

## Dall'Ufficio Stampa dell'ERS 2002 di Stoccolma



12

### Monitoraggio continuo dell'ostruzione bronchiale con l'analisi dei suoni polmonari

L'asma e la Broncopneumopatia Cronica (BPCO) sono malattie molto comuni nel mondo occidentale. La caratteristica di queste patologie è rappresentata dall'ostruzione bronchiale. La loro diagnosi si basa sui test di funzionalità polmonare e sulla misurazione del peak-flow. Questi test dipendono molto dalla cooperazione del paziente e forniscono solo una misura "estemporanea".

Molti pazienti con asma e BPCO presentano un respiro sibilante all'auscultazione. L'analisi elettronica della frequenza dei suoni polmonari ha un enorme potenziale per la rilevazione continua dell'ostruzione bronchiale, che può essere fatta anche mentre il paziente dorme.

Il gruppo di Marburg (Germania) con il fisico Volker Gross e lo pneumologo Ulrich Koehler ha sviluppato un nuovo strumento, che può registrare ed analizzare i suoni polmonari, mediante 5 microfoni *air-coupled* posti in parallelo in un sistema pro-

tetto. I suoni polmonari sono digitalizzati su un computer con una frequenza di campionamento a 5512 Hz. Per ridurre l'influenza dei rumori del cuore e dei muscoli, che sono ad alta frequenza e prevenire i "falsi" rumori, tutti i segnali di suono sono filtrati tramite passaggio su banda da 60 a 2100 Hz. Gli autori hanno calcolato i parametri sulla base delle bande di frequenza e li hanno validati confrontandoli con i risultati normali di auscultazione e dei test di funzione polmonare.

Essi hanno studiato 12 asmatici e 18 BPCO. I risultati sono stati confrontati con quelli di 230 volontari conservati nel database MARS (Marburg Respiratory Sound). Questo database è costituito da suoni polmonari validati, test di funzionalità respiratoria e diagnosi che provengono da oltre 2000 registrazioni di oltre 500 pazienti e volontari. Gli autori hanno riscontrato risultati significativi nei pazienti con sibili rispetto ai normali: era ciò che ci si aspettava. Con sorpresa hanno invece verificato modificazioni dello spettro della frequenza di suoni polmonari anche in pazienti che presentavano ostruzione bronchiale senza sibili all'auscultazione. Essi concludono che l'analisi della frequenza dei suoni polmonari è idonea per un monitoraggio continuo e semplice dell'ostruzione bronchiale, da utilizzare per controllare e ottimizzare il trattamento antiostruttivo di asma e BPCO.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Continuous monitoring of bronchial obstruction using lung-sound analysis  
V. Gross, J. Benz, Th. Penzel, U. Koehler, C.F. Vogelmeier

*Corrispondenza:* Volker Gross, Dept of Respir. and Critical Care Medicine, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany. E-mail: grossv@mail.uni-marburg.de



## Diagnosi precoce del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC): un nuovo metodo di screening non invasivo

Il cancro del polmone è la causa più frequente di morte per tumore. Nonostante l'intensificarsi della ricerca esso ha tuttora una prognosi sfavorevole. La terapia chirurgica è possibile solo in pochi pazienti, negli stadi precoci. La diagnosi precoce resta il problema principale, poiché i sintomi si manifestano nella maggior parte dei casi negli stadi avanzati dello sviluppo tumorale. Per tale motivo, per la valutazione di un grande numero di individui a rischio, si sono sviluppati diversi metodi di screening. La maggior parte delle tecniche sono però invasive (broncoscopia a fluorescenza) o utilizzano radiazioni (tomografia computerizzata). Un nuovo metodo di screening non invasivo consiste nella raccolta dell'"esalato condensato". Tale metodo può essere facilmente utilizzato su un ampio numero di pazienti ed è ripetibile. Esso permette l'analisi biochimica di proteine, soluti ed anche di grosse molecole presenti nell'espirsto e che provengono dalle vie aeree e dal parenchima polmonare. Gli autori hanno analizzato il DNA umano nell'esalato condensato di pazienti con NSCLC. In 30 volontari e 30 pazienti con NSCLC il DNA presente nell'esalato condensato è stato sottoposto a screening per la presenza del gene umano della  $\beta$ -actina. Nel 73% dei pazienti con NSCLC e nel 57% dei volontari gli autori sono stati in grado di amplificare la  $\beta$ -actina con sistema PCR. Questi risultati erano riproducibili nel 95% dei casi sullo stesso campione e nell'89% dopo una seconda procedura di isolamento del DNA.

Gli autori hanno poi analizzato l'esalato condensato di 13 pazienti con NSCLC per la presenza del gene p53-mutato, soppressore del tumore nel 50% dei pazienti con NSCLC. Il DNA è stato anche sufficiente per la successiva analisi di exon 5 nel 77%, exon 6 nel 69%, exon 7 nel 54% ed exon 8 nel 54%. La riproducibilità dei triplicati è

risultata essere 44% per exon 5, 75% per exon 6, 63% per exon 7 e 82% per exon 8. In 4 dei 13 soggetti (31%) gli autori sono stati in grado di riscontrare mutazioni nell'esalato condensato (exon 6: 3 mutazioni, exon 8: 1 mutazione). Campioni corrispondenti di tumore dei 13 pazienti sono stati contestualmente analizzati per la ricerca di mutazioni. In 5 degli 11 campioni di tumore essi hanno riscontrato 3 mutazioni in exon 5, 1 mutazione in exon 6, 1 in exon 7 e 2 in exon 8. Geni umani strutturali come la beta-actina sono stati riscontrati nella maggioranza dei condensati di espirsto. Anche geni soppressori del tumore importanti quali il p53 possono essere riscontrati e poi ulteriormente analizzati dagli esalati condensati.

### *Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Detection of p53 mutation in exhaled breath condensate from patients with non small cell lung cancer

C. Gessner, H. Kuhn, K. Topfer, S. Hammerschmidt, J. Schauer, H. Wirtz  
*Corrispondenza:* Christian Gessner. Dept of Internal Medicine, Pulmonary Medicine, Critical Care and Cardiology, University of Leipzig, Leipzig, Germany.  
 E-mail: gesc@medizin.uni-leipzig.de

## **BPCO: i costi post-diagnosi della cura di una malattia polmonare cronica**

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia cronica che lentamente peggiora nel tempo e alla fine porta a grave disabilità. Negli USA è la quarta o quinta causa di morte tra gli ultra-quarantacinquenni. Per gli amministratori pubblici è importante possedere informazioni sull'utilizzo delle cure e sui loro costi al fine di pianificare il futuro sistema sanitario. Il recente report del NHLBI/WHO Global Initiative for COPD sottolinea come ancora siano scarse le informazioni disponibili su questo particolare aspetto del trattamento della BPCO. In esso vengono presentati i dati prodotti

dagli studi condotti in USA, Gran Bretagna, Svezia ed Olanda. Per ogni paziente con BPCO i costi/anno per le cure sanitarie variano, ma sono nell'ordine di grandezza di 1000–2000 dollari USA ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)). Se si considera l'elevata e crescente prevalenza della patologia, ciò porta a costi totali molto significativi. Poiché la BPCO è una malattia che dura per il resto della vita, è importante poter verificare l'utilizzo delle cure ed i relativi costi generati per il tempo che intercorre dalla diagnosi alla morte. Per esempio, in Olanda si è osservato che i pazienti con BPCO vivono in media 11 anni con la loro malattia. Il miglior modo per quantificare i costi per la durata della vita dopo la diagnosi potrebbe essere quello di seguire un grande numero di pazienti BPCO fino alla loro morte, ma tali dati sono attualmente ancora inesistenti.

Il presente studio ha preso in esame i dati finora disponibili per stabilire la durata della BPCO ed i relativi costi fino alla morte di gruppi di pazienti olandesi di età diverse.

Le stime di costo sono conservative in quanto includono solo la “cura principale” per un paziente medio con BPCO. Non tengono conto invece dei costosi trattamenti di gruppi selezionati di pazienti BPCO gravi, quali per esempio l'ossigenoterapia, la *lung-reduction surgery* e il trapianto polmonare. Inoltre, non considerano i costi delle cure *informali*, cioè quelle sostenute dai familiari e dagli amici, ed i costi sociali dovuti all'assenza dal lavoro e alla mortalità precoce. Le stime riflettono solo i costi delle cure attuali. Le nuove tecnologie mediche potrebbero infatti modificare la cura ed i costi per la BPCO.

I risultati del presente studio sono che i pazienti con BPCO vivono in media quattro anni di meno dei non-BPCO; che le degenze ospedaliere ed i farmaci insieme contribuiscono per il 60-80% dei costi totali; che una stima basale dei costi post-diagnosi delle cure per gli uomini con BPCO all'età di 45 anni è di circa 12.000 €, mentre per le donne della stessa età la stima è di 13.000 €.

I pazienti neo-diagnosticati all'età di 65

anni hanno una durata di vita attesa inferiore e quindi costi minori: 8.700 € per gli uomini e 10.000 € per le donne. I costi totali delle donne sono superiori perché esse vivono più a lungo dei maschi.

In media in Olanda per un “tipico” paziente BPCO al momento della diagnosi la stima dei costi del periodo di vita post-diagnosi è nell'ordine di circa 8.000 €.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Lifetime costs of COPD in the Netherlands  
T.L. Feenstra, M. Rutten-van Molken,  
M.M.L. van Genugten

*Corrispondenza:* Talitha Feenstra, Dept. for Health Services Research, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands.

E-mail: [Talitha.Feenstra@rivm.nl](mailto:Talitha.Feenstra@rivm.nl)

### **Neonati con wheezing e sviluppo successivo di asma atopico. L'utilità di un marker infiammatorio, l'S-ECP**

La proteina cationica eosinofila del siero (S-ECP) è un marker infiammatorio la cui presenza si associa con l'allergia respiratoria. Gli autori hanno studiato se questo marker potesse essere utile nel predire lo sviluppo successivo di asma nei neonati che erano stati ricoverati in ospedale per respiro sibilante prima del compimento del secondo anno di età.

Nel 1992-93 sono stati reclutati per lo studio 100 bambini. 82 hanno preso parte al follow-up nel 1999: i bambini sono stati riesaminati per asma (assunzione di farmaci antinfiammatori per l'asma; presenza di sintomi asmatici o positività al test da sforzo) e per atopia (skin test positivi per i comuni allergeni). S-ECP è stata quantificata sia al momento del ricovero ospedaliero durante l'infanzia che durante la visita di follow-up in età scolare.

Sulla base dell'asma o dell'atopia, i bambini sono stati divisi in quattro gruppi:

asmatici atopici (n=24), asmatici non-atopici (n=9), atopici non-asmatici (n=14) e non-atopici non-asmatici (n=35).

Gli autori hanno riscontrato che al momento del ricovero ospedaliero infantile, S-ECP era più elevata nei bambini che avevano sviluppato successivamente asma atopico in età scolare (mediana 6,2 mcg/L), seguiti dagli atopici non-asmatici (4,5 mcg/L), non-atopici non-asmatici (2,6 mcg/L) e non-atopici asmatici (2,3 mcg/L).

Livelli elevati di S-ECP (>16 mcg/L) al momento del ricovero ospedaliero nell'infanzia si associavano a rischio significativamente aumentato (più di 4 volte superiore) per l'asma atopico in età scolare.

In età scolare S-ECP era superiore negli atopici non-asmatici (mediana 15,2 mcg/L), seguiti dagli atopici asmatici (9,6 mcg/L), dai non-atopici asmatici (8,7 mcg/L) e dai non-atopici non-asmatici (5,9 mcg/L).

Poiché il 92% dei bambini con asma atopico ricevevano farmaci antinfiammatori

in età scolare, i loro livelli relativamente bassi di S-ECP possono essere dovuti all'effetto dei farmaci.

I limiti di questo studio sono rappresentati da una coorte relativamente ridotta e dalla mancanza di un gruppo di controllo.

Gli autori concludono che S-ECP  $\geq 16$  mcg/L potrebbe essere di utilità clinica nel predire lo sviluppo successivo di asma nei neonati con wheezing. Nei bambini asmatici atopici che prendono farmaci antiinfiammatori, S-ECP può essere utile nel monitorare l'effetto dei farmaci.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Elevated serum ECP in wheezing infants predicts the development of atopic asthma

A. Kotaniemi-Syrjanene, T.M. Reijonen, K. Korhonen, M. Korppi

*Corrispondenza:* Matti Korppi, Dept. of Paediatrics, Kuopio University and University Hospital, Kuopio, Finland.

E-mail: matti.korppi@uku.fi

## **La caduta dei livelli ematici di ossigeno durante i viaggi in aereo: una minaccia reale per i viaggiatori?**

Si stima che nel mondo ogni anno oltre un miliardo di passeggeri usi l'aereo. Poiché il numero di passeggeri aerei è destinato ad aumentare in parallelo con l'invecchiamento della popolazione, ci sarà sicuramente anche un incremento del numero di incidenti medici durante i voli.

Un elemento di preoccupazione è la consapevolezza che durante i voli commerciali, a causa della pressurizzazione delle cabine, si verifica una riduzione dell'ossigeno disponibile per l'organismo umano.

Mentre per i soggetti sani tale riduzione non comporta problemi, nei pazienti cardiopatici o pneumopatici essa potrebbe determinare effetti gravi.

Per misurare l'impatto dell'esposizione a basse concentrazioni di ossigeno i ricercatori dispongono di camere dove simulare in modo concreto le condizioni di volo e valutare gli effetti di bassi livelli di ossigeno ambientale sia nei soggetti normali che nei pazienti. Questo non è però il metodo perfetto per inquadrare il problema sia per la diversa tipologia degli aerei, sia per la durata e le variazioni di esposizione ambientale a basse concentrazioni di ossigeno nell'aria, sia alla mobilità dei passeggeri all'interno dell'aereo. La simulazione degli effetti di ambienti a basso contenuto di ossigeno infatti, può essere molto diversa da ciò che effettivamente si verifica durante il volo.

Al fine di studiare il problema gli autori hanno deciso di valutare in modo continuo i livelli di ossigeno nel sangue di 20 soggetti sani durante i voli commerciali di breve e di lunga durata. Le verifiche sono state condotte su diversi modelli di aereo delle compagnie europee e americane.

Un tipico volo di lunga distanza era quello dall'Europa al Nord America (per esempio: partenza da Lisbona e arrivo a Newark o da Parigi a Los Angeles), mentre un volo di breve distanza era quello all'interno dei Paesi europei (per esempio partenza da Lisbona, arrivo a Milano).

Gli autori hanno riscontrato che i livelli di ossigeno erano significativamente diminuiti in entrambi i tipi di volo, ma che erano comunque ridotti in modo più significativo durante i voli di lunga distanza (con cadute medie del 10%). Un riscontro interessante era che i livelli ematici di ossigeno variavano a seconda della zona dell'aereo, con livelli minimi all'interno della toilette. Nonostante questi bassi livelli di ossigeno ematico risultino essere ben tollerati nei soggetti sani, la conclusione degli autori è che simili studi dovrebbero essere condotti su pazienti seduti in varie zone dell'aereo al fine di verificare le variazioni dei livelli di ossigeno in relazione all'effettivo ambiente dell'aeroplano.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

In-flight oxygen desaturation in healthy subjects-evaluation by pulse oximetry  
J.C. Winck, M. Drummond, A. Morais, J. Almeida, J.A. Marques

*Corrispondenza:* Joao Carlos Winck, Pneumology Dept., Hospital San Joao, Porto, Portugal.

E-mail: jwinck@mail.telepac.pt

## **Olimpiadi 2004 in Grecia senza allergie respiratorie e asma**

Più di 16.000 soggetti, atleti e componenti dei team nazionali, parteciperanno alla preparazione e alle competizioni delle Olimpiadi 2004 ad Atene.

Dati già pubblicati indicano che il 10-25% di atleti di alto livello presentano allergie respiratorie (riniti, congiuntiviti e asma) scatenate dall'esposizione a pollini e muffe e che il 16% degli atleti delle Olimpiadi di Atlanta nel 1996 hanno presentato asma da sforzo.

Durante lo sforzo, gli atleti inalano un'elevata quantità di aria rispetto a quando svolgono un'attività normale (rispettivamente: 200 L/min contro 5 L/min). Ciò comporta l'inalazione di una massiccia

quantità di aeroallergeni e può portare alla compromissione della funzione respiratoria, a prestazioni atletiche scadenti, ad attacchi di asma ed anche ad episodi gravi, con rischio di morte. Secondo gli autori di questa comunicazione è perciò necessario fornire agli atleti allergici e ai loro responsabili, che da gennaio a settembre 2004 saranno in Grecia, informazioni relative agli aeroallergeni circolanti.

Questo studio, che è iniziato nella Clinica Pneumologica dell'Università Aristotele di Salonicco, ha lo scopo di verificare i dati delle concentrazioni degli aeroallergeni più frequentemente implicati raccolti in un grande database che contiene le registrazioni di 15 anni di misure. I picchi di concentrazione ed i periodi di fine circolazione degli allergeni saranno presentati sulla base delle registrazioni in corso, condotte in quattro città greche sedi dei giochi:

Atene, Salonicco, Heraklion e Kavala. I risultati saranno disponibili via Internet sin dal 15 settembre 2002. Sarà compito del Segretariato dei giochi olimpici di Atene fornire ai delegati nazionali le informazioni sul sito. Le nuove registrazioni relative al periodo da gennaio a settembre 2004 saranno annunciate successivamente.

Ogni atleta può selezionare un periodo con basse concentrazioni di allergeni che lo interessano e scegliere il periodo più appropriato per provvedere alla sua preparazione in Grecia. Durante le Olimpiadi, gli atleti potranno così proteggersi, limitando al massimo l'esposizione ed assumendo i farmaci permessi.

Gli atleti olimpici e i manager delle squadre nazionali devono essere informati ed adeguatamente pronti a far fronte all'esposizione ad elevati livelli di allergeni. I dati suesposti sono importanti per aiutarli, durante le gare, a raggiungere in sicurezza le massime prestazioni personali.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

15-year record of aeroallergens and their usefulness in Athens Olympics 2004

D. Gioulekas, A. Damialis, D. Papakosta,

A. Syrigou, G. Mpaka, F. Saxoni,  
D. Patakas, S. Jaeger

*Corrispondenza:* Dimitrios Gioulekas.

Aristotle University, Thessaloniki, Greece.

E-mail: giouleka@ccf.auth.gr

### **Più asma nelle donne con mestruazioni irregolari**

Dopo la pubertà, le donne presentano asma con frequenza superiore a quella dei maschi coetanei, al contrario di quanto succede nell'infanzia durante la quale i ragazzi asmatici sono più numerosi delle ragazze. Perché le donne in età fertile presentano più asma? Non sappiamo come gli ormoni sessuali influenzino l'asma, nonostante numerosi riscontri di importanti associazioni e malgrado il fatto che ciò interessi metà della popolazione.

Cecilie Svanes ed il suo gruppo hanno studiato adulti di età compresa tra 26 e 54 anni, provenienti da 7 aree in Danimarca, Estonia, Islanda, Norvegia e Svezia. Essi hanno spedito a coloro che 10 anni prima avevano partecipato all'European Community Respiratory Health Survey un questionario postale su asma, allergia e, nelle donne, aspetti ormonali; fino ad ora hanno risposto 13.292 persone.

Se si escludono gli uomini, le donne dopo la menopausa, quelle gravide e quelle che usano la pillola contraccettiva, gli scienziati norvegesi hanno studiato l'associazione di asma e regolarità mestruale in 4.974 donne. Essi hanno scoperto che le giovani donne che riferivano mestruazioni irregolari presentavano una maggiore frequenza di asma rispetto a quelle con cicli mestruali regolari. Negli ultimi 10 anni, le prime presentavano il 61% di rischio in più di sviluppo di asma, il 38% di rischio in più di avere sibili con respiro corto e il 71% di rischio in più di usare terapia antiasmatica. Nelle donne con più di 45 anni le mestruazioni irregolari (segno a quest'età

dell'approssimarsi della menopausa) erano correlate a meno asma. Ciò è in linea con gli studi che indicano meno asma nelle donne dopo la menopausa.

Diversi gruppi di giovani donne presentano mestruazioni irregolari - donne che allattano, donne che usano presidi ormonali intrauterini, donne con problemi di infertilità e che forse usano farmaci ormonali per cercare di restare gravide. Questo studio dimostra che uno o più di questi gruppi presenta un rischio significativamente aumentato di asma.

Questi riscontri sono nuovi e, secondo gli autori, si deve con urgenza chiarire quale/i gruppo/i di donne possono esserne interessate. È della massima importanza determinare se per i farmaci ormonali usati da molte donne vi siano effetti collaterali sconosciuti. Deve essere confermato se le donne che allattano o sono infertili presentano anche più asma, al fine di ottimizzare il trattamento e migliorare la comprensione di come gli ormoni sessuali femminili influenzino l'asma e l'allergia.

#### *Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Women with irregular menstruation have more asthma symptoms

C. Svanes, E. Omenaas, F. Gomez Real, T. Gislason, M. Gunnbjornsdottir, C. Jansson, R. Jogi, E. Norman, M. Soderberg, K. Toren  
*Corrispondenza:* Cecilie Svanes, Dept. of Medicine, Haraldsplass Hospital, Bergen, Norway. E-mail: svanes@haraldsplass.no

## **Il fumo uccide**

Il fumo di sigaretta è ritenuto il principale fattore causale nello sviluppo della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), termine che raggruppa la bronchite cronica e l'enfisema. Recenti studi hanno svelato che gli alveoli, la parte del polmone responsabile della captazione dell'ossigeno dall'aria e dell'escrezione dell'anidride car-

bonica, nell'enfisema sono distrutti e un numero rilevante di ricerche è focalizzato sul "suicidio cellulare", o apoptosi, responsabile della distruzione del tessuto polmonare presente nell'enfisema.

L'apoptosi è una forma controllata di morte cellulare che si manifesta durante situazioni biologiche normali al fine di rimuovere le cellule "indesiderate" senza che esse rilascino nell'ambiente extracellulare i loro contenuti tossici. L'apoptosi impropria, sia essa inadeguata o eccessiva, è comunque implicata in molti quadri patologici di varie malattie.

L'apoptosi delle cellule del polmone è stata osservata nei polmoni di soggetti enfisematosi. Gli autori di questo studio hanno voluto verificare se l'apoptosi della cellula polmonare era un risultato diretto del fumo e come il fumo di sigaretta potesse indurre l'apoptosi di cellule in coltura. In effetti, i ricercatori hanno verificato invece una forma più distruttiva di morte cellulare, la necrosi. La necrosi si manifesta con rottura della membrana cellulare e rilascio del contenuto intracellulare che può a sua volta indurre ulteriore danno tissutale.

In aggiunta, il fumo di sigaretta inibiva l'apoptosi indotta da altre sostanze in grado di causare necrosi.

La presenza di glutazione, il principale composto di difesa antiossidante del polmone, o di ditiotreitolo, un composto che agisce in modo simile al glutatione, nell'ambiente extracellulare proteggeva le cellule dalla necrosi indotta dal fumo di sigaretta. Il fumo di sigaretta si è dimostrato capace anche di produrre la deplezione di diversi antiossidanti come il glutatione e una successiva aggiunta di fumo di sigaretta può comportare la necrosi e la distruzione tissutale.

La conseguenza diretta dell'esposizione del polmone al fumo di sigaretta pertanto, è che le difese antiossidanti possono risultare deplete e l'ulteriore esposizione al fumo di sigaretta può indurre la necrosi delle cellule polmonari, con rilascio del contenuto delle cellule e reclutamento di cel-

lule infiammatorie sull'area danneggiata, con conseguente danno diretto al tessuto circostante. La combinazione di simili eventi dà luogo alla distruzione degli alveoli e sviluppo dell'enfisema.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Cigarette smoke condensate inhibits apoptosis and induces cell necrosis  
J.A. Wickenden, A.G. Rossi, I. Rahman, S.P. Faux, K. Donaldson, W. MacNee  
*Corrispondenza:* Julie Wickenden. ELEG/Colt Research Laboratories. University of Edinburgh Medical School, Edinburgh, UK. E-mail: j.wickenden@ed.ac.uk

## **Le potenzialità di un farmaco vegetale come alternativa terapeutica nella febbre da fieno**

20

Si ritiene che i farmaci di origine vegetale abbiano una minore incidenza di effetti collaterali e siano meglio accettati da un numero progressivamente maggiore di pazienti. Ciò è di particolare rilevanza nelle malattie con un'aumentata incidenza come la febbre da fieno (rinite allergica). Perciò, un farmaco vegetale con effetti antiallergici significativi può rappresentare un'alternativa attraente ai prodotti di sintesi. Poco si sa però sulla potenza dei farmaci vegetali nel trattamento delle malattie allergiche. La rinite allergica è caratterizzata da un'infiammazione prevalentemente eosinofila. Dati recenti hanno dimostrato che nella rinite allergica la risposta immunologica dopo l'esposizione nasale all'allergene non è limitata alla mucosa nasale, ma interessa anche i polmoni e il midollo osseo. In una serie di studi in topi sensibilizzati artificialmente, gli autori hanno studiato gli effetti di un farmaco vegetale orale, BNO1355 sugli eosinofili nel polmone, nella mucosa nasale e nel midollo osseo, dopo un test di provocazione nasale con allergene. Gli studi differivano relativamente a:

1) inizio del trattamento prima del test con allergene con ovalbumina e 2) durata del trattamento con il farmaco vegetale. I topi non-trattati sono stati usati come controlli negativi. Nei gruppi di controllo positivo, i topi erano trattati con alte o basse dosi di desametasone, un corticosteroide ritenuto essere molto efficace nelle malattie allergiche.

Gli effetti del farmaco vegetale sulle cellule bersaglio sono stati verificati con la determinazione delle cellule nella mucosa nasale, nel fluido polmonare e con la conta di cellule nel midollo osseo arricchito. In entrambe le serie, il farmaco vegetale ha significativamente ridotto il numero di eosinofili in tutti e tre i compartimenti investigati rispetto ai controlli. I risultati sulla riduzione eosinofila erano confrontabili con quelli ottenuti nei topi trattati con basse dosi di desametasone.

Gli studi hanno dimostrato che il farmaco vegetale BNO1355, in un modello di infiammazione delle vie aeree indotta con allergeni, presenta un effetto riduttivo marcato sulla risposta eosinofila nei polmoni così come nella mucosa nasale e nel midollo osseo. L'ampiezza della riduzione degli eosinofili è simile a quella di un regime con basse dosi di desametasone. La fondatezza dei dati è stato provato essere dovuta ai differenti protocolli di trattamento usati in questa serie.

Questi riscontri incoraggiano ulteriori studi con BNO1355 come candidato potenziale a farmaco vegetale antiallergico efficace e sicuro.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Effects of the herbal compound BNO 1355 in a murine model of allergic rhinitis  
S. Georen, M. Reinfeld, I. Tcacencu, C. Ismail, P. Stierna  
*Corrispondenza:* Chaim Ismail. Bionorica AG, Dept. Med. Sciences and Research II, Neumarkt, Germany.  
E-mail: chaism.ismail@bionorica.de

## Il russamento nelle donne: in aumento il suo riconoscimento

Il russamento e l'apnea nel sonno sono disturbi comuni, storicamente riconosciuti soprattutto nell'uomo. Anche le donne soffrono di disturbi respiratori nel sonno, ma il russamento non è mai stato riconosciuto essere altrettanto frequente. Studi precedenti hanno dimostrato che le donne sono scarsamente indagate nei laboratori del sonno. In questi studi gli uomini presentano russamento e apnea notturna 2-3 volte più spesso delle donne, ma vengono inviati per lo studio del sonno ben 8-9 volte più frequentemente delle loro compagne.

Nel presente studio è stato spedito un questionario relativo a russamento, apnea nel sonno e ipersonnolenza diurna a 5.424 uomini e donne di età compresa tra 20 e 69 anni. L'86% del campione ha risposto al questionario e gli autori hanno confrontato le risposte riferendosi ai dati dei laboratori del sonno della zona. Il 17,9% degli uomini e il 7,4% delle donne erano preoccupati del loro russamento e avevano parenti turbati per aver assistito alle loro apnee nel sonno. Negli ultimi dieci anni, solo il 20% del numero atteso di soggetti con problemi legati al russamento è stato osservato nei laboratori del sonno, ma il sesso femminile era risultato meno sottorappresentato rispetto a studi precedenti. Dopo correzione sulla base della popolazione e del numero atteso, il rapporto uomo/donna risultava essere 1,25:1.

Gli autori concludono che la necessità di indagini sul sonno è elevata e che sembra che il russamento nelle donne stia ricevendo maggiore attenzione.

### *Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Snoring women are underserved in sleep lab  
L.G. Larsson, A. Lindberg, H. Sandstrom,  
K.A. Franklin, B. Lundback

*Corrispondenza:* Lars Gunnar Larsson.

Dept. of Medicine, Div. of Resp. Med. and Allergy, Sunderby Central Hospital of Norrbotten, Lulea, Sweden.

E-mail: lars-gunnar.larsson@nll.se

## Un comune componente del profumo aumenta la rensponsività delle vie aeree dopo una sensibilizzazione cutanea

Non è possibile evitare l'esposizione ai profumi. Tutti ne siamo continuamente esposti a casa, sul lavoro e nell'ambiente in generale. Ciò rappresenta un grande problema per coloro che sono ipersensibili ai profumi, ma anche per chi è sensibile a sostanze chimiche e presenta senza conoscere il motivo, problemi respiratori dopo l'inalazione di tali sostanze.

Scopo di questo lavoro era di valutare gli effetti sul polmone e sulla sensibilizzazione cutanea potenziale di un componente comune dei profumi, il 3-carene (componente all'aroma di pino della trementina). La cute di cavie fu esposta al 3-carene.

Quattro settimane dopo, gli animali presentarono un'allergia cutanea da contatto. Le cavie furono sacrificate per verificarne i polmoni. Quando i polmoni isolati furono perfusi con una soluzione tampone ed esposti all'inalazione di 3-carene, la funzione polmonare risultò ridotta. Non c'era differenza tra polmoni provenienti da cavie sensibilizzate e non sensibilizzate. Quando invece i polmoni furono perfusi con sangue intero autologo diluito (sangue dello stesso animale) ed esposti al 3-carene ci fu un decremento significativamente più importante della funzione polmonare nelle cavie sensibilizzate rispetto a quelle non sensibilizzate. In successivi esperimenti, il sangue intero fu diviso. I polmoni furono perfusi o con plasma o con linfociti. La Dott.ssa Lena Lastbom e il suo team riscontrarono che nei polmoni esposti al 3-carene e perfusi con il plasma nelle cavie sensibilizzate, la diminuzione della funzione polmonare risultava essere ancora più importante.

Invece, quando i polmoni furono perfusi con i linfociti non fu riscontrata alcuna differenza nella reattività polmonare. L'aumentata reattività sembra perciò dipendere da componenti presenti nel plasma, probabilmente anticorpi liberi in circolo, ma non dai linfociti ematici.

Per riassumere, i risultati dimostrano che i

componenti dei profumi comunemente usati possono ridurre la funzione polmonare e sensibilizzare la pelle al contatto e da qui indurre anche un incremento della sensibilità polmonare. È importante notare che i componenti dei profumi di molti prodotti che agiscono come sensibilizzanti da contatto per la cute possono anche causare iper-reattività polmonare. Poiché la sensibilizzazione multipla ai prodotti chimici è un problema in aumento nella società odierna, gli autori sperano che i risultati del loro studio possano servire a ridurre l'uso di profumi nei prodotti di consumo, in questo modo aiutando i pazienti che presentano asma e reazioni aspecifiche.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

A common fragrance component, 3-carene, increases airway responsiveness after skin sensitisation – a study in isolated guinea pig lungs

L. Lastbom, A. Boman, S. Johnsson, P. Camner, A. Ryrstedt

*Corrispondenza:* Lena Lastbom. Division of Inhalation Toxicology, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

E-mail: lena.lastbom@imm.ki.se

## **Identificazione del deficit di alfa-1-antitripsina**

Ecco un buon esempio di come i test genetici possano essere utilizzati per migliorare la salute e prevenire le malattie nel 21° secolo. L'alfa-1-antitripsina (AAT) è la proteina plasmatica più importante per la protezione del polmone. L'inquinamento atmosferico e il fumo di sigaretta provocano una reazione infiammatoria: se la protezione delle fibre elastiche del polmone da parte dell'AAT è insufficiente, nei giovani adulti si sviluppa enfisema 15-20 anni prima che negli individui con AAT normale. La nostra ipotesi era la seguente: “gli adolescenti con deficit di AAT non dovrebbero iniziare a fumare o

scegliere ambienti di lavoro inquinanti e di questo dovrebbero esserne consapevoli”. Trent'anni fa, 200.000 neonati svedesi furono sottoposti a test per deficit di AAT. Dei 1.500, quelli con deficit grave e quelli con deficit moderato furono informati relativamente al loro elevato rischio genetico e furono seguiti in modo prospettico. Il Swedish Medical Board decise che ulteriori test per l'AAT fossero rinviati fino a che le conseguenze e l'efficacia del test genetico e dei consigli dati fossero stati verificati e la storia naturale del deficit di AAT nell'infanzia e nell'adolescenza fosse conosciuta. Ecco i risultati importanti raccolti quando i pazienti con deficit di AAT raggiunsero l'età di 26 anni:

- Nessuno presentava sintomi clinici importanti di malattia polmonare o epatica
- I test di funzionalità respiratoria erano entro un range di normalità
- Il 6% erano fumatori abituali, con una riduzione di due terzi rispetto all'atteso
- Anche il precoce ed efficace trattamento di infezioni febbrili e di asma possono aver contribuito a una prognosi positiva e alla prevenzione.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Health and lung function of 26-year-old alpha-1-antitrypsin deficient individuals identified neonatally

T. Sveger, E. Piitulainen

*Corrispondenza:* Tomas Sveger. Pediatrics, Lund University, Malmoe, Sweden.

E-mail: tomas.sveger@pediatrik.mas.lu.se

## **L'apnea nel sonno favorisce l'embolia polmonare?**

L'interruzione ricorrente del respiro durante il sonno associata ad ipersonnolenza diurna, ciò che i medici chiamano apnea nel sonno, interessa il 2-4% degli adulti. L'apnea nel sonno induce ipertensione arteriosa ed espone più frequentemente a stati di ipercoagulabilità, icuts e attacchi di cuore. Sapendo

che l'ipercoagulabilità può favorire le flebiti e l'embolia polmonare, tutti i pazienti con embolia polmonare o flebite (rispettivamente 63 e 12 pazienti) visti nel dipartimento toracico dell'ospedale Pitié-Salpêtrière in un periodo di 10 mesi furono sottoposti alla registrazione notturna del sonno e del respiro. Tra i 41 maschi e le 34 femmine inclusi nello studio (età 21-86 anni, indice di massa corporea  $25 \pm 5 \text{ Kg/m}^2$ ), 46 pazienti hanno presentato più di 15 apnee per ora di sonno, quando la frequenza attesa in una popolazione della stessa età è del 15%. I pazienti con apnea notturna erano più anziani (63 anni) di quelli senza apnea (52 anni) e differivano dal classico tipo di maschio alto e sovrappeso comunemente osservato nei pazienti con apnea nel sonno. Inoltre, essi non presentavano i segni soliti della malattia, cioè ipersonnolenza diurna, russamento, astenia, nicturia.

Metà di loro presentava invece ipertensione arteriosa rispetto all'8% di coloro che non presentavano apnea nel sonno. Il presente è il primo studio che mostra un'associazione tra l'apnea nel sonno e l'embolia. Ne deriva che la consapevolezza di un'associazione tra queste due malattie potrebbe influenzare il trattamento di particolari situazioni cliniche, come per esempio sospettare l'embolia polmonare in presenza di ipossiemia isolata nei pazienti con apnea nel sonno. Il beneficio del trattamento dell'apnea notturna (ventilazione notturna a pressione positiva continua con maschera nasale, chirurgia delle vie aeree superiori, apparecchi oro-dentali) sulla prevenzione della tromboembolia polmonare rimane ancora da dimostrare.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Sleep disordered breathing as a risk factor for venous thrombo-embolism

I. Arnulf, M. Merino-Andreu, A. Terrier, S. Birolleau, T. Similowski, J.P. Derenne

*Corrispondenza:* Isabelle Arnulf. Service de pneumologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

E-mail: isabelle.arnulf@psl.ap-hop-paris.fr

## **Allo *streptococcus pneumoniae* piace l'alcol?**

L'alcol causa molti più decessi precoci e invalidità rispetto al tabacco o all'uso di droghe illegali. In Spagna l'alcol è al primo posto nella lista delle dipendenze ed è responsabile di 12.000 morti ogni anno. L'abuso di alcol ha molti effetti negativi sull'immunità umana ed è riconosciuto essere un importante fattore di rischio per le infezioni polmonari, come la tubercolosi e la polmonite batterica. Nondimeno, pochi studi hanno posto specifica attenzione sulle polmoniti acquisite in comunità (CAP) nei pazienti alcol-dipendenti.

Gli autori hanno condotto una sub-analisi di un database che includeva tutti i pazienti adulti e non-immunocompromessi ricoverati nell'Ospedale Universitario di Barcellona, con una diagnosi di CAP. L'obiettivo dello studio era di identificare le caratteristiche della polmonite nei pazienti alcolizzati rispetto ai non bevitori. Pazienti maschi, con un consumo alcolico giornaliero superiore a 80 g, o pazienti femmine che consumavano più di 60 g di alcol al giorno furono definiti come alcolizzati. I non-bevitori presenti nel database servirono come controlli. Tra il 1996 e il 2001, 1.347 pazienti (età media 67 anni) furono introdotti nel database: 114 furono identificati come alcolizzati e 1.233 come non-bevitori.

Il riscontro principale di questo studio è stato che i pazienti alcolizzati avevano un rischio triplicato di presentare un'infezione pneumococcica (OR 3,6, CI 1,6-1,6-7,6,  $p=0,001$ ) ed erano stati ricoverati in rianimazione con una frequenza due volte superiore a quella dei non-bevitori.

Gli autori suggeriscono le seguenti conclusioni: a) l'associazione di *Streptococcus pneumoniae* e alcolismo è stata identificata in un grande numero di pazienti, il che supporta la necessità della vaccinazione antipneumococcica in questo gruppo a rischio; b) il decorso della malattia è più grave e le complicazioni sono più frequenti, perciò il ricovero di tali pazienti nelle rianimazioni dovrebbe essere "più generoso".

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*  
Community-acquired pneumonia (CAP)  
in alcoholic patients (AL): differences in  
aetiology and severity

A. de Roux, E. Garcia, M.A. Marcos,  
R. Estruch, P. Mensa, A. Torres

*Corrispondenza:* Andres de Roux. UVIR,  
Servei de Pneumologia, Hospital Clinic,  
Barcelona, Spain.

E-mail: atorres@medicina.ub.es

### **L'embolia polmonare presenta una variabilità stagionale?**

La diagnosi di embolia polmonare (EP) si  
fonda sul sospetto clinico del medico nella  
valutazione delle condizioni del paziente.

Tra gli altri fattori di rischio, la trombosi  
venosa profonda è uno dei più importanti  
per l'EP e la sua frequenza risulta maggio-

re durante l'inverno. La scintigrafia venti-  
latoria/perfusoria (V/Q) viene eseguita co-  
me indagine di imaging di prima linea per  
la diagnosi di EP. Gli autori di questo stu-  
dio hanno voluto valutare se l'incidenza di  
EP presentasse una maggiore frequenza in  
un mese o in una stagione particolare.

Il gruppo in studio includeva 367 pazienti  
(maschi 46%, femmine 54%) inviati al di-  
partimento di medicina nucleare per una  
scintigrafia V/Q. Tra i pazienti i cui dati  
erano disponibili, 166 provenivano da am-  
bulatori esterni e 145 erano ricoverati.

Secondo uno studio multicentrico prospet-  
tico, il 96% dei pazienti considerati ad eleva-  
ta probabilità di EP all'esame scintigrafico  
presentarono un quadro angiografico pol-  
monare di EP. Nel presente studio, i risulta-  
ti della scintigrafia V/Q con alta probabilità  
vennero accettati come diagnostici di EP.

La frequenza di questi risultati fu verificata  
per ogni mese, per tre anni consecutivi.

I risultati di questo studio hanno rivelato

che il numero totale di scintigrafie ad alta probabilità era 27 (16,3%) e 45 (31%), rispettivamente tra i pazienti ambulatoriali ed i ricoverati. Nella popolazione dei pazienti ambulatoriali, il rischio elevato di EP mostrò un picco di incidenza nei mesi invernali: gennaio (21%), febbraio (28,6%) e novembre (22,2%). Al contrario, non fu osservata alcuna aggregazione significativa nel gruppo di pazienti ricoverati.

La spiegazione più razionale di questo risultato probabilmente risiede nel fatto che i pazienti ricoverati presentano un aumento dei fattori di rischio, per esempio gli interventi chirurgici. I riscontri di questo studio suggeriscono che l'elevata probabilità di EP è significativamente maggiore in inverno tra i pazienti ambulatoriali. Ciò correla bene con i dati della letteratura sulla trombosi venosa profonda.

Gli autori suggeriscono, al momento del sospetto diagnostico, di pensare più spesso all'EP, soprattutto nei mesi invernali.

#### *Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Does pulmonary embolism have a seasonal variation?

B. Volkan, A. Demir, P. Kiratli, T. Selcuk, M. Artvinli

*Corrispondenza:* Bilge Volkan. Dept. Of Nuclear Medicine, Hacettepe University Medical Center, Ankara, Turkey.

E-mail: bilgev@hacettepe.edu.tr

### **I pazienti BPCO ricoverati nei piccoli ospedali presentano un tasso di mortalità superiore a quelli ricoverati nei grandi ospedali**

Nel 1997 il Royal College of Physicians e la British Thoracic Society promossero un'indagine sul processo di cura e sull'outcome dei pazienti britannici con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) ricoverati a causa di riacutizzazioni gravi.

I risultati rivelano ampie variazioni nella

qualità delle cure e nella sopravvivenza tra diversi ospedali, che non trova spiegazioni sufficienti in base alle caratteristiche note della popolazione. Ciò ha fatto sorgere il dubbio che ospedali diversi per tipo e dimensione possano fornire standard di cura diversi. L'indagine attuale ha voluto verificare questa teoria con uno studio pilota che aveva lo scopo di stabilire una metodologia per un più ampio studio nazionale in Gran Bretagna.

Trenta ospedali selezionati a random tra tre categorie di "Teaching", "Large District General" e "Small District General" furono sottoposti a audit per la cura dei pazienti BPCO acuti ricoverati in un periodo di otto settimane a partire dal marzo 2001.

1.274 pazienti su 1.366 ricoveri furono inclusi nello studio, che aveva come misura di outcome principale il tasso di mortalità nei 90 giorni successivi al ricovero. La mortalità per questa condizione nel suo complesso risultò elevata (14%), con ampie variazioni tra singoli ospedali e differenze statisticamente significative tra i tre tipi di ospedale. Il tasso di mortalità era 11,9% nei "Teaching Hospitals", 11,2% nei "Large District General Hospitals", ma 17,5% nei "Small District General Hospitals".

Quando altri fattori di gravità della condizione clinica venivano presi in considerazione ciò comportava che la possibilità di morte dopo il ricovero negli ospedali più piccoli si elevava del 50% circa.

La ragione di ciò non è conosciuta, ma può dipendere dal rapporto sanitari/pazienti, dal carico di lavoro e dall'organizzazione delle cure. Accanto a questi, vi sono altri fattori conosciuti che hanno maggiore influenza sull'outcome, quali l'età e lo stato di salute del paziente, ma essi risultano meno "governabili" rispetto all'outcome dell'ospedalizzazione.

L'organizzazione delle cure e i livelli dell'équipe sanitaria tra i diversi tipi di ospedale potranno essere migliorati se si identifica e si promuove una metodologia operativa migliore. Va comunque tenuto presente che il numero di ospedali in questo

studio è relativamente piccolo e che l'indagine è servita solo come studio pilota. Malgrado ciò gli autori ritengono che vi sia sufficiente evidenza per autorizzare un audit sulla BPCO su tutto il territorio nazionale per esaminare più nel dettaglio questo e altri specifici aspetti.

Non è noto se conclusioni simili possono essere tratte per il resto dell'Europa, ma vi sono studi dagli USA, relativi al trattamento chirurgico dei pazienti, che hanno prodotto risultati analoghi.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Death rates in acute admissions of COPD may be related to type and size of hospital  
C.M. Roberts, S. Barnes, D. Lowe,

M.G. Pearson

*Corrispondenza:* Christopher M. Roberts.  
Chest Clinic, Whipps Cross University Hospital, London, UK.

E-mail: Michael.Roberts@whippsx.nhs.uk

### **Se un medico vi dice che soffrite di apnee notturne ne date comunicazione alle autorità della motorizzazione civile?**

L'ipersonnolenza e la perdita di concentrazione possono causare incidenti stradali. I pazienti con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) non trattata presentano al proposito un rischio aumentato. Attualmente in Gran Bretagna le norme sulla circolazione stabiliscono che la patente di guida venga sospesa se un soggetto presenta eccessiva ipersonnolenza diurna e che possa essere riconcessa solo quando i sintomi siano sotto controllo.

È dovere giuridico dei possessori di patente notificare alle autorità della motorizzazione civile qualunque condizione sanitaria, inclusa l'OSAS, in grado di compromettere una guida sicura.

È responsabilità dei medici assicurarsi che i pazienti comprendano che la loro condizione può compromettere la loro capacità di guida e spiegare che essi hanno il dovere

giuridico di informare le autorità della motorizzazione. Al ricevimento della notifica dal paziente, le autorità chiederanno una relazione al medico di famiglia a conferma della condizione e del successo del trattamento adottato.

Per tre anni il Dr. Stephen Iles e i suoi collaboratori hanno informato i pazienti con OSAS dopo la diagnosi, verbalmente e con una nota scritta, di non guidare se erano sonnolenti invitandoli ad informare le autorità della motorizzazione della loro diagnosi. Il team britannico ha voluto poi verificare se il paziente comunicava la diagnosi alle autorità. Scrissero al medico di famiglia di 51 soggetti che erano stati diagnosticati OSAS al Musgrove Park Hospital, Taunton, UK, tra il 1999 e il 2001.

Solo i casi che avevano ricevuto un chiaro consiglio scritto e verbale sugli obblighi relativi alle norme di guida furono inclusi nello studio. Ai medici di medicina generale fu chiesto se essi avevano prodotto la relazione suddetta alle autorità della motorizzazione. Quarantasei (90%) medici di famiglia risposero all'indagine e di questi solo 5 (11%) riferirono che erano stati interpellati per la produzione della relazione. Gli autori concludono che la grande maggioranza di coloro che presentano OSAS non informano le autorità nonostante i suggerimenti verbali e scritti a farlo. Chiedere che sia il paziente a farlo è rischioso e probabilmente inadeguato data la preoccupazione diffusa per la prevenzione di incidenti stradali causati dagli autisti che si addormentano alla guida.

*Titolo originale dell'Abstract e Autori:*

Is written and verbal advice to patients with sleep apnoea to inform driving authorities effective?

S. Iles, P. Manning, D. Watts, C. Swinburn

*Corrispondenza:* Christopher Swinburn.  
Dept. of Respiratory Medicine, Taunton & Somerset Hospital, Taunton, Somerset, UK. E-mail: Chris.Swinburn@tst.nhs.uk

*Traduzione a cura di Stefano Aiolfi*