



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), policitemia (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