trial of standard operative tracheostomy with percutaneous tracheostomy. *Crit Care Med* 1991; 19:1018-1024
- 3 Friedman Y, Fildes J, Mizock B, et al. Comparison of percutaneous and surgical tracheostomies. *Chest* 1996; 110: 480-485
- 4 Crofts SL, Alzeer A, McGuire GP, et al. A comparison of percutaneous and operative tracheostomies in intensive care patients. *Can J Anaesth* 1995; 42:775-797
- 5 Holdgaard HO, Pederson J, Jensen RA, et al. Percutaneous dilatational tracheostomy vs conventional surgical tracheostomy: a clinical randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:545-550
- 6 Gysin C, Dulguerov P, Guyot JP, et al. Percutaneous vs surgical tracheostomy: a double-blind randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230:708-714
- 7 Freeman BD, Isabella K, Perren CJ, et al. A prospective, randomized study comparing percutaneous with surgical tracheostomy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 29:926-930
- 8 Sakabu SA, Levine JH, Trotter SJ, et al. Airway obstruction with percutaneous tracheostomy [letter]. *Chest* 1997; 111: 1468
- 9 Nates JL, Marx D, Cocanour C, et al. Percutaneous tracheostomy, with the SIMS kit. *Crit Care Med* 1999; 27(suppl):735
- 10 Friedman Y. Airway obstruction with percutaneous tracheostomy [letter]. *Chest* 1997; 111:1468
- 11 Cooper RM. Use and safety of percutaneous tracheostomy in intensive care: report of a postal survey of ICU practice. *Anaesthesia* 1998; 53:1209-1212
- 12 Rigg CD, Edmondson L. Percutaneous dilatational tracheostomy. *Anaesthesia* 1995; 50:724-725
- 13 Berrouschot J, Oeken J, Steiniger L, et al. Perioperative complications of percutaneous tracheostomy dilatational tracheostomy. *Laryngoscope* 1997; 107:1538-1544
- 14 Powell DM, Price PD, Forest A. Review of percutaneous tracheostomy. *Laryngoscope* 1998; 108:170-177
- 15 Moe KS, Stoeckli SJ, Schmid S, et al. Percutaneous tracheostomy: a comprehensive evaluation *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108:384-391
- 16 Dulguerov P, Gysin C, Perneger T, et al. Percutaneous or surgical tracheostomy: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1999; 27:1617-1625
- 17 Freeman BD, Isabella K, Lin N, et al. A meta-analysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill patients. *Chest* 2000; 118:1412-1418
- 18 Leinhardt DJ, Mughal M, Bowles B, et al. Appraisal of percutaneous tracheostomy. *Br J Surg* 1992; 79:255-258
- 19 Marelli D, Paul A, Manolidis S, et al. Endoscopic guided percutaneous tracheostomy: early results of a consecutive trial. *J Trauma* 1990; 30:433-435
- 20 Griggs WM, Myburgh JA, Worthley LI. A prospective comparison of a percutaneous tracheostomy technique with standard surgical tracheostomy. *Intensive Care Med* 1991; 17: 261-263
- 21 Sun KO. Obstruction of tracheostomy tube by tracheal wall after percutaneous tracheostomy [letter]. *Anaesthesia* 1996; 51:288



review

La cura del paziente terminale con cancro del polmone*

Gerard A. Silvestri, MD, FCCP; Carol Sherman, MD; Todd Williams, MD;
Swan-Swan Leong, MD; Patrick Flume, MD, FCCP; Andrew Turrisi, MD

(*CHEST Edizione Italiana 2002; 4:32-40*)

Parole chiave: chemioterapia; centri specializzati; cancro del polmone; terapia del dolore; terapie palliative; radioterapia

Uno degli aspetti peggiori del dolore legato al cancro è che ti ricorda costantemente la malattia e la morte. Molti temono che il dolore diventerà insopportabile prima che sopraggiunga la morte e noi che lavoriamo per aiutare questi pazienti abbiamo visto che questi timori sono fondati... Io sogno un farmaco che possa alleviare il mio dolore lasciandomi vigile e che non abbia effetti collaterali.¹

Jeanne Stover, membro del comitato "Clinical Practice Guideline Management of Cancer Pain", 1991-92

L'Agency for Health Care Policy and Research ha pubblicato le linee guida¹ sulla terapia del dolore nei pazienti affetti da cancro e le ha dedicate a Jeanne Stover, uno dei membri del comitato che ha sviluppato queste linee guida. Jeanne Stover ha sofferto di un tumore al seno per ventitrè anni, per nove dei quali la malattia era in fase metastatica, ed è morta mentre faceva ancora parte di questo comitato. La sua storia è simile a quella di molti altri pazienti che devono affrontare gli stessi problemi. Infatti si stima che, solo quest'anno, negli Stati Uniti sarà posta diagnosi di cancro per circa un milione di pazienti. Allo stato attuale quasi otto milioni di americani sono affetti da cancro o lo sono stati in passato; la metà di questi casi sono stati diagnosticati negli ultimi cinque anni. Il cancro è la causa di morte di circa uno su dieci individui nel mondo e di uno su cinque americani. Si calcola che nel 1994 siano morti di cancro 1400 pazienti al giorno.

Il cancro del polmone è attualmente la prima tra le cause di morte per cancro a livello mondiale. È stato stimato che negli Stati Uniti solo quest'anno

saranno diagnosticati 180000 nuovi casi di cancro del polmone e le morti conseguenti ad esso saranno circa 160000.²

In alcuni pazienti il cancro può regredire con la terapia. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la malattia è così avanzata che un trattamento a scopo curativo non può essere preso in considerazione. In altri casi ancora, per la presenza di comorbidità, le condizioni generali del paziente sono troppo compromesse per poterli sottoporre a trattamenti a scopo curativo. Ad un certo punto, nel corso della malattia, la maggior parte di coloro che ricevono un trattamento iniziale a scopo curativo avrà una ricaduta e alla fine morirà di cancro.

Tuttavia, avere a che fare con il cancro del polmone significa molto più che vivere o morire. Infatti il cancro del polmone è spesso associato a sintomi invalidanti. I tumori localizzati nei bronchi principali sono spesso associati a tosse, emottisi, dispnea e polmonite da ostruzione, mentre i tumori periferici più frequentemente danno sintomi legati all'infiltrazione dei tessuti circostanti. Nei pazienti in cui la massa tumorale è estesa, il coinvolgimento della pleura, della parete toracica, delle vertebre e del plesso brachiale può determinare la comparsa del dolore. La sindrome di Pancoast si riferisce ad un tumore dell'apice polmonare che causa dolore, sindrome di Horner, osteolisi e atrofia dei muscoli della mano.³

La strategia terapeutica per i pazienti con cancro del polmone richiede delle scelte sul trattamento a scopo curativo così come sul trattamento per il controllo dei sintomi, e pertanto include diverse modalità terapeutiche con fini diversi. Per fornire un trattamento ottimale è spesso necessario un approccio multi-disciplinare con la partecipazione di diverse figure professionali quali lo specialista in oncologia nucleare e in oncologia medica, personale che opera nei centri specifici, così come la partecipazione di coloro che sono addetti al supporto spirituale e sociale del paziente.

In questo articolo passeremo in rassegna i molteplici trattamenti palliativi disponibili per questi pazienti che includono la radioterapia, la chemioterapia, i trattamenti farmacologici, gli agenti di blocco neurologico e le tecniche broncoscopiche.

Descriveremo inoltre i benefici delle prestazioni

*Dalle Divisions of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Silvestri e Flume) e Medical Oncology (Dr. Sherman e Leong), e dal Department of Radiation Oncology (Dr. Williams e Turrisi), Medical University of South Carolina, Charleston, SC. Manoscritto ricevuto il 18 maggio 2001; revisione accettata il 16 novembre 2001.

Corrispondenza: Gerard A. Silvestri MD, FCCP, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Medical University of South Carolina, 171 Ashley Ave, Charleston, SC, 29425; e-mail: Silvestri@muscc.edu

(*CHEST 2002; 122:1028-1036*)

fornite nei centri specializzati e forniremo una visione completa su come integrare tra loro queste terapie palliative dal momento della diagnosi.

DEFINIZIONE DI "TERAPIA PALLIATIVA"

La terapia palliativa è stata definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità come "La cura globale del paziente la cui malattia non risponde ai trattamenti a scopo curativo".

Questo include il controllo totale del dolore e degli altri sintomi, dei disagi psicologici e sociali e dei problemi spirituali. Lo scopo della cura palliativa è il raggiungimento della migliore qualità di vita possibile per i pazienti e per i loro familiari".

Poiché lo scopo della terapia palliativa è quello di migliorare i sintomi è ovvio che gli effetti collaterali di questa terapia non devono essere peggiori dei disturbi provocati dalla malattia stessa. Scopo della terapia palliativa è quello di migliorare i sintomi; anche se questo tipo di terapia può prolungare l'aspettativa di vita questo non è un presupposto indispensabile. Pertanto, il trattamento ideale dovrebbe essere il più breve ed il più efficace possibile mentre gli effetti collaterali dovrebbero essere ridotti al minimo.

Una delle domande che spesso ci si pone è la seguente: "Quando si deve iniziare la terapia palliativa?" L'orientamento prevalente è stato quello di praticare la terapia a scopo curativo o a scopo di allungare la vita fino alle fasi tardive della malattia, cioè fino a quando ci si rende conto che il trattamento non ha alcun effetto o il paziente si rifiuta di praticarlo. Generalmente a questa fase segue immediatamente quella della terapia palliativa⁴ (Figura 1). Questo modello, che prevede o il trattamento curativo o quello palliativo (non utilizza mai i due trattamenti insieme), non utilizza i trattamenti palliativi per controllare i sintomi così come noi li descriveremo. Un modello migliore è quello mostrato in Figura 2, nel quale il trattamento palliativo e quello a scopo curativo possono essere praticati contemporaneamente.⁵ In questo modello la necessità delle cure palliative viene valutata subito dopo la diagnosi e poi nel corso della malattia. Di volta in volta le decisioni di praticare un trattamento palliativo o un trattamento per estendere l'aspettativa di vita vengono prese unitamente dai medici con i pazienti, dopo attenta valutazione dei rischi e dei benefici legati alle diver-

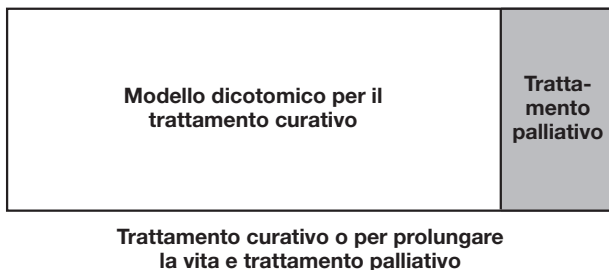


FIGURA 1. Trattamento continuativo del cancro.

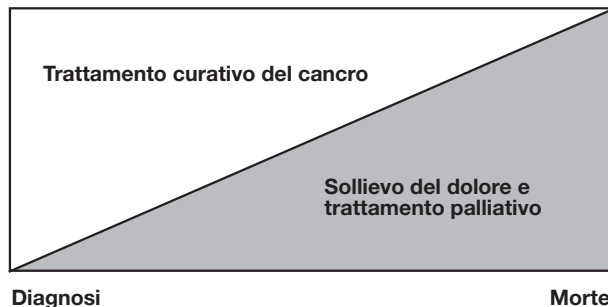


FIGURA 2. Integrazione del trattamento palliativo e curativo.

se opzioni terapeutiche. I pazienti potrebbero accettare trattamenti per allungare la vita, per esempio antibiotici orali per trattare le infezioni nella fase terminale, mentre possono rifiutare l'ospedalizzazione e la somministrazione di antibiotici per via endovenosa. Questo modello introduce il concetto della "terapia palliativa aggressiva" che discuteremo meglio più avanti. Questo approccio permette di controllare i sintomi molto più precocemente nel corso della malattia, anche mentre il paziente si sottopone a terapie a scopo curativo.

TRATTAMENTO DEI SINTOMI SECONDARI A OCCLUSIONE DELLE VIE AEREE

Il carcinoma dei bronchi principali determina frequentemente sintomi come tosse, emottisi e, se particolarmente esteso, polmonite secondaria da ostruzione da bronco. Fin dalla scoperta dei raggi X, alla fine del XIX secolo, la radioterapia è stata ampiamente usata come cura palliativa per questi sintomi. La radioterapia è generalmente molto efficace. È stata infatti riportata una riduzione della tosse nel 48-65% dei casi e dell'emottisi nel 72-95% dei casi.⁶⁻¹⁵ Dosi di radiazioni più elevate rispetto a quelle comunemente usate potrebbero essere più efficaci a controllare i sintomi specifici ma determinano più frequentemente effetti collaterali particolarmente severi come la polmonite e l'esofagite. La polmonite severa è stata riportata nel 7% dei casi mentre l'esofagite di vario grado è stata riportata nello 0-81% dei casi.⁹⁻¹⁵

Gli studi clinici fino ad ora pubblicati non indicano qual è il regime ideale per ridurre i sintomi e minimizzare la tossicità del trattamento. Probabilmente, ciò è dovuto al fatto che in questi studi vi erano diverse variabili che potevano influenzare gli outcome come per esempio la severità della malattia, la presenza di comorbidità, le condizioni generali del paziente e altre variabili come la dose e il numero dei trattamenti. Anche se questi studi non hanno dimostrato chiaramente i vantaggi di un regime terapeutico rispetto ad un altro, essi suggeriscono tuttavia che l'utilizzo di un numero di trattamenti più basso a dosi maggiori può avere degli effetti tossici più rilevanti. Attualmente l'orientamento terapeutico negli Stati Uniti è quello di praticare 30 Gy in 10 frazioni per un periodo di due settimane per il

trattamento dei pazienti ambulatoriali. In Canada si utilizzano comunemente 20 Gy in una settimana. In Europa il regime terapeutico prevede 17 Gy in due frazioni per due settimane.

Tutti questi regimi terapeutici sono comunque meno intensi rispetto agli standard 60 Gy in 30 frazioni che si usano per il trattamento a scopo curativo. Il trattamento mirato limita l'esposizione alle radiazioni dei tessuti e degli organi sani e riduce pertanto gli effetti tossici.

In realtà, i principali effetti tossici della radioterapia, esofagite e polmonite da radiazioni, sono rari in pazienti sottoposti a radioterapia palliativa, specialmente se le porte d'ingresso sono ben definite.

TERAPIA DEL DOLORE

Il dolore è un problema importante nei pazienti con cancro del polmone in stato avanzato. In questi pazienti le cause principali di dolori sono tre: metastasi ossee (34%), tumore di Pancoast (31%) e infiltrazione della parete toracica (21%).¹⁶ Cleeland et al¹⁷ hanno evidenziato che il dolore è presente nel corso della malattia nel 75% dei pazienti con cancro avanzato e il dolore veniva riportato dal 16% dai pazienti una settimana prima dell'intervista. In un terzo dei pazienti il dolore era così intenso da essere invalidante. Il 20-50% dei pazienti con cancro del polmone sviluppano metastasi polmonare e in circa il 10% di essi si verificano fratture ossee. Comunque, nei pazienti con metastasi ossee il dolore può essere presente anche in assenza di fratture. A volte basta semplicemente la storia clinica per identificare i pazienti con metastasi ossee secondarie a cancro del polmone. Spesso i pazienti stessi possono indicare con grande precisione la struttura ossea interessata dal processo metastatico, ma questo non sempre è vero, specialmente con le metastasi delle coste e delle vertebre associate a radicolopatia.

La fosfatasi alcalina sierica è generalmente elevata e una scintigrafia ossea può confermare la diagnosi. La radiografia può evidenziare lesioni osteolitiche ed è utile a valutare la necessità di una stabilizzazione ortopedica preventiva e a definire l'estensione dei campi per la radioterapia. In alcuni casi può essere utile la risonanza magnetica nucleare per distinguere le lesioni ossee benigne (es. osteoartrosi) da quelle maligne. Nei casi dubbi si può ricorrere ad una biopsia ossea.

Radioterapia

La radioterapia è un rimedio eccellente per il dolore osseo: una riduzione del dolore osseo è stata evidenziata nell'80-90% dei pazienti, mentre nel 50% si verificava la scomparsa completa del dolore.¹⁸⁻²⁰ Il protocollo più comunemente usato in questo caso prevede la somministrazione di 30 Gy in 10 frazioni per due settimane, anche se possono essere usati cicli più brevi.

Anche se la radioterapia è efficace per ridurre il dolore dovuto da metastasi ossee isolate, il trattamento per le metastasi diffuse è problematico. I bifosfonati come il clodronate e il palmidonate inibiscono il riassorbimento osseo e la loro efficacia nel trattamento dell'ipercalemia da metastasi è ben dimostrata. Alcuni studi hanno dimostrato²¹⁻²⁷ che l'uso dei bifosfonati riduce il coinvolgimento osseo nei pazienti con mieloma multiplo o con metastasi ossee da carcinoma della mammella. I dati relativi ai pazienti con cancro del polmone sono pochi ma evidenziano i benefici del trattamento con questi farmaci nel controllo del dolore da metastasi ossee.²¹

Trattamento radiofarmacologico

Recentemente c'è stato un notevole interesse sull'utilizzo terapeutico dei radionucleotidi per il controllo del dolore secondario a metastasi ossee.

Questi agenti hanno la capacità di concentrarsi a livello delle metastasi e di irradiare in maniera selettiva le aree ossee interessate. Studi sullo stronzio-89 hanno dimostrato che il 60-90% dei pazienti con dolore da metastasi ossee rispondeva al trattamento con una completa o parziale scomparsa del dolore per un periodo medio che oscillava fra i 3 e i 6 mesi.²⁸⁻²⁹

Il principale effetto tossico di questi agenti è la mielosoppressione con una riduzione del 30-40% delle leucociti e delle piastrine che si verifica solitamente dopo sei settimane dal trattamento.³⁰

Il samalium-153 ha indotto una riduzione del dolore fino al 70% dei casi; nella maggior parte dei casi i miglioramenti si osservavano entro le prime due settimane di trattamento.^{31,32}

Terapia farmacologica: La somministrazione di analgesici per via orale o parenterale rappresenta la pietra miliare del trattamento del dolore nei pazienti con cancro del polmone in fase avanzata. Ciò nonostante, lo studio di Cleeland et al¹⁷ ha evidenziato che nel 90% dei pazienti il dolore poteva essere controllato con misure semplici, anche se il 42% dei pazienti dichiarava che il trattamento analgesico non era adeguato. Diversi erano i fattori predittivi di trattamento inadeguato ed includevano la razza, il sesso femminile e l'età avanzata. Quali che fossero le cause la realtà che ne scaturiva era l'inadeguatezza del trattamento antidolorifico. In alcuni casi il medico non attribuiva il dolore riportato dal paziente alla presenza del cancro, forse perché questi pazienti si presentavano in buone condizioni generali. Il semplice messaggio di tutto ciò è che il dolore non è trattato adeguatamente.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto un semplice schema a tre stadi come linee guida per il trattamento del dolore.⁴ Lo stadio 1 implica l'uso di analgesici non-oppiacei (es. acetaminofene o antiinfiammatori non steroidei) per il dolore di grado lieve-moderato. Questi farmaci possono essere combinati con altri agenti in presenza di indicazioni specifiche (es. anticonvulsivanti, antidepressivi e neuro-

Tabella 1—Analgesici oppiacei, dosi equi-analgesiche

Agonisti oppioidi	Dose parenterale, mg	Dose orale, mg
Codeina	130	200
Idrocodone		30
Oxicodone		30
Propossifene		50
Morfina	10	30
Idromorfone	1.5	7.5
Oximorfone	1	10 (rettale)
Metadone	10	20
Meperidina	75	300
Levofanolo	2	4
Fentanil (transdermico)		

lettici per il dolore neurologico; bifosfonati e calcitonina per il dolore osseo; corticosteroidi). Allo stadio 2, quando il dolore persiste o non è adeguatamente controllato, si usa un oppiaceo con potenza moderata (es. codeina, idrocodone, oxicodone, propoxifene). Questi oppiacei sono solitamente associati con altri analgesici non-oppiacei e possono essere somministrati contemporaneamente ad altri agenti farmacologici. Nello stadio 3, i pazienti con dolore non controllato o particolarmente intenso dovrebbero essere trattati con oppiacei più potenti, come il fentanil o la morfina. Anche in questo caso possono essere associati analgesici non-oppiacei ed altri farmaci coadiuvanti. Questa strategia terapeutica per il trattamento palliativo del dolore si è dimostrata efficace fino all'88% dei pazienti con cancro e in più del 75% dei pazienti terminali.^{33,34}

Attualmente sono disponibili diversi analgesici oppiacei con diverse caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche. Questi oppiacei sono classificati come agonisti totali, agonisti parziali o agonisti-antagonisti. Le dosi equi-analgesiche degli oppiacei più comunemente usati sono elencate in Tabella 1. Gli oppiacei dovrebbero essere somministrati regolarmente e l'intervallo tra le dosi dovrebbe essere basato sulla durata dell'effetto analgesico.^{1,35} La somministrazione di un analgesico ad azione immediata è spesso necessaria per il controllo completo del dolore. L'efficacia del trattamento dovrebbe essere valutata dopo che è stata raggiunta la dose stabile di farmaco. Il dosaggio del farmaco, il numero delle somministrazioni e la via di somministrazione dovrebbero essere adattati di volta in volta in base alle esigenze di ciascun paziente. Generalmente, non c'è un limite massimo di analgesia per la maggior parte degli oppiacei e la limitazione del dosaggio è limitata solo dall'insorgenza degli effetti collaterali.^{1,35}

La depressione del drive ventilatorio è un effetto collaterale importante che si verifica quando il dolore viene sedato improvvisamente e gli effetti depressivi dell'oppiacei sui centri respiratori non sono più contrastati dall'effetto stimolante del dolore stesso;³⁶ per evitare questo effetto si può somministrare il naloxone. Un altro effetto collaterale degli oppiacei

Tabella 2—Trattamento della stipsi indotta dagli oppiacei

Prevenzione*
100 mg di docusato sodico più 17.2 mg di senna po bid
100 mg bisacodile po prima di andare a letto al bisogno, in assenza di evacuazioni nelle 24 h precedenti: ripetere se necessario al mattino
Titration delle dosi†
100-200 mg di docusato sodico più 17.2-34.4 mg di senna po da bid a tid
100 mg bisacodile po da bid a tid
Stipsi‡
30-60 mL di latte di magnesio più 15-30 mL di olio minerale po qd o bid
30-69 mL di lattulosio po da bid a qid
8 oz (240 mL) di citrato di magnesio po qd
Clisma (Fleet; lynchburg VA)qd

*Lo scopo terapeutico di una evacuazione può essere raggiunto meglio somministrando regolarmente un lassativo associato ad un procinetico con altri procinetici al bisogno. Il regime preventivo descritto è raccomandato per i pazienti che ricevono 120 mg/d di morfina po. Le dosi comunemente usate sono 50 mg di docusate sodico più 8,8 mg di senna po e 5 mg di bisacodile po.

†Le dosi per il trattamento preventivo dovrebbero essere stabilite ai fini di ottenere una efficacia terapeutica senza causare crampi o richiedere sforzo.

‡La dose di docusate e di senna dovrebbe essere aumentata prima di aumentare quella del bisacodile, per ridurre l'insorgenza dei crampi. Per ogni paziente che non ha evacuato per tre giorni si deve considerare la presenza di un ristagno fecale che dovrebbe essere rimosso prima di somministrare altri lassativi per os.

è la costipazione che può peggiorare con il tempo. È importante notare che il discomfort per il paziente legato alla costipazione può essere debilitante come il dolore stesso. Pertanto è utile inserire nel regime terapeutico per il controllo del dolore dei lassativi leggeri, a scopo profilattico. La costipazione lieve-moderata può essere alleviata con la senna, bisacodile o lattulosio (Tabella 2). Altri comuni effetti collaterali degli oppiacei sono la nausea e il vomito, che però generalmente migliorano con il tempo. In questo caso, insieme agli oppiacei è utile somministrare metoclopramide, procloperazina, clopromazina e scopolamina. Tuttavia, se il problema persiste, si può prendere in considerazione una via alternativa di somministrazione degli oppiacei o addirittura un altro tipo di analgesico. Altri effetti collaterali includono secchezza della bocca, ritenzione urinaria, prurito, miocloni, alterazioni delle funzioni cognitive, euforia e disturbi del sonno.

Generalmente la via di somministrazione preferita per gli oppiacei è la via orale. Se in alcuni pazienti questa via non è praticabile allora si può usare quella transmica o quella rettale. La somministrazione transdermica (es. cerotti di fentanil) che dura 72 ore è una valida alternativa alla via enterale o parenterale. In questa situazione può essere presa in considerazione la via endovenosa o sottocutanea anche nei pazienti in cui persiste la nausea o il vomito. La morfina in infusione continua ha il vantaggio di dare una analgesia continua. Cambiando la velocità di infusione si possono anche aggiustare

Tabella 3—Protocolli terapeutici comunemente usati per il controllo del dolore

Farmaci	Via di somministrazione	Dose	Intervallo
Protocollo A			
Morfina*	Po	30 mg	Bid
Morfina che induce sollievo immediato†	Po	15 mg	Ogni 3-6 ore al bisogno
Protocollo B			
Cerotti di fentanil‡	Transcutaneo	25 µg	Ogni 72 h
Morfina che induce sollievo immediato	Po	15 mg	Ogni 3-6 ore al bisogno

*La dose di morfina dovrebbe essere aumentata fino a 15 o 30 mg q12h quando c'è la necessità di sedare il dolore per più di 4-6 volte al giorno.

†La morfina è usata per il sollievo rapido del dolore. I pazienti dovrebbero prendere nota delle volte in cui richiedono questo trattamento in modo da poter effettuare un aggiustamento della terapia antidolorifica a lungo termine.

‡Questo oppiaceo a lento rilascio può essere aumentato fino a 25-microgram q-72h.

rapidamente gli effetti analgesici. Attraverso dei dispositivi portatili questa può essere somministrata anche nei pazienti ambulatoriali. Oltre alla infusione continua possono essere somministrate piccole dosi a intervalli regolari per il controllo completo del dolore. I diversi regimi terapeutici analgesici comunemente usati sono mostrati in Tabella 3.

Se il dolore non può essere controllato perché l'incremento della dose di oppiacei è limitato dalla insorgenza di effetti collaterali può essere presa in considerazione epidurale o intratecale. In questo caso, per questo trattamento è necessario la presenza di personale esperto e di un monitoraggio adeguato. Questo trattamento è particolarmente utile per il dolore intenso localizzato nelle parti più basse del corpo. Questo sistema di somministrazione consiste in un catetere o una pompa che possono essere internalizzati per un uso prolungato. La somministrazione intraventricolare di oppiacei comunque è utile per il dolore refrattario dovuto ai tumori della testa, del collo e del plesso brachiale e richiede l'inserimento di un catetere ventricolare connesso ad

una sacca sottocutanea accessibile dall'esterno.¹

Insieme agli oppiacei, per la terapia del dolore, possono essere usati farmaci coadiuvanti. I farmaci più comunemente usati sono mostrati in Tabella 4. Di particolare interesse è l'utilizzo dei corticosteroidi. Il desametasone è lo steroide più comunemente usato e possiede tutta una serie di effetti particolarmente utili per il controllo dei sintomi nei pazienti con cancro del polmone in fase avanzata. In uno studio di Robertson et al³⁷ venti pazienti con il cancro del polmone venivano trattati con desametasone orale, 8 mg bid. Il 90% di questi pazienti richiedeva un trattamento analgesico in condizioni basali. Ventiquattro ore dopo l'inizio del trattamento con desametasone si evidenziava un miglioramento significativo del dolore. Gli effetti a lungo termine della terapia steroidea in questi pazienti sono meno conosciuti; tuttavia, se il paziente è in una fase terminale, il rapporto rischio/beneficio può essere accettabile.

Tabella 4—Analgesici coadiuvanti per la terapia del dolore

Classe di farmaci	Esempi	Indicazioni
Corticosteroidi	Desametasone	Dolore dovuto a metastasi cerebrali e compressione spinale
Anticonvulsivanti	Prednisone	Dolore neurologico
	Carbamazepina	
	Fentoina	
	Clonazepam	
	Valproate	
Antidepressivi	Amitriptilina	Dolore neurologico
	Desipramina	
	Fluoxetina	
	Paroxetina	
Neurolettici	Aloperidolo	Dolore refrattario o intolleranza agli oppiacei
	Metotrimeprazina	
Antistaminici	Idroxizina	Ha effetti antiemetici e ansiolitici
Bifosfonati	Clodronato	Dolore da metastasi ossee
	Pamidronato	
Etidronato		Dolori da metastasi ossee
Calcitonina		

Tecniche neuroablative

Il blocco nervoso, se effettuato da mani esperte, può essere utile nel controllare il dolore refrattario quando tutte le altre terapie si sono rivelate inefficaci. Il blocco temporaneo con anestetici locali viene di solito effettuato prima del blocco neurologico per verificare gli effetti collaterali e per prevederne l'efficacia. Il blocco neurologico con fenolo o alcol può essere effettuato a livello dei nervi periferici dei plessi nervosi, o delle radici nervose nel canale spinale; il trattamento può essere efficace nel 50-80% dei pazienti.¹ Per i pazienti con dolore toracico secondario a infiltrazione del carcinoma bronchiale, la neurectomia dei nervi intercostali o la rizotomia chimica (iniettando piccole dosi di un agente neurologico nella cavità epidurale o intratecale) possono indurre una riduzione significativa del dolore per un certo periodo di tempo. È in realtà estremamente raro che un paziente necessiti questo tipo di trattamento. Uno studio ha evidenziato che solo 16, su 1205 pazienti, richiedevano il trattamento intraspinale per il controllo del dolore.³⁸

I trattamenti neurochirurgici possono in alcuni casi essere presi in considerazione per quei pazienti nei quali gli approcci più conservativi si sono rivelati inutili. Arbit et al³⁹ in un gruppo di 14 pazienti con dolore toracico secondario a neoplasia, hanno evidenziato ottimi risultati dopo la neurectomia multipla nel 64% dei casi. La cordotomia anterolaterale blocca selettivamente il dolore e la sensazione di calore nella parte controlaterale del corpo (questa può essere ottenuta anche usando una ablazione a radiofrequenze). Quando il dolore è bilaterale può essere presa in considerazione la mielotomia commissurale, che interrompe le fibre crociate afferenti. In alcuni casi, nel dolore osseo diffuso, refrattario ad altre terapie viene usata l'ipofisectomia chirurgica o chimica, ma in questo caso è necessario una terapia ormonale sostitutiva a lungo termine.¹

Altre tecniche per il controllo del dolore includono l'uso della terapia con il calore o con il freddo, la stimolazione nervosa elettrica transcutanea, l'agopuntura, gli interventi psicosomatici (es. ipnosi, rilassamento, tecniche di distrazione). Tutte queste tecniche possono essere utili per migliorare l'efficacia dei trattamenti di cui abbiamo già discusso.⁴⁰⁻⁴³

TRATTAMENTO DELLA DISPNEA

La dispnea, o la sensazione di respiro difficoltoso, è un sintomo molto frequente nei pazienti con cancro del polmone. Le cause della dispnea in questi pazienti includono l'embolia polmonare, la sindrome della vena cava superiore, il decondizionamento, malattie reattive delle vie aeree, la polmonite da radiazioni, la polmonite secondaria alla ostruzione, l'emottisi, l'emorragia e la progressione della malattia. La causa della dispnea dovrebbe essere attentamente ricercata perché molte di queste cause possano essere trattate efficacemente. In molti casi è richie-

sto un approccio multidisciplinare per riconoscere e per trattare la causa della dispnea in questi pazienti.

Sono stati fatti molti progressi nel trattamento del cancro endobronchiale.⁴⁴ L'uso della resezione con il laser endobronchiale, la terapia fotodinamica, la crioterapia e la cauterizzazione elettrica seguita da posizionamento di una protesi possono migliorare la dispnea e la qualità di vita nei pazienti in cui il tumore ha provocato una ostruzione endobronchiale.⁴⁵⁻⁵⁷ Le protesi di silicone possono essere posizionate attraverso un broncoscopio rigido; le protesi autoespansibili ricoperte da una protezione metallica possono essere posizionate attraverso il broncoscopio flessibile. L'applicazione di queste tecniche è ormai diffusa e non più limitata a centri specializzati. Se eseguita da personale esperto, l'elettrocaterizzazione con la resezione della massa tumorale seguita da posizionamento della protesi può essere effettuata con il broncoscopio flessibile, dopo sedazione del paziente.

Anche il trattamento farmacologico può essere preso in considerazione per ridurre la dispnea. Studi controllati e non controllati⁵⁸⁻⁶¹ hanno dimostrato che gli oppiacei sono efficaci nel ridurre la dispnea nei pazienti con cancro del polmone. Ovviamente, devono essere considerati gli effetti collaterali descritti precedentemente e deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio.

Un altro gruppo di farmaci comunemente usati per diminuire la dispnea sono le benzodiazepine. Tuttavia, anche se alcuni autori hanno riportato che la terapia con benzodiazepine riduceva la dispnea nei loro pazienti, i trial controllati⁶²⁻⁶⁵ non hanno dimostrato alcun effetto benefico di questi farmaci, mentre hanno evidenziato degli effetti collaterali rilevanti. Pertanto, allo stato attuale le benzodiazepine non possono essere raccomandate come trattamento per ridurre la dispnea nei pazienti terminali con cancro del polmone. L'ossigenoterapia viene comunemente usata per controllare la dispnea secondaria al cancro del polmone. Se il meccanismo di azione di questo trattamento è abbastanza ovvio nei pazienti ipossici, sembra che ci sia un beneficio anche in quelli normossici, forse per la stimolazione di recettori nasali o facciali. I medici sanno bene che i pazienti con BPCO riferiscono un miglioramento della dispnea quando si siedono di fronte ad un ventilatore.⁶⁶ L'ossigeno terapia aumenta il costo per la gestione di questi pazienti, pertanto si raccomanda di effettuare una prova per valutare l'efficacia dell'ossigenoterapia nei pazienti terminali con cancro del polmone che non rispondono a misure più semplici come per esempio sedere di fronte ad un ventilatore.

IL TRATTAMENTO IN PRESENZA DI METASTASI CEBRALI

Le metastasi cerebrali sono comuni nei pazienti con carcinoma bronchiale. Il 10% dei pazienti con cancro del polmone presenta metastasi cerebrale alla diagnosi mentre nel 25-35% dei casi si ha lo svi-

luppo delle metastasi nel corso della malattia.⁶ Circa la metà di questi pazienti presenta lesioni metastatiche multiple. I sintomi associati possono essere cefalea, rigidità e difficoltà a mantenere l'andatura e l'equilibrio. Pertanto la cura di questi pazienti deve essere tempestiva. La radioterapia è spesso efficace; due terzi dei pazienti con grave compromissione neurologica e un terzo dei pazienti con disfunzione moderata trarrà dei benefici da questo trattamento.⁶ In generale, i sintomi migliorano nel 70-90% dei casi. La tecnica più comunemente usata è l'irradiazione completa del cervello con 20-30 Gy in 10 frazioni per un periodo da uno a due settimane.

I corticosteroidi sono usati spesso per ridurre l'edema celebrale e spinale in presenza di metastasi cerebrali e compressione spinale, rispettivamente. Il trattamento con gli steroidi per ridurre l'edema si pratica usando dosi equivalenti a 4-6 mg di desametasone po qid.

RUOLO DEL TRATTAMENTO ANTINEOPLASTICO

Negli ultimi anni, l'uso della chemioterapia per il trattamento del carcinoma bronchiale a piccole cellule si è diffuso enormemente. La chemioterapia non dovrebbe essere usata solo a scopo curativo, ma può essere considerata anche un trattamento palliativo per migliorare la qualità di vita nei pazienti con cancro del polmone. Alcuni trial hanno dimostrato che la chemioterapia con il cisplatino aveva scarsi benefici sulla sopravvivenza ed era associata a importanti effetti tossici.⁶⁸ Questi dati possono suggerire che il trattamento chemioterapico peggiora la qualità di vita dei pazienti senza prolungarne la durata e questo ha scoraggiato molti medici dall'usare la chemioterapia come palliativo per i sintomi nei pazienti con cancro avanzato. In realtà, la chemioterapia migliora la qualità di vita nei pazienti con cancro del polmone e i benefici di questa terapia sono superiori agli effetti negativi secondari alla loro tossicità. A partire dagli anni 90 sono disponibili agenti citotossici (es. vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel e irinotecan) che oltre ad essere più efficaci, in termini di migliore risposta terapeutica, sono meglio tollerati dai pazienti.

Uno studio ha paragonato il trattamento con la vinorelbina, un alcaloide semisintetico della vinca, rispetto alla sola terapia di supporto in pazienti con carcinoma a piccole cellule di età superiori a 70 anni.⁶⁹ Quando veniva valutata la qualità di vita dei pazienti questa era significativamente superiore nei pazienti trattati con vinorelbina rispetto ai controlli. Anche per la gemcitabina, un antimetabolita pirimidinico, è stato dimostrato un miglioramento dei sintomi nei pazienti con carcinoma a piccole cellule.^{27,70} Il docetaxel è stato anche ampiamente studiato per il trattamento del carcinoma a piccole cellule. Due studi di fase III hanno dimostrato che questo rappresenta un efficace trattamento palliativo che migliora la qualità di vita di questi pazienti.⁷¹⁻⁷³ Quando il docetaxel è stato paragonato con la semplice cura di supporto nei pazienti precedentemente

trattati con chemioterapia a base di platino, tutti i parametri relativi alla qualità di vita erano significativamente superiori nei pazienti trattati con docetaxel, in particolare c'era una differenza significativa per sintomi quali il dolore e l'astenia. Il numero di pazienti trattati con docetaxel che richiedevano altri trattamenti per la terapia del cancro in generale, o che richiedevano la somministrazione di morfina, o di altri analgesici, era significativamente inferiore rispetto ai controlli.^{71,73}

In conclusione, il trattamento chemioterapico per il cancro a piccole cellule è migliorato notevolmente da quando sono disponibili diversi agenti citotossici che oltre essere efficaci sono meglio tollerati dai pazienti. Il migliore profilo tossicologico di questi farmaci ha fatto sì che la chemioterapia possa assumere un ruolo importante nel trattamento palliativo dei pazienti con cancro in fase avanzata.

VANTAGGI DEI TRATTAMENTI SPECIFICI NEGLI CENTRI DI RICOVERO

Centri specializzati per i malati di cancro sono stati istituiti in Europa da più di 50 anni mentre negli Stati Uniti sono presenti solo dall'inizio degli anni 70. Al momento esistono più di 3000 centri che ogni anno si prendono cura di circa mezzo milione di pazienti negli Stati Uniti. In questi centri i pazienti vengono sottoposti ai trattamenti palliativi, cioè quei trattamenti che riducono il disagio della malattia e migliorano la qualità di vita dei pazienti.⁷⁴ È forse il trattamento meno utilizzato per i pazienti con malattie terminali. Le cure fornite da questi centri sono apprezzate dai pazienti e da coloro che si prendono cura di loro perchè possono essere effettuate a casa piuttosto che in ospedale e pertanto fanno sì che il decesso avvenga in un ambiente familiare ai pazienti. Lo staff di questi centri, essendo altamente specializzato, può riconoscere immediatamente la presenza del dolore e può trattarlo efficacemente.

Generalmente i pazienti ed i familiari sono molto soddisfatti da questo tipo di prestazioni. I beneficiari di queste cure, che rappresentano fino all'80% della clientela, ricevono trattamenti medici non curativi ed altri servizi di supporto che non potrebbero essere effettuati altrimenti. Questi includono il nursing domiciliare, le visite mediche, la fornitura di dispositivi medici, i trattamenti farmacologici, i ricoveri ospedalieri per breve tempo, le cure domiciliari, la terapia fisica e psicologica e i servizi sociali. Per poter usufruire dell'assistenza di questi centri specializzati il paziente deve essere considerato terminale con una aspettativa di vita inferiore ai sei mesi. Comunque questo tipo di assistenza non viene negata ai pazienti con aspettativa di vita più lunga. Uno studio effettuato su più di 6000 pazienti trattati presso questi centri, dei quali il 21% affetto da cancro del polmone, evidenziava che la sopravvivenza media era di 30 giorni, ma i pazienti con cancro del polmone morivano dopo 7 giorni dall'accoglienza nei centri.⁷⁵ Allora ci si chiede, se si può usufruire

dell'assistenza per sei mesi, perché i pazienti, dal momento in cui ne usufruiscono, muoiono così presto? Questo può essere dovuto al fatto che i pazienti non vogliono rendersi conto di essere già in uno stato terminale oppure dal fatto che il medico vuole mantenere vive le loro speranze. I regolamenti relativi a questa forma di assistenza scoraggiano il medico dal prendere in cura i pazienti se non sono sicuramente terminali. I medici a volte desiderano continuare le cure palliative ed aumentare l'aspettativa di vita del paziente e ciò non è previsto dai regolamenti relativi a questa forma di assistenza. Dei cambiamenti nelle regole di questo tipo di assistenza specifica potrebbero migliorare la qualità del trattamento dei malati terminali, inoltre l'utilizzo di questa forma di assistenza da parte dei pazienti dovrebbe essere incoraggiata.

CONCLUSIONI

Attualmente esiste una ampia letteratura scientifica che può guidare il medico nella cura del paziente terminale con cancro del polmone. Le tecniche che abbiamo descritto in questo articolo permettono di alleviare quasi tutte le sofferenze fisiche del paziente terminale. Nel trattare il dolore nel paziente con cancro del polmone dovremmo usare lo stesso vigore con cui trattiamo la sepsi nei pazienti ricoverati presso le ICU. Forse l'espressione "terapia palliativa aggressiva" serve a descrivere meglio il ruolo che il medico deve avere nel trattare i pazienti con cancro del polmone in stato avanzato. Noi tutti dovremmo ricordare che "il sollievo della sofferenza e la cura della malattia devono essere considerati due doveri paralleli del medico che si vuole dedicare veramente a curare il malato".⁷⁶

BIBLIOGRAFIA

- 1 Management of cancer pain: clinical practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 1994; 9
- 2 Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7-33
- 3 Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor: tumor characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of bone, and atrophy of hand muscles. *JAMA* 1932; 99:1391
- 4 World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990
- 5 Byock I. Completing the continuum of cancer care: integrating life prolongation and palliation. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:123-132
- 6 Sullivan FJ. Palliative radiotherapy for lung cancer. In: Pass HI, ed. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996; 775-789
- 7 Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat cell carcinoma of the lung: preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1980; 45:2744-2753
- 8 Cox JD, Sause WT, Byhart RW, et al. Dose intensity of radiation therapy in non-small cell carcinoma of the lung: a review of RTOG data and strategies. *Lung Cancer* 1994; 10(suppl 1):S161

- 9 Inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions; report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1991; 63:265-270
- 10 A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status; Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1992; 65:934-941
- 11 Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer and good performance status; Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:167-175
- 12 Abratt RP, Sherpherd LJ, Mameena Salton DG. Palliative radiation for stage 3 non-small cell lung cancer: a progressive study of two moderately high dose regimens. *Lung Cancer* 1995; 13:137-143
- 13 Simpson JR, Francis ME, Perez-Tamkayo R, et al. Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: final report of a RTOG multi-institutional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:751-758
- 14 Slawson RC, Salazar OM, Poussin-Rosillo H, et al. Once-a-week vs conventional daily radiation treatment for lung cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:61-68
- 15 Teo P, Tai TH, Choy D, et al. A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:867-871
- 16 Watson PN, Evans RJ. Intractable pain with lung cancer. *Pain* 1987; 29:163-173
- 17 Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:592-596
- 18 Malawar MM, Delaney TF. Treatment of metastatic cancer to bone. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology* (vol 4). Philadelphia, PA: J.B. Lippincott, 1993; 2225
- 19 Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiation Oncol* 1986; 6:247-255
- 20 Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50:893-899
- 21 Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 1998; 16:1218-1225
- 22 Coleman RE, Purohit OP, Vinholes JJ. High dose pamidronate: clinical and biochemical effects in metastatic bone disease. *Cancer* 1997; 80(8 Suppl):1686-1690
- 23 Ernst DS, Brasher P, Hagen N, et al. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:319-326
- 24 Grauer A, Ziegler R. Bisphosphonate therapy in the management of skeletal metastases. *Orthopade* 1998; 27:231-239
- 25 Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995; 13:247-430
- 26 Smith JA Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1989; 141:85-87
- 27 Strang P. Analgesic effect of bisphosphonates on bone pain in breast cancer patients: a review article. *Acta Oncol* 1996; 5:50-54
- 28 Porter AT, Ben-Josef E, Davis L. Systemic administration of new radioisotopes, including phosphorus, strontium, samarium, and rhenium. *Curr Opin Oncol* 1994; 6:607-610

- 29 Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995; 274:420-424
- 30 Lee CK, Aeppli DM, Unger J. Strontium-89 chloride (metastron) for palliative treatment of bony metastases. *Am J Clin Oncol* 1996; 19:102-107
- 31 Serafini AN, Houston SJ, Resche I. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:1574-1581
- 32 Resche J, Chatal JF, Pecking AA. Dose-controlled study of 153 Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997; 33:1583-1591
- 33 Grond S, Zech D, Schng SA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6:411-422
- 34 World Health Organization. *Cancer pain relief: with a guide to opiod availability*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996
- 35 Cherny NI. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:70-116
- 36 Hanks GW, Twycross RG, Lloyd JW. Unexpected complication of successful nerve block: morphine induced respiratory depression precipitated by removal of severe pain. *Anaesthesia* 1981; 36:37-39
- 37 Robertson CL, Marques CB, Gralla RJ. Documenting the rapidity of pain relief and palliation of other lung cancer symptoms with the use of dexamethasone [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:A280
- 38 Hogan Q, Haddox JD, Abram S, et al. Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 1991; 46:271-279
- 39 Arbit E, Galicich JH, Burt M. Modified open thoracic rhizotomy for treatment of intractable chest wall pain of malignant etiology. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:820-823
- 40 Spiegel D, Moore R. Imagery and hypnosis in the treatment of cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 1997; 11:1179-1189
- 41 Turk DC, Feldman CS. Noninvasive approaches to pain control in terminal illness: the contribution of psychological variables. *Hosp J* 1992; 8:1-23
- 42 Arathuzik D. Effects of cognitive-behavioral strategies on pain in cancer patients. *Cancer Nurs* 1994; 17:207-214
- 43 Fishman B. The cognitive behavioral perspective on pain management in terminal illness. *Hosp J* 1992; 8:73-88
- 44 Rafanan AL, Mehta AC. Role of bronchoscopy in lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21:405-420
- 45 Mehta AC, Golish JA, Ahmad M, et al. Palliative treatment of malignant airway obstruction by Nd-YAG laser. *Cleve Clin Q* 1985; 52:513-524
- 46 Toty L, Personne C, Colchen A, et al. Bronchoscopic management of tracheal lesions using the neodymium yttrium aluminium garnet laser. *Thorax* 1981; 36:175-178
- 47 Sutjeda G, van Kralingen K, Schramel F, et al. Fiberoptic bronchoscopy electrosurgery under local anesthesia for rapid palliation in patients with central airway malignancies: a preliminary report. *Thorax* 1994; 49:1243-1246
- 48 Moghissi K, Dixon K, Stringer M, et al. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:1-6
- 49 Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, et al. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest* 1996; 110:718-723
- 50 Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. *Clin Chest Med* 1995; 16:427-443
- 51 Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, et al. YAG laser photoresection of lesions obstructing the central airways. *Chest* 1985; 87:283-288
- 52 Homasson JP, Renault P, Angebault M, et al. Bronchoscopic cryotherapy for airway strictures caused by tumors. *Chest* 1986; 90:159-164
- 53 Homasson JP. Endobronchial electrocautery. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18:535-543
- 54 Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients [published erratum of serious dosage error appears in *Chest* 1997; 111:1476]. *Chest* 1996; 110:1536-1542
- 55 Coulter T, Dasgupta A, Mehta AC. The heat is on: does electrocautery reduced the need for Nd:YAG laser photoresection [abstract]? *Chest* 1998; 114:261S
- 56 Dumon J, Cavaliere S, Diaz-Jimenez J, et al. Seven-year experience with the Dumon prosthesis. *J Bronchol* 1996; 31:6-10
- 57 Balachandran GA, Gonzalez VL, Gonzalez GJF. Improved quality of life in patients with advanced lung cancer with %-fluorouracil and mitomycin C [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:A1181
- 58 Bruera E, Macmillan K, Pither J, et al. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:341-344
- 59 Allard P, Lamontagne C, Bernard P, et al. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17:256-265
- 60 Boyd KJ, Kelly M. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnea in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1997; 11:277-281
- 61 Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, et al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 1993; 119:906-907
- 62 Greene JG, Pucino F, Carlson JD, et al. Effects of alprazolam on respiratory drive, anxiety, and dyspnea in chronic airflow obstruction: a case study. *Pharmacotherapy* 1989; 9:34-38
- 63 Woodcock AA, Gross ER, Geddes DM. Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers. *BMJ* 1981; 283:343-346
- 64 Eimer M, Cable T, Gal P, et al. Effects of clorazepate on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *J Fam Pract* 1985; 21:359-362
- 65 Man GC, Hsu K, Sproule BJ. Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1986; 90:832-836
- 66 Spence DP, Graham DR, Ahmed J, et al. Does cold air affect exercise capacity and dyspnea in stable chronic obstructive pulmonary disease? *Chest* 1993; 103:693-696
- 67 Wright DC, Delaney TF, Buckner JC. Treatment of metastatic cancer to the brain. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology* (vol 4). Philadelphia, PA: J.B. Lippincott, 1993; 2170
- 68 Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909
- 69 The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72
- 70 Kaye SB. Current status of phase I and II trials. *J Clin Oncol* 1994; 12:1527-1531
- 71 Shepherd F, Dancey J, Ramlau R. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095-2103
- 72 Fossella FV, DeVore R, Kerr RN. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354-2362
- 73 Shepherd FA, Fossella FV, Lynch T. Docetaxel (Taxotere) shows survival and quality-of-life benefits in the second-line treatment of non-small cell lung cancer: a review of two phase III trials. *Semin Oncol* 2001; 28(suppl 2):4-9
- 74 National Hospice Organization. Standards of a hospice program of care. *Hosp J* 1994; 9:39-74
- 75 Christakis AN, Escarce JJ. Survival of Medicare patients after enrollment in hospice programs. *N Engl J Med* 1996; 335:172-178
- 76 Cassel EJ. The nature of suffering and the goals of medicine. *N Engl J Med* 1982; 306:639-645



special report

Embolia polmonare: cosa abbiamo imparato dai tempi di Virchow?*

Storia naturale, fisiopatologia e diagnosi

James E. Dalen, MD, MPH, Master FCCP

(CHEST Edizione Italiana 2002; 4:41-57)

Parole chiave: cuore polmonare acuto; embolia polmonare; infarto polmonare; tromboembolismo venoso; trombosi venosa

Abbreviazioni: TVP=trombosi venosa profonda; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; PDF=prodotti di degradazione della fibrina; P(A-a)O₂=gradiente alveolo-arterioso di pressione d'ossigeno; PIOPED=Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis; TCSV=TC spirale volumetrica; ECT=ecocardiografia transesofagea; \dot{V}/\dot{Q} =ventilazione/perfusione; TEV=tromboembolismo venoso

Rudolf Virchow, il brillante anatomopatologo del XIX secolo, fu il primo a riconoscere che coaguli di sangue presenti in arteria polmonare originavano da trombi venosi. Egli affermò: "Frammenti più o meno grandi si originano distaccandosi dalle estremità di trombi rammolliti, sono trasportati dalla corrente sanguigna e condotti in vasi a distanza. Ciò determina l'insorgenza di un processo molto frequente al quale ho dato il nome di Embolia".¹

Tutte le discussioni sulla patogenesi della trombosi venosa profonda (TVP) iniziano con la triade di Virchow: ipercoagulabilità, stasi e danno della parete del vaso.² Chiunque esaminasse i fattori di rischio comunemente accettati per il tromboembolismo venoso (TEV),^{3,4} ricadrebbe in una o più di queste condizioni, come mostrato in Tabella 1.

Il fattore di rischio più importante per il TEV è l'ipercoagulabilità congenita o acquisita. Le prime tre coagulopatie congenite ad esser state scoperte (deficit di antitrombina III,⁵ deficit di proteina C⁶ e defi-

cit di proteina S⁵) sono poco comuni nella popolazione generale e poco frequenti in pazienti con TEV (dal 2 al 5%).

Tuttavia (Tabella 2) i cinque stati di ipercoagulabilità scoperti più recentemente sono di gran lunga più frequenti nella popolazione generale. Uno stato di ipercoagulabilità si ritrova in più del 25% dei pazienti con TEV.⁷ L'incidenza di stati di ipercoagulabilità è anzi maggiore in pazienti con TEV idiopatica e in pazienti con TEV ricorrente.⁸

Col passare del tempo scopriremo altri difetti genetici responsabili dello stato di ipercoagulabilità e si arriverà al punto che potrà essere riconosciuta nella maggior parte dei pazienti con TEV. I fattori di rischio comunemente accettati per il TEV (Tabella 1) agiscono come precipitanti in pazienti con ipercoagulabilità di base. Per esempio uno studio⁹ del 1995 ha dimostrato che donne con difetti congeniti della coagulazione presentano un incremento da 9 a 19 volte del TEV qualora facciano uso di contraccettivi orali.

Se queste speculazioni fossero corrette, il riconoscere uno stato di ipercoagulabilità¹⁰⁻¹⁵ potrebbe condurre ad un approccio più focalizzato per la prevenzione del TEV. La prevenzione sarebbe diretta a quei pazienti con ipercoagulabilità quando esposti ad uno dei fattori di rischio precipitanti del TEV, come interventi chirurgici, traumi, tumori e gravidanza.

Ancor meglio sarebbe possibile utilizzare la terapia genica o altre tecniche per eliminare definitivamente questa condizione. Se tutto ciò fosse possibile, l'incidenza del TEV diminuirebbe significativamente, salvando migliaia di vite e risparmiando milioni di dollari, attualmente spesi per la diagnosi e il trattamento del TEV. Non servirebbero neanche altre review sull'embolia polmonare.

STORIA NATURALE DELLA TVP

In un importante articolo di riferimento del 1969, Kakkar e colleghi¹⁶ delinearono la storia naturale del TEV in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico senza profilassi. È stato utilizzato il test di captazio-

*Dall'Università dell'Arizona, Tucson, AZ

Presentato come College Medalist Lecture al Meeting annuale dell'American College of Chest Physicians, 23 ottobre 2000.

Manoscritto ricevuto l'8 agosto 2001; revisione accettata il 4 aprile 2002.

Corrispondenza: James E. Dalen, MD, MPH, Master FCCP, 1840 East River Rd, Suite 207, Tucson, AZ; e-mail: jamesdalen@yahoo.com

(CHEST 2002; 122:1440-1456)

Tabella 1—Fattori di Rischio per la TEV

Fattori di rischio*	Ipercoagulabilità	Stasi	Traumi
Pregressa TEV	✓		
Interventi chirurgici importanti		✓	✓
Tumore	✓	✓	
Obesità		✓	
Traumi			✓
Frattura (anca o gamba)		✓	✓
Gravidanza	✓	✓	
Infarto del miocardio		✓	
Insufficienza cardiaca congestizia		✓	
Ictus		✓	
Terapia estrogenica	✓		
Immobilizzazione prolungata		✓	
Ustioni		✓	

*Da Anderson e coll.³

ne del fibrinogeno per riconoscere la TVP postoperatoria in 132 pazienti. La TVP si è presentata in 40 pazienti (30%), come confermato dalla venografia. Nella maggior parte dei pazienti ha avuto insorgenza nel polpaccio e i trombi si sono lisati spontaneamente in 14 casi su 40. Dei rimanenti 26 pazienti, in 17 i trombi sono rimasti confinati al polpaccio e non si sono estesi alla vena poplitea e femorale. In 9, i trombi si sono estesi alla vena poplitea e femorale e l'embolia polmonare si è verificata in 4 di questi 9. Queste scoperte furono in seguito confermate da ulteriori studi. Attualmente riconosciamo che il rischio di un'embolia polmonare mortale dipende dal rischio di trombosi delle vene del polpaccio. Senza terapia, approssimativamente il 20-25% dei trombi delle vene del polpaccio si estende alla vena poplitea e femorale causando una TVP prossimale. Senza terapia, la metà circa dei pazienti con TVP prossimale sviluppa embolia polmonare come mostrato in Tabella 3.¹⁷

Tabella 2—Stati di ipercoagulabilità congeniti o acquisiti*

Variabile	Prevalenza nella popolazione generale	Prevalenza in pazienti con TEV
Deficit di Proteina C	0.1-0.3	2-5†
Deficit di Proteina S	0.3†	2‡
Deficit di Antitrombina III	0.5	1‡
Fattore V Leiden	4-6	20-25
Variante del gene G-A ²⁰²¹⁰ della Protrombina	2§	8§
↑ Fattore XI (> 90° percentile)	10	19
↑ Fattore VIII (> 1500 UI/L)	11	25
Iperomocisteinemia	5	12

*I valori sono presentati come %.

†Da Dahlback.¹⁰

‡Da Thomas e Roberts.⁵

§Da Margaglione e coll.¹²

Tabella 3—Probabilità di TEV senza profilassi-terapia*

Variabile	IM Acuto	Frattura dell'anca
TVP della vena del polpaccio†	25	60
TVP prossimale‡	5	12
EP	2-3	6

*I valori sono presentati come n. di casi per 100 pazienti.

IM = infarto del miocardio; EP = embolia polmonare.

†Di questi pazienti il 20% evolve in TVP prossimale.

‡Di questi pazienti il 50% sviluppa EP.

STORIA NATURALE DELL'EMBOLIA POLMONARE

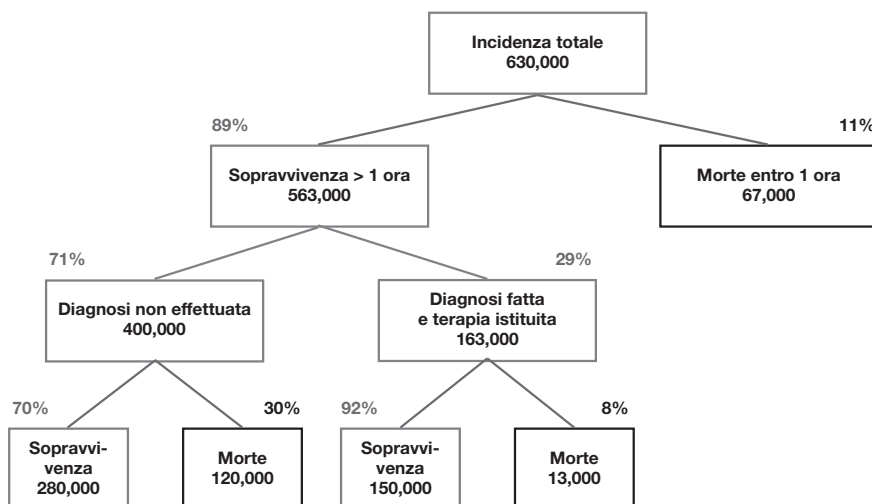
In uno studio del Dexter Laboratory del 1975,¹⁸ l'incidenza annuale di embolia polmonare negli Stati Uniti era calcolata in 630000 casi per anno. Si stimava che l'embolia polmonare fosse la principale causa di morte di 100000 pazienti e contribuisse ad altre 100000 morti di pazienti con gravi patologie concomitanti come affezioni cardiache e cancro.¹⁸

Come mostrato in Figura 1, stimavamo che l'11% dei pazienti con embolia polmonare acuta morisse entro un'ora e di conseguenza non riceveva terapia. Dei 563000 pazienti che sopravvivono almeno un'ora, la diagnosi è stabilita e la terapia è iniziata solo nel 29% dei casi. La maggior parte dei pazienti (92%) sopravvive. La maggioranza delle morti avviene fra i 400000 pazienti in cui l'embolia polmonare non è diagnosticata o trattata. Dei 200000 che muoiono di embolia polmonare, solo 13000 muoiono a causa di una scarsa risposta al trattamento. La stragrande maggioranza (187000) muore per un errore di diagnosi.

Cosa cambierebbe riesaminando queste stime 25 anni dopo? Il tasso di mortalità dei pazienti trattati per embolia polmonare si è ridotto dall'8%¹⁹ a meno del 5%.^{20,21} Il numero di pazienti in cui l'embolia polmonare è diagnosticata e trattata è un'importante variabile in queste valutazioni. La nostra stima del 1975 di 163000 casi¹⁸ è coerente con quella del 1975 di Gillum di 197000 dimessi dall'ospedale con diagnosi di embolia polmonare.²² Egli riportava una significativa riduzione (40%), nel 1985, a 120000 casi. È poco probabile che sia cambiata la percentuale di pazienti che muoiono di embolia polmonare massiva entro la prima ora e non ci sono studi che indicano un cambiamento del numero di pazienti che ricevono una diagnosi e vengono sottoposti ad una terapia.

L'argomento principale del rapporto¹⁸ era che la maggioranza delle morti dovute ad embolia polmonare (cioè più del 90%) avvengono in pazienti che non sono trattati, perché non è stata effettuata una diagnosi. In pazienti in cui sia stato intrapreso un trattamento, si verifica meno del 10% del totale delle morti. Il miglioramento della terapia avrà un impatto minimo sulla mortalità. Il miglioramento della diagnosi, e cosa più importante, una più efficace prevenzione della TVP, rappresenteranno le più grandi opportunità per prevenire un'embolia polmonare mortale.

Incidenza annua di Embolia Polmonare negli Stati Uniti



Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. XVII, No. 4 (January/February), 1975

FIGURA 1. Di 200000 morti stimate per anno negli Stati Uniti, solo 13000 (6%) si verificano in pazienti che siano stati sottoposti a terapia. La maggior parte dei pazienti (94%) che muore di embolia polmonare non riceve trattamento perché non viene fatta diagnosi. Riprodotta con il permesso di Dalen e Alpert.¹⁸

DIAGNOSI DI TVP

La diagnosi clinica di TVP non è affidabile perché la maggior parte dei pazienti con TVP è asintomatica e non ha manifestazioni cliniche. Nello studio Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)²³ su 251 pazienti con embolia polmonare angiograficamente documentata, solo nell'11% dei casi si aveva avuta prova di TVP all'esame obiettivo. I due segni più comuni, l'edema e la sensibilità al polpaccio, non sono specifici per la TVP. Il segno più comune, l'edema monolaterale alla gamba, si manifesta in meno del 10% dei pazienti.²⁴ Per un diagnosi accurata di TVP vi è necessità di test obiettivi.

In un articolo di riferimento di Rabinov e Paulin²⁵ del 1972 si è descritta una tecnica per la venografia che visualizzava in maniera affidabile il sistema venoso degli arti inferiori. La TVP può essere riconosciuta dalla presenza di difetti costanti di riempimento, interruzioni improvvise, non riempimento dell'intero sistema profondo o di sua parte e/o dimostrazione di flusso collaterale.

La venografia divenne il "gold standard" per la diagnosi di TVP, così come l'angiografia polmonare selettiva divenne il "gold standard" per la diagnosi di embolia polmonare. Come nel caso dell'angiografia polmonare, la venografia è una tecnica invasiva che non è sempre prontamente disponibile in tutti gli ospedali. D'altro canto, sono stati elaborati tutta una serie di test non invasivi validati in confronto alla venografia, il "gold standard".

Hull et al²⁶ hanno paragonato su 219 pazienti con TVP sospetta i risultati della scintigrafia con fibrinogeno marcato con ¹²⁵I e della pletismografia induttiva con la venografia. I risultati di uno soltanto o di entrambi i test (cioè scintigrafia con fibrinogeno ¹²⁵I e pletismografia induttiva) erano positivi nel 94% dei pazienti positivi alla venografia. I risultati di entrambi i test erano negativi nel 91% dei pazienti con venogramma negativo.

L'ecografia compressiva si è dimostrata un metodo accurato con cui rilevare una TVP prossimale. In una revisione di cinque studi che paragonavano i risultati dell'ecografia compressiva alla venografia in 475 pazienti, Polak²⁷ ha riportato una sensibilità del 95.2% e una specificità del 98.6%. L'ecografia compressiva è meno sensibile nel rilevare TVP al di sotto del ginocchio e la sua sensibilità è solo del 62% in pazienti con TVP silente.²⁸

La possibilità di diagnosticare in maniera affidabile una TVP asintomatica con la venografia o con un'altra procedura non invasiva ha portato ai seguenti vantaggi:

1. La dimostrazione che la maggior parte dei pazienti con embolia polmonare ha una TVP associata ha aiutato a chiarire che la TVP e l'embolia polmonare sono manifestazioni della stessa malattia (TEV).
2. È stato stabilito quali pazienti con TVP sospetta richiedono terapia e quali no.
3. Studi di follow-up hanno permesso una migliore comprensione della storia naturale della TVP.

4. In pazienti con sospetta embolia polmonare, in cui la scintigrafia polmonare non è decisiva, il determinare la presenza o meno di TVP aiuta a stabilire quali pazienti necessitano di terapia.

RICONOSCIMENTO CLINICO DELL'EMBOLIA POLMONARE

L'unica menzione di Virchow¹ sui segni clinici dell'embolia polmonare era: "nel caso di frammenti molto grandi anche i tronchi principali dell'arteria polmonare sono ostruiti e si verifica un'asfissia immediata".

È ben noto che i segni e i sintomi dell'embolia polmonare non sono specifici e che, di conseguenza, il riconoscimento clinico dell'embolia polmonare è notoriamente inaccurato. La mancanza di sensibilità della diagnosi clinica di embolia polmonare è evidente dagli esami postmortem²⁹ che dimostrano che la maggior parte dei casi di embolia polmonare non è diagnosticata (o trattata). La sensibilità del riconoscimento clinico dell'embolia polmonare può essere meno del 25%, come mostrato in Figura 1. Su una stima di 630000 pazienti per anno che hanno embolia polmonare, la diagnosi è stata fatta e il trattamento iniziato in soli 163000 casi (25%).

La mancanza di specificità della diagnosi clinica si è resa evidente da quando l'angiografia polmonare è divenuta disponibile come "gold standard" per la diagnosi di embolia polmonare in vita. Un primo rapporto³⁰ del Dexter Laboratory del 1971 ha evidenziato che la diagnosi di embolia polmonare acuta viene confermata solo nel 45% su 247 pazienti sottoposti ad angiografia polmonare per sospetto di embolia polmonare. Un rapporto successivo, tratto dallo studio PIOPED,²³ notò che la diagnosi clinica di embolia polmonare veniva confermata in solo il 33% su 755 pazienti sottoposti ad angiografia polmonare.

Nel rapporto PIOPED²³ è stato chiesto ai clinici di stimare la probabilità di embolia polmonare sul piano clinico prima di effettuare una scintigrafia ventilo-perfusiva (V/Q) o un'angiografia polmonare. Ne è risultato che la probabilità di embolia polmonare potesse essere rispettivamente 80-100%, 20-79% o 0-19%. Come mostrato in Tabella 4, quando il sospetto clinico era molto alto (cioè probabilità dall'80 al 100%), la maggior parte dei pazienti (68%) aveva embolia polmonare. Quando il sospetto clinico era molto basso (cioè probabilità < 20%), pochi pazienti (9%) avevano embolia polmonare. Comunque sia, vi era un forte sospetto di embolia polmonare solo nel 10% dei casi ed era molto basso soltanto nel 26%. Nella maggior parte dei casi (64%), la probabilità clinica era giudicata incerta (20-79%). L'incidenza di embolia polmonare era del 30% in pazienti con diagnosi clinica incerta. Dei 251 pa-

Tabella 4—Diagnosi clinica di embolia polmonare contro diagnosi angiografica*

Probabilità clinica di EP prima della scintigrafia ventilo-perfusiva o dell'angiografia polmonare	Documentazione di EP	
	Diagnosi clinica	Angiografia polmonare
80-100	10	68
20-79	64	30
0-19	26	9

*I valori sono presentati come %. Vedi Tabella 3 per le abbreviazioni.

zienti con embolia polmonare angiograficamente documentata, il sospetto clinico di embolia polmonare era alto (cioè 80-100%) soltanto in 61 pazienti (24%).²³ Due algoritmi elaborati per la diagnosi clinica di EP^{30,31} considerando un maggior numero di pazienti, presentano una probabilità più bassa prima di eseguire le indagini strumentali (49%³¹ e 57%³²) rispetto al rapporto PIOPED,²³ in cui solo il 26% dei pazienti aveva una bassa probabilità clinica di EP. Tuttavia la percentuale di pazienti con EP non era migliore (6%³¹ e 7%³²) rispetto al 10% dello studio PIOPED.²³

La percentuale di pazienti con EP confermata, nei due studi^{31,32} che presentavano una più alta probabilità di EP prima delle indagini strumentali, era del 17% nel lavoro di Wells e colleghi³² e del 28% nell'articolo di Wicki e colleghi,³¹ rispetto al 24% del rapporto PIOPED.²³ Questi due algoritmi aiutano ad escludere la diagnosi di EP, ma non ad identificare prima delle indagini strumentali i pazienti con EP.

Una ragione per l'inaccuratezza della diagnosi clinica di embolia polmonare è che l'embolia polmonare può presentarsi sotto forma di tre sindromi differenti (infarto polmonare, cuore polmonare acuto o dispnea acuta inspiegabile).³¹ Queste tre sindromi sono del tutto differenti nella loro presentazione clinica e ciascuna ha segni clinici e di laboratorio differenti.

SINDROMI DELL'EMBOLIA POLMONARE ACUTA

Infarto polmonare/Emorragia

Virchow³⁴ fu il primo a notare che l'ostruzione embolica polmonare può portare all'infarto polmonare, definito come la necrosi del tessuto polmonare distale al sito dell'ostruzione embolica. Egli fu anche il primo a notare che l'embolia polmonare può non evolvere in infarto polmonare.³⁴ Cohnheim e Litten³⁵ nel 1875 furono i primi a dimostrare sperimentalmente che l'embolia può causare infarto polmonare.

Quali pazienti con embolia polmonare sviluppano infarto polmonare?

Studi anatomopatologici condotti alla fine del XIX e nel corso del XX secolo affermarono che l'infarto polmonare era una rara complicanza dell'embolia polmonare in assenza di congestione passiva dei polmoni. Studi sperimentali di Karsner e Ash nel 1912³⁶ dimostrarono che l'embolia di un polmone sano non causa un "vero" infarto. Vale a dire, non avviene la necrosi delle pareti alveolari qualora la pressione venosa polmonare non sia aumentata per la legatura della vena polmonare del lobo embolizzato. Comunque gli AA. notarono che gli emboli in un polmone sano portano ad emorragia intra-alveolare senza necrosi.

Chapman e colleghi nel 1949³⁷ utilizzarono coaguli autologhi per indurre embolie polmonari nei cani. Come Karsner e Ash,³⁶ trovarono che l'embolia polmonare non conduce a necrosi dei tessuti polmonari dei cani con polmoni sani. D'altra parte, sui cani precedentemente trattati con α -naftiltiourea, una sostanza che causa congestione polmonare ed edema, si verificava un vero infarto con necrosi alveolare.

Hampton e Castleman,³⁸ nei loro studi pionieristici del 1940, che mettevano in correlazione radiogrammi del torace eseguiti post-mortem con i risultati delle autopsie in 400 pazienti, furono i primi a descrivere un "infarto polmonare incompleto", vale a dire emorragia intra-alveolare senza necrosi delle pareti alveolari. Essi notarono come questa fosse l'evenienza più frequente nei primi 2 giorni dopo l'infarto. Dopo 2 giorni inizia la necrosi delle pareti alveolari e ciò porta ad infarto polmonare vero, che esita in una cicatrice organizzata.

Hampton e Castleman³⁸ notarono che l'infarto incompleto può causare un'ombra radiologica che scompare completamente in 2-4 giorni, corrispondente alla risoluzione dell'emorragia intra-alveolare piuttosto che all'organizzazione della lesione. Conclusero che l'infarto polmonare incomincia come un infarto incompleto, cioè un'emorragia senza necrosi. In pazienti con polmoni sani, l'infarto rimane incompleto e si risolve con scomparsa dell'infiltrato polmonare. In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia l'infarto procede fino alla necrosi, quindi infarto polmonare vero con cicatrice e rilievi radiografici persistenti. Gli autori notarono, inoltre, che i pazienti con infarto incompleto, senza malattie cardiache concomitanti, difficilmente morivano e di conseguenza venivano più difficilmente esaminati dopo la morte.

Le scoperte e le osservazioni di Hampton e Castleman³⁸ aiutano a spiegare la discordanza di opinione fra gli anatomopatologi e i clinici se l'infarto polmonare possa verificarsi in pazienti senza una malattia cardiaca di base.

Uno studio del Dexter Laboratory³⁹ ha valutato i segni e i sintomi dell'infarto polmonare in pazienti con embolia polmonare acuta documentata dall'angiografia polmonare. L'infarto polmonare viene definito dalla presenza di un infiltrato (stabilito radiograficamente) in un'area di polmone con un'embolia polmonare angiograficamente documentata e da dolore pleurico. Rientravano in questa definizione clinica di infarto polmonare 41 pazienti (con embolia polmonare accertata) su 124 (33%). Solo 18 di questi 41 pazienti avevano una malattia cardiaca associata. La maggioranza dei pazienti con infarto polmonare aveva un'embolia polmonare submassiva con ostruzione dei rami distali della circolazione polmonare.

Radiografie del torace, effettuate in seguito su questi pazienti, erano del tutto differenti in coloro i quali avevano una malattia cardiaca associata o meno. Su 14 pazienti con malattia cardiaca di base, in un solo paziente l'infiltrato è scomparso entro 7 giorni, ed è persistito per più di 2 settimane in 9 pazienti. Su 23 pazienti senza malattia cardiaca concomitante, in 10 pazienti l'infiltrato è scomparso entro una settimana e rimasto per più di 2 settimane in solo tre pazienti. Questi risultati concordano con le osservazioni di Hampton e Castleman³⁸ riguardo l'infarto incompleto. Il dolore pleurico, l'emottisi e l'infiltrato polmonare sono dovuti all'emorragia polmonare (emorragia intra-alveolare). In pazienti senza cardiopatie, con pressione venosa polmonare normale, l'emorragia si risolve e non si verifica un vero infarto con necrosi del tessuto polmonare. I pazienti con embolia polmonare submassiva muoiono raramente e di conseguenza non giungono all'osservazione degli anatomopatologi. In pazienti cardiopatici, specialmente con insufficienza cardiaca congestizia, l'emorragia polmonare progredisce fino all'infarto con necrosi del tessuto polmonare. L'infiltrato polmonare persiste finché l'infarto non va incontro ad organizzazione. I pazienti con cardiopatie muoiono più facilmente di embolia polmonare submassiva e di conseguenza vengono più facilmente esaminati post mortem.

L'evidenza angiografica di embolia submassiva con ostruzione dei rami subsegmentali del circolo polmonare (al contrario dell'ostruzione della circolazione polmonare centrale in pazienti con infarto polmonare) coincide con l'osservazione di Virchow che la legatura dell'arteria polmonare principale destra non conduca ad infarto polmonare.³³ Osler notò nel 1899 che: "non è infrequente trovare un'ostruzione completa di un grosso ramo dell'arteria polmonare senza emorragia".⁴⁰ Nel 1909 affermò: "nel caso in cui i piccoli vasi polmonari sono ostruiti, si avrebbe infarto".⁴¹

Quali sono i segni clinici dell'infarto polmonare?

I rilievi anatomopatologici in pazienti con infarto polmonare sono stati ben descritti da Osler nel 1899,⁴⁰ ma non altrettanto bene sono stati descritti i segni clinici corrispondenti. Osler affermò che: “I sintomi (dell'infarto polmonare) non sono affatto ben definiti, ma si può sospettare l'insufficienza cardiaca cronica quando si verifica emottisi, particolarmente nel caso di stenosi mitralica”. Affermò inoltre che nel caso di grossi infarti potevano esserci segni di consolidamento.⁴⁰

Steell⁴¹ nel 1906 descrisse in modo dettagliato i segni clinici dell'infarto polmonare. Parlò di emottisi, dolore toracico pleurogeno, sfregamento pleurico, segni di addensamento e piccoli versamenti pleurici. Differenziò questi segni clinici da quelli dell'embolia centrale massiva, in cui il paziente “è colto inaspettatamente da dispnea intensa e dolore intratoracico”.

Embolia polmonare massiva/ cuore polmonare acuto

Virchow¹ distinse chiaramente l'embolia polmonare massiva dall'embolia polmonare submassiva. Notò che: “Nell'arteria polmonare i frammenti di trombi introdotti penetrano sicuramente a livelli differenti in base alla loro dimensione... In caso di frammenti molto grandi, anche i rami principali dell'arteria polmonare sono bloccati e segue un'asfissia immediata”.

La disamina di Osler⁴⁰ sull'embolia polmonare nel 1899 ha considerato l'infarto polmonare in dettaglio, senza menzionare l'embolia polmonare massiva.

Steell⁴¹ nel 1906 descrisse l'infarto polmonare e l'embolia polmonare caratterizzata da “una dispnea intensa improvvisa e dolore intratoracico dai caratteri non ben definiti”. Notava che “tale dispnea, se superata, è destinata a placarsi”.

MacKenzie⁴² nel 1908 descrisse l'infarto polmonare ed affermò che, in altri pazienti, l'embolia polmonare causa “dispnea intensa con perdita graduale della coscienza”. Notò come questi pazienti potessero sopravvivere.

Il termine *cuore polmonare acuto* fu introdotto da McGinn e White⁴³ nel 1935. Essi descrissero nove casi di embolia polmonare massiva in cui la diagnosi fu confermata dopo la morte o con l'embolectomia polmonare. Essi parlarono di shock e collasso accompagnati dalla dilatazione dell'arteria polmonare e delle camere cardiache destre. In ciascun caso le vene del collo si presentavano congeste e ciò fu considerato come “evidenza diretta di aumento della pressione venosa dovuta all'insufficienza della parte destra del cuore”. Usarono il termine di *cuore polmonare acuto* per distinguerlo dal cuore polmonare cronico, dovuto all'ingrandimento progressivo del lato destro del cuore secondario a varie malattie pol-

monari. La loro osservazione che lo shock e il collasso cardiovascolare erano attribuibili ad un'embolia massiva centrale, concordava con lavori sperimentali precedenti di Haggart e Walker⁴⁴ che avevano studiato la fisiologia dell'embolia polmonare clampando le arterie polmonari dei gatti. Il clampaggio dell'arteria polmonare principale di sinistra causa un incremento della pressione dell'arteria polmonare, ma nessun cambiamento nella pressione arteriosa sistemica. La pressione sistemica rimase normale finché non provocarono l'occlusione dal 52 al 66% della circolazione polmonare.⁴⁴

In 7 dei 9 casi riportati da McGinn e White⁴³ furono eseguiti ECG. Cinque pazienti furono sottoposti ad ECG entro 24 ore dall'attacco acuto. Gli autori riferirono come fossero “degni di nota a causa delle loro similitudini”. Descrissero il pattern che attualmente denominiamo S₁Q₃T₃. Gli ECG ripetuti in due pazienti, dopo la guarigione, mostravano una completa scomparsa delle anomalie elettrocardiografiche.

Le alterazioni emodinamiche ed angiografiche del cuore polmonare acuto furono studiate nel Dexter Laboratory per 10 anni. Quasi tutti i pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta furono sottoposti a cateterizzazione del cuore destro ed angiografia polmonare.⁴⁵ Nei pazienti senza malattie cardiache di base, fu notato che, nonostante l'embolia polmonare massiva, la loro pressione dell'arteria polmonare raramente superava i 50-60 mmHg. In pazienti con embolia polmonare massiva documentata dall'angiografia polmonare, la pressione atriale destra era aumentata dai 10 ai 22 mmHg. L'indice cardiaco era normale o sopra la norma, eccetto nei pazienti con cuore polmonare acuto (cioè quei pazienti avevano pressione atriale destra elevata) [Figura 2]. Nei pazienti con indice cardiaco ridotto e insufficienza cardiaca destra (quindi pressione media atriale destra elevata) si verificava ipotensione. Questi rilievi emodinamici e angiografici⁴⁵ concordano con le osservazioni cliniche di McGinn e White.⁴³ Quando si verifica embolia polmonare massiva in un paziente senza cardiopatie o pneumopatie di base, il ventricolo destro arriva a generare una pressione fino a 50-60 mmHg. A questo punto, si dilata e aumenta la pressione telediastolica ventricolare destra (e la pressione media atriale destra). Il volume sistolico ventricolare destro si riduce insieme alla gittata cardiaca e si verifica ipotensione, come mostrato in Tabella 5. Studi successivi in questi pazienti dimostrarono che quando il grado di ostruzione embolica si riduce, le pressioni cardiache destre ritornano a livelli quasi normali.⁴⁵

Dispnea acuta inspiegabile

La sindrome dell'infarto polmonare si verifica approssimativamente nel 50-60% dei pazienti con em-

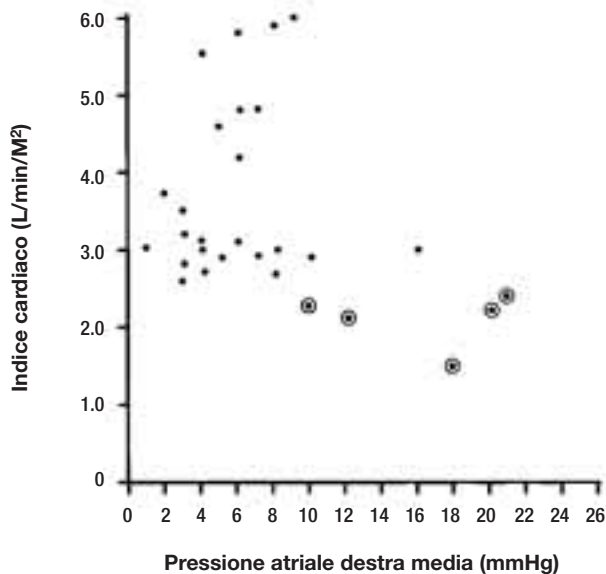


FIGURA 2. Rilievi emodinamici in 29 pazienti con embolia polmonare documentata angiograficamente senza pregresse malattie cardiache o polmonari. Nota che ciascuno dei 5 pazienti con ipotensione (punti cerchiati) aveva un indice cardiaco di < 2.0 L/min/m² ed evidenza di insufficienza cardiaca destra (pressione atriale media ≥ 10 mmHg). Ristampata con il permesso di Dalen e coll.⁴⁵

bolia polmonare accertata e la sindrome del cuore polmonare acuto è presente in un altro 10-15%.³³

Riconoscere un'embolia polmonare in assenza di infarto polmonare o di cuore polmonare acuto rappresenta una sfida importante. Abbiamo utilizzato il termine *dispnea acuta inspiegabile*³³ perché questi pazienti di solito si presentano alla nostra osservazione con dispnea acuta, come segno più importante. L'angiografia polmonare dimostra embolia polmonare submassiva non sufficiente a determinare cuore polmonare acuto, ma sufficiente a causare dispnea.

L'esame obiettivo dimostra tachipnea e solitamente tachicardia. Gli unici altri rilievi obiettivi positivi possono essere segni di TVP, così come in altri pa-

zienti con embolia polmonare. La radiografia del torace e i segni elettrocardiografici sono negativi.

La principale diagnosi differenziale riguarda l'insufficienza cardiaca congestizia e la polmonite, che possono essere escluse da un'anamnesi accurata, dall'esame obiettivo e dai segni radiologici. In mancanza di altri sintomi, oltre la dispnea acuta e la tachipnea, si potrebbe sospettare l'iperventilazione. In questo caso l'esame di laboratorio dirimente potrebbe essere l'emogasanalisi. La presenza di ipossiemia e di ipocapnia permette di distinguere agevolmente tra embolia polmonare e sindrome da iperventilazione.

INDAGINI DIAGNOSTICHE PER L'EMBOLIA POLMONARE

Come è già stato osservato, l'accuratezza della diagnosi di embolia polmonare basata soltanto sull'anamnesi e l'esame obiettivo è notoriamente bassa. Tuttavia, alcuni segni e sintomi mettono in guardia il clinico sulla possibilità di embolia polmonare e, una volta sospettata, vi è un'ampia varietà di indagini diagnostiche disponibili per aiutare a chiarire la diagnosi, come mostrato in Tabella 6. La sensibilità e la specificità di questi test è di fatto variabile, come verrà discusso tra breve.

Radiografia del torace

Sebbene la maggioranza dei pazienti con embolia polmonare presentino anomalie alla radiografia del torace, le più frequenti di esse (cioè versamento pleurico, opacità con base alla pleura, sollevamento di un emidiaframma, atelettasia e addensamento) non sono specifiche.⁴⁶

In un articolo storico sulla diagnosi radiologica dell'embolia polmonare, Westermark⁴⁷ affermò: "La diagnosi radiologica di embolia dell'arteria polmonare è molto difficile particolarmente in assenza di infarto". Westermark fu forse il primo a differenziare i segni radiologici in caso di infarto o meno. Descrisse i reperti radiologici di 26 pazienti con embolia polmonare accertata all'autopsia. L'infarto polmonare si era verificato in 10 casi su 26. Il segno radiologico predominante nei pazienti con infarto era la presenza di una "opacità a cuneo". Gli infarti erano già stati descritti in precedenza da Kohlman⁴⁸ come "opacità massiva triangolare o rotonda".

Westermark⁴⁷ puntualizzò che la maggior parte dei casi di embolia polmonare non si accompagnano ad infarto polmonare, specialmente nei casi di pazienti senza "stasi manifesta delle vene polmonari" o difetti della valvola mitrale.

Nei pazienti senza infarto, Westermark notò "anemia" (oligoemia) dell'area polmonare corrisponden-

Tabella 5—Cuore Polmonare Acuto*

EP acuta massiva
↓
Insufficienza ventricolare destra acuta
↓
Riduzione del volume sistolico
↓
Riduzione della gittata cardiaca
↓
Ipotensione
↙ ↓ ↘
Sincope, arresto cardiaco o guarigione

*↓ = Porta a. Vedi Tabella 3 per le abbreviazioni.

Tabella 6—Test Diagnostici per l'EP

Test	Prima descrizione	Studi di conferma*
Radiografia del torace	Kohlman, ⁴⁸ 1924 Westermarck, ⁴⁷ 1938	Hampton e Castleman, ³⁸ 1940
ECG	McGinn e White, ⁴³ 1935 Durant et al, ⁵⁰ 1939	Szues et al, ⁵¹ 1971
Emogasanalisi	Robin et al, ⁵³ 1960	Szues et al, ⁵¹ 1971
Angiografia polmonare	Robb e Steinberg, ⁵⁷ 1939 Aitchison e McKay, ⁶⁰ 1956	Williams et al, ⁶¹ 1963
Scintigrafia polmonare	Wagner et al, ⁶⁵ 1964	Fred et al, ⁶⁷ 1966
PDF/D-dimero	Wilson et al, ⁶⁹ 1971	Rickman et al, ⁷⁰ 1973
Ecocardiografia	Steckley et al, ⁷⁸ 1978	Kasper et al, ⁷⁹ 1980
TC del torace	Sinner, ⁹² 1978	Remy-Jardin et al, ⁹³ 1992

*Confermata dall'angiografia polmonare o autopsia.

te al ramo arterioso embolizzato. Affermò che: “nel caso di emboli più grandi, un intero lobo o l'intero polmone possono essere anemici”. Le aree di diminuita vascolarizzazione polmonare sono state denominate *segno di Westermarck*. Stein e colleghi⁴⁶ studiarono un gruppo di 383 pazienti con embolia polmonare angiograficamente accertata: solo il 6% presentava il segno di Westermarck. Il contributo di Westermarck fu la sua osservazione che l'opacità a cuneo si manifestava solo in pazienti affetti da embolia polmonare complicata da infarto.

Lo studio definitivo dei segni radiologici di infarto polmonare fu presentato nell'articolo di riferimento del 1940 di Hampton e Castleman.³⁸ Essi effettuarono radiografie post mortem e compararono i risultati con quelli ottenuti durante l'esame autoptico. Trovarono una corrispondenza circa 1:1 tra i rilievi anatomopatologici e radiologici. L'aspetto radiografico di un infarto è un'opacità o un addensamento corrispondente al segmento polmonare coinvolto. L'opacità o l'addensamento è sempre in contatto con una o più superfici pleuriche. Il margine cardiaco del consolidamento è a contorni netti e convesso o a forma di gobba. In questa fase precoce l'infarto è emorragico o incompleto. In pazienti senza malattie cardiache, l'infarto può guarire senza cicatrice. In pazienti con congestione polmonare, l'infarto può passare attraverso una fase di guarigione, esitando infine nella formazione di una cicatrice. Nel momento in cui si verifica la guarigione, l'infarto può produrre una linea netta, densa, un'opacità lineare che alla radiografia può essere confusa con un atelettasia lamellare.⁴⁹

Questi studi storici di Westermarck⁴⁷ e Hampton e Castleman³⁸ rimangono le nostre migliori descrizioni dei segni radiografici in pazienti con embolia polmonare con o senza infarto polmonare.

ECG

Il tracciato elettrocardiografico è anormale nella maggior parte dei pazienti con embolia polmonare. Sono state ritrovate anomalie all'ECG nel 70% dei casi in due gruppi di pazienti affetti da embolia polmonare, senza cardiopatie o pneumopatie di base.⁴⁶ Tuttavia, le alterazioni elettrocardiografiche osservate erano non specifiche nella maggior parte dei casi.

L'anomalia elettrocardiografica più specifica è stata descritta nell'articolo di riferimento di McGinn e White del 1935.⁴³ Essi esaminarono gli ECG di 7 pazienti con embolia polmonare massiva. In 5 casi l'ECG era stato effettuato entro le 24h da un attacco acuto. In ciascun caso vi era un'onda S prominente in I e un'onda Q e una T negativa in III. Questo rilievo elettrocardiografico, ora denominato pattern $S_1Q_3T_3$, fu attribuito al cuore polmonare acuto secondario ad un'embolia polmonare acuta massiva. L'ECG ripetuto dopo la guarigione in 2 pazienti era ritornato nella norma.

Un secondo segno elettrocardiografico di embolia polmonare fu descritto da Durant e colleghi nel 1939.⁵⁰ Essi notarono un blocco di branca destra in 2 pazienti con embolia polmonare complicata da shock. In entrambi i casi gli ECG rientrarono nella norma entro le 24h.

Studi successivi hanno dimostrato che la comparsa di un nuovo $S_1Q_3T_3$ o di un nuovo blocco di branca destra non è affatto specifico per embolia polmonare acuta. L'incidenza di questi due aspetti elettrocardiografici in un dato gruppo di pazienti dipenderà dall'incidenza di embolia polmonare massiva. In un gruppo di studio del Dexter Laboratory di 47 pazienti con embolia polmonare acuta accertata angiograficamente,⁵¹ 9 pazienti (19%) presentavano il pattern $S_1Q_3T_3$ o un nuovo blocco completo o incompleto di branca destra.

In uno studio del Dexter Laboratory⁵² i rilievi clinici in 17 pazienti con sincope, dovuta ad embolia polmonare acuta massiva, furono confrontati con quelli di 115 pazienti con cuore polmonare acuto senza sincope. Gli angiogrammi dimostrarono l'ostruzione di più del 50% della circolazione polmonare in 15 pazienti con sincope su 17. Sedici di questi 17 avevano cuore polmonare acuto (pressione atriale destra media > 8 mmHg) e 13 shock. In 10 (60%) è comparso un nuovo S₁Q₃T₃ o un blocco di branca destra incompleto. Questi segni elettrocardiografici erano presenti in solo il 12% dei pazienti senza sincope.⁵²

Emogasanalisi

La cianosi è stata a lungo associata all'embolia polmonare;⁴³ tuttavia è toccato a Robin e colleghi⁵³ in uno studio del 1960 di misurare la saturazione arteriosa in pazienti con diagnosi clinica di embolia polmonare. Furono studiati 11 pazienti con segni e sintomi suggestivi di embolia polmonare massiva e la diagnosi fu confermata dopo la morte in 6 degli 11 pazienti. La saturazione arteriosa di O₂ (in aria ambiente) era compresa fra 34% e 90%. La tachipnea era presente nella maggior parte dei pazienti e la frequenza respiratoria era compresa tra i 16 e i 59 atti/min. Dieci degli 11 pazienti avevano una frequenza respiratoria superiore a 20 atti/min.

In un piccolo gruppo composto da 5 pazienti con embolia polmonare accertata angiograficamente, Sasahara e colleghi⁵⁴ nel 1964 trovarono in 4 un livello di PaO₂ (in aria ambiente) di meno di 80 mmHg. L'unico paziente con un livello di PaO₂ > 80 mmHg si presentava con sintomi di infarto polmonare. L'angiografia polmonare in questo paziente dimostrava un'embolia polmonare submassiva limitata al lobo inferiore destro.⁵⁴

Il primo studio a descrivere i risultati dell'emogasanalisi in un grande gruppo di pazienti con embolia polmonare acuta, documentata dall'angiografia polmonare selettiva, è stato condotto dal Dexter Laboratory nel 1971.⁵¹ Le pressioni parziali dei gas arteriosi (in aria ambiente) furono misurate in 36 dei 50 pazienti con embolia polmonare acuta accertata. Tutti e 36 avevano livelli di PaO₂ < 80 mmHg, l'82% aveva livelli di PaCO₂ < 40 mmHg e il 92% aveva un pH > 7.40. Gli A.A. conclusero che: "una normale PaO₂ arteriosa o una scintigrafia polmonare normale esclude essenzialmente la diagnosi di embolia polmonare acuta". Studi successivi hanno provato che questa affermazione era solo per metà corretta. Una normale scintigrafia polmonare esclude essenzialmente la diagnosi di embolia polmonare acuta,²³ non vale lo stesso per un normale livello di PaO₂ (cioè > 80 mmHg).

Overton e Bocka⁵⁵ nel 1988 riferirono che 3 pa-

zienti, con embolia polmonare angiograficamente documentata, su 64 studiati, avevano livelli normali di PaO₂ (87, 90 e 91 mmHg). È degno di nota che questi pazienti giunsero alla loro osservazione con segni e sintomi di embolia polmonare massiva e nessuno era ipoteso. Due dei tre si erano presentati con sintomi suggestivi di infarto polmonare. Le angiografie confermarono l'embolia polmonare non massiva in tutti e tre i casi.

La prova più convincente che un normale livello di PaO₂ non può essere usato per escludere un'embolia polmonare è fornita da un'analisi dei dati dello studio PIOPED.⁵⁶ Dei 280 con embolia polmonare acuta, il 25% dei pazienti senza malattie cardiopolmonari di base presentava un livello di PaO₂ > 80 mmHg così come il 15% dei pazienti con malattie cardiopolmonari. Il calcolo del gradiente alveoloarterioso di pressione d'ossigeno (P[A-a]O₂) dimostrava un normale P(A-a)O₂ nell'11-14% dei casi.

La PaO₂ è più facilmente alterata in pazienti con embolia polmonare massiva, mentre è normale in pazienti con embolia polmonare submassiva. I pazienti con segni e sintomi di infarto polmonare si presentano più facilmente con embolia polmonare submassiva e un livello normale di PaO₂.

Nello studio PIOPED⁵⁶ era presente una correlazione lineare tra il P[A-a]O₂ e la gravità dell'embolia polmonare, stimata dal valore della pressione arteriosa polmonare media e dal numero di alterazioni del rapporto ventil/perfusivo. I risultati dello studio clinico del Dexter Laboratory⁶² concordano con i dati PIOPED.⁵² In un gruppo di 132 pazienti con embolia polmonare documentata angiograficamente, 17 (13%) si erano presentati con sincope secondaria ad embolia polmonare massiva. Il 77% con ipotensione e il 24% con arresto cardiaco. Le angiografie rilevavano il 50% di ostruzione nell'82% dei pazienti. Quattordici dei 17 pazienti (83%) avevano una PaO₂ < 60 mmHg. Dei 115 pazienti che non presentavano sincope, solo il 31% aveva un livello di PaO₂ < 60 mmHg.⁵²

Considerate queste osservazioni, qual è il ruolo dell'emogasanalisi in pazienti con sospetto di embolia polmonare? Una PaO₂ normale certamente non esclude l'embolia polmonare. Tuttavia, una PaO₂ normale in un paziente con ipotensione o segni di cuore polmonare acuto rende molto improbabile che i segni e i sintomi siano attribuibili all'embolia polmonare. In pazienti senza cuore polmonare acuto o infarto polmonare che si presentano con dispnea acuta, la PaO₂ può essere utile per distinguere fra embolia polmonare acuta e sindrome da iperventilazione. In pazienti con embolia polmonare accertata il livello di PaO₂ aiuta a stabilirne la gravità.⁵⁶

Angiografia polmonare

Lo sviluppo dell'angiografia polmonare ha dato un notevole contributo alla comprensione dell'embolia polmonare. Prima dell'avvento dell'angiografia polmonare, la diagnosi in vivo di embolia polmonare poteva essere effettuata con certezza solo durante un'embolectomia polmonare.

La prima visualizzazione angiografica della circolazione polmonare effettuata con successo nell'uomo fu annunciata da Robb e Steinberg⁵⁷ nel 1939. Essi iniettarono diodrast con aghi di grosso calibro nelle vene del braccio. Le radiografie del torace effettuate in tempi successivi dal momento dell'iniezione permisero la visualizzazione chiara delle camere destre del cuore, la circolazione arteriosa polmonare e il cuore sinistro. I loro "radiogrammi di contrasto" evidenziarono la circolazione polmonare normale e di converso alterata in pazienti con tubercolosi e malattie polmonari croniche. Essi non studiarono pazienti con sospetto di embolia polmonare.

Jesser e de Takats⁵⁸ utilizzarono la tecnica di Robb-Steinberg per effettuare angiografie polmonari nei cani. Essi iniettarono una miscela endovenosa contenente solfato di bario in maniera tale da causare embolia polmonare. Le angiografie polmonari effettuate prima e dopo l'embolizzazione dimostrarono le arterie polmonari ostruite e i "difetti di parete". Essi affermarono che l'embolia polmonare sperimentale causasse dilatazione improvvisa del cuore destro.

Lochhead et al⁵⁹ indussero la formazione di trombi autologhi nelle vene giugulari di cani e quindi li rilasciarono per causare embolia polmonare. Essi utilizzarono un basso tempo di esposizione per effettuare l'angiografia polmonare (due esposizioni per secondo). Notarono l'ostruzione embolica delle arterie polmonari, ma riferirono che nella maggior parte dei casi le occlusioni dell'arteria polmonare non erano complete, potendo il sangue attraversare i trombi, venendo così descritte come "difetti di riempimento".

La prima notizia di diagnosi angiografica di probabile embolia polmonare nell'uomo fu fatta da Aitchison e McKay nel 1956.⁶⁰ Essi riferirono di indagini dettagliate effettuate in un uomo di 57 anni che lamentava dolore epigastrico e non aveva nessun sintomo respiratorio. La sua radiografia del torace dimostrava un'area translucida all'apice del polmone destro (cioè il segno di Westermarck). La broncografia confermava un bronco normale nel lobo superiore destro. Sulla base di questi risultati, gli autori effettuarono un'angiografia polmonare selettiva con l'iniezione del ramo principale destro dell'arteria polmonare. Essa documentava l'assenza di perfusione del lobo superiore destro, sebbene non si

notava né l'ostruzione dell'arteria (interruzione), né un difetto di riempimento. Essi attribuirono ciò ad una malattia respiratoria avuta nell'anno precedente caratterizzata da emottisi e dolore toracico.

Lo studio di riferimento sull'uso dell'angiografia polmonare per diagnosticare l'embolia polmonare nell'uomo è quello di Williams et al⁶¹ del 1963. Essi considerarono 50 pazienti in cui vi era il sospetto di embolia polmonare acuta o ricorrente. Utilizzarono la tecnica di Robb-Steinberg per l'iniezione e.v. del mezzo di contrasto e un *film changer* rapido. Evitarono l'angiografia polmonare selettiva per timore di spostare gli emboli all'interno del cuore destro e dei rami principali dell'arteria polmonare. L'embolia polmonare era riconoscibile come un'ostruzione smussa delle arterie opacizzate (cioè interruzioni) o come un difetto centrale con opacità a tutta circonferenza attorno all'embolo (cioè difetti di riempimento). Queste anomalie angiografiche furono notate nel 73% dei 27 pazienti in cui si sospettava embolia polmonare acuta.

Wilhelmsen et al⁶² e Sasahara et al⁵⁴ utilizzarono l'angiografia polmonare selettiva, iniettando il mezzo di contrasto nell'arteria polmonare principale o nel tratto di efflusso del ventricolo destro. La tecnica selettiva presto divenne la tecnica di scelta, permettendo una visualizzazione della circolazione polmonare distale (Tabella 7).

I criteri angiografici per la diagnosi di embolia polmonare acuta furono pubblicati in uno studio del Dexter Laboratory.⁶³ Furono valutati i risultati dell'angiografia polmonare selettiva in 71 pazienti con o senza sospetto di embolia polmonare. Notarono difetti di riempimento, interruzioni, tagli (cioè un'arteria ben visualizzata con una paucità di rami piccoli rispetto alle arterie di grandezza simile in altre parti del polmone) solo nei pazienti con evidenza clinica di embolia polmonare. Furono ritrovate altre anomalie in pazienti con embolia polmonare come l'oligoemia, il riempimento asimmetrico, il prolungamento della fase arteriosa e il ritardo bilaterale nel lobo inferiore, presenti tuttavia anche in pazienti

Tabella 7—Primi studi di angiografia polmonare selettiva per riconoscere embolia polmonare

Studio	Anno	N. di casi
Aitchison e McKay ⁶⁰	1956	1
Wilhelmsen et al ⁶²	1963	2
Sasahara et al ⁵⁴	1964	4
Fred et al ⁶⁷	1966	73
Ormand et al ⁶⁴	1966	35*
Stein et al ⁶³	1967	71
Dalen et al ³⁰	1971	245

*In alcuni casi selettiva, in altri per iniezione e.v.

con malattie polmonari croniche e insufficienza cardiaca congestizia.⁶³

Alla fine degli anni '60, l'angiografia polmonare selettiva fu largamente accettata come la tecnica più accurata per la diagnosi di embolia polmonare acuta. La sicurezza di questa tecnica fu dimostrata dal Dexter Laboratory nel 1971.³⁰ I risultati delle angiografie selettive effettuate dal 1964 al 1970 in 367 pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta furono pubblicati nel 1971. Vi furono un totale di 13 complicanze (4%) dovute alla cateterizzazione cardiaca o all'angiografia. L'unica morte su 367 casi si verificò in una paziente con ipertensione polmonare primitiva complicata da embolia polmonare acuta. Essa sviluppò dissociazione elettromeccanica con shock cardiogeno immediatamente dopo l'iniezione di 40 ml di mezzo di contrasto in arteria polmonare principale.³⁰

Una volta stabilita l'angiografia polmonare selettiva il "gold standard" per la diagnosi di embolia polmonare fu possibile la validazione di altre tecniche, come la scintigrafia \dot{V}/\dot{Q} . Ciò permise inoltre una rivalutazione dei segni e sintomi dell'embolia polmonare.⁵¹ Angiografie successive permisero una migliore comprensione della percentuale di risoluzione e della storia naturale dell'embolia polmonare.⁴⁵

Scintigrafia polmonare

La scintigrafia polmonare perfusionale fu introdotta da Wagner e colleghi⁶⁵ al Johns Hopkins nel 1964, subito dopo l'introduzione dell'angiografia polmonare. Wagner et al⁶⁵ dimostrarono nel loro articolo più importante che l'albumina umana serica radioiodinata (macroaggregati di albumina marcati con ¹³¹I) iniettata e.v. si accumulava in alto titolo nei polmoni. Essi quindi causarono embolia polmonare nei cani iniettando nella vena giugulare esterna sfere di lattice riempite di mezzo di contrasto radioopaco. In tutti i casi, il sito dell'occlusione vascolare fu determinato correttamente dalla scintigrafia polmonare, come confermato dalla localizzazione radiografica dell'embolo opaco.

Una volta accertata la sicurezza della tecnica nei cani e negli umani, essi effettuarono scintigrafie polmonari in 100 pazienti. L'embolia polmonare fu diagnosticata con la scintigrafia polmonare in 14 casi che presentavano difetti di perfusione (cioè aree avascolari), con la conferma dell'angiografia polmonare selettiva, dell'autopsia o dell'embolectomia. Vennero descritte aree avascolari con difetti a forma di falce localizzati principalmente nelle porzioni esterne del polmone.

Essi esaltarono l'importanza della correlazione fra rilievi scintigrafici e la semplice radiografia del torace. Notarono che tutte le lesioni rilevate alla radio-

grafia del torace standard, sia dovute ad infarto, che a polmonite, atelettasia, ascesso o tumore, davano una ridotta radioattività alla scintigrafia polmonare. Lopez-Majano e i suoi collaboratori⁶⁶ al Johns Hopkins effettuarono scintigrafie polmonari in 60 pazienti con enfisema e trovarono che il 95% di essi aveva regioni di ridotto flusso arterioso polmonare. Perciò la mancanza di specificità della scintigrafia polmonare perfusionale fu evidente fin da principio. Per quanto riguarda la sensibilità si dovranno aspettare studi successivi.

La sensibilità della scintigrafia polmonare fu valutata da Fred et al⁶⁷ nel 1966. Essi pubblicarono i risultati delle scintigrafie polmonari e delle angiografie polmonari selettive in 73 pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta. Su 27 pazienti con embolia polmonare angiograficamente documentata, la scintigrafia polmonare era alterata in 26 di essi. Si era verificato solo un falso negativo in un paziente con ostruzione completa dell'estremità distale dell'arteria segmentale.

Un altro studio³⁰ sulla sensibilità e sulla specificità della scintigrafia perfusionale fu pubblicato dal Dexter Laboratory nel 1971. Furono effettuate angiografie polmonari selettive in 227 pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta in un periodo di 5 anni (1964-1969). Dei 50 pazienti con prove angiografiche inequivocabili di embolia polmonare acuta, 24 furono sottoposti a scintigrafie perfusionali, tutti con risultati alterati. Fra gli 85 pazienti con sospetto di embolia polmonare, che avevano segni angiografici polmonari normali, 44 furono sottoposti a scintigrafia perfusionale, con anomalie in 34 di essi. Gli studiosi conclusero che una scintigrafia polmonare normale esclude essenzialmente la presenza di embolia polmonare acuta. Una scintigrafia perfusionale anomala non è però specifica per embolia polmonare.

Wagner et al⁶⁸ pubblicarono nel 1968 uno studio sull'impiego della scintigrafia polmonare ventilatoria utilizzando lo xenon radioattivo. Essi riferirono che il rilievo di normale ventilazione in segmenti perfusi normalmente (macroaggregati di albumina marcati con ¹³¹I) aumenta la probabilità di embolia polmonare, incrementando così la specificità della scintigrafia polmonare.

La valutazione più completa della sensibilità e della specificità delle scintigrafie \dot{V}/\dot{Q} per la diagnosi dell'embolia polmonare acuta fu pubblicata in un importante studio PIOPED.²³ Furono sottoposti a scintigrafia \dot{V}/\dot{Q} e angiografia polmonare selettiva 755 pazienti entro 24h dalla comparsa dei sintomi suggestivi di embolia polmonare. Il 33% (251) dei pazienti aveva segni angiografici di embolia polmonare. Quasi tutti i pazienti con embolia polmonare (98%) avevano scintigrafie \dot{V}/\dot{Q} alterate. Cinque

pazienti (2%) avevano scintigrafie “quasi-normali” o normali. Fu confermata la sensibilità molto alta della scintigrafia V/Q.

Furono definite ad alta probabilità (diagnostica) le scintigrafie con 2 o più difetti di perfusione moderati o ampi senza alterazioni ventilatorie e radiografiche corrispondenti. L'embolia polmonare fu documentata dall'angiografia nell'88% dei casi. Tuttavia, solo il 41% dei pazienti con embolia polmonare presentava scintigrafie ad alta probabilità. La maggioranza dei pazienti (57%) aveva scintigrafie a media o bassa probabilità.

I risultati dello studio PIOPED indicano che la scintigrafia ad alta probabilità è quasi del tutto specifica (88%) per l'embolia polmonare acuta. Un normale rilievo scintigrafico esclude essenzialmente un'embolia polmonare significativa. Tuttavia la maggioranza dei pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta avrà scintigrafie a media o bassa probabilità in cui la specificità per embolia polmonare è rispettivamente del 30% e del 14%. Nel caso di scintigrafie a media e bassa probabilità, la diagnosi di embolia polmonare acuta non può essere né confermata né esclusa.

Prodotti di degradazione della fibrina/D-dimero

La presenza di alti livelli di prodotti di degradazione della fibrina (PDF), in pazienti con embolia polmonare, è stata descritta da Wilson et al nel 1971.⁶⁹ Queste osservazioni furono confermate dagli studi angiografici compiuti dal Dexter Laboratory nel 1973.⁷⁰ Sebbene questi studi dimostrassero una sensibilità significativa (ma una specificità minima) per embolia polmonare, la misurazione dei PDF non raggiunse il consenso clinico nella diagnosi o l'esclusione di un'embolia.

I primi test per i PDF erano sensibili al fibrinogeno e ai suoi prodotti di degradazione e perciò non specifici per i derivati della fibrina.⁷¹ L'interesse per questi test diagnostici si rinvigorì quando ne vennero elaborati di nuovi consistenti in un'immunoreazione usando anticorpi monoclonali specifici per i derivati plasmatici della fibrina legati fra loro.^{71,72} Questi test sono specifici per il d-dimero e altri derivati aggregati della fibrina più grandi.⁷³

Sono stati sviluppati i due tipi di test seguenti: l'*enzyme-linked immunosorbent test* (ELISA) e il test rapido di agglutinazione al lattice. Il vantaggio del test al lattice è che può essere eseguito rapidamente, mentre il test ELISA standard per il d-dimero richiede diverse ore.

La misurazione del d-dimero attraverso queste due tecniche ha chiaramente stabilito che la sensibilità dell'ELISA supera di gran lunga quella del test rapido al lattice. In uno studio precedente che para-

gonava questi due test, in un gruppo di 62 pazienti sottoposti a venografia per TVP, la sensibilità dell'ELISA era del 100% contro il 73% del test al lattice.⁷³ Bounameaux et al⁷⁴ riportarono risultati simili: sensibilità ELISA 100% e sensibilità per i due test al lattice 60 e 67%. Il valore predittivo negativo di un d-dimero normale è più alto in pazienti con bassa probabilità clinica di TEV.^{31,32}

È stata studiata la sensibilità di un gruppo di test rapidi ELISA. La sensibilità di questi test rapidi per il TEV varia dal 90 al 95%.⁷⁵ Tuttavia, in uno studio⁷⁶ di 198 pazienti di pronto soccorso, la sensibilità per TEV era solo 65%. La conferma di una sensibilità di un test rapido ELISA del 100% sarebbe di immenso valore per evitare ulteriori analisi in pazienti in cui il sospetto clinico per TEV sia basso.

Ecocardiografia

Dall'annuncio di Covarrubias et al⁷⁷ nel 1977 della scoperta di un trombo adiacente la valvola tricuspide con l'ecocardiografia M-mode in un paziente che morì 48h dopo di embolia polmonare massiva accertata, l'ecocardiografia è divenuta uno dei test utilizzati per valutare pazienti con sospetto di embolia polmonare.

Il primo annuncio di segni ecocardiografici in un paziente con embolia polmonare acuta documentata dall'angiografia polmonare selettiva fu di Steckley et al⁷⁸ nel 1978. Essi riferirono di un paziente che era stato sottoposto ad ecocardiografia prima e dopo un episodio di embolia polmonare acuta documentata dall'angiografia polmonare. Essi notarono, dopo l'episodio di embolia polmonare acuta, la comparsa di una dilatazione ventricolare destra e di movimento paradossale settale. Un ecocardiogramma seguente, effettuato dopo il trattamento, mostrò il completo ritorno alla normalità.⁷⁸

Kasper e colleghi⁷⁹ nel 1980 riferirono dei risultati ecocardiografici M-mode in 18 pazienti con embolia polmonare angiograficamente documentata. Nessuno di essi ricordava malattie cardiopolmonari precedenti. Gli studiosi riferirono della correlazione fra la dilatazione dell'arteria polmonare destra e l'aumento della pressione arteriosa polmonare media. Il ventricolo destro era dilatato in 13 dei 16 pazienti, mentre la dimensione del ventricolo sinistro era diminuita in 10 pazienti su 15. Il rapporto fra la dimensione ventricolare destra telediastolica e la dimensione ventricolare sinistra telediastolica era sopra la norma in 14 pazienti su 15. Il rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro correlava bene con la gravità angiografica dell'ostruzione embolica. In uno studio seguente di Miller et al,⁸⁰ in 64 pazienti con embolia polmonare acuta non cardiopatici, il grado di incremento dell'area ventricolare destra

telesistolica e la sua ridotta variazione non correlavano con il grado di ostruzione vascolare polmonare stabilito dalla scintigrafia perfusionale. In altri studi,^{81,82} utilizzando l'ecocardiografia bidimensionale con approccio soprasternale, si è avuto il ritrovamento di un trombo all'interno dell'arteria polmonare destra.

Nel 1986 Kasper et al⁸³ riferirono dei risultati dell'ecocardiografia M-mode e bidimensionale in 105 pazienti con embolia polmonare acuta documentata dall'angiografia polmonare, dalla scintigrafia ventiloperfusiva ovvero dall'autopsia. I loro risultati sono mostrati in Tabella 8. La dilatazione dell'arteria polmonare destra e del ventricolo destro erano i rilievi più comuni, ma non sono specifici per l'embolia polmonare acuta. La visualizzazione di un coagulo nell'arteria polmonare sembrerebbe altamente specifico per embolia polmonare. Degno di nota il fatto che il 19% di questi pazienti aveva ecocardiogrammi normali. Kasper e colleghi⁸³ furono i primi ad affermare che un ecocardiogramma normale non esclude un'embolia polmonare.

Come et al⁸⁴ affermarono che ecocardiogrammi seriati possono essere utilizzati per confermare la risposta emodinamica al trattamento dell'embolia polmonare. Essi studiarono 8 pazienti prima e dopo un'infusione di 6h di attivatore tissutale del plasminogeno umano ricombinante. La risoluzione dell'ostruzione embolica fu confermata dall'angiografia polmonare seriata, dalla scintigrafia polmonare e dalla misurazione delle pressioni destre. Quando l'ostruzione embolica cominciò a risolversi, essi notarono una diminuzione del diametro ventricolare destro, un incremento del diametro ventricolare sinistro e una riduzione del rigurgito tricuspidalico. Studi successivi^{85,86} hanno utilizzato l'ecocardiografia seriata per confermare la risposta al trattamento in pazienti con embolia polmonare acuta.

In una revisione delle osservazioni ecocardiografiche in pazienti con embolia polmonare acuta, Come⁸⁵ confermò i risultati di Kasper e collabora-

tori⁸³ (Tabella 8). In aggiunta a queste alterazioni, Come notò che l'ipocinesi del ventricolo destro è un segno importante in pazienti con embolia polmonare e che le velocità di flusso in tricuspide e i rigurgiti polmonari possono essere utilizzati per stimare in maniera affidabile le pressioni sistoliche e diastoliche in arteria polmonare.⁸⁵

Ribeiro e collaboratori⁸⁷ pubblicarono i risultati dell'ecocardiografia Doppler in 126 pazienti con embolia polmonare acuta documentata dalla scintigrafia ventiloperfusiva o dall'angiografia. Il 99% di questi pazienti con embolia polmonare accertata aveva ecodoppler normali, come era già stato riportato da Kasper et al⁸³ in precedenza. Ribeiro et al⁸⁷ trovarono che il 44% dei pazienti non aveva ovvero aveva soltanto una lieve ipocinesi del ventricolo destro, mentre il 56% presentava un'ipocinesi ventricolare destra moderata-grave. Ciò può essere confrontato con l'incidenza di ipocinesi ventricolare destra del 40%, in pazienti emodinamicamente stabili, dell'International Cooperative Pulmonary Embolism Registry come riferito da Goldhaber.⁸⁸ Ribeiro e colleghi notarono che la presenza di tumore o di ipocinesi ventricolare destra era associata con un aumento della mortalità nei loro 126 pazienti. In pazienti non neoplastici, il tasso di mortalità per embolia polmonare ad 1 anno era dello 0% in quelli senza ipocinesi ventricolare destra, rispetto al 7.7% in quelli con ipocinesi ventricolare destra.⁸⁷ Kasper e colleghi⁸⁹ hanno notato che l'ipocinesi ventricolare destra è associata con un aumento della mortalità in pazienti con embolia polmonare.

In un studio unico, Krivee e collaboratori⁹⁰ utilizzarono l'ecocardiografia transesofagea (ECT) a letto del paziente per indagare 24 pazienti critici con shock inspiegabile e turgore delle giugulari. Essi trovarono che 17 pazienti su 24 avevano una dilatazione del ventricolo destro con ipocinesi globale. L'esame ECT rilevava la presenza di emboli polmonari nella circolazione centrale (arteria polmonare principale, arteria polmonare destra o sinistra) in 12 di questi 17 pazienti e ridotto flusso dell'arteria polmonare destra in un altro paziente. L'embolia polmonare massiva è stata documentata dalla scintigrafia polmonare o dall'autopsia in 12 di questi 13 pazienti (90%). In un gruppo più ampio di pazienti con embolia polmonare grave con prove ecocardiografiche di sovraccarico cardiaco destro, Wittlich e colleghi⁹¹ utilizzando l'ECT dimostrarono l'embolia polmonare centrale dell'arteria polmonare principale, destra e sinistra in 35 pazienti (58%).

L'ecocardiografia, che è non invasiva e può essere effettuata a letto nei pazienti critici, è preziosa nella valutazione di pazienti con sospetto di embolia polmonare acuta. Un'ecocardiogramma normale non esclude la presenza di embolia polmonare, ma una

Tabella 8—Segni ecocardiografici in 105 pazienti con embolia polmonare acuta*

Variabile	Percentuale
Dilatazione dell'arteria polmonare destra	77
Ventricolo destro dilatato	75
↓ E/F slope della valvola mitrale	50
↓ Dimensione del ventricolo sinistro	42
Movimento anomalo del setto IV	40
Embolo nell'arteria polmonare destra	10
Trombi in atrio destro o ventricolo destro	4
Ecocardiogramma normale	19

*Dati riprodotti con il permesso di Kasper et al.⁸³

serie di rilievi che comprendono la dilatazione del ventricolo destro, l'ipocinesi ventricolare destra e la dilatazione dell'arteria polmonare destra, sebbene non diagnostici, sono frequenti e possono indirizzare verso ulteriori valutazioni diagnostiche. L'osservazione ECT di emboli nella circolazione polmonare centrale può essere altamente specifica per embolia polmonare, sebbene la sensibilità di questo risultato e la sua convalida da parte dell'angiografia polmonare debbano essere tuttora determinate. Il ritrovamento di trombi nel cuore destro è una chiara indicazione al trattamento.

La valutazione ecocardiografica della grandezza del ventricolo destro e della contrattilità è utile nel determinare la gravità emodinamica dell'embolia polmonare. Rimane controverso, in attesa di ulteriori studi, se l'ipocinesi ventricolare destra sia una guida utile alla necessità del trattamento trombolitico.

TC del torace

L'annuncio di Sinner⁹² del ritrovamento di infarti polmonari utilizzando la TC del torace standard riportò l'interesse su questa indagine non invasiva (o minimamente invasiva) nella diagnosi di embolia polmonare. Quest'ultimo s'intensificò con l'introduzione della scansione TC a pennello elettronico e della TC spirale volumetrica (TCSV). Questi progressi tecnologici permisero una più dettagliata visualizzazione della circolazione polmonare e la possibilità di rilevare difetti di riempimento intraluminale e interruzioni a livello segmentale.

Lo studio di Remy-Jardin et al⁹³ nel 1992 fu particolarmente importante. Essi riferirono dei risultati delle TCSV e dell'angiografia polmonare selettiva in 42 pazienti. I 23 pazienti con TCSV normali avevano arteriogrammi polmonari normali (sensibilità 100%). Vi era soltanto un falso positivo (specificità 96%).

Queste osservazioni richiamarono altri studi simili. Teigen e colleghi⁹⁴ riportarono risultati paragonabili utilizzando la TC a pennello elettronico. Nel loro studio di 86 pazienti sottoposti ad TC del torace, solo 21 furono sottoposti ad angiografia polmonare. Gurney,⁹⁵ in un editoriale nel 1993, suggerì che: "la TC del torace può essere uno strumento ideale per confermare la diagnosi in casi di embolia polmonare sospetta, avviando completamente alla scintigrafia ventiloperfusiva e riducendo marcatamente la necessità dell'angiografia polmonare".

Goodman e colleghi⁹⁶ riferirono sui risultati della TC elicoidale e dell'angiografia polmonare in 20 pazienti con sospetto di embolia polmonare. Quando venivano considerati emboli nelle arterie polmonari principale, lobari o segmentali, la sensibilità della TC era del 96% e la specificità del 92%. Tuttavia, includendo i vasi subsegmentali, la sensibilità della

TC si riduceva all'86%, mentre la specificità rimaneva del 92%. Goodman et al notarono che gli emboli subsegmentali sono più difficili da diagnosticare. Ne fu rilevato uno solo su quattro identificati con l'angiografia. Anche Yan Rossum e colleghi⁹⁷ trovarono che la TC era accurata per lo studio delle arterie polmonari fino a livello segmentale, ma non dei rami più piccoli subsegmentali.

Due studi^{98,99} rividero la sensibilità e la specificità della TCSV nella diagnosi dell'embolia polmonare. Vi fu una considerevole sovrapposizione negli studi considerati in questi due report. Combinandoli si raggruppavano 264 pazienti, in cui la TCSV (TC elicoidale) era paragonata all'angiografia polmonare selettiva considerata "gold standard". La sensibilità della TC nei 264 pazienti nel gruppo combinato era del 87%, con una specificità del 91%.

In un editoriale, Bates e Ginsberg¹⁰⁰ riferendosi alla review di Rathbun e colleghi⁹⁸ hanno analizzato alcune delle ragioni della non perfetta sensibilità e specificità della TC. La variabilità interindividuale ed intraindividuale potrebbero essere i fattori che influenzano l'interpretazione delle TC (e delle angiografie polmonari). Nell'1-10% dei casi gli esami sono tecnicamente inadeguati o inutili. TC possono essere interpretate false positive per un'errata diagnosi dei linfonodi ilari, per l'opacizzazione parziale delle vene polmonari e per l'edema perivascolare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.¹⁰¹

Un fattore che porta a TC false positive è la mancanza di sensibilità per emboli nelle arterie subsegmentali. Ciò diventa rilevante quando gli emboli sono limitati a queste sedi. Fortunatamente questo evento è poco comune (studio PIOPED: 6%).²³

La TC del torace offre molti vantaggi per la diagnostica dell'embolia polmonare. Infatti, identifica direttamente l'embolo polmonare, che appare come un difetto di riempimento intraluminale all'interno di un'arteria polmonare. Al contrario, nella radiografia del torace l'embolia polmonare senza infarto ha l'aspetto di un'area avascolare. Un vantaggio della TC del torace sulla scintigrafia ventiloperfusiva e l'angiografia polmonare è la possibilità di distinguere altre condizioni con segni e sintomi in comune con l'embolia polmonare. Queste comprendono: polmonite, malattie cardiache, fibrosi polmonare, traumi del torace, neoplasie, malattie della pleura, modificazioni postoperatorie nel polmone.¹⁰² Tuttavia, ciò potrebbe far effettuare ulteriori indagini non necessarie in condizioni benigne, asintomatiche.

Il principale vantaggio della TC del torace nella diagnosi di embolia polmonare è la possibilità di esecuzione rapida in pazienti critici. Anzi la TC del torace è l'indagine di scelta nella diagnosi di embolia polmonare in pazienti critici con shock e/o segni di cuore polmonare acuto. Una normale TC del torace

in questa circostanza esclude essenzialmente un'embolia polmonare centrale.

Un normale reperto alla TC del torace non esclude un'embolia polmonare, specialmente se gli emboli sono limitati alle arterie subsegmentali. L'impatto sfavorevole di ciò sarà valutato in studi successivi che riguarderanno pazienti con sospetto di embolia polmonare, con normali TC del torace e non trattati con anticoagulanti o con legatura della vena cava inferiore. Finché ciò non avverrà, credo che sia comunque utile effettuare ulteriori indagini in pazienti con sospetto di embolia polmonare con TC del torace normale. Queste includono una scintigrafia ventiloperfusiva e/o un'indagine non invasiva per lo studio degli arti inferiori e la misurazione del d-dimero. L'embolia polmonare limitata alle arterie subsegmentali è poco comune, ma, considerata la storia naturale del TEV in assenza di trattamento, essa potrebbe portare a embolia polmonare ricorrente, potenzialmente mortale.¹⁸

RINGRAZIAMENTO: Questa lettura e questo articolo è dedicato al defunto Dott. Lewis Dexter (1910-1995). Nei suoi 34 anni di insegnamento all'Harvard Medical School, egli svolse nel suo laboratorio al Peter Bent Brigham Hospital studi fondamentali alla comprensione delle malattie cardiache congenite e valvolari. Egli fu il primo a cateterizzare l'arteria polmonare e a descrivere la pressione d'incuneamento dell'arteria polmonare. Il suo interesse principale sulla circolazione polmonare e sull'embolia polmonare portò a molte pubblicazioni dei 60 cardiologi che istruì dal 1945 al 1975. Le pubblicazioni sull'embolia polmonare del Dexter Laboratory al Peter Bent Brigham Hospital sono evidenziate in corsivo nella sezione "Bibliografia" di questo articolo.

BIBLIOGRAFIA

- Virchow RLK. Cellular pathology. 1859 special ed. London, UK: John Churchill, 1978; 204-207
- Virchow RLK. Cellular pathology as based upon physiological and pathohistology. 7th American ed. Chance F, DeWitt RM, trans. New York, NY: 1860; 236
- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 1991; 115:591-595
- Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158:2101-2106
- Thomas DP, Roberts HR. Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis. *Ann Intern Med* 1997; 126:638-644
- Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993; 341:134-138
- Greengard JS, Eichinger S, Griffin JH, et al. Brief report: variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an arg→gln mutation in the gene for factor V. *N Engl J Med* 1994; 331:1559-1562
- Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342:374-380
- Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346:1593-1596
- Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85:607-614
- Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an arg→gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336:399-403
- Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin g→a gene variant. *Ann Intern Med* 1998; 129:89-93
- Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127:895-903
- Meijers JCM, Tekelenburg WLH, Bouma BN, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342:696-701
- Koster T, Blann AD, Briet E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:152-155
- Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, et al. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969; 6:230-232
- Hull RD, Raskob GE, Hirsh J. Prophylaxis of venous thromboembolism: an overview. *Chest* 1986; 89:374S-383S
- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17:259-270
- Alpert JS, Smith R, Carlson J, et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976; 236:1477-1480
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326:1240-1245
- Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279:458-462
- Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987; 114:1262-1264
- PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263:2753-2759
- Stein PD. Pulmonary embolism. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1996; 34
- Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972; 104:134-144
- Hull R, Hirsh J, Sackett DL, et al. Combined use of leg scanning and impedance plethysmography in suspected venous thrombosis. *N Engl J Med* 1977; 296:1497-1500
- Polak JF. Doppler ultrasound of the deep leg veins: a revolution in the diagnosis of deep vein thrombosis and monitoring of thrombolysis. *Chest* 1991; 99:165S-172S
- Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, et al. The diagnostic approach to acute thromboembolism: clinical practice guideline; American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1043-1066
- Uhland H, Goldberg LM. Pulmonary embolism: a commonly missed clinical entity. *Dis Chest* 1964; 45:533-536
- Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW, et al. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism: indications, techniques, and results in 367 patients. *Am Heart J* 1971; 81:175-185
- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001; 161:92-97

- 32 Wells PS, Anderson DR, Stiell RM, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135:98–107
- 33 Dalen JE, Dexter L. Pulmonary embolism. *JAMA* 1969; 207:1505–1507
- 34 Virchow RLK. *Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medicin*. Frankfurt, Germany: Meidinger sohn u Comp, 1856; 285, 294–296
- 35 Cohnheim J, Litten M. Ueber die folgen der embolie der lungenarterien. *Virchows Arch Pathol Anat* 1875; 115:99
- 36 Karsner HT, Ash JE. Studies in infarctions: I. Experimental bland infarction of the lung. *J Med Res* 1912–1913; 27:205–211
- 37 Chapman DW, Gugle LJ, Wheeler PW. Experimental pulmonary infarction: abnormal pulmonary circulation's a prerequisite for pulmonary infarction following an embolus. *Arch Intern Med* 1949; 83:158–163
- 38 Hampton AO, Castleman B. Correlation of postmortem chest teleroentgenograms with autopsy findings. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1940; 43:305–326
- 39 Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296:1431–1434
- 40 Osler W. *The principles and practice of medicine*. 7th ed. New York, NY: D. Appleton and Company, 1909; 618–619
- 41 Steell G. *Text book on diseases of the heart: Special ed*. Manchester, UK: University Press, 1906; 36–37
- 42 MacKenzie J. *Diseases of the heart*. London, UK: Oxford University Press, 1908; 28–29
- 43 McGinn S, White PD. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *JAMA* 1935; 104:1473–1480
- 44 Haggart GE, Walker AM. The physiology of pulmonary embolism as disclosed by quantitative occlusion of the pulmonary artery. *Arch Surg* 1923; 6:764–783
- 45 Dalen JE, Banas JS, Brooks HL, et al. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med* 1969; 280:1194–1199
- 46 Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598–603
- 47 Westermarck N. On the roentgen diagnosis of lung embolism: brief review of the incidence, pathology and clinical symptoms of lung embolism. *Acta Radiol* 1938; 357–372
- 48 Kohlman G. Die klinik und rontgendiagnose des lungeninfarktes. *Fortschr. A.d. Geb. D. Rontgenstrahlen* 1924; 32:1–12
- 49 Fleischner F, Hampton AO, Castleman B. Linear shadows in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1941; 46:610–618
- 50 Durant TM, Ginsburg IW, Roesler H, et al. Transient bundle branch block and other electrocardiographic changes in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1939; 17:423–430
- 51 Szucs MM, Brooks HL, Grossman W, et al. Diagnostic sensitivity of laboratory findings in acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1971; 74:161–166
- 52 Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977; 238:2509–2511
- 53 Robin ED, Forkner CE, Bromberg PA, et al. Alveolar gas exchange in clinical pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1960; 262:283–287
- 54 Sasahara AA, Stein M, Simon M, et al. Pulmonary angiography in the diagnosis of thromboembolic disease. *N Engl J Med* 1964; 270:1075–1081
- 55 Overton DT, Bocka JJ. The alveolar-arterial oxygen gradient in patients with documented pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1988; 148:1617–1619
- 56 Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107:139–143
- 57 Robb GP, Steinberg I. Visualization of the chambers of the heart, the pulmonary circulation, and the great blood vessels in man. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1939; 41:1–17
- 58 Jesser JH, de Takats G. Visualization of the pulmonary artery during its embolic obstruction. *Arch Surg* 1941; 42:1034–1041
- 59 Lochhead RP, Roberts DJ, Dotter CT. Pulmonary embolism: experimental angiocardigraphic study. *AJR Am J Roentgenol* 1952; 68:627–633
- 60 Aitchison JD, McKay JM. Pulmonary artery occlusion demonstrated by angiography. *Br J Radiol* 1956; 29:398–399
- 61 Williams JR, Wilcox C, Andrews GJ, et al. Angiography in pulmonary embolism. *JAMA* 1963; 184:473–476
- 62 Wilhelmssen L, Selander S, Soderholm B. Recurrent pulmonary embolism. *Medicine* 1963; 42:335–355
- 63 Stein PD, O'Conner JF, Dalen JE, et al. The angiographic diagnosis of acute pulmonary embolism: evaluation of criteria. *Am Heart J* 1967; 73:730–741
- 64 Ormand RS, Gale HH, Drake EH, et al. Pulmonary angiography and pulmonary embolism. *Radiology* 1966; 86:658–662
- 65 Wagner HN, Sabiston DC, McAfee JG, et al. Diagnosis of massive pulmonary embolism in man by radioisotope scanning. *N Engl J Med* 1964; 271:377–384
- 66 Lopez-Majano V, Tow DE, Wagner HN. Regional distribution of pulmonary arterial blood flow in emphysema. *JAMA* 1966; 197:81–84
- 67 Fred HL, Burdine JA, Gonzalez DA, et al. Arteriographic assessment of lung scanning in the diagnosis of pulmonary thromboembolism. *N Engl J Med* 1966; 275:1025–1032
- 68 Wagner HN, Lopez-Majano V, Langan JK, et al. Radioactive xenon in the differential diagnosis of pulmonary embolism. *Radiology* 1968; 91:1168–1174
- 69 Wilson JE, Frenkel EP, Pierceve AK, et al. Spontaneous fibrinolysis in pulmonary embolism. *J Clin Invest* 1971; 50:474–480
- 70 Rickman FD, Handin R, Howe JP, et al. Fibrin split products in acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1973; 79:664–668
- 71 Rowbothan BJ, Carroll P, Whitaker AN, et al. Measurement of cross-linked fibrin derivatives: use in the diagnosis of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1987; 57:59–61
- 72 Whitaker AN, Elms MJ, Masci PP, et al. Measurement of cross linked fibrin derivatives in plasma: an immunoassay using monoclonal antibodies. *J Clin Pathol* 1984; 37:882–887
- 73 Heaton DC, Billings JD, Hickton CM. Assessment of d-dimer assays for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1987; 110:588–591
- 74 Bounameaux H, Schneider PA, Reber G, et al. Measurement of plasma d-dimer for diagnosis of deep venous thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1989; 91:82–85
- 75 Indik JH, Alpert JS. Detection of pulmonary embolism by d-dimer assay, spiral computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42:261–272
- 76 Farrell S, Hayes T, Shaw M. A negative SimpliRED d-dimer assay result does not exclude the diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolus in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 121–125
- 77 Covarrubias EA, Sheikh MU, Fox LM. Brief report: echocardiography and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1977; 87:720–721
- 78 Steckley R, Smith CW, Robertson RM. Acute right ventricular overload: an echocardiographic clue to pulmonary thromboembolism. *John Hopkins Med J* 1978; 143:122–125

- 79 Kasper W, Meinertz T, Kersting F, et al. Echocardiography in assessing acute pulmonary hypertension due to pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1980; 45:567-572
- 80 Miller RL, Das S, Anandarangam T, et al. Association between right ventricular function and perfusion abnormalities in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1998; 113:665-670
- 81 Kasper W, Treese N, Bechtold H, et al. Diagnosis of acute pulmonary embolism and thrombosis by echocardiography [letter]. *Lancet* 1981; 2:202
- 82 DiCarlo LA, Schiller NB, Herfkens RL, et al. Noninvasive detection of proximal pulmonary artery thrombosis by two-dimensional echocardiography and computerized tomography. *Am Heart J* 1982; 104:879-881
- 83 Kasper W, Meinertz T, Henkel B, et al. Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. *Am Heart J* 1986; 112:1284-1290
- 84 Come PC, Kim D, Parker JA, et al. Early reversal of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism after treatment with intravenous tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:971-988
- 85 Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992; 101:151S-162S
- 86 Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase vs heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341:507-511
- 87 Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134:479-487
- 88 Goldhaber SZ. Medical progress: pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339:93-104
- 89 Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77:346-349
- 90 Krivec B, Voga G, Zuran I, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism. *Chest* 1997; 112:1310-1316
- 91 Wittlich N, Erbel R, Eichler A, et al. Detection of central pulmonary artery thromboemboli by transesophageal echocardiography in patients with severe pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5:515-524
- 92 Sinner WN. Computed tomographic patterns of pulmonary thromboembolism and infraction. *J Comput Assist Tomogr* 1978; 2:395-399
- 93 Remy-Jardin M, Remy J, Wattine L, et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique; comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185:381-387
- 94 Teigen CL, Maus TP, Sheedy PF, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with electron-beam CT. *Radiology* 1993; 188:839-845
- 95 Gurney JW. No fooling around: direct visualization of pulmonary embolism. *Radiology* 1993; 188:618-619
- 96 Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT vs angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:1369-1374
- 97 Yan Rossum AB, Pattynama PM, Tjin ER, et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996; 201:467-470
- 98 Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:227-232
- 99 Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, et al. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:293-298
- 100 Bates SM, Ginsberg JS. Helical computed tomography and the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2000; 132:240-241
- 101 Geffer WB, Hatabu H, Holland GA, et al. Pulmonary thromboembolism: recent developments in diagnosis with CT and MRU imaging. *Radiology* 1995; 197:561-574
- 102 Kim K, Muller NL, Mayo JR. Clinically suspected pulmonary embolism: utility of spiral CT. *Radiology* 1999; 210:693-697

Le origini di un concetto*

L'ipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi

Gerard M. Turino, MD

(CHEST Edizione Italiana 2002; 4:58-60)

Una delle aree di ricerca più intense nel campo della patologia polmonare negli ultimi 40 anni è stata l'indagine sui meccanismi di distruzione parenchimale nel polmone da parte di enzimi proteolitici in vivo che causano l'enfisema polmonare e la BPCO. Vale la pena di raccontare dettagliatamente come si sviluppò questa direzione di ricerca poiché ciò mostra come approcci sperimentali abbastanza differenti portati avanti in diverse parti del mondo approssimativamente nello stesso periodo possano far nascere nuove intuizioni concettuali che indicano la strada per quelle che erano allora direzioni di ricerca completamente nuove.

Siamo nel maggio 1958 ad un convegno della Association of American Physicians all'Hotel Haddenhall di Atlantic City. Questi convegni erano sorte di pellegrinaggi annuali da parte sia di giovani che di "veterani" che appartenevano agli "young young Turks" (l'American Federation for Clinical Research), agli "young Turks" (l'American Society for Clinical Investigation), e agli "old Turks" (l'Association of American Physicians). Il convegno non era l'assemblea plenaria dell'Association of American Physicians, bensì il secondo giorno di riunioni, in cui le relazioni erano presentate a gruppi meno numerosi nel solarium dell'Haddenhall Hotel. Questo giorno presentò una relazione^{1,2} Robert McCluskey del Department of Pathology Lewis Thomas dell'Università di New York. Lo scopo della presentazione era di dimostrare la capacità di una proteasi grezza, in questo caso la papaina, di degradare la cartilagine con grande rapidità quando iniettata endovena. Al convegno fu esibito un esempio eclatante di questo effetto: delle diapositive che mostravano come le orecchie di conigli vivi potessero esser fatte afflosciare dopo qualche ora dall'iniezione, attraverso la

degradazione della cartilagine e l'escrezione nelle urine di condroitinsolfato (Figura 1). Fu anche mostrato che il rammollimento della cartilagine che portava all'afflosciarsi delle orecchie era reversibile in 3-4 giorni, dopo i quali le orecchie dei conigli erano di nuovo diritte, come risultato del riempimento della cartilagine auricolare con condroitinsolfato. Questa fu quindi la dimostrazione dell'effetto piuttosto specifico di un enzima sulla cartilagine, effetto che poteva essere applicato per analizzare il ruolo di vari componenti del tessuto connettivo nel comportamento meccanico delle vie aeree nel polmone.

Mentre la papaina poteva essere usata per degradare la cartilagine della trachea e dei bronchi dei mammiferi, erano disponibili altri enzimi ragionevolmente specifici per degradare altre componenti del tessuto connettivo, come le elastasi estratte da pancreas porcino o bovino e la collagenasi ottenuta da clostridi. L'uso di questi enzimi in polmoni animali dimostrò la rapida capacità che possedevano nel degradare l'elastina ed il collagene, così come la cartilagine, e le conseguenze di questa degradazione in termini di caratteristiche meccaniche di distensibilità e rigidità correlate alle modificazioni nella morfologia delle vie aeree.³⁻⁵

Nel 1963, Laurell ed Erickson⁶ pubblicarono un classico articolo sull'osservazione che i membri di famiglie con ridotte concentrazioni sieriche di α_1 -antitripsina mostrano una elevata prevalenza di enfisema polmonare, sia nei maschi che nelle femmine, e in più giovane età rispetto alla consueta popolazione di fumatori che acquisisce l'enfisema. La comprensione di come esattamente il difetto ereditario di questa proteina serica potesse essere correlato con la distruzione parenchimale polmonare si stava sviluppando in alcuni laboratori in America.

Nel 1965, Gross et al,⁷ dell'Università di Pittsburgh, dimostrarono che la papaina e la polvere di quarzo degradano il tessuto polmonare dei topi determinando una distruzione parenchimale che assomiglia all'enfisema centrolobulare e panacinare. Altri enzimi come l' α -chimotripsina associata a polvere di quarzo non determinavano distruzione enfisematosa. Perché la papaina fosse stata selezionata per questi studi non è specificato, ma la papaina era nota per le sue potenti proprietà elastolitiche nei tessuti.⁸

A partire dalla metà degli anni '60, i Dott. Janoff e Scherer,⁹ che lavoravano alla New York University,

*Dal Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, e James P. Mara Center for Lung Disease, St. Luke's-Roosevelt Hospital, New York, NY. Manoscritto ricevuto il 21 marzo, 2002; revisione accettata il 23 aprile, 2002.

Corrispondenza: Gerard M. Turino, MD, Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, St. Luke's-Roosevelt Hospital, New York, NY 10019; e-mail: gmt1@columbia.edu

(CHEST 2002; 122:1058-1060)

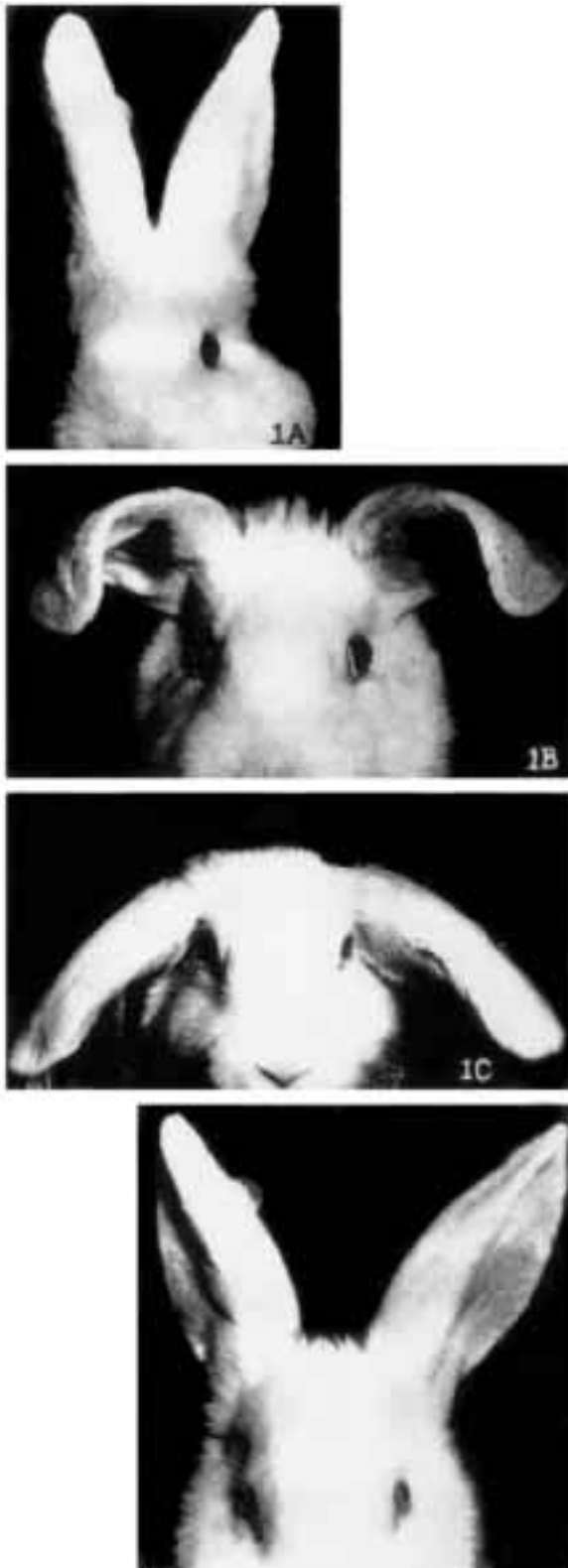


FIGURA 1. Effetti sulla cartilagine auricolare di coniglio di una iniezione e.v. di una soluzione di papaina grezza. 1A: prima dell'iniezione. 1B: dopo 3-4 ore le punte delle orecchie cominciano a piegarsi e curvarsi verso il basso. 1C: durante le ore successive c'è una progressiva perdita di rigidità e l'afflosciamento delle orecchie. Dopo 3 o 4 giorni le orecchie divengono nuovamente diritte ed erette (ultima foto).

dimostrarono che i normali leucociti neutrofili umani contenevano una potente elastasi serinica. Questa elastasi poteva perciò agire sul tessuto polmonare in circostanze normali, giungendovi attraverso i vasi polmonari e i normali elementi cellulari circolanti che attraversano i polmoni. Studi successivi avrebbero mostrato che il siero di pazienti con deficit di α_1 -antitripsina è privo di capacità inibitoria specificamente per l'elastasi.¹⁰ Studi successivi dimostrarono elegantemente gli effetti morfologici e meccanici delle elastasi nei polmoni animali, al fine di ottenere un utile modello di enfisema polmonare, usando la papaina¹¹ e l'elastasi neutrofila.¹² Pertanto, quattro serie di osservazioni portarono tutte all'ipotesi dello squilibrio proteasi/antiproteasi per lo sviluppo del danno parenchimale nell'enfisema polmonare: (1) la comprensione delle potenzialità biologiche delle elastasi e di altri enzimi elastolitici nella degradazione dell'elastina, (2) l'identificazione di una proteasi che possedeva proprietà elastolitiche in grado di produrre un modello animale che approssimava l'enfisema nell'uomo, (3) il riconoscimento che l' α_1 -antitripsina era un principale inibitore specifico per l'elastasi neutrofila e (4) la dimostrazione che una deficienza geneticamente determinata dell' α_1 -antitripsina serica si associava allo sviluppo di enfisema polmonare in giovane età sia nei non fumatori che nei fumatori.

Non c'è bisogno di ricordare che l'ipotesi proteasi/antiproteasi è stata un'utile impalcatura nelle ultime 4 decadi per la ricerca volta a definire i meccanismi cellulari e biochimici sottostanti l'enfisema polmonare.¹³ Questo primo gruppo di studi sulle proteasi e l'aspettativa di comprendere l'enfisema attraverso l'ipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi rappresentarono un forte impulso per lo sviluppo di nuove direzioni di ricerca in patologia polmonare nell'appena formata Division of Lung Disease del National Heart, Lung, and Blood Institute diretto da Claude Lenfant e confluirono in un fondamentale "task force report" nel 1972.¹⁴

Attualmente, è chiaro che c'è ancora bisogno di definire quali proteasi sono critiche per lo sviluppo della distruzione alveolare nell'enfisema polmonare nell'uomo. Ciò nonostante, il terreno è pronto per lo sviluppo di inibitori sintetici che contrastino gli effetti delle elastasi neutrofile, così come per aerosol di α_1 -antitripsina umana o ricombinante,¹⁵ e per componenti della matrice connettivale come l'acido ialuronico¹⁶ che proteggano la matrice polmonare, specificatamente l'elastina, dagli effetti degradanti delle elastasi dei neutrofili e dei macrofagi. Perciò è probabile che un certo numero di agenti terapeutici si sviluppino a partire da una serie di osservazioni sperimentali e cliniche largamente indipendenti ma tutte indicanti l'ipotesi proteasi/antiproteasi come causa della BPCO e dell'enfisema polmonare.

BIBLIOGRAFIA

- 1 McCluskey RT. The *in vivo* removal of cartilage matrix by crystalline papain protease, and the prevention of recovery by a direct action of cortisone on cartilage. *Trans Assoc Am Phys* 1958; 71:297–305
- 2 Thomas L. Reversible collapse of rabbit ears after intravenous papain, and prevention of recovery by cortisone. *J Exp Med* 1956; 104:245–251
- 3 Turino GM, Goldring RM, Katz LM. The effect of experimental bronchomalacia on pulmonary mechanics [abstract]. *J Clin Invest* 1961; 40:1086
- 4 Turino GM, Lourenco RV, McCracken GH. The role of connective tissue elements in the function of large pulmonary airways [abstract]. *Fed Proc* 1962; 21:446
- 5 Turino GM, Lourenco RV, McCracken GH. The role of connective tissues in large pulmonary airways. *J Appl Physiol* 1968; 25:645–653
- 6 Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic α_1 -globulin pattern of serum in 1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Invest* 1963; 15:132–140
- 7 Gross P, Pfitzer EA, Toker E, et al. Experimental emphysema: its production with papain in normal and silicotic rats. *Arch Environ Health* 1965; 11:50–58
- 8 Lewis UJ, Williams DE, Brink NG. Pancreatic elastase: purification, properties and function. *J Biol Chem* 1956; 222:705–720
- 9 Janoff A, Scherer J. Mediators of inflammation in leukocyte lysosomes: IX. Elastolytic activity in granules of human polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 1968; 128:1137–1155
- 10 Turino GM, Senior RM, Garg GD, et al. Serum elastase inhibitor deficiency and 1-antitrypsin deficiency in patients with obstructive emphysema. *Science* 1969; 165:709–711
- 11 Snider GL, Hayes JA, Franzblau C, et al. Relationship between elastolytic activity and experimental emphysema inducing properties of papain preparations. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:254–262
- 12 Senior RM, Tegner H, Kuhn C, et al. The induction of pulmonary emphysema with leukocyte elastase. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:469–475
- 13 Janoff A. Elastases and emphysema: current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:417–433
- 14 National Heart, Lung, and Blood Institute Task Force report on problems, research approaches, and needs. Washington, DC: Department of Health, Education, and Welfare, 1972; publication no. 73; 432
- 15 Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19:415–423
- 16 Cantor JO, Shteyngart B, Cerreta JM, et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 225:65–71

CHEST Journal On-line

Access *CHEST* on-line (www.chestjournal.org) – full text available from January 1999 to present; abstracts from 1970s to present. Post electronic comments to articles, link to MEDLINE abstracts from reference lists, track article citations and more! Activate your on-line access today!



broncoscopia

L'aspirina non aumenta le complicanze emorragiche dopo biopsia transbronchiale*

Felix J.F. Hearth, MD, FCCP; H.D. Becker, MD, FCCP;
Armin Ernst, MD, FCCP

Obiettivi dello studio: Questo studio è stato eseguito per determinare se il rischio di emorragia dopo biopsia polmonare transbronchiale sia aumentato in pazienti che assumono aspirina.

Disegno: Studio prospettico di coorte.

Pazienti e interventi: Dopo aver escluso i pazienti con altri problemi di coagulazione, sono stati inclusi in questo studio 1.217 pazienti che sono stati sottoposti a biopsia polmonare transbronchiale durante un periodo di studio prospettico di 1,5 anni. L'uso dell'aspirina non era stato interrotto prima della procedura. Duecento ottantacinque pazienti (23%) avevano assunto l'aspirina entro le 24 ore dalla procedura e la maggior parte di loro (82%) usava l'aspirina quotidianamente. Sono state eseguite le biopsie transbronchiali e l'incidenza dell'emorragia è stata confrontata tra i gruppi.

Risultati: Un totale di 57 pazienti (4.7%) ha manifestato un'emorragia correlata alla procedura. Una lieve emorragia si è verificata in 5 dei 285 pazienti (1.8%) che assumevano l'aspirina ed in 27 dei 932 pazienti di controllo (2.9%; non significativo). Un'emorragia moderata è stata riscontrata in 3 dei 285 pazienti (1.1%) nel gruppo aspirina ed in 13 dei 932 pazienti (1.4%) nel gruppo di controllo (non significativo). Un'emorragia maggiore si è verificata solo in 9 pazienti, 2 dei 285 (0.9%) nel gruppo aspirina ed in 7 dei 932 (0.8%) nel gruppo di controllo (non significativo). Tutte le emorragie sono state controllate con le misure endoscopiche e non vi sono stati eventi fatali e nessuna necessità di trasfusioni di sangue.

Conclusioni: Il rischio di severe emorragie dopo biopsie polmonari transbronchiali è lieve (ie, < 1%) e che l'uso dell'aspirina non è associato con alcun incremento del rischio di emorragia.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 4:61-64)

Parole chiave: aspirina; emorragia; broncoscopia; biopsia transbronchiale

Abbreviazione: TBBX=biopsia transbronchiale

L'aspirina è ampiamente usata nel trattamento di comuni disturbi come ad esempio cefalea, mialgie, artralgie e varie patologie reumatologiche. Inoltre, l'aspirina è stata raccomandata per la prevenzione primaria dell'infarto del miocardio,¹ la prevenzione dell'occlusione dopo innesto di by-pass dell'ar-

teria coronarica² e la prevenzione degli accidenti vascolari cerebrali nei pazienti con malattia vascolare arteriosclerotica.³ È stato attualmente stimato che > 25% della popolazione generale adulta assume su base regolare aspirina od altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.^{4,5}

È noto che l'aspirina determina delle alterazioni del metabolismo emostatico piastrinico tramite una inibizione diretta dell'attività della ciclo-ossigenasi e della biosintesi delle prostaglandine.^{6,7}

Tali effetti determinano una perdita delle proprietà adesive delle piastrine. È stato osservato un prolungamento del tempo di emorragia dopo l'uso di aspirina.⁸⁻¹¹ La perdita dell'adesione piastrinica pone il rischio teorico per una maggiore frequenza di emorragia dopo interventi chirurgici ed altre procedure invasive.

*Dal Department of Interdisciplinary Endoscopy (Drs. Herth and Becker), Thoraxklinik, Heidelberg, Germany; Division of Pulmonary and Critical Care (Dr. Ernst), Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA.

Manoscritto ricevuto il 18 Dicembre 2001; revisione accettata il 3 Aprile 2002.

Corrispondenza: Armin Ernst, MD, FCCP, Director Interventional Pulmonology, Pulmonary and Critical Care Division, Beth Israel Deaconess Medical Centre, Harvard Medical School, One Deaconess Rd, Boston, MA 02115; e-mail: aernst@caregroup.harvard.edu

(CHEST 2002; 122:1461-1464)

La biopsia transbronchiale (TBBX) tramite broncoscopia è una procedura comunemente eseguita nei pazienti con anomalie parenchimali.¹² Viene frequentemente raccomandata l'interruzione dell'uso dell'aspirina, o di altri agenti non steroidei, molti giorni prima della procedura per il timore che il rischio di emorragia possa altrimenti aumentare. Questa pratica non è mai stata convalidata e potenzialmente porta alla temporanea sospensione di un farmaco che ha dimostrato dei benefici, ed inoltre ritarda le procedure programmate.

Questo studio è stato condotto per verificare il ruolo dell'aspirina nel rischio di emorragia associata con TBBX.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

Sono stati valutati tutti pazienti > 40 anni di età, sottoposti a broncoscopia con TBBX durante un periodo di 1,5 anni dal luglio 1999 sino a gennaio 2001. Sono stati esclusi dall'arruolamento dello studio i pazienti se esisteva una delle seguenti condizioni: (1) il paziente aveva ricevuto terapia con warfarin o eparina entro le 2 settimane precedenti la procedura endoscopica; (2) il paziente aveva una storia conosciuta di disturbi emorragici; o (3) il paziente aveva una trombocitopenia con una conta piastrinica < 80.000 cellule/ μ L. Il gruppo di pazienti che assumeva l'aspirina è stato confrontato con i pazienti che rispondevano a tutti i criteri di arruolamento senza assumere l'aspirina. Il disegno dello studio era prospettico.

Uso dell'aspirina

Durante il periodo dello studio, ai pazienti non è stato consigliato di interrompere l'assunzione dell'aspirina prima della loro broncoscopia programmata con TBBX. Proprio prima della procedura, i pazienti sono stati interrogati sull'uso personale di aspirina (ie, indicazioni e frequenza). La procedura è stata quindi intrapresa e sono state eseguite tutte le necessarie biopsie. Gli operatori non erano a conoscenza dell'uso dell'aspirina prima della procedura.

Biopsia polmonare transbronchiale

La fluoroscopia è stata usata per tutte le TBBX. Almeno tre prelievi sono stati effettuati con un pinza standard (FB-20C; Olympus; Tokyo, Giappone). L'intensità dell'emorragia è stata documentata dall'endoscopista. L'emorragia è stata giudicata clinicamente dalla necessità di un intervento clinico. *Nessuna emorragia* era definita come tracce di sangue dopo aver terminato le biopsie senza la necessità di una continua aspirazione. *Lieve emorragia* era definita come la necessità di una continua aspirazione di sangue dalle vie aeree dopo la procedura, e *moderata emorragia* era definita come la richiesta di intubare il segmento biopsiato con il broncoscopio flessibile in posizione incuneata. *Severo sanguinamento* era definito con la necessità di interventi addizionali come il posizionamento di un temporaneo bloccante bronchiale, l'applicazione di un collante fibrinoso, il ricovero in una unità di cure intensive o la necessità di emoderivati.

Tabella 1—Indicazioni per l'uso di aspirina nella popolazione di pazienti (n = 285)*

Indicazione	No. (%)
Prevenzione di MCC	145 (51)
Prevenzione dell'occlusione post-IBPC	37 (13)
Prevenzione dell'infarto	51 (18)
Artriti	33 (12)
Recente cefalea	19 (6)

*MCC = malattia cardiaca coronarica; by-pass arterioso coronarico; IBPC = innesto by-pass coronarico.

Statistiche

Tutti i valori sono stati indicati come media \pm ES. Le differenze statisticamente significative tra gruppi di pazienti sono state determinate usando U test di Mann-Whitney.

RISULTATI

Un totale di 1.217 pazienti che sono stati sottoposti a broncoscopia con TBBX hanno soddisfatto i criteri di arruolamento ed erano consenzienti a partecipare a questo studio. Di questi pazienti, 285 (23%) avevano assunto aspirina entro le 24 ore precedenti la procedura endoscopica e l'82% di questi pazienti stavano assumendo l'aspirina su base quotidiana ed hanno continuato a farlo dopo essere stati sottoposti alla procedura endoscopica. Il motivo principale dell'assunzione dell'aspirina era la prevenzione primaria e secondaria della patologia coronarica cardiaca e prevenzione dell'occlusione dell'innesto dopo by-pass arterio coronarico (Tabella 1).

L'età media della popolazione dei pazienti era di 56.2 anni (range da 40 a 82 anni), 66% dei pazienti erano uomini ed il 34% erano donne. Ottocento cinquantaquattro pazienti (70%) erano fumatori. Solo l'incidenza del fumo era differente tra i due gruppi (ie, aspirina vs no aspirina), tuttavia non vi era una significatività statistica (Tabella 2).

Le indicazioni per TBBX erano masse polmonari o noduli (932 pazienti; 76.5%), presunta malattia interstiziale polmonare (168 pazienti; 13,8%) e la

Tabella 2—Caratteristiche della popolazione in studio (n = 1.217)*

Caratteristiche	Gruppo Aspirina	Gruppo Controllo	p value
	(n = 285) No. (%)	(n = 932) No. (%)	
Maschi	192 (67)	607 (65)	NS
Femmine	93 (33)	325 (35)	NS
Età media, anni	54.2	57.2	NS
Fumatori	216 (75)	637 (68)	< 0.05

*NS = non significativo.

Tabella 3—Incidenza di emorragia dopo TBBX*

Emorragia	Gruppo Aspirina	Gruppo Controllo	p
	(n = 285) No. (%)	(n = 932) No. (%)	
Lieve	5 (1.8)	27 (1.9)	NS
Moderata	3 (1.1)	13 (1.4)	NS
Severa	2 (0.9)	7 (0.8)	NS
Totale	10 (3.5)	47 (5)	NS

*NS = non significativo.

presenza di infiltrati di etiologia sconosciuta (118 pazienti; 9,7%). Il numero medio di prelievi biotici (\pm DS) ottenuti per paziente era $5,1 \pm 2,4$ (range da 3 a 12 prelievi). Non vi erano differenze tra i gruppi nel numero di biopsie e nell'indicazione per la procedura.

L'emorragia dopo TBBX è stata riscontrata in 57 pazienti (4,7%). Tra questi pazienti, l'emorragia è stata classificata come lieve in 32 pazienti (2,6%), moderata in 16 pazienti (1,3%) e severa in 9 pazienti (0,7%). Non vi è stata alcuna differenza nella frequenza di emorragia tra coloro che usavano aspirina (10 di 285 pazienti; 3,5%) vs coloro che non usavano l'aspirina (47 di 932 pazienti; 5%) [Tabella 3]. Una emorragia maggiore si è verificata solo in 9 pazienti (0,7%) e non c'è stata alcuna significativa differenza tra i gruppi (Tabella 3). Tutti i nove pazienti con una severa emorragia hanno risposto al trattamento topico endoscopico e nessuno ha richiesto l'intubazione o il ricovero in reparti di cure intensive. Nessuna trasfusione di emoderivati è stata richiesta.

Ventisei pazienti (2,1%) hanno sviluppato pneumotorace dopo essere sottoposti a TBBX. Quattordici di questi sono stati trattati con drenaggio toracico ed in 12 paziente è stata sufficiente solo l'osservazione. Non c'è stata alcuna differenza statistica tra coloro che usavano aspirina ed i soggetti di controllo. Nessun'altra significativa complicazione si è verificata con TBBX e non vi sono stati decessi.

DISCUSSIONE

L'uso dell'aspirina è indicato per molte patologie ed è stata verificato che può essere di beneficio in molte malattie cardiovascolari. Sovente, l'uso prescritto di questo farmaco è interrotto per giorni se il paziente è programmato per una elettiva TBBX, come è stato raccomandato da alcuni medici.¹³

Solo pochissimi studi hanno affrontato il problema dei difetti di coagulazione e la loro influenza sulle complicanze dopo le procedure endoscopiche.¹⁴ Interessante lo studio di Brickey e Lawlor¹⁵ nei maiali trattati con warfarin, che non ha dimostrato alcuna relazione tra qualsiasi prolungamento del

normale rapporto internazionale e l'emorragia dopo TBBX. Attualmente, non vi è alcuna valida evidenza in letteratura che confermi la pratica di sospendere l'aspirina prima di essere sottoposti ad una biopsia polmonare con endoscopia transbronchiale.

Il nostro studio ha indirizzato specificamente l'incidenza di emorragia con l'uso di aspirina nei soggetti umani. Nella nostra popolazione di pazienti, l'uso dell'aspirina era frequente e la maggior parte di questi la assumeva quotidianamente, principalmente per malattie cardiovascolari o prevenzione. Per escludere l'influenza di altri problemi di coagulazione, abbiamo escluso pazienti con trombocitopenia o coloro che recentemente avevano usato altri farmaci anticoagulanti.

Il grado di emorragia è stato descritto in modo dipendente dalla necessità di particolari interventi piuttosto che dalla quantità assoluta, poiché questa può essere difficile da giudicare. Inoltre, la necessità di un intervento clinico sembra essere un approccio più rilevante per l'endoscopista ed il paziente.

Non possiamo dimostrare alcuna differenza nel rischio di emorragia o di pneumotorace tra i due gruppi di pazienti. Non c'è stata alcuna differenza nel grado di emorragia, anche nei pazienti con una severa emorragia, come ci si poteva aspettare una più severa emorragia nel gruppo dei pazienti con una disfunzione piastrinica. Infatti, il rischio di una severa emorragia nella nostra ampia popolazione in studio > 1.200 pazienti è stato < 1%.

Riassumendo, non emerge alcuna evidenza clinica che faccia ritenere l'aspirina come fattore che possa far aumentare il rischio di emorragia. L'aspirina è frequentemente usata per importanti indicazioni cardiovascolari e la sua interruzione per una TBBX endoscopica non sembra essere giustificata.

BIBLIOGRAFIA

- Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403
- Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operation. *N Engl J Med* 1984; 310:209-214
- Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfapyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299:53-59
- Greene JM, Winickoff RN. Cost-conscious prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs for adults with arthritis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1995-2002
- Roth SH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastropathy, deaths and medical practice. *Ann Intern Med* 1988; 109:353-354
- Fitzgerald GA, Oates JA, Hawinger J, et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983; 71:6776-6788

- 7 Fuster V, Chesebro JH. Antithrombotic therapy: role of platelet inhibitor drugs. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:102–112
- 8 Carrick DG. Salicylates and posttonsillectomy haemorrhage. *J Laryngol Otol* 1984; 98:803–805
- 9 Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, et al. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1988; 45:71–74
- 10 Kitchen L, Erichson RB, Sideropoulos H. Effect of drug induced platelet dysfunction on surgical bleeding. *Ann Surg* 1982; 143:215–217
- 11 Sethi GK, Copeland JG, Goldman S. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:15–20
- 12 Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000; 117:1049–1054
- 13 Radke JR, Conway WA, Eyer WR, et al. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. *Chest* 1979; 76:176–179
- 14 Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:458–462
- 15 Brickey DA, Lawlor DP. Transbronchial biopsy in the presence of profound elevation of the international normalized ratio. *Chest* 1999; 115:1492–1493

CHEST Journal On-line

Access *CHEST* on-line (www.chestjournal.org) – full text available from January 1999 to present; abstracts from 1970s to present. Post electronic comments to articles, link to MEDLINE abstracts from reference lists, track article citations and more! Activate your on-line access today!



la radiografia del mese

Una polmonite nosocomiale atipica

Lisa Baddi, DO; Daniel Ray, MD, FCCP

(CHEST Edizione Italiana 2002; 4:65-67)

Un uomo di 34 anni si ricovera per sintomi dolorosi al fianco sinistro, ematuria macroscopica, brividi e tosse produttiva con espettorato verdastro e striato di sangue. Viene inizialmente somministrata una terapia a base di fluidi e farmaci antidolorifici. In seconda giornata, il paziente manifesta peggioramento delle condizioni respiratorie, caratterizzate da dispnea, brividi e dolore all'emittoce destro del tipo pleuritico. In anamnesi è presente il riscontro di agenesia congenita del rene destro e storia di tossicodipendenza.

All'esame obiettivo, il paziente si presenta in notevole distress ed in condizioni fisiche generali particolarmente scadute. La temperatura corporea è 39,2° C, la frequenza cardiaca 90 battiti/min, la frequenza respiratoria 20 atti/min, la pressione arteriosa 110/69 mmHg e la saturazione ossiemoglobinica in aria ambiente 97%. L'auscultazione toracica evidenzia rumori respiratori aspri e rantoli crepitanti ad entrambe le basi, più marcati a destra, in assenza di cianosi ed ippocratismo digitale.

Tra gli esami di laboratorio spiccano: conta leuco-

citaria 16.100/mm³ e conta piastrinica 362.000/mm³. La coltura sul campione di espettorato mostra la crescita di colonie di *Streptococcus pneumoniae*. La radiografia del torace praticata il giorno del ricovero è normale, mentre la TC dell'addome mostra la presenza di un piccolo calcolo della porzione prossimale dell'uretere sinistro associata ad idronefrosi. Nuove radiografie del torace in seconda giornata (Figure 1 e 2) evidenziano immagini diffuse radio-opache a distribuzione lineare bilateralmente, più diffuse nelle porzioni inferiori di entrambi i polmoni. Il paziente pratica un nuovo esame TC toraco-addominale, che dimostra la presenza di focolai ad elevata densità in entrambi i campi polmonari, nella porzione anteriore del ventricolo destro, all'apice del ventricolo sinistro, a livello epatico e renale. Si esegue un prelievo di campioni ematici.

Qual è la diagnosi?



FIGURA 1. Radiografia del torace in proiezione postero-anteriore che mette in evidenza immagini radio-opache lineari distribuite bilateralmente.



FIGURA 2. Radiografia del torace in proiezione laterale che evidenzia le medesime immagini.

*From Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, IL.
Manoscritto ricevuto il 28 marzo 2001; revisione accettata il 25 aprile 2001.

Corrispondenza: Daniel Ray MD, FCCP, Evanston Hospital, 2650 Ridge Ave, Evanston, IL 60201; e-mail: d-ray@nwhu.edu
(CHEST 2002; 122:1077-1079)

Diagnosi: Iniezione di mercurio

Il nostro paziente presentava un livello ematico iniziale di mercurio pari a 530 µg/dL, ed il primo esame di urine mostrava un livello di mercurio pari a 2.767 µg/dL nelle 24 ore. Lo sfigmomanometro presente nella stanza del paziente era stato rotto e, all'interno di un cassetto, venne rinvenuto il bulbo vuoto insieme ad un piccolo temperino. Inoltre, una radiografia della mano sinistra mostrò la presenza di una piccola area ad elevata densità, in corrispondenza del punto dove era stata posizionato un catetere venoso, successivamente rimosso.

DISCUSSIONE

La tossicità da mercurio può manifestarsi a seguito di una delle tre seguenti modalità: ingestione, inalazione ed iniezione. L'ingestione acuta è generalmente ben tollerata, dal momento che, per oltre 200 anni, il mercurio è stato utilizzato nella terapia di molte malattie intestinali.¹ Viceversa, l'inalazione di vapori di mercurio può causare alterazioni dello stato mentale anche insidiose, che comprendano modificazione del comportamento, insonnia, depressione ed allucinazioni.² Altri sintomi associati all'avvelenamento da mercurio sono rappresentati da anemia, insufficienza renale, stomatite, colite, neuropatia periferica e tremori.¹ La più pittoresca descrizione della tossicità cronica da mercurio è senza dubbio quella fornita in *Alice nel paese delle meraviglie*, nel personaggio del "cappellaio matto", probabilmente affetto da una cronica esposizione lavorativa ai sali ed ai vapori di mercurio che si utilizzavano nella manifattura dei cappelli nel XIX secolo.³ Anche se in misura minore, tutt'oggi l'esposizione a vapori di mercurio rimane un problema di salute pubblica, a causa della esposizione nei luoghi di lavoro e negli ambienti domestici alle seppur basse concentrazioni di mercurio contenute nelle vernici a base di lattice.² L'esposizione a vapori di mercurio ad alte concentrazioni può essere fatale, causando edema polmonare, enfisema interstiziale e pneumotorace. I sintomi principali legati alla cosiddetta febbre da "fumi metallici" sono rappresentati da: febbre, brividi, dispnea, sapore metallico alla bocca seguito da stomatite, letargia, confusione, colite e vomito.⁴

L'iniezione di mercurio per via endovenosa è molto rara, essendo riportati in letteratura sporadici casi di iniezione accidentale, tentativi di suicidio, inie-

zioni iatrogene del mercurio usato come sigillante per le siringhe da emogasanalisi.³ Sono, altresì, descritti casi di atleti che hanno assunto deliberatamente mercurio per via intramuscolare ed endovenosa nella falsa speranza di migliorare la propria struttura muscolare.⁵ La comparsa dei sintomi sistemici da avvelenamento acuto per iniezione endovenosa di mercurio (il più delle volte sintomi neurologici o renali) può essere molto lenta, e talvolta di entità quasi trascurabile, anche in presenza di dosi massive (in un caso, fino a 20 ml di mercurio elementare⁵). Molti dei sintomi legati alla iniezione endovenosa possono essere attribuiti ad embolia polmonare ed infarto polmonare, da parte di grumi di mercurio intrappolati all'interno del circolo polmonare. Sono stati descritti casi caratterizzati da dolore toracico, dispnea, ipossiemia, ed alterazioni reversibile della funzione polmonare.⁵ È stata anche riportata mortalità per infarto polmonare secondario a tossicità da mercurio.⁶ A lungo termine, si possono realizzare reazioni tissutali locali, fino alla formazione di granulomi da corpo estraneo, nel punto di iniezione del mercurio. Studi sperimentali condotti sull'animale da laboratorio hanno dimostrato anche la formazione di ascessi miliari.¹

La radiografia del torace può mostrare opacità metalliche che possono persistere per anni, che tendono solo parzialmente alla risoluzione.⁷ L'escrezione combinata del mercurio per via urinaria, fecale e attraverso l'aria espirata avviene in misura < 1 mg/die. Con l'uso di agenti chelanti l'escrezione urinaria può aumentare fino a 3-5 volte.⁷ Il mercurio viene allontanato dall'organismo anche grazie alla formazione di sali solubili che vengono escreti dall'intestino, dal rene, e attraverso le ghiandole salivari.⁷

Nel nostro paziente, risultò difficile distinguere i sintomi respiratori causati dall'infezione pneumococcica da quelli causati dalla iniezione endovenosa di mercurio. Il paziente fu trattato con ossigenoterapia, antibiotici per via parenterale, e con l'instillazione bronchiale (attraverso BAL) di un agente chelante (dimercaprol). Il decorso clinico fu caratterizzato da febbre persistente della durata di 13 giorni, elevazione transitoria degli enzimi epatici, ed anemia emolitica positiva per i corpi di Heinz secondaria a contemporaneo deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi. L'unica tossicità direttamente attribuibile al mercurio fu caratterizzata da una stomatite e periodontite, che si sviluppò diversi giorni dopo l'iniezione di mercurio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Conrad ME, Sanford JP, Preston JA. Metallic mercury embolization: clinical and experimental. *Arch Intern Med* 1957; 100:59–65
- 2 Agocs M. Case studies on environmental medicine: mercury toxicity. Washington, DC: US Dept of Health & Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry 1992
- 3 Buxton JT Jr, Hewitt JC, Gadsen RH, et al. Metallic mercury embolism: report of cases. *JAMA* 1965; 193:103–105
- 4 Bates BA. Mercury. In: Haddad LM, ed. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1998; 750–756
- 5 Celli B, Khan MA. Mercury embolization of the lung. *N Engl J Med* 1976; 295:883–885
- 6 Johnson HRM, Koumides O. Unusual case of mercury poisoning. *Br Med J* 1967; 1:340–341
- 7 Ambre JJ, Welsh MJ, Svare CW. Intravenous elemental mercury injection: blood levels and excretion of mercury. *Ann Intern Med* 1997; 87:451–453