

volume 6
ISSUE 1
2018 febbraio



QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Paola Gnerre

Supervisor Editor
Roberto Nardi

**Monografia Giovani FADOI:
dalle evidenze alla pratica clinica**

Guest Editors: P. Gnerre, R. Gerloni, C. Cenci, M.C. Pasquini, M. R. Poggiano

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

PAST PRESIDENT

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

SEGRETARIO

Micaela La Regina, *La Spezia, Italy*

SEGRETARIO VICARIO

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

STAFF DI SEGRETERIA

Comunicazione Paola Gnerre, *Savona, Italy*
Ricerca Roberta Re, *Novara, Italy*
Formazione Maurizia Gambacorta, *Todi (PG), Italy*

TESORIERE

David Terracina, *Roma, Italy*

STAFF DI TESORERIA

Francesco D'Amore, *Roma, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA
"CENTRO STUDI FADOI"**

Direttore Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*
Direttore vicario Francesco Dentali, *Varese, Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE
E AGGIORNAMENTO**

Direttore Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-NORD**

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-SUD**

Generoso Uomo, *Napoli, Italy*

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Flavio Tangianu, *Oristano, Italy*

**MEMBRO FISM E RESPONSABILE
PER L'INNOVAZIONE IN MEDICINA INTERNA**

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Editor in Chief Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE DEI
QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

**SUPERVISOR EDITOR DEI
QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

**DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION
E CONSULTA CARDIOVASCOLARE**

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

RAPPORTI CON EFIM

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE SITO NAZIONALE
E COMUNICAZIONE**

Salvatore Lenti, *Arezzo, Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE CLINICAL COMPETENCE

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE AREA ECOGRAFIA

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*
Marcello Romano, *La Spezia, Italy*

RESPONSABILE MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi, *Isernia, Italy*

RESPONSABILE AREA NUTRIZIONE

Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*
Luciano Tramontano, *Praia a Mare (CS), Italy*

RESPONSABILE AREA DI CLINICAL GOVERNANCE

Giovanni Iosa, *Cesenatico (FC), Italy*
Stefano De Carli, *Udine, Italy*

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE FONDAZIONE

Mauro Campanini, Novara, Italy

COORDINATORE

Giuseppe Augello, Canicattì (AG), Italy

DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA CENTRO STUDI FADOI

Direttore Giancarlo Agnelli, Perugia, Italy
Direttore vicario Francesco Dentali, Varese, Italy

SEGRETERIA

Grazia Panigada, Pescia (PT), Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Paolo Verdecchia, Assisi (PG), Italy

STAFF AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cecilia Becattini, Perugia, Italy
Pierpaolo Di Micco, Napoli, Italy
Fernando Gallucci, Napoli, Italy
Alessandro Squizzato, Varese, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE INFETTIVE

Ercole Concia, Verona, Italy

STAFF AREA MALATTIE INFETTIVE

Anna Maria Azzini, Verona, Italy
Gianluca Giuri, Castelnuovo ne' Monti (RE), Italy
Matteo Giorgi Pierfranceschi, Piacenza, Italy
Carlo Tascini, Pisa, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Leonardo Fabbri, Reggio Emilia, Italy

STAFF AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Bianca Beghè, Reggio Emilia, Italy
Piera Boschetto, Ferrara, Italy
Gaetano Cabibbo, Modica (RG), Italy
Francesco Corradi, Firenze, Italy
Francesco Ventrella, Cerignola (FG), Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Carlo Salvarani, Reggio Emilia, Italy

STAFF AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Laura Morbidoni, Senigallia (AN), Italy
Nicolò Pipitone, Reggio Emilia, Italy
Tito D'Errico, Napoli, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE METABOLICHE

Roberto Vettor, Padova, Italy

STAFF AREA MALATTIE METABOLICHE

Tiziana Attardo, Agrigento, Italy
Giovanni Gulli, Savignano (CN), Italy
Ada Maffettone, Napoli, Italy
Maurizio Nizzoli, Forlì, Italy

RESPONSABILE AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Antonio Greco, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

STAFF AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Marco Candela, Jesi (AN), Italy
Giovanni Mathieu, Pinerolo (TO), Italy
Valentino Moretti, San Daniele del Friuli (UD), Italy
Filomena Pietrantonio, Brescia, Italy
Elisa Romano, La Spezia, Italy

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, Guastalla (RE), Italy

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-NORD

Francesco Orlandini, La Spezia, Italy

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-SUD

Generoso Uomo, Napoli, Italy

STAFF DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Roberto Frediani, Domodossola (VB), Italy
Marco Grandi, Sassuolo (MO), Italy

SEGRETERIA DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, Voghera (PV), Italy

BOARD SCIENTIFICO

Clelia Canale, Reggio Calabria, Italy
Fabrizio Colombo, Milano, Italy
Giuseppe De Matthaeis, Città Sant'Angelo (PE), Italy
Massimo Giusti, Torino, Italy
Luca Masotti, Cecina (LI), Italy
Nicola Mumoli, Livorno, Italy
Maurizio Ongari, Porretta Terme (BO), Italy
Ruggero Pastorelli, Collesferro (RM), Italy
Fulvio Pomerio, Savignano (CN), Italy
Roberto Risicato, Siracusa, Italy
Antonio Sacchetta, Conegliano (TV), Italy
Giancarlo Tintori, Pisa, Italy

COMMISSIONE TECNICHE E METODICHE INNOVATIVE DI FORMAZIONE E VERIFICA

Responsabile dell'Innovazione
in Medicina Interna Antonino Mazzone, Legnano (MI), Italy

STAFF

Francesco Dentali, Varese, Italy
Andrea Montagnani, Grosseto, Italy
Filippo Pieralli, Firenze, Italy

DIRETTORE SCIENTIFICO FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, Grosseto, Italy

REFERENTI SLOW MEDICINE

Roberto Frediani, Domodossola (VB), Italy
Luigi Lusiani, Castelfranco Veneto (TV), Italy

RESPONSABILE AREA DOLORE

Domenico Panuccio, Bologna, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

MONOGRAFIA GIOVANI FADOI: DALLE EVIDENZE ALLA PRATICA CLINICA

Guest Editors: P. Gnerre, R. Gerloni, C. Cenci, M.C. Pasquini, M.R. Poggiano

RASSEGNE

La gestione della cardiopatia ischemica stabile: dalle evidenze alla pratica clinica	1
R. Gerloni, L. Mucci, T. Ciarambino, M. Ventura, V. Baglio, M. Chiuch, F. Saladini, S. Dorigoni, P. Gnerre	
Approccio clinico al paziente pancitopenico	23
M.C. Pasquini, E. Barbagelata, P. Cavallo, T. Ciarambino, S. Ciarla, S. Deregibus, I. Mascherona, L. Mucci, L. Zanlari	
Management dell'ipertiroidismo: dall'evidenza alla pratica clinica . . .	29
M.R. Poggiano, E. Barbagelata, C. Usai	
Management del paziente con insufficienza cortico-surrenalica: dall'evidenza alla pratica clinica	39
I. Ambrosino, E. Cristaldi, M.R. Poggiano, P. Gnerre, R. Muscariello, M. Vacante	
La gestione del paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva: dalle evidenze alla pratica clinica	
I Parte - Evidenze	53
II Parte	64
C. Cenci, C. Rinollo, T. Ciarambino, O. Para, G. Belmonte, S. Moretti, S. Ciarla, M. Gino, F. Pasin, N. Battino	

La gestione della cardiopatia ischemica stabile: dalle evidenze alla pratica clinica

Riccardo Gerloni,¹ Luciano Mucci,² Tiziana Ciarambino,³ Manuel Ventura,⁴ Valeria Baglio,⁵ Massimiliano Chiuch,⁶ Francesca Saladini,⁷ Stefania Dorigoni,⁸ Paola Gnerre⁹

¹Medicina d'Urgenza, Ospedale di Cattinara, Trieste; ²Medicina Interna, Ospedale Santa Croce, Fano (PU); ³Medicina Interna, Ospedale Marcianise, Caserta; ⁴Medicina Generale, Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO); ⁵Medicina Interna, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine; ⁶Medicina d'Urgenza, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine; ⁷Cardiologia, Ospedale di Camposampiero, Padova; ⁸Medicina Interna, Ospedale Santa Chiara, Trento; ⁹Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona, Italia

Introduzione

La cardiopatia ischemica (CI) viene diagnosticata quando un paziente presenta uno o più sintomi, segni o complicanze per inadeguato rifornimento di sangue al miocardio.¹ Il quadro generalmente è dovuto all'ostruzione di una arteria coronarica per aterosclerosi e si presenta solitamente con angina.^{2,3} Altri sintomi, chiamati equivalenti ischemici, possono manifestarsi e tra questi i più comuni sono la dispnea, la sudorazione, il dolore alle spalle, il cardiopalmo, il dolore alla mascella. Se uno di questi appare in maniera prevedibile e riproducibile per un certo grado di sforzo, vien meno con il riposo o l'assunzione di nitroglicerina, è corretto parlare di angina stabile. La severità del quadro clinico è stratificata dalla classificazione della *Canadian Cardiovascular Society*⁴ (Tabella 1).

Ci sono quindi diverse fasi della malattia coronarica nella CI senza considerare la sindrome coronarica acuta. Infatti alla categoria di pazienti con CI appartengono anche quelli con storia di coronaropatia ostruttiva o non, che sono diventati asintomatici con il trattamento e che richiedono un follow-up regolare.⁵

Lo restringimento del 70% o superiore in almeno una coronaria ha per lungo tempo rappresentato il meccanismo fisiopatologico responsabile della CI stabile con il verificarsi di sintomi sotto sforzo o sotto

stress. Tuttavia la CI stabile è più complessa e la fisiopatologia si basa su meccanismi differenti.⁶ La disfunzione del microcircolo è chiamata in causa quando un paziente con angina stabile dimostra un albero coronarico privo di lesioni significative. Ci sono specifiche patologie come la cardiomiopatia ipertrofica o la stenosi aortica, che si accompagnano ad alterazioni del microcircolo, anche se in questi casi si parla più appropriatamente di malattia secondaria del microcircolo. Spasmi focali o diffusi delle coronarie sono poi responsabili di angina, quando questa non è correlata ad un certo grado di sforzo. In questi casi il sintomo esordisce prevalentemente di notte o alle prime ore del mattino. I nitrati possono alleviare i sintomi entro qualche minuto e l'ECG mostrare elevazione del tratto ST. Anche la disfunzione ventricolare sinistra secondaria ad una pregressa necrosi è una modalità di presentazione della cardiopatia ischemica stabile.

Per tutti questi motivi è abbastanza difficile stimare l'incidenza della CI, proprio perchè dipende dalla fase di CI considerata. La *Health Survey for England* ha pubblicato che 8% degli uomini e 3% delle donne di età tra 55 e 64 anni hanno o hanno avuto angina. Questa stima raggiunge rispettivamente 14% e 8% se consideriamo uomini e donne di età compresa tra 65 e 74 anni.⁷ Per lo stesso motivo anche la prognosi, dedotta da trial clinici volti alla valutazione della terapia anti anginosa e/o della rivascolarizzazione, è diversa a seconda della popolazione considerata. Generalmente la stima della mortalità annuale si attesta attorno al 1,2-2,4% con una mortalità per causa cardiovascolare che oscilla tra 0,6 e 1,4%.⁸⁻¹³

Valutazione clinica e rischio pre-test

Una corretta valutazione clinica è basata su un'accurata anamnesi patologica. Si dovrebbe distinguere tra dolore tipico e atipico. L'angina tipica, associata a ischemia miocardica, è localizzata a livello toracico pa-

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova n. I, 17100 Savona, Italia.
Tel.: +39.0198404358 - Fax: +39.0198404583.
E-mail: pgnorre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright R. Gerloni et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(1):1-22

rasternale sinistro, ma potrebbe anche avere localizzazione epigastrica, mandibolare, interscapolare, dentaria; la sua natura è spesso oppressiva, talvolta costrittiva o urente. Possono esservi sintomi di accompagnamento quali: dispnea, astenia, nausea, agitazione, senso di morte imminente. In genere la sintomatologia dura alcuni minuti. Un'importante caratteristica è la correlazione causale con l'esercizio fisico e lo stress emotivo: i sintomi appaiono e diventano via via più severi incrementando l'intensità della causa scatenante e scompaiono rapidamente alla regressione del fattore causale.

In base all'inquadramento clinico del sintomo possiamo parlare di:¹⁴

- angina tipica qualora il dolore risponda alle suddette caratteristiche di localizzazione (retrosterale), qualità (oppressiva), etiologia (esercizio o stress emotivo), durata (alcuni minuti) e remissione (riposo o nitrati);
- angina atipica, si differenzia dalla angina tipica per l'assenza di fattori precipitanti: spesso il dolore inizia a riposo con un basso livello di intensità. In caso di dolore che incrementa lentamente, raggiunge il suo apice per un massimo di 15 minuti, poi regredisce, si potrebbe considerare un sottostante vasospasmo. Una presentazione atipica per localizzazione e qualità, causata dallo sforzo fisico, ma poco responsiva ai nitrati, può sottendere un'etiologia microvascolare;
- dolore non anginoso, legato a cause non cardiache.

L'approccio Bayesiano usa le stime cliniche di malattia pre-test (PTP: *termed pre-test probability*) insieme ai risultati dei test diagnostici per generare le probabilità individualizzate di malattia post-test. Per la coronaropatia le stime cliniche di malattia pre-test sono influenzate dalla prevalenza di malattia nella popolazione studiata, oltre alle caratteristiche cliniche del paziente (età, genere e natura dei sintomi).¹⁵ La sensibilità e la specificità di un test sono influenzate dalle caratteristiche delle popolazioni su cui viene eseguito il test e, quindi dalla PTP.

Le nuove Linee Guida Europee sulla coronaropatia cronica⁶ partono dalla PTP per tracciare un corretto iter diagnostico-terapeutico del paziente con dolore toracico stabile. La PTP viene calcolata incrociando età, genere e sintomi dei pazienti.

I test non invasivi per la coronaropatia hanno una sensibilità e specificità dell'85% circa; pertanto si ot-

terranno minori diagnosi scorrette evitando l'esecuzione di test in pazienti con PTP <15% (dati per sani) o con PTP >85% (dati per malati): in questi pazienti i test dovrebbero essere eseguiti solo per specifiche e convincenti motivazioni.

L'ECG da sforzo presenta una bassa sensibilità (circa il 50%), per cui il numero di test con falso risultato inizia a diventare maggiore rispetto ai test veri nella popolazione con PPT >65%.

In base a questi presupposti è stata redatta una flow-chart per la gestione diagnostico-terapeutica della coronaropatia cronica (Figura 1) che non va applicata a pazienti:

- non candidabili a coronarografia (per i quali vi è indicazione al trattamento medico e ad eventuale approfondimento diagnostico);
- con sintomi compatibili con angina instabile (per i quali si rimanda alle specifiche linee guida);
- con sintomi tipici e frazione di eiezione <50% (per i quali vi è indicazione alla coronarografia).

Per pazienti con PTP <15% si dovrebbero considerare altre cause di dolore toracico non cardiaco e non dovrebbero essere eseguiti specifici stress-test non invasivi; l'angina vasospastica dovrebbe essere indagata e trattata.

Per i pazienti con PTP compreso tra il 15% e l'85% dovrebbero eseguire stress test cardiologici, dando la preferenza a stress-test di imaging e considerando l'ECG da sforzo qualora la PTP sia compresa tra 15% e 65% o non siano disponibili altre metodiche.

Per i pazienti con PTP >85% la diagnosi di coronaropatia dovrebbe essere clinica e ulteriori test non aumentano l'accuratezza.

La tomografia assiale computerizzata delle coronarie (TACC) può essere un'alternativa agli stress-test nei pazienti con un basso PTP (compreso tra il 15% e il 50%)¹⁶ per il suo alto valore predittivo negativo.

Esami biomorali e indagini non invasive

Nello studio della cardiopatia ischemica le indagini biomorali sono raccomandate soprattutto per l'identificazione di fattori di rischio cardiovascolari e vengono utilizzate per valutazioni prognostiche. In particolare in tutti i pazienti con sospetta patologia coronarica dovrebbero essere ricercati iperglicemia, dislipidemia, distiroidismi e alterazioni renali.^{6,17}

Tabella 1. Severità dell'angina secondo la Canadian Cardiovascular Society.

Classe I (non limitazioni per le comuni attività)	Angina riprodotta per sforzi intensi
Classe II (limitazione lieve per le comuni attività)	Angina riprodotta per cammino veloce
Classe III (limitazione marcata per comuni attività)	Angina riprodotta per cammino 100-200 m
Classe IV (inabilità per le comuni attività)	Angina riprodotta per qualsiasi attività

I marcatori di danno miocardico (come la troponina T e I, ad alta sensibilità o ultrasensibile) risultano particolarmente utili quando si sospetta una patologia coronarica acuta e possono comunque aiutare il clinico nell'escluderla se negativi; per quanto riguarda il paziente con patologia coronarica stabile il dosaggio della troponina pare peraltro avere valore prognostico, identificando quando superiore alla norma un aumento del rischio di eventi futuri (infarto o morte); non pare tuttavia avere sufficiente valore prognostico nel paziente extra-ospedaliero.¹⁸⁻²⁰

Altri biomarcatori (il peptide natriuretico atriale, la PCR o test genetici) hanno invece dimostrato risultati contrastanti nello stabilire la prognosi dei pazienti con patologia coronarica cronica.^{21,22}

ECG a riposo

L'ECG a riposo può mettere in evidenza la presenza di onde Q, indicative di precedente evento miocardico, o pattern di alterata ripolarizzazione ventricolare; l'ECG basale può essere inoltre utile quando comparato con la traccia eseguita in corso di sintomatologia. Tuttavia è frequentemente normale nei pazienti con coronaropatia cronica.^{17,23}

Il Report redatto dall'*American College of Cardiology* ha identificato una prognosi peggiore per i pazienti che presentano alcune alterazioni ECG, come la presenza di onde Q in multiple derivazioni, onda R in V1 (indicativa di infarto posteriore), persistenti alterazioni del tratto ST in particolare nelle derivazioni da

V1 a V3, blocco di branca sinistra (BBS), blocco bifascicolare, blocco atrio-ventricolare (BAV) di secondo e terzo grado, aritmie ventricolari o ipertrofia ventricolare sinistra (IVS).¹⁷

Ecocardiogramma a riposo

Il ruolo dell'ecocardiografia, come espresso anche dalle linee guida dell'*European Society of Cardiology* (ESC) del 2006, non è solo quello di valutare la funzionalità del ventricolo sinistro, ma anche l'eventuale identificazione di altre disfunzioni che possano giustificare la sintomatologia, come alcuni vizi valvolari o la cardiopatia ipertrofica. Tramite l'ecocardiogramma è inoltre possibile valutare la funzione diastolica del ventricolo sinistro, in particolare grazie all'introduzione del doppler tissutale e all'utilizzo dello strain rate.²⁴ L'importanza dell'ecocardiografia nella valutazione della funzione diastolica è stato confermato anche nelle linee guida ESC più recenti:⁶ una ridotta capacità di riempimento ventricolare potrebbe infatti suggerire la presenza di patologia del microcircolo, soprattutto in quei pazienti che riferiscono difficoltà respiratoria (in quadro di possibile equivalente anginoso).²

Tutti i pazienti con sintomi sospetti per coronaropatia dovrebbero essere sottoposti ad uno studio ecocardiografico: lo studio della funzionalità ventricolare sinistra ha infatti valore prognostico in termini di rischio⁶ e sopravvivenza. Una frazione d'eiezione (FE) <35% è associata a mortalità annuale del 3% secondo le linee guida ESC 2006,²⁴ mentre dati più recenti⁶ do-

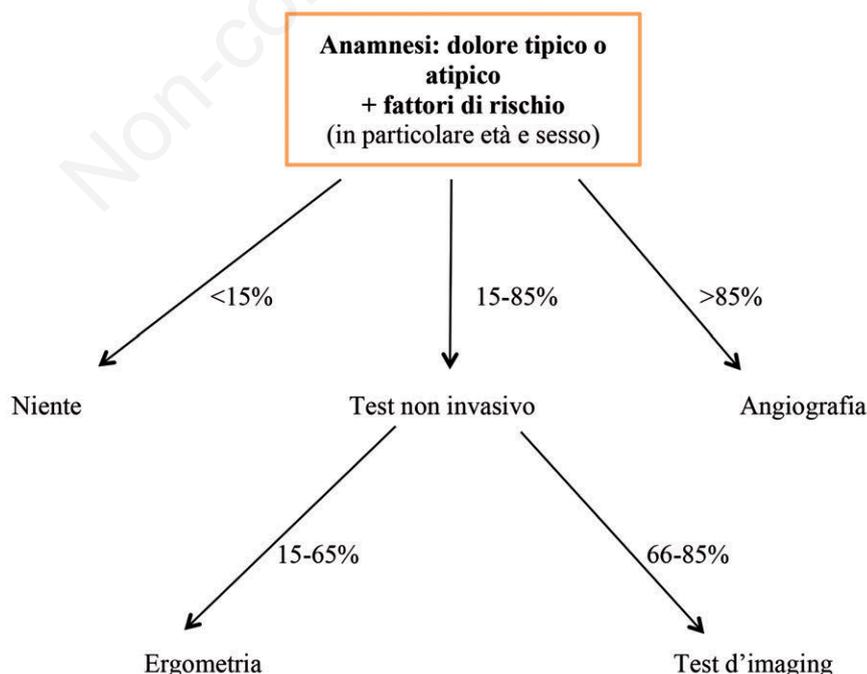


Figura 1. Un corretto inquadramento clinico del dolore toracico.

cumentano che già per FE <50% la mortalità annuale è >3%.

L'importanza dell'ecocardiogramma viene confermata ed enfatizzata anche dalle linee guida canadesi e brasiliane,^{4,25} dove viene sottolineato come il riconoscimento di alterazioni della cinetica segmentaria del ventricolo sinistro possa facilitare la diagnosi infarto del miocardio pregresso o in atto.

L'esame ecocardiografico può inoltre identificare le complicanze della CI, quali presenza di trombo in ventricolo, acinesie settoriali, rimodellamento ventricolare, e, in particolare, comparsa di aneurisma e insufficienza mitralica secondaria ad infarto miocardico.²⁶

Qualora l'esame risulti di scarsa qualità tecnica, può essere implementato con l'utilizzo di mezzo di contrasto (mdc) a microbolle gassose, che permette una miglior valutazione delle alterazioni cinetiche e della perfusione tissutale (e conseguentemente la valutazione del wall motion score index).^{25,27}

Angio-TAC coronarica e calcium score

La TACC permette di determinare l'anatomia delle coronarie, e in merito a tale tecnica negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi; la maggior parte di essi ha utilizzato apparecchi TAC a 64 strati, che permettono, dopo l'iniezione intravenosa di mdc, una corretta visualizzazione del lume coronarico. Tutti i pazienti a rischio intermedio per cardiopatia ischemica dovrebbero essere sottoposti a TACC; le linee guida ESC del 2013 hanno identificato questo gruppo di pazienti con quanti avessero un PTP basso-intermedio (15-50%).^{6,17}

Le caratteristiche del soggetto sono molto importanti per poter ottenere delle immagini adeguate: la TACC non dovrebbe essere eseguita in pazienti con severa obesità e che non possano collaborare nel trattenere il respiro; inoltre dovrebbe essere eseguita in ritmo sinusale con frequenza cardiaca attorno al 60-65 bpm (prima dell'esame possono essere somministrati β -bloccanti o altri farmaci modulanti la frequenza cardiaca).

Un'altra questione fondamentale è il ruolo del calcium score: la presenza di calcificazioni coronariche tende infatti a sovrastimare il grado di stenosi, e pertanto la TACC dovrebbe essere eseguita solo con calcium score favorevoli (Agatson <400).^{6,17-20} La misurazione del calcium score viene calcolata come il prodotto tra l'area del calcio coronarico e la massima densità della placca (in unità di Hounsfield, HU) e le lesioni calcifiche vengono quantificate usando l'*Agatson score*. Il calcium score è utile per la stratificazione del rischio in pazienti asintomatici, identificando la presenza di aterosclerosi, tuttavia correla debolmente con l'identificazione del calibro del lume, in particolare nei soggetti giovani e con sintomi acuti (che possono avere uno score pari a zero) e in quei pazienti con Agatson score >400 (nei quali potrebbe esservi una sovrastima della stenosi).^{6,17,18}

Ecocardiografia da sforzo o da stress farmacologico

L'ecocardiografia da sforzo è un'indagine utile per identificare la presenza, la localizzazione e l'estensione di ischemia miocardica sotto sforzo. Viene utilizzato un ciclo-ergometro e le immagini ecografiche vengono acquisite a riposo e ad ogni fase dell'esercizio fisico, incluso al picco. La sensibilità e la specificità di questa indagine nell'identificazione della coronaropatia vanno rispettivamente dal 53 al 93% e dal 7 al 100%.¹

L'uso di mezzo di contrasto (mdc) iniettabile migliora la visualizzazione della perfusione, mentre l'utilizzo del doppler tissutale e dello strain rate migliora la diagnosi di ischemia. Il doppler tissutale permette infatti di valutare e quantificare la contrattilità regionale (velocità), mentre lo strain (la differenza tra le velocità di aree miocardiche adiacenti) e lo strain rate (differenza per unità di lunghezza) permettono di valutare le deformazioni regionali.¹

Quei pazienti che non possono eseguire il test da sforzo, possono essere sottoposti a stress test farmacologico. I protocolli suggeriti sono due:²⁴ i) infusione di simpaticomimetici di breve durata, ad esempio la dobutamina (con progressive incremento della dose), che determino l'aumento dell'utilizzo di ossigeno da parte del tessuto miocardico come avverrebbe durante l'esercizio fisico; ii) l'infusione di vasodilatatori coronarici (come il dipiridamolo o l'adenosina), che documenta la differenza tra le aree dove il flusso coronarico arriva in modo adeguato (circolo coronarico non patologico) e le aree patologiche (arterie stenotiche), dove il flusso non incrementa o incrementa meno del previsto.²⁴

Le linee guida brasiliane²⁵ identificano diversa sensibilità a seconda dello stress test utilizzato, in particolare nella patologia mono-vaso: 38% per il test con dipiridamolo, 70% per il test da sforzo, 61% per test con dobutamina; l'associazione di atropina e dobutamina incrementa l'accuratezza del test e riduce il tasso di test non diagnostici, soprattutto nei pazienti in terapia con β -bloccanti.²⁵ In quei pazienti con preesistente BBS o ritmo indotto da PM, l'assenza di alterazioni è rassicurante, la perfusione reversibile del setto potrebbe rappresentare un falso positivo, mentre alterazioni di altre aree potrebbero significare ischemia.³

E' riconosciuto che l'eco-stress abbia un forte valore predittivo negativo: quei pazienti con test negativo hanno infatti un rischio di eventi (morte o infarto) <0,5% per anno,²⁴ mentre il rischio di eventi futuri è correlato sia al numero di segmenti con alterazioni contrattili a riposo che alla comparsa delle stesse durante stress test.²⁴ Questi dati vengono confermati anche nelle linee guida ESC 2013,⁶ che affermano che la presenza di alterazioni contrattili in ≥ 3 dei 17 segmenti indica un rischio elevato di eventi (mortalità an-

nuale >3%); le stesse suggerirebbero di sottoporre questi pazienti ad angiografia coronarica.

Nelle linee guida ESC 2013,⁶ rispetto alle precedenti del 2006, la dobutamina viene considerata l'agente farmacologico di scelta, poichè in grado di riprodurre l'alterato rapporto flusso/richiesta, e gli stessi autori suggeriscono anche l'utilizzo di mdc a microbolle per la perfusione miocardica; l'utilizzo di mdc è considerato mandatorio quando 2 o più segmenti non vengano correttamente visualizzati a riposo.⁶

Il doppler tissutale e lo strain rate sono strumenti validi per migliorare la diagnosi e l'identificazione dell'ischemia durante l'eco-stress.⁶

L'eco-stress ha maggiore valore diagnostico rispetto all'ECG da sforzo (la sensibilità dell'eco-stress è dell'80-85%, la specificità dell'80-88%, mentre per l'ECG da sforzo esse sono rispettivamente del 40-45% e dell'85-90%), maggiore validità nella quantificazione e nella localizzazione delle aree ischemiche e fornisce un maggior numero di dati prognostici in quanti presentino alterazioni ECG (in particolare con anamnesi positiva per patologia coronarica).²⁸

Come definito dalle linee guida ESC 2013, l'esercizio fisico è preferibile rispetto al test farmacologico, poichè fornisce informazioni anche sul carico di lavoro e la risposta in termini di frequenza cardiaca e pressione arteriosa.⁶ Le uniche due indicazioni ad eseguire il test farmacologico sono lo studio di anomalie della cinetica segmentaria a riposo e l'impossibilità di eseguire adeguato esercizio fisico. I dati sulla sensibilità e specificità dell'ecocardiogramma da sforzo (rispettivamente dell'80-85% e dell'80-88%) e dell'eco-stress con dobutamina (79-83% e 82-86%) sono ricavati da vecchi studi, quando i mezzi di contrasto non erano ancora utilizzati.⁶

Le linee guida NICE Guidelines raccomandano l'eco-stress in tutti i pazienti a rischio intermedio (30-60%) di coronaropatia. Tali linee guida riportano l'eco-stress con dobutamina come l'unico eco-stress test, con sensibilità e specificità rispettivamente del 81 e del 84%. L'ECG stress test è suggerito solo per quei pazienti con coronaropatia sintomatici per dolore toracico. Nel *AHA Focus Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable IHD* del 2014 non viene menzionato alcun esame non invasivo come l'ecocardiografia a riposo o l'eco-stress.²⁹

Risonanza magnetica cardiaca a riposo e da stress

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) può essere eseguita a riposo o sotto stress; possono essere utilizzati l'infusione di dobutamina (che può evidenziare la presenza di aree ischemiche), o di farmaci vasodilatatori come l'adenosina; inoltre la RMC può essere utile nella definizione dell'anatomia coronarica (angio-RMC).⁶

La RMC è un'indagine utile nella diagnostica della

cardiopatia ischemica cronica, in particolare nel valutare la vitalità miocardica. Un recente studio (EuroCMR) conferma che le procedure utilizzate in RMC, la maggior parte delle quali prevede l'utilizzo di Gadolinio, permettono di identificare anche piccoli infarti subendocardici, di analizzare la funzione ventricolare sinistra prima della rivascolarizzazione e di stratificare il rischio di cardiopatia ischemica cronica.³⁰

Nella fase post-acuta la RMC fornisce informazioni sulla localizzazione e sull'estensione dell'area di necrosi, oltre che sulla vitalità miocardica; è inoltre utile per determinare la probabilità di ripresa funzionale, in particolare quando SPECT o eco-stress con dobutamina siano risultati non dirimenti sulla vitalità miocardica.

Nel 2006 un report dell'*American College of Cardiology Foundation (ACCF)*³¹ ha definito le principali indicazioni sull'uso appropriato della RMC: i) diagnosi di cardiopatia ischemica cronica in pazienti sintomatici per dolore toracico mediante l'utilizzo di RMC di perfusione con farmaci vasodilatatori, di RMC funzionale con dobutamina e dell'angio-RMC; ii) stratificazione del rischio di cardiopatia ischemica cronica in pazienti già sottoposti ad angiografia coronarica (cateterismo o TACC) con stenosi di incerto significato, mediante l'utilizzo di RMC di perfusione con farmaci vasodilatatori o la RMC funzionale con dobutamina; iii) individuazione di aree miocardiche necrotiche o vitali con l'uso di mdc (*late Gadolinium enhancement*).

ECG da sforzo

L'ECG da sforzo è un test molto diffuso, utilizzato sia per la diagnosi di cardiopatia ischemica che per la stratificazione del rischio (Duke treadmill score);^{32,33} il test si svolge su treadmill o su bicicletta, e viene registrato un tracciato ECG a 12 derivazioni. L'esame viene considerato diagnostico quando si registra una depressione del tratto ST $\geq 0,1$ mV, che duri per almeno 0,06-0,08 secondi dopo il punto J, in una o più derivazioni al picco dell'esercizio o durante la fase di recupero; quando le alterazioni del tratto ST si registrano per bassi carichi di lavoro o persistono durante la fase di recupero, il rischio di mortalità è alto. Oltre ai dati ECG altre informazioni importanti derivano da durata dell'esercizio, incompetenza cronotropa, angina, aritmie ventricolari, recupero della frequenza cardiaca e risposte emodinamiche all'esercizio (ad esempio la caduta della PAS); vengono inoltre associati score di valutazione come il Duke treadmill score, il Lauer score.¹⁷

La sospensione del test è prevista per le ragioni che seguono: comparsa di sintomi, combinazione di sintomi e alterazioni del tratto ST, sottoslivellamento marcato del tratto ST, soprasslivellamento del tratto ST >1 mm, comparsa di aritmie significative, riduzione

persistente della PAS almeno di 10 mmHg, ipertensione marcata (PAS >250 mmHg o PAD >115 mmHg), raggiungimento della FC massima prevista. La corretta interpretazione del test può invece essere limitata dalla presenza di BBS, ritmo indotto da PM, sindrome di Wolff Parkinson White (WPW), o condizioni nelle quali non sia possibile valutare la presenza di alterazioni del tracciato. Altre condizioni possono determinare invece falsi positivi: l'IVS con alterazioni all'ECG basale, turbe elettrolitiche, anomalie della conduzione intraventricolare, l'assunzione di digitale. Le terapie antianginose andrebbero sospese 24-48 ore prima del test. Infine il test non può essere considerato diagnostico se non viene raggiunto l'85% del valore massimo di FC prevista.²⁴

Il test da sforzo può anche essere utile nel determinare l'efficacia del trattamento in atto, nel confermare la prescrizione dell'esercizio dopo il controllo dei sintomi e calcolare il rischio di eventi (ad esempio mediante l'utilizzo del Duke treadmill score che prevede la valutazione combinata di durata dell'esercizio, alterazioni ST e comparsa di angina).³⁴⁻³⁷

SPECT miocardica perfusionale, scintigrafia perfusionale da stress e PET

La tomografia computerizzata con emissione di singolo fotone (SPECT) con immagini di perfusione miocardica (MPI) utilizza Tc-99m o Tl-201, agenti che ne limitano le applicazioni per l'elevato rischio espositivo. Il ruolo principale della SPECT è quello di visualizzare la diffusione del tracciante nei tessuti a riposo e dopo stress test; la scintigrafia perfusionale viene generalmente eseguita con l'utilizzo di farmaci vasodilatatori (adenosina o regadeson, dipiridamolo) o dobutamina. La tecnica ECG-gated SPECT aggiunge ulteriori informazioni circa la frazione d'eiezione e la cinetica del ventricolo sinistro. Inoltre un altro ruolo della SPECT è quello di valutare la vitalità miocardica analizzando la distribuzione di radionuclidi dopo la somministrazione di nitrati.

Lo studio di Brindis *et al.*³⁸ ha definito le principali indicazioni sull'uso appropriato della SPECT MPI: i) diagnosi di cardiopatia ischemica cronica in pazienti sintomatici e asintomatici quando il PTP risulta intermedio; ii) stratificazione del rischio a fronte di peggioramento dei sintomi o nel follow up di patologia coronarica stabile; iii) stratificazione del rischio in pazienti con sindrome coronarica acuta (angina instabile/NSTEMI) o STEMI, sia nel pre-operatorio che nel post-operatorio (AC o BAC); iv) individuazione di aree miocardite ischemiche/vitali in pazienti eleggibili per la rivascolarizzazione.

L'indagine PET, rispetto alla SPECT, è meno disponibile e più costosa. Offre tuttavia tecniche ad alta sensibilità per lo studio della cardiopatia ischemica cronica, in particolare per quanto riguarda la patologia

del microcircolo, quantificando il flusso nel tessuto miocardico grazie all'utilizzo di traccianti come ⁸²Rubidium e ¹³N-ammonia.^{39,40}

Trattamento medico della cardiopatia ischemica stabile

Il controllo dei sintomi, il miglioramento della sopravvivenza e la prevenzione degli eventi cardiovascolari rappresentano i principali obiettivi della terapia nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile.^{41,42} Il trattamento ottimale richiede il controllo dei fattori di rischio (come il trattamento dell'ipertensione arteriosa, della dislipidemia e del diabete mellito; la cessazione dal fumo di sigaretta; la riduzione del peso corporeo; la riduzione dello stress), la regolare attività fisica e l'assunzione di farmaci, come i farmaci antianginosi e la terapia antiaggregante.^{43,44} Ci sono diverse classi di farmaci antianginosi comunemente prescritte: β -bloccanti (BB), calcio-antagonisti (CC), nitrati e le più recenti molecole ivabradina e ranolazina.

I BB, usati come terapia di prima linea, migliorano la tolleranza all'esercizio fisico e riducono la frequenza degli episodi anginosi, poiché riducono il consumo di ossigeno grazie alla loro azione inotropa e cronotropa negativa, e aumentano la perfusione delle aree ischemiche grazie alla loro azione di prolungamento della fase diastolica del ciclo cardiaco. Inoltre, i BB migliorano la sopravvivenza nei pazienti con malattia coronarica stabile, con scompenso cardiaco sistolico o con pregresso infarto cardiaco. Viceversa, non c'è abbastanza evidenza sul fatto che i BB possano ridurre il rischio di morte nei pazienti con coronaropatia stabile in assenza di recente infarto cardiaco o scompenso sistolico.^{45,46} I BB possono essere usati in combinazione con CC diidropiridinici, ma bisogna evitare la combinazione con i CC non-diidropiridinici, a causa del rischio di bradicardia e BAV derivanti dalla loro combinazione.⁶ Inoltre, i BB non vanno utilizzati nei pazienti con angina vasospastica (angina di Prinzmetal), poiché possono provocare vasospasmo coronarico.

I CC sono generalmente usati come farmaci di seconda linea quando i BB causano effetti collaterali o sono controindicati. I CC riducono la contrattilità vascolare e inducono vasodilatazione coronarica e periferica, riducendo le resistenze vascolari periferiche.⁴⁷ I CC non-diidropiridinici riducono inoltre la frequenza cardiaca, grazie alla loro azione inibitoria sul nodo del seno atriale. Verapamil è usato in tutte le forme di angina - da sforzo, vasospastica e nell'angina instabile - oltre che nei pazienti con tachicardia sopraventricolare e negli ipertesi. Le diidropiridine possono essere usate in associazione con i BB con un effetto antianginoso maggiore, anche se la combinazione dei due farmaci è spesso poco utilizzata.⁴⁸

I nitrati inducono vasodilatazione arteriolare coronarica e venosa, grazie all'azione del loro componente attivo ossido nitrico, riducendo così il precarico. I nitrati possono essere a breve o lunga azione. I nitrati a lunga azione sono usati per la profilassi degli eventi anginosi, ma non sono continuamente efficaci se assunti per un lungo periodo, in quanto inducono tolleranza che può essere prevenuta modificando le dosi e il tempo di somministrazione oppure usando le formulazioni a lento rilascio.⁴⁹⁻⁵¹

Ranolazina, un bloccante dei canali lenti del sodio, è un altro farmaco antianginoso che non agisce sulla pressione arteriosa sistemica e sulla frequenza cardiaca e può essere utilizzato da solo o in combinazione con i BB.⁵² È utilizzato nei pazienti intolleranti o non responsivi ai farmaci di prima linea, come i BB o i CC. Durante la terapia con ranolazina bisogna monitorare il QTc, poiché tale farmaco determina un prolungamento del tratto QT. Nei pazienti con angina cronica stabile, la ranolazina riduce gli eventi ischemici ricorrenti⁵³ e migliora i livelli di emoglobina glicata nei pazienti diabetici data l'azione propria sulla secrezione insulinica.^{54,55} Il miglioramento dei pazienti con angina cronica è dimostrato in vari trials che prendono in considerazione molteplici outcomes, come la performance alla prova da sforzo (durata, tempo d'esordio dell'angina, tempo di comparsa di alterazioni del tratto ST),⁵⁶⁻⁵⁸ qualità di vita⁵⁹ e la frequenza degli episodi anginosi con necessità di assumere nitroglicerina.⁶⁰⁻⁶² Ranolazina è ben tollerata e i più frequenti eventi avversi segnalati sono vertigini (11,8%), costipazione (10,9%) ed edemi periferici (8,3%).⁶³ Ranolazina è controindicata con i più potenti inibitori del citocromo CYP3A4, compresi alcuni antifungini (ketoconazolo e altri della classe degli azoli), antibiotici (macrolidi), inibitori delle proteasi dell'HIV, diltiazem e i derivati del pompelmo.⁶⁴

Ivabradina riduce la frequenza cardiaca, poiché inibisce il nodo del seno atriale. Così, riduce la richiesta di ossigeno da parte del miocardio senza effetti sulla pressione arteriosa e sulla contrattilità. Il suo uso è approvato per il trattamento dell'angina cronica stabile nei pazienti intolleranti ai BB o nei pazienti non controllati da quest'ultimi, in quanto è in grado di ridurre la frequenza cardiaca e il numero degli attacchi anginosi.⁶⁵ Riduce i sintomi nei pazienti con angina pectoris stabile e migliora gli outcomes nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico.⁶⁶⁻⁶⁸ È dimostrato che ivabradina riduce la disabilità, in quanto in grado di limitare gli episodi anginosi e la percezione della malattia. Come recentemente dimostrato in un sottostudio,⁶⁹ questo effetto positivo del farmaco è mantenuto oltre i tre anni di follow-up e il principale beneficio è evidente nei pazienti compresi nel terzile più basso per frequenza di episodi anginosi al basale. Le analisi statistiche dimostrano anche un miglioramento nella limitazione fisica a sei mesi, nonostante questo dato perda di significati-

vità statistica nel tempo. Comunque, in questo sottostudio emerge un trend positivo sulla qualità di vita correlata all'angina nei pazienti trattati con ivabradina e questo aspetto dovrebbe essere preso in considerazione dagli Internisti che generalmente hanno a che fare con i pazienti più anziani.

Nicorandil è un nitroderivato della nicotinamide che può essere usato per la prevenzione e il trattamento a lungo termine dell'angina. Questo farmaco dilata le arterie coronariche epicardiche e stimola i canali del potassio ATP-dipendenti nelle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni. Lo studio prospettico IONA (impatto del nicorandil sull'angina) ha riportato una riduzione degli eventi cardiovascolari (come la morte per malattia cardiaca coronarica, infarto del miocardio non fatale o ospedalizzazioni non programmate per dolore toracico cardiaco) del 14% in 2565 pazienti che assumevano nicorandil (contro 2561 pazienti assegnati al placebo) in follow-up per una media di 1,6 anni (range 1-3 anni).^{70,71}

Altri farmaci antianginosi, come allopurinolo, molsidomina e trimetazidina, possono essere usati, ma ci sono poche evidenze sulla loro efficacia.

Infine, gli agenti anti-aggreganti piastrinici sono usati in prevenzione degli eventi vascolari. Se non ci sono controindicazioni, tutti i pazienti con angina pectoris stabile sono trattati con aspirina. I pazienti allergici all'aspirina possono essere trattati con clopidogrel - antagonista del recettore piastrinico ADP-P2Y12.⁷² Prasugrel e ticagrelor non sono stati valutati nei pazienti con angina stabile. Infine, la terapia antiaggregante combinata è benefica nei pazienti con angina stabile che sono stati sottoposti a AC elettiva. I pazienti con documentata coronaropatia hanno un alto rischio di eventi cardiovascolari e ricevono benefici dal trattamento con statine (target di colesterolo LDL di 1,8 mmol/L o 70 mg/dL).⁷³ Le statine possono ridurre la mortalità e l'incidenza di sindromi coronariche acute; in aggiunta a ciò, c'è una crescente evidenza sul fatto che riducono l'incidenza degli episodi anginosi nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile. Nel trial AVERT, i pazienti trattati con atorvastatina avevano una riduzione nella frequenza di ospedalizzazione per peggioramento dell'angina rispetto ai pazienti trattati con AC e senza statine.⁷⁴ Nel trial DUAAL, i pazienti con CI stabile erano randomizzati ad uno di tre trattamenti: amlodipina, atorvastatina o amlodipina più atorvastatina. Durante 48 ore, i pazienti trattati con atorvastatina avevano una riduzione degli episodi ischemici e più del 50% dei pazienti erano asintomatici a 26 settimane.⁷⁵

L'uso degli ACE-inibitori nella cardiopatia ischemica stabile è controverso: attualmente i trials clinici non hanno dimostrato che gli ACE-inibitori riducono la mortalità cardiovascolare, gli attacchi cardiaci non fatali, l'ictus e l'insufficienza cardiaca nei pazienti con atero-

sclerosi e funzione ventricolare sinistra conservata.⁷⁶ Invece, l'impiego degli ACE-inibitori è appropriato nei pazienti con angina stabile se coesistono ipertensione arteriosa, malattia renale cronica, diabete mellito o disfunzione ventricolare sinistra (FEVS $\leq 40\%$).⁷⁷

Trattamento invasivo: BAC o AC?

Nei pazienti con sintomi di ischemia cardiaca non responsivi alla terapia medica, l'intervento di scelta è rappresentato dalla rivascolarizzazione, per via percutanea o chirurgica.⁶ Pertanto BAC o AC possono essere indicati nella riduzione del flusso da stenosi coronarica al fine di ridurre l'ischemia miocardica e le sue manifestazioni cliniche.⁷⁸⁻⁸⁰ Poiché gli obiettivi sono simili, la rivascolarizzazione e la terapia medica devono essere considerati sovrapponibili.

Il primo intervento di BAC fu effettuato nel 1964;⁸¹ l'introduzione della AC risale a trent'anni più avanti.⁸² Entrambe le procedure di rivascolarizzazione sono state progressivamente migliorate nel corso degli anni: il BAC mediante l'utilizzo di innesti arteriosi, l'AC con l'avvento degli stent.⁸³

Entrambe le procedure (BAC e AC) presentano dei rischi che sono riassunti nella Tabella 2.⁸⁴

L'identificazione del miglior approccio di rivascolarizzazione richiede l'interazione tra cardiologo, cardiocirurgo e paziente, che dovrebbe essere sempre adeguatamente informato.⁸⁵

La scelta tra terapia medica, BAC o AC dipende dal rapporto rischio-beneficio di ogni strategia; sono stati sviluppati numerosi modelli per la stratificazione del rischio, basati sulla complessità delle strutture anatomiche e sul rischio clinico,⁸⁶ quali l'EuroSCORE, vecchio e non più utilizzato,⁸⁷ l'EuroSCORE II,^{88,89} l'STS score⁹⁰ per la valutazione dell'opportunità di procedere al BAC; il SYNTAX score,⁹¹ l'NCDR CathPCI risk score,⁹² il modello ACEF model⁹³ per la scelta della AC; il SYNTAX II score⁹⁴ al fine di comparare il BAC con l'AC; lo studio ASCERT,⁹⁵ utilizzato quale predittore di mortalità in diversi stadi temporali successivi all'intervento di BAC o di AC.^{96,97} Sfortunatamente la varia-

bilità di questi modelli e la mancata analisi di molti fattori anche importanti che dovrebbero rientrare nel processo decisionale, quali la fragilità del paziente, il suo grado di autonomia, la presenza di aorta a porcellana, non permette di identificare uno specifico modello di rischio che possa essere accettato e validato a livello internazionale. In ultima analisi, la stratificazione del rischio dovrebbe essere utilizzata come riferimento, mentre rimangono essenziali il giudizio clinico ed il confronto multidisciplinare.⁹⁴

Molti studi hanno comparato il BAC con l'AC, e l'una o l'altra di queste procedure con la terapia medica. Per quanto concerne l'AC, i risultati migliori si sono ottenuti quando questa veniva effettuata con l'utilizzo della nuova generazione di stents medicati, mentre per il BAC quando si ricorreva in modo massimale agli innesti di origine arteriosa.⁹⁸

La maggior parte di questi studi hanno alcuni limiti: i) includevano solo paziente di sesso maschile di età relativamente giovane, con funzione ventricolare sinistra conservata e in assenza di precedenti interventi di rivascolarizzazione; ii) i pazienti erano molto selezionati: erano stati randomizzati sulla base dell'anatomia coronarica previo studio angiografico, senza aver effettuato prove di routine per ischemia; iii) la rivascolarizzazione veniva scelta dopo il fallimento della terapia medica; iv) la proporzione di pazienti che non venivano sottoposti a rivascolarizzazione si è progressivamente ridotta durante il follow-up, camuffando le differenze tra le due strategie (BAC e AC); v) il tempo di follow-up era limitato, solitamente meno di cinque anni, così da ridurre le possibilità di valutazione dei vantaggi del BPAC effettuato con innesti arteriosi.⁹⁸

Il trattamento medico rimane la prima opzione nei confronti della cardiopatia ischemica stabile a basso rischio, e dovrebbe essere avviato per tutti i pazienti che ne sono affetti. La refrattarietà alle cure mediche è un utile marker di rischio elevato, finalizzato all'identificazione di pazienti che potrebbero avere beneficio dalla rivascolarizzazione.

Lo studio COURAGE ha riportato assenza di differenze in termini di mortalità, infarto miocardico e

Tabella 2. Complicanze delle procedure di rivascolarizzazione.

BPAC	Angioplastica
Sanguinamento	Ricorso alla chirurgia in emergenza
Stroke	Stroke
Infarto miocardico	Infarto miocardico
Morte	Morte
Complicanze dell'anestesia*	Ematoma
Infezioni locali	Dissezione coronarica

*Alcune persone, soprattutto se anziane, vanno incontro a perdita di memoria e a confusione mentale, e questi problemi richiedono spesso mesi per migliorare dopo l'intervento chirurgico.

stroke dell'AC confrontata con la terapia medica per l'angina stabile; d'altra parte i pazienti liberi da episodi di angina erano significativamente più numerosi nel gruppo dell'AC dopo uno e tre anni di osservazione. La differenza era minore a cinque anni, quando in entrambi i gruppi una quota di pazienti erano andati incontro ad un ulteriore trattamento di rivascolarizzazione (rispettivamente il 21% nel gruppo dell'AC e il 33% nel gruppo trattato con terapia medica).⁹⁹

Molte altre meta-analisi non hanno evidenziato differenze tra l'AC e la terapia medica nella mortalità, nell'incidenza di infarto miocardico, nella necessità di rivascolarizzazione urgente o nella ricorrenza di angina.¹⁰⁰⁻¹⁰³

I risultati in termini di tasso di mortalità, morte cardiaca, infarto miocardico non fatale erano simili se si comparava la prima generazione di stents medicati con gli stents tradizionali, mentre una riduzione del rischio relativo è stata registrata a seguito dell'uso degli stents medicati quando era necessario ricorrere nuovamente a rivascolarizzazione.^{103,104}

In confronto con gli stents tradizionali e con la prima generazione degli stents medicati, la nuova generazione di questi ultimi ha anche migliorato gli outcomes di sicurezza, inclusi morte, infarto miocardico e trombosi intra-stent.^{103,105-108}

La superiorità del BAC con arteria mammaria interna rispetto alla terapia medica in caso di specifici sotto-insiemi di cardiopatia ischemica veniva evidenziata in due meta-analisi, che hanno descritto benefici in termini di sopravvivenza nei pazienti affetti da malattia del tronco comune o trivale, soprattutto in caso di coinvolgimento della discendente anteriore prossimale. I benefici erano maggiori nei pazienti con sintomatologia severa, positività precoce ai test ergometrici e insufficienza ventricolare sinistra.¹⁰⁹⁻¹¹⁰

La scelta tra le due strategie di rivascolarizzazione (BAC o AC) risulta molto difficoltosa, perché nessuna delle due, BAC o AC singolarmente considerate, è in grado di fornire una soluzione efficace per l'intero spettro di pazienti affetti da CI che necessiti di rivascolarizzazione; il BAC permette una più completa rivascolarizzazione rispetto all'AC, soprattutto in caso di occlusioni croniche prossimali.⁸⁸

La scelta della strategia di rivascolarizzazione miocardica più appropriata rimane controversa in molti pazienti. Studi randomizzati che hanno comparato il BAC con l'AC hanno dimostrato l'equivalenza di entrambe le tecniche in termini di sopravvivenza globale o di sopravvivenza priva di infarto miocardico. Nei pazienti con diabete mellito tipo 2 analizzati nello Studio BARI 2D non veniva evidenziata una mortalità differente tra il BAC o la AC e una terapia medica ottimale,¹¹¹ ma i pazienti trattati con AC sono andati incontro a molti più ricoveri per procedure addizionali di rivascolarizzazione durante il follow-up, con conseguenti riduzione

del tempo di vita attiva normale ed aumento dei costi, in caso di trattamento della discendente anteriore prossimale^{112,113} e del tronco comune (in questo caso alcuni studi hanno dimostrato un maggior rischio di stroke nel gruppo trattato con BAC).^{114,115}

Nella malattia coronarica trivale gli studi sono discordanti: una meta-analisi che includeva pazienti trattati prima dell'avvento degli stents medicati non ha dimostrato differenze tra AC e BAC in termini di mortalità per tutti i pazienti, ma una riduzione della mortalità nei diabetici e nei soggetti con 65 o più anni di età se trattati con BAC.¹¹⁶ Una successiva meta-analisi che considerava anche pazienti trattati con stents medicati riportava una significativa riduzione della mortalità, di infarto miocardico e di necessità di nuovo intervento di rivascolarizzazione nel gruppo sottoposto a BAC, ma con aumentato rischio di stroke.¹¹⁷ Sussistono consistenti evidenze di un vantaggio sulla sopravvivenza del BAC sull'AC nel trattamento della CI in presenza di malattia coronarica trivale maggiormente severa.⁹⁸

La decisione di trattare i pazienti con BAC si è largamente basata sull'estensione della malattia coronarica e sulla funzionalità ventricolare sinistra. Considerando pazienti con angina stabile ed instabile (escludendo recente infarto miocardico), quelli con restringimento del tronco comune >50% o stenosi trivale >70%, o in caso di stenosi di due vasi >70%, se uno dei due vasi era la discendente prossimale anteriore, andavano incontro ad una minore mortalità nel trattamento con BAC.¹¹⁸

Specifici vantaggi del BAC includono: rivascolarizzazione di stenosi vasali croniche in cui si siano sviluppati circoli collaterali che irrorano tessuto miocardico vitale; protezione di un territorio miocardico più esteso piuttosto che trattamento di singole lesioni incidenti su zone più ristrette di miocardio; maggior durata dei vasi rispetto agli stents convenzionali, mentre la differenza con gli stents medicati è minore. Sulla base di questi principi, considerazioni sugli aspetti fisiologici piuttosto che su quelli anatomici sono maggiormente utili nella determinazione delle modalità e dei tempi di rivascolarizzazione: lo STEMI rappresenta una indicazione d'emergenza, il NSTEMI ad alto rischio pone una indicazione di urgenza. L'anatomia coronarica, che includa sia il numero dei vasi, sia le caratteristiche delle lesioni, continua ad influenzare il processo decisionale sulle strategie di ripercussione e sulle misure da adottare per ogni specifico paziente.¹¹⁹

La maggioranza degli studi comparativi tra AC e BAC ha arruolato popolazioni a rischio relativamente basso di eventi ischemici. Gli studi hanno dimostrato differenze poco significative negli outcomes (sopravvivenza, infarto miocardico o stroke) tra BAC e AC. Il BAC continua a rappresentare l'opzione più appropriata per i pazienti con CI multivale e plurilesionale, mentre la AC risulta essere il metodo di scelta

per la stabilizzazione di pazienti con ischemia miocardica in corso ed infarto miocardico acuto, soprattutto in presenza di compromissione emodinamica e/o di comorbilità maggiori. Il trattamento chirurgico mediante BAC è di scelta nei diabetici che presentano cardiopatia ischemica multivasale, interessamento del tronco comune e nei pazienti con malattia coronaria multivasale e insufficienza ventricolare.¹¹⁹

Sindrome X: angina pectoris con coronarie indenni

Introduzione

La sindrome X è una condizione clinica caratterizzata da angina con coronarie indenni, che possono mostrare disfunzione microvascolare o positività agli stress test.

La disfunzione microvascolare è dovuta alla disfunzione endoteliale, ad anormale tono adrenergico ed a patologie occulte delle piccole arterie. Il microcircolo cardiaco può presentare ridotta vasodilatazione o addirittura vasocostrizione paradossa in risposta a svariati stimoli farmacologici e all'esercizio.¹²⁰ A causa di queste anomalie, la sindrome X è stata definita angina microvascolare.

Un aumentato tono simpatico¹²¹ ed un'aumentata risposta alla stimolazione β -adrenergica¹²² è alla base dell'alterato sistema autonomo. Infatti l'aumentata sensibilità al dolore, definito *cuore sensibile*, potrebbe risultare da un disequilibrio tra tono vagale e tono simpatico¹²³ o da una ridotta attività del sistema endogeno degli oppioidi.¹²⁴

I pazienti con sindrome X sono più giovani rispetto a quelli con patologia aterosclerotica coronarica e, soprattutto, donne.¹²⁵ Infatti, l'ischemia miocardica e la disfunzione microvascolare coronarica sono presenti nel 20-50% delle donne con dolore toracico e coronarie indenni.¹²⁶ I pazienti con tale sindrome possono avere una sindrome coronarica acuta dovuta alla rottura di una placca aterosclerotica con lesione residua non superiore al 50%.¹²⁷ Infatti, in queste pazienti, le coronarie senza stenosi $\geq 50\%$ sono riportate nel 9-14% dei pazienti con una sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST all'elettrocardiogramma.¹²⁸

Gestione

La sintomatologia è simile a quella presente nei pazienti con angina pectoris nel 50% dei casi. Il dolore può essere precipitato dallo sforzo, ma anche palesarsi a riposo.¹²⁹ L'allenamento fisico permette un miglioramento delle capacità d'esercizio pari al 34% e ritarda l'insorgenza del dolore durante l'attività fisica nel 100% dei casi, seppure l'intensità del dolore non ne viene modificata.¹³⁰

Gli episodi compaiono soprattutto la notte o nelle

prime ore del mattino ed ogni episodio dura circa 5-15 minuti. Spesso il dolore regredisce con la nitroglicerina sublinguale.¹³¹ Altri segni e sintomi presenti possono essere tachicardia, ipertensione arteriosa, diaforesi e ritmo di galoppo.

L'ECG a 12 derivazioni dovrebbe essere effettuato a tutti i pazienti con storia di dolore toracico. Può essere normale tra gli episodi di dolore oppure presentare alterazioni transitorie con depressione del tratto ST.¹³² L'assenza di alterazioni dell'ECG non devono far escludere un'etiologia cardiaca. L'elevazione del tratto ST, che è un segno patognomonico della variante di Prinzmetal, non è una caratteristica della sindrome X.¹³³ Utile è il monitoraggio dell'ECG nelle 24 h per mettere in luce sottoslivellamenti transitori del tratto ST.

Le caratteristiche alterazioni dell'ECG in corso di esercizio sono la depressione del segmento ST. La scintigrafia miocardica con tallio-201 può mostrare aree con difetti di perfusione.¹³⁴ Siccome l'ischemia è limitata al subendocardio, non ci sono studi che abbiano dimostrato alterazioni della cinetica e/o difetti di perfusione durante stimolo con dobutamina o pacing atriale transesofageo.^{135,136} La coronarografia con coronarie normali (stenosi inferiori al 30%) è necessaria per la diagnosi della sindrome X. La misurazione della riserva di flusso coronarico (RFC) o l'ecografia intraluminale possono venire in aiuto in caso di lesioni comprese tra il 30 e il 50%.¹³⁷

La misurazione della RFC può dimostrare alterazione del microcircolo.¹³⁸ Essa rappresenta il rapporto tra il massimo flusso coronarico, misurato dopo infusione di un vasodilatatore come l'adenosina o il dipiridamolo, e il flusso registrato in condizioni di base. Normalmente la RFC varia tra 2,5 e 5. La RMC può essere utile per studiare i pazienti con una possibile diagnosi di sindrome X ed è capace di rilevare differenze settoriali di flusso miocardico.¹³⁹ La IVS, la cardiomiopatia indotta da stress, l'amiloidosi sistemica dovrebbe essere considerate ed escluse prima di fare diagnosi di sindrome X.¹⁴⁰

I pazienti con sindrome X e angina stabile hanno solitamente una prognosi eccellente, mentre quelli con sindrome coronarica acuta hanno una mortalità apprezzabile.¹⁴¹ Tutti i pazienti con sindrome X dovrebbero essere trattati aggressivamente per la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare e con nitroglicerina sublinguale al bisogno. Le linee guida ESC ricordano di somministrare aspirina e statina in prevenzione secondaria e BB come terapia di prima linea.⁶ I CC sono usati solo in caso di inefficacia dei BB. Le statine hanno dimostrato di migliorare la funzione endoteliale coronarica¹⁴² e i BB sono molto efficaci nel ridurre la frequenza e la severità dell'angina, migliorando le capacità di esercizio.¹⁴³ L'atenololo in particolare si è rivelato capace di ridurre gli episodi anginosi e migliorare la qualità di vita.

La ranolazina, un recente farmaco antianginoso,

ha dimostrato significativi miglioramenti della perfusione miocardica.¹⁴⁴

La terapia sostitutiva ormonale può essere d'aiuto in alcune donne in menopausa con dolore toracico e deficit estrogenico. Gli estrogeni infatti possono influenzare la vasomotilità coronarica dipendente dall'endotelio.¹⁴⁵

Gli Ace-inibitori, l'imipramina, la L-arginina e la stimolazione del midollo spinale hanno un ruolo secondario nei pazienti che si mantengono sintomatici.¹⁴⁶

Follow-up dei pazienti con cardiopatia ischemica

La gestione del paziente con CI si propone di alleviare i sintomi, migliorare la qualità di vita e ridurre il rischio di sindrome coronarica acuta, insufficienza cardiaca e morte.

Si evince dalla letteratura che un periodico follow-up di questi pazienti reduce il rischio cardiovascolare individuale, aumentandone la qualità di vita.¹⁴⁷ Tuttavia, non ci sono studi randomizzati che dimostrino l'impatto delle differenti strategie di follow-up;⁶ quindi le indicazioni fornite dalla letteratura internazionale e dalla comunità scientifica sono basate sull'opinione degli esperti, su piccoli studi retrospettivi o sui registri.

Le linee guida raccomandano rivalutazioni cliniche ogni 4-6 mesi dopo un evento ischemico acuto. Dopo il primo anno, se il paziente si mantiene stabile, le visite di controllo si possono programmare ogni 6-12 mesi anche in caso il paziente presenti importanti disfunzioni ventricolare sinistra, a patto che il paziente sia sufficientemente attendibile da farsi vivo in caso di peggioramento della sintomatologia. Questo tipo di follow-up può essere svolto dal medico di Medicina Generale, con la possibilità di chiedere aiuto ad un Cardiologo nel caso di dubbi o incertezze.^{6,17}

Ulteriori studi prospettici sono necessari per poter stabilire le strategie e la periodicità del follow-up: non esiste ancora uno score prognostico, capace di quantificare il rischio di un paziente con CI stabile, che sia ad alto rischio per eventi cardiovascolari maggiori (MACE). Certamente gli eventi avversi sono correlati al tempo di insorgenza del sintomo durante sforzo, la frequenza e la severità dell'angina, l'insorgenza di sintomi ricorrenti entro 6 mesi, il pregresso infarto o la rivascolarizzazione con by pass aorto-coronarica, le anomalie a riposo dell'ECG, l'IVS, le stenosi coronariche, il diabete mellito, le comorbidità, l'età, il fumo e il sesso.^{17,148-150}

Le linee guida non chiariscono gli elementi da appurare durante le visite di follow-up. La letteratura suggerisce in modo generico una raccolta attenta dell'anamnesi, volta a far luce su possibili limitazioni funzionali, insorgenza di sintomi, un esame obiettivo che comprenda la misurazione del peso corporeo,

della circonferenza vita e del body mass index (BMI), l'esecuzione degli esami di laboratorio di primo livello in accordo anche con quanto valutato durante la visita.^{6,17,147,151}

Si dovrebbe inoltre considerare l'aderenza ai farmaci e allo stile di vita corretto, l'insorgenza di effetti collaterali, il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e delle comorbidità, l'insorgenza di sintomi e segni suggestivi di scompenso cardiaco, la ricorrenza di ischemia, l'insorgenza di aritmie, di valvulopatie o malattia vascolare periferica. Le linee guida americane suggeriscono il SAQ (*Seattle Angina Questionnaire*, un questionario con 19 temi, volto alla identificazione di sintomi, limitazione funzionale e qualità di vita del paziente con CI stabile) come utile strumento per il monitoraggio dello stato clinico del paziente.¹⁷

Dovrebbero essere periodicamente controllate glicemia, creatinemia, profilo lipidico ed emoglobina glicata nei pazienti diabetici. L'emocromo, gli elettroliti e la funzionalità tiroidea vanno monitorate annualmente.^{17,152}

Le rilevazioni seriate dei peptidi natriuretici (al fine di ottimizzare la terapia in caso di scompenso cardiaco) hanno mostrato risultati contrastanti. Tuttavia, è dimostrato che alti livelli di peptidi natriuretici sono associati a prognosi peggiore, così come il loro decremento è correlato ad una prognosi migliore.^{6,153}

L'ECG a riposo andrebbe ripetuto annualmente, anche nei pazienti stabili. Un ulteriore ECG va richiesto in caso di modifica dei sintomi anginosi, comparsa di sincope o pre-sincope o sintomi compatibili con aritmie, assunzione di nuovi farmaci, che esplicano la loro azione sulla conduzione elettrica.⁶

L'ecocardiografia va considerata in caso di sospetto clinico: la comparsa o il peggioramento di uno scompenso o di un'avalvulopatia, l'evidenza di nuova ischemia.^{17,152} Le linee guida americane non suggeriscono una valutazione ecocardiografica periodica in caso di pazienti stabili o a basso rischio.¹⁷

Gli esami sotto stress sono appropriati in presenza di sintomi nuovi o peggiorati, una volta esclusa l'angina instabile o la sindrome coronarica acuta. Le raccomandazioni non si discostano da quelle suggerite nel sospetto di CI. Quindi un candidato a ergometria dovrebbe avere un tracciato interpretabile a riposo. Se il tracciato a riposo è ininterpretabile o dimostra BBS, un'ecocardiografia sotto stress o una scintigrafia o una RMC come seconda scelta, dovrebbe essere effettuata. Questi stessi esami vanno considerati come prima scelta nel caso il paziente sia ad alto rischio o con nota patologia multivaso.¹⁷ La TACC va presa in considerazione nei pazienti sottoposti a by pass aorto-coronarico o posizionamento di stent >3 mm per verificare il loro stato, sempre che non vi siano calcificazioni importanti.¹⁷

Le linee guida sottolineano l'utilità di eseguire gli stessi test negli stessi pazienti per evitare differenze di risultato dovute a differenti test utilizzati.

L'appropriatezza nell'eseguire indagini non invasive in pazienti asintomatici o con sintomi stabili dipende dalla probabilità di trovare risultati significativi. Ad oggi non vi è evidenza dell'utilità di utilizzare test sotto stress nei pazienti persistentemente asintomatici.¹⁵⁴

Tuttavia i test sotto stress possono essere considerati e ripetuti nei pazienti asintomatici per stilare una prognosi e migliorare la gestione clinica del paziente dopo la scadenza del *periodo di validità* (periodo di tempo che segue al risultato negativo di un test sotto stress, periodo specifico per ogni tipo di esame, e durante il quale il paziente rimane a basso rischio per un evento acuto cardiovascolare). Il periodo di validità per ogni singola indagine sotto stress dipende a sua volta dalle caratteristiche del paziente: in particolare la presenza di diabete mellito, età >70 anni, disfunzione ventricolare sinistra, malattia coronarica multivasale o della discendente anteriore, rivascolarizzazione incompleta o pregresso arresto cardiaco, sono fattori associati a una prognosi peggiore e rendono il paziente ad alto rischio. I pazienti a basso rischio hanno una mortalità annuale contenuta (<1%); quelli ad alto rischio una mortalità considerevole >4%.

Quindi, in conclusione, la valutazione clinica determina l'opportunità di ripetere test sotto stress, cercando sempre di selezionare la stessa indagine per lo stesso paziente.^{6,155} L'utilità di un test sotto stress non è dimostrata in pazienti stabili a basso rischio o senza evidenza di ischemia silente. Invece i test sotto sforzo potrebbero essere utili nelle rivalutazioni annuali dei pazienti ad alto rischio o con precedente evidenza di ischemia silente.¹⁷ Un'ecocardiografia sotto stress o una scintigrafia miocardica o una RMC potrebbero essere utili se eseguite con cadenza biennale nei pazienti ad alto rischio o con una precedente evidenza di ischemia silente e incapaci di eseguire uno sforzo fisico o con un ECG ininterpretabile a riposo o con una storia di incompleta rivascolarizzazione.¹⁷ Un'ecocardiografia sotto stress o una scintigrafia miocardica o una RMC o una TACC non sono raccomandate in pazienti asintomatici prima di due anni da una AC e di cinque anni da un intervento chirurgico di BAC.¹⁷

Alcuni autori suggeriscono di eseguire un test d'imaging sotto sforzo a 6 mesi dalla rivascolarizzazione miocardica per poter valutare l'efficacia della procedura stessa.¹⁵¹

La gestione del paziente con cardiopatia ischemica stabile

Razionale e obiettivi

La CI è una patologia frequente e disabilitante, associata ad una significativa incidenza di sindrome co-

ronarica acuta e mortalità aumentata. Per questo motivo l'Internista dovrebbe conoscere bene il miglior trattamento di questa patologia, affidando alle cure del Cardiologo solo un limitato numero di pazienti. L'obiettivo richiede un grosso impegno dell'Internista, perché la terapia medica come la rivascolarizzazione presenta continue novità, che richiedono costanti aggiornamenti per il clinico. Quindi il fine di questa pubblicazione è di promulgare la migliore gestione del paziente con CI secondo la più recenti revisioni e linee guida. Alcuni aspetti del trattamento verranno consapevolmente omessi, perché riguardano tematiche molto specialistiche e sono state in parte trattate nella prima parte della monografia.

Metodologia

Con l'intento di fornire raccomandazioni evidence-based sulla gestione dei pazienti con CI, abbiamo innanzitutto verificato l'esistenza di linee guida sull'argomento. Quindi abbiamo condotto una ricerca, usando le seguenti banche dati di linee guida:

- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*;
- *ICSI*;
- *National Institute for Care Excellence (NICE) (NHS Evidence)*;
- *National Guideline Clearinghouse*;
- *Canadian Medical Association, CMA Infobase*;
- *New Zealand Guidelines Group*;
- *National System Guidelines*;
- *Clinical Practice Guidelines Portal*;
- *E-guidelines*.

La ricerca è stata condotta da sette autori autonomamente, utilizzando i termini *stabile, ischemica, cardiopatia*, quando il sito offriva la funzione ricerca, altrimenti abbiamo cercato manualmente le linee guida offerte dalla banca dati. I risultati, a cui è pervenuto ogni singolo autore, sono stati poi confrontati e discussi collegialmente. Le linee guida emerse sono state poi valutate individualmente con lo strumento AGREE¹⁴⁶ (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II, 22) da 4 autori. Il metodo AGREE valuta la conformità a 23 requisiti, divisi in 6 domini, tra cui la trasparenza degli obiettivi, la chiarezza, il coinvolgimento dei portatori di interesse, il rigore nello sviluppo, l'applicabilità e l'indipendenza dell'editore. Ogni autore ha giudicato la conformità di questi requisiti, assegnando un punteggio che va da 1 (completamente in disaccordo) a 7 (completamente d'accordo).

Risultati

Utilizzando i database descritti in precedenza, sono state identificate 4 linee guida, valutate con metodo AGREE (Tabella 3). Altri lavori sono stati esclusi, perché troppo specifici e, comunque, non utili

per le nostre finalità. Utilizzando questo modo di procedere, abbiamo giudicato le linee guida NICE¹⁵⁷ sulla CI stabile essere le migliori. Effettivamente propongono un'eccellente descrizione della popolazione target, degli obiettivi e della finalità dell'opera, senza dimenticare di considerare le preferenze manifestate della popolazione di riferimento. Sottolineano inoltre il ruolo delle decisioni informate sui rischi e benefici dei vari tipi di trattamento. Non si dimenticano infine di tener conto delle lacune culturali e dei dubbi sulla gestione, proponendo studi clinici *ad hoc* per sanare l'incertezza. Insomma è una linea guida completa, costituita da 468 pagine; vi è tuttavia una versione più concisa, adatta ai clinici.

Le linee guida ESC⁶ e quelle AHA¹⁷ sono entrambe efficaci. Le linee guida ESC contengono messaggi chiari, corroborati da molte tabelle, facilmente consultabili. Tuttavia manca di una descrizione precisa della popolazione di riferimento e non ci sono considerazioni in merito alle possibili difficoltà di implementazione delle stesse linee guida. Inoltre l'aspetto economico è trascurato. Le linee guida AHA sono schematiche, facilmente utilizzabili, ma alcuni aspetti importanti sono ignorati: ad esempio non si fa menzione del processo utilizzato per produrre le linee guida, la tempistica e le modalità, con cui proporre gli aggiornamenti, non vengono delucidati, gli ostacoli all'implementazione delle stesse non vengono considerate.

Le linee guida della *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)⁴ sono estremamente sintetiche e chiare, ma ci sono insufficienti informazioni riguardo alla diagnostica non invasiva più recente come la RMC e la PET. Vi si discute marginalmente riguardo i differenti approcci di rivascularizzazione senza considerare i costi, i rischi e i benefici. Non si trattano le difficoltà all'implementazione delle stesse e non vi è una precisa descrizione della popolazione di riferimento.

L'importanza di una corretta impostazione clinica

La gestione dell'angina stabile necessita di ampia cultura e ottimale abilità clinica sin dall'inizio. Effettivamente il momento più importante dell'approccio

Tabella 3. Valutazione delle linee guida secondo il metodo AGREE.

Linee guida	Valutazione AGREE (%)
NICE	81
ESC	57
AHA	57
CCS	43

è all'inizio, quando dopo la raccolta anamnestica si deve fare un inquadramento clinico. E' proprio la capacità di saper distinguere un dolore toracico tipico da uno atipico il primo necessario requisito richiesto.⁴ Sono infatti i sintomi assieme ai fattori di rischio (con particolare attenzione all'età e al sesso) che permettono di stratificare la probabilità pre-test di malattia.^{4,6} Sulla base di questa impostazione il Clinico potrà poi richiedere niente o un'angiografia coronarica o un test non invasivo capace di confermare il sospetto clinico di angina (Figura 2). Il test ergometrico non ha una grossa sensibilità e non viene suggerito quando la probabilità pre-test sfiora il 65%. Inoltre non dovrebbe essere utilizzato in quei pazienti che presentano una FEVS <50%, una incapacità fisica per problemi ortopedici o, comunque non cardiologici, un ECG non interpretabile per BBS, WPW o ritmo indotto da PM.^{6,24}

Ovviamente gli esami ematochimici ed ecocardiografici sono due test preziosi che possono facilitare l'approccio clinico. In effetti nel caso di disfunzione ventricolare sinistra è mandatorio conoscere l'anatomia coronarica, e l'angiografia coronarica è da preferirsi alla TACC quando il paziente lamenta dolore toracico tipico.⁶

La troponina, se usata correttamente, può facilitare il Clinico nel riconoscere la sindrome coronarica acuta. In questi casi la gestione e la terapia del paziente si basa sulle linee guida dello NSTEMI.⁶

Le principali indagini alla prima visita e durante il follow-up

Ogni paziente con diagnosi di angina stabile dovrebbe essere sottoposto ad accertamenti quali funzionalità tiroidea e renale, profilo lipidico, glicemia ed emocromo per limitare la progressione della malattia (controllando i fattori di rischio) e i trigger d'ischemia (anemia, ipertiroidismo).⁶⁻¹⁷ Questi esami vanno ripetuti con cadenza annuale durante il follow-up^{4,17,142} (Tabella 4).

Ovviamente l'ECG è utile per i segni ischemici diagnostici e prognostici come le onde Q, l'inversione persistente dell'onda ST-T, particolarmente da V1 a V3; BBS, blocco bifascicolare, BAV di secondo o terzo grado, tachicardia ventricolare, IVS.^{17,23} L'ECG a riposo va ripetuto annualmente, anche nei pazienti stabili. Un ulteriore ECG dovrebbe essere contemplato in caso di variazione sintomatologica, comparsa di sincope o pre-sincope o comunque sintomi compatibili con aritmie, assunzione di nuovi farmaci che possono alterare la conduzione elettrica cardiaca.⁶ Se nulla emerge dall'ECG a riposo, una prova da sforzo dovrebbe essere presa in considerazione per chiarire una possibile progressione della malattia coronarica o la stenosi di uno stent o di un by pass.

L'ecocardiografia a riposo dovrebbe essere ese-

guita in tutti i pazienti con chiara angina stabile per due motivi. Questo esame può escludere altre forme di cardiopatia, come quella valvolare o ipertrofica. Inoltre esso fornisce una stima della funzione ventricolare sinistra, che è associata alla prognosi della CI.^{6,24} Durante il follow-up la ripetizione di questo esame in caso di nuovi elementi clinici: la comparsa o il peggioramento di uno scompenso cardiaco, l'evidenza di nuova ischemia.^{17,152} Nei pazienti con so-

spetta angina stabile l'ecocardiografia può confermare l'ipotesi diagnostica, quando dimostra alterazioni segmentarie della cinetica, trombi ventricolari in segmenti acinetici, rimodellamento ventricolare e in caso di deformazioni aneurismatiche.²⁶

La prova da sforzo serve per confermare il sospetto clinico di angina e stratificarne la severità.^{6,158} L'ergometria e l'ecostress sono i più utilizzati per la loro semplicità, mentre la RMC da stress e la scintigrafia

Tabella 4. Le principali indagini nel paziente con cardiopatia ischemica stabile.

Esame	Utilità	Indicazione
Esami ematochimici	Controllo della progressione di malattia e <i>triggers</i> ischemici	Ad ogni paziente con cadenza annuale
ECG	Rilevare segni di ischemia e prognosi	Ad ogni paziente con cadenza annuale
Ecocardiografia	Escludere altre cardiopatie e valutare la FE	Ad ogni paziente con cadenza variabile
Prove da sforzo	Diagnosi e stratificazione prognostica	Quando PTP è <85% o <i>follow-up</i> dei pazienti ad alto rischio
Coronarografia	Studio dell'anatomia e rivascolarizzazione	Sintomi incontrollati dalla terapia o possibili lesioni complesse o pazienti ad alto rischio

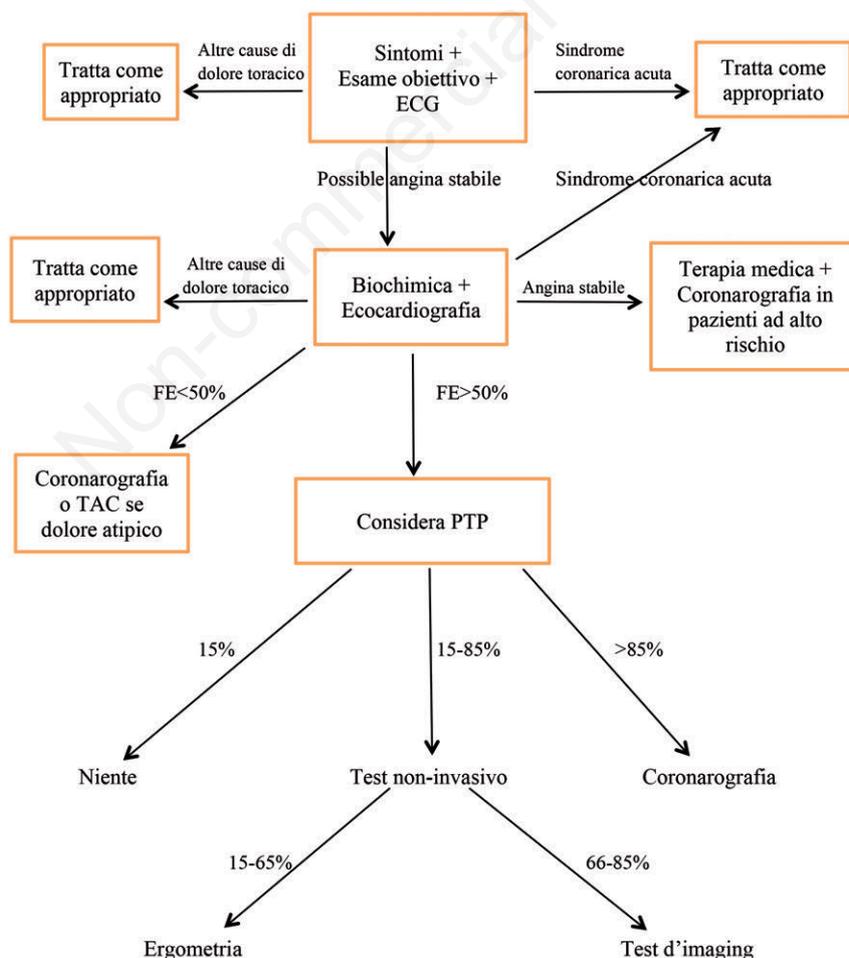


Figura 2. La corretta gestione del dolore toracico.

miocardica non sono molto diffuse al di fuori degli ospedali di primo livello.¹⁵⁸ Tuttavia la RMC è raccomandata nei pazienti in cui la ecocardiografia transtoracica non abbia una buona finestra acustica, nonostante l'uso del mezzo di contrasto⁶. Quando il Clinico si trova a considerare l'indagine più appropriata per un paziente, dovrebbe considerare le caratteristiche dello stesso, le possibili controindicazioni ad una determinata indagine, i limiti di ogni singola indagine, la disponibilità e l'esperienza locale nell'espletamento di una determinata indagine.⁴

Sebbene le prove da sforzo non vengano suggerite durante il follow-up, potrebbero venir considerate in determinate situazioni. Effettivamente l'ECG da stress potrebbe aver un senso nel follow-up di pazienti con CI ad alto rischio o in quelli con pregressa evidenza di ischemia silente.¹⁷ Una ecografia sotto stress o una scintigrafia miocardica o una RMC potrebbero essere utili con cadenza biennale nel follow-up di pazienti con cardiopatia ischemica stabile ad alto rischio o con una pregressa evidenza di ischemia silente e incapaci di eseguire uno sforzo, o con un ECG a riposo non interpretabile o con una storia di incomplete rivascolarizzazione.¹⁷ Una ecocardiografia sotto stress o una scintigrafia miocardica o una RMC o una TACC non sono raccomandate in soggetti asintomatici prima di due anni da un'AC e prima di cinque da un BAC.¹⁷

La coronarografia è sicuramente utile in soggetti sintomatici, trattati con una terapia medica ottimale, per appurare il margine di una rivascolarizzazione. Può venir eseguita in caso di pazienti asintomatici, in cui viene ipotizzata malattia di tre vasi o del tronco comune,¹⁵⁷ perchè in questi pazienti la terapia medica è inferiore rispetto ad una rivascolarizzazione con BAC. Una indicazione discutibile è, invece, rappresentata dai pazienti ad alto rischio e, infatti, questo modo di procedere è oggetto di studi attualmente.¹⁵⁸ La FEVS, il carico ischemico e la complessità anatomica sono i fondamentali elementi che permettono una stratificazione prognostica del paziente con CI stabile (Tabella 5).

Terapia medica ottimale

Le modifiche dello stile di vita e il controllo dei fattori di rischio sono punti cardine da enfatizzare.⁶ Dopo di che la terapia è basata su farmaci anti-anginosi e altri per la prevenzione secondaria della aterosclerosi.^{43,44} Il primo tipo di trattamento si basa sulla riduzione del consumo di ossigeno: per questo i BB e i CC rappresentano le risorse terapeutiche più efficaci^{6,157} (Figura 3). Il Clinico dovrebbe scegliere il trattamento sulla base delle controindicazioni e delle preferenze del paziente. I BB sono da preferire in caso di storia di infarto miocardico per i loro dimostrati effetti favorevoli sulla mortalità.¹⁵⁹ La terapia di combinazione con BB e CC è supportata da alcuni dati sull'incremento delle capacità di esercizio, ma non c'è grande evidenza in letteratura sulla riduzione dei sintomi di angina.⁴⁸ Nulla si può dire poi sulla mortalità o su maggiori eventi avversi dai dati disponibili della letteratura per il loro potere statistico limitato. In ogni modo, in caso si decidesse per una terapia di combinazione, sarebbe meglio utilizzare un CC diidropiridinico, perchè l'associazione con verapamil o diltiazem può essere rischiosa.⁶

Ci sono molte altre terapie, considerate di seconda linea: nitrati a lunga durata d'azione, ranolazina, ivabradina, nicorandil sono possibili alternative quando la terapia di prima linea è controindicata o scarsamente tollerata.⁶ Per effettuare una prescrizione appropriata bisogna considerare le comorbidità, le controindicazioni, le preferenze del paziente e i costi dei farmaci. Una triplice terapia anti-anginosa dovrebbe essere contemplata solo nei pazienti non rivascolarizzabili e sofferenti per la persistenza dei sintomi.¹⁵⁷ Ogni trattamento ha una sua limitazione: I nitrati a lunga durata d'azione manifestano tolleranza,¹⁶⁰ l'ivabradina è utilizzabile solo nei pazienti in ritmo sinusale, la ranolazina prolunga il QT ed è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica e renale severa.

La prevenzione cardiovascolare secondaria è tesa

Tabella 5. Stratificazione del rischio.

Test non-invasivo	Riscontro di alto rischio
Ergometria	Sottoslivellamento del ST >2 mm ad un basso carico Sopraslivellamento del ST TV/FV indotte da sforzo Mancato incremento pressorio >120 mmHg o persistente decremento >10 mmHg durante sforzo
Scintigrafia miocardica	Anormalità di perfusione a riposo >10% del tessuto miocardico Anormalità perfusive sotto stress >10% del tessuto miocardico o indicanti ostruzioni coronariche multiple Disfunzione ventricolare sinistra severa sotto stress
Ecocardiografia da stress	Anormalità della cinetica indicibile e coinvolgente più di 2 coronarie Anormalità della cinetica che si presentano già a basse dosi di dobutamina
TAC coronarica	Multivaso o lesione del tronco comune

a ridurre il rischio a lungo termine degli eventi cardiovascolari. Le statine e la bassa dose di aspirina dovrebbero essere prescritte ad ogni paziente con CI stabile, dopo aver considerato i rischi di allergie, intolleranze e sanguinamento.^{6,63-65} L'aspirina riduce il rischio di infarto miocardico, ma non di eventi fatali. Al tempo stesso il suo utilizzo comporta un aumentato rischio di sanguinamento.¹⁶¹ Per questi motivi tale trattamento andrebbe introdotto solo dopo aver considerato il rischio di sanguinamento e le comorbidità. Gli ACE-inibitori non sono normalmente prescritti nei pazienti

con CI stabile,⁶⁷ perchè il loro vantaggio è limitato ai casi di scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa e infarto miocardico.

Trattamento medico o approccio invasivo?

Una chiara ed indiscutibile indicazione all'approccio invasive è rappresentata dalla persistenza di sintomi in terapia ottimizzata^{4,6,17,157} (Figura 4). Effettivamente la rivascularizzazione con BAC o con AC va riservata ai

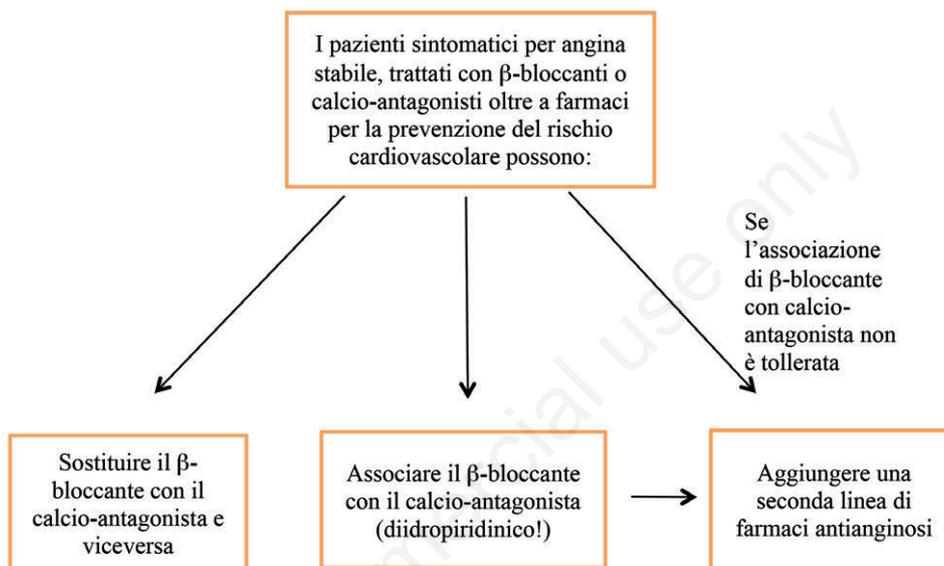


Figura 3. Modalità di utilizzo dei farmaci nei pazienti sintomatici.

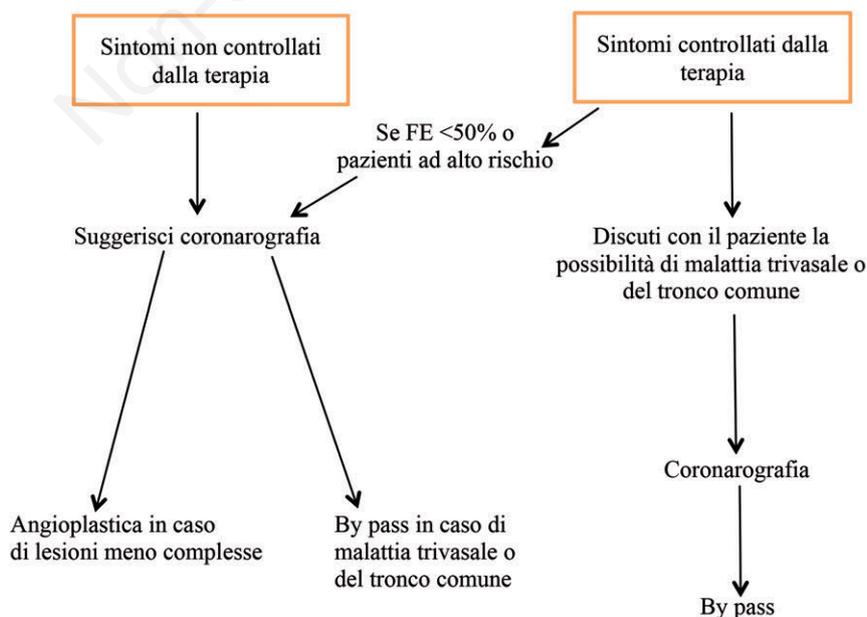


Figura 4. Indicazioni all'angiografia.

pazienti sintomatici, non controllati da una terapia ottimizzata oppure a quelli in cui la procedura di rivascolarizzazione può migliorare la sopravvivenza (malattia del tronco comune; malattia trivasale, particolarmente quando coesiste disfunzione ventricolare sinistra, solitamente inferiore al 40%; malattia di due vasi con stenosi superiore al 75% nella discendente anteriore prossimale, prima dell'affiorare della prima arteria setatale).¹⁰²⁻¹⁰⁸ Tuttavia questa ultima indicazione deriva da studi randomizzati di confronto tra BAC e terapia medica condotti oltre 30 anni fa, quando le statine e gli inibitori del sistema renina-angiotensina non erano ancora disponibili.

Nel caso in cui la rivascolarizzazione sia indicata, il clinico deve valutare attentamente rischi e benefici di BAC e AC, la severità e la complessità della malattia coronarica e gli altri rilevanti aspetti clinici tra cui le comorbidità.¹⁵⁷ Un team multidisciplinare dovrebbe chiarire al paziente le diverse opzioni di trattamento e tener conto delle sue preferenze.

Se il paziente ha un'anatomia coronarica non troppo complessa e non esprime alcuna preferenza di trattamento, il clinico dovrebbe considerare che l'AC può essere una procedura con rapporto costo-beneficio più favorevole. Quando i clinici suggeriscono un particolare trattamento, devono tener conto del potenziale vantaggio sulla sopravvivenza del BAC nei confronti dell'AC nei soggetti con malattia complessa trivasale, con o senza coinvolgimento del tronco comune e nei pazienti con malattia multivaso e diabete o età superiore a 65 anni.¹⁶²

References

- Kones R, Rumana U. Stable ischemic heart disease. *Cardiol Clin* 2014;32:333-51
- Valgimigli M, Biscaglia S. Stable angina pectoris. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:422
- Crea F, Pupita G, Galassi AR, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;81:164-172
- Mancini GB, Gosselin G, Chow B, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. *Can J Cardiol* 2014;30:837-49
- Wilson JF. In the clinic, Stable ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2014;160:1-16
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003
- Information Centre for Health and Social Care. Health Survey for England. Cardiovascular Disease and Risk Factors in Adults. Vol. 1. London: HMSO, 2008.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007;356:1503-1516.
- Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:810-819.
- Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;360:2503-2515.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-1170.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-857.
- Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831-2840.
- Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-575.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Eng J Med* 1979;300:1350-1358.
- Genders TS, Meijboom WB, Meijjs MF. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspective in the face of uncertainty. *Radiology* 2009;253:734-744.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-e164.
- Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006;113:1071-8.
- Omland T, De Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;361:2538-2547.
- Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J* 2011;161:68-75.
- Oremus M, Raina PS, Santaguida P, et al. A systematic review of BNP as a predictor of prognosis in persons with coronary artery disease. *Clin Biochem* 2008;41:260-5.
- Buckley DI, Fu R, Freeman M, et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:483-95.
- Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, et al. Impact of the availability of a prior electrocardiogram on the triage of the patient with acute chest pain. *J Gen Intern Med*. 1990;5:381-8.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81.
- Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 2):1-56.

26. Pino GP, Baldini U, Borrello F, et al. Chronic ischemic Disease. 2011 Italian Society of Echocardiography Guidelines. Cap 28. Web online version.
27. Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, et al. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart*. 2010;96:974-978.
28. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease—addenda. *ESC Guidelines—addenda*. www.escardio.org/guidelines.
29. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014;130:1749-67.
30. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al. European cardiovascular magnetic resonance (EuroCMR) registry – multi national results from 57 centers in 15 countries. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013;15:9.
31. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-1497.
32. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325:849-853.
33. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793-800.
34. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
35. Kwok Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-666.
36. Gibson SR. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991; 6:536-546.
37. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592-1597.
38. Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American College of Cardiology Foundation Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1587-605.
39. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29:480-9.
40. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol*. 2008;15:444-51.
41. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of patients with Chronic Stable Angina. *Circulation* 2003;107:149-158.
42. Abrams J, Thadani U. Therapy of stable angina pectoris: the uncomplicated patient. *Circulation* 2005;112:e255-e259.
43. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:e354-e471.
44. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986;73:662-667.
45. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-1349.
46. Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. β -blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:247-252.
47. Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N Engl J Med* 1982;307:1618-1627.
48. Emanuelsson H, Egstrup K, Nikus K, et al. Antianginal efficacy of the combination of felodipine-metoprolol 10/100 mg compared with each drug alone in patients with stable effort-induced angina pectoris: a multicenter parallel group study. The TRAFFIC Study Group. *Am Heart J* 1999;137:854-862.
49. Thadani U, Fung HL, Darke AC, et al. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action in dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 1982;49:411-419.
50. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;98:500-507.
51. Parker JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:871-876.
52. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006;113:2462-2472.

53. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopeczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1775-1783.
54. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009;119:2032-2039.
55. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2038-2045.
56. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Antiischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1375-1382.
57. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309-316.
58. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, et al. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2005;95:311-316.
59. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:566-575.
60. Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al, Traverse JH. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J*. 2013;34:2683-2688.
61. Thadani U, Ezekowitz M, Fenney L, et al. Double-blind efficacy and safety study of a novel anti-ischemic agent, ranolazine, versus placebo in patients with chronic stable angina pectoris. *Circulation*. 1994;90:726-734.
62. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2038-2045.
63. Koren MJ, Cramer MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the ranolazine open label experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1027-1034.
64. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012; 126:354-471.
65. Lopatin YM. Russian Multicenter Observational Program NACHALO. Evaluation of the Antianginal Efficacy of Ivabradine In Patients With Ischemic Heart Disease Complicated by Heart Failure. *Kardiologiya* 2015; 55:5-11.
66. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26:2529-2536.
67. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:807-816.
68. Kim Fox, Ian Ford, Philippe Gabriel Steg, et al. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-1099.
69. Tendera M, Chassany O, Ferrari R, et al. Quality of Life With Ivabradine in Patients With Angina Pectoris The Study Assessing the Morbidity–Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease Quality of Life Substudy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:31-38.
70. Ford I (The IONA Study Group). Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275.
71. Ford I (The IONA Study Group). Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses IONA Study Group. *Heart* 2004;90:1427-1430.
72. Carolei A. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
73. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769-1818.
74. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:70-76.
75. Deanfield JE, Sellier P, Thaulow E, et al. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur Heart J* 2010;31:2650-2659.
76. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368:581-588.
77. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2004;351:2058-2068.
78. Kolh P, Wijns W, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38 Suppl:S1-S52.
79. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31:2501-2555.

80. Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, et al. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA* 2013;310:2086-2095.
81. Head SJ, Kieser TM, Falk V, et al. Coronary artery bypass grafting: Part 1: the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J* 2013;34:2862-2872.
82. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
83. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013;368:254-265.
84. Healthwise Staff Rakesh K. Pai, MD, FACC - Cardiology, Electrophysiology Stephen Fort, MD, MRCP, FRCPC - Interventional Cardiology February 13, 2013.
85. Head SJ, Kaul S, Mack MJ, et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2510-2518.
86. Head SJ, Holmes DR Jr., Mack MJ, et al. Investigators S. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:618-625.
87. Nashef SA, Roques F, Michel P et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
88. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-744; discussion 744-745.
89. Biancari F, Vasques F, Mikkola R, et al. Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1930-1935.
90. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3: valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S43-62.
91. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-638.
92. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1923-1932.
93. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, et al. Value of age, creatinine, and ejection fraction (ACEF score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the 'All-Comers' LEADERS trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:47-56.
94. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639-650.
95. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467-1476.
96. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S, et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). *Circulation* 2012;125:1491-1500.
97. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Prediction of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in older adults: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2012;125:1501-1510.
98. Stephan Windecker, Philippe Kolh, Fernando Alfonso, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* web addenda, doi:10.1093/eurheartj/ehu278b
99. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
100. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty vs. medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 32:73-77.
101. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention vs. conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111:2906-2912.
102. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs. medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:312-319.
103. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873-2891.
104. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370: 937-948.
105. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:1214-1222.
106. Stefanini GG, Baber U, Windecker, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomized trials. *Lancet* 2013;382: 1879-1888.
107. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents vs. durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:1940-1948.
108. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393-1402.
109. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Ar-

- tery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-570.
110. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, et al. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009;122:152-161.
 111. Detre KM, Frye RL, Genuth S. A symposium: treatment of coronary artery disease and type 2 diabetes: the rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *American Journal of Cardiology* 2006; 97(suppl 12A):1G-65G.
 112. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:483-491.
 113. Aziz O, Rao C, Panesar SS, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass vs. percutaneous revascularization for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007;334:617.
 114. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010;121:2645-2653.
 115. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1426-1432.
 116. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190-1197.
 117. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, et al. Coronary Artery Bypass Grafting vs Percutaneous Coronary Intervention and Long-term Mortality and Morbidity in Multivessel Disease: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of the Arterial Grafting and Stenting Era. *JAMA Intern Med* 2014;174:223-230.
 118. Mehta RH, Lopes RD, Ballotta A, et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? *Am Heart J* 2010;159:141-7.
 119. Brooks MM, Frye RL, Genuth S, et al. Hypotheses, design and methods for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 (BARI 2D) trial. *American Journal of Cardiology* 2006;97(suppl 12A):9G-19G.
 120. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735.
 121. Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [123I] metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997;96:821.
 122. Madaric J, Bartunek J, Verhamme K, et al. Hyperdynamic myocardial response to beta-adrenergic stimulation in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1270.
 123. Cannon RO. The sensitive heart. A syndrome of abnormal cardiac pain perception. *JAMA* 1995;273:883-7.
 124. Fedele F, Agati L, Pugliese M, et al. Role of central endogenous opiate system in patients with syndrome X. *Am Heart J* 1998;136:1003-9.
 125. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807.
 126. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:2993.
 127. Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, et al. Normal angiogram in acute coronary syndrome-preangiographic risk stratification, angiographic findings and follow-up. *Int J Cardiol* 2005;99:19.
 128. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006;166:1391.
 129. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994;90:50-60.
 130. Eriksson BE, Tyni-Lennè R, Svedenhag J, et al. Physical training in Syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1619.
 131. Kanatsuka H, Eastham CL, Marcus ML, et al. Effects of nitroglycerin on the coronary microcirculation in normal and ischemic myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:755.
 132. Lanza GA, Manzoli A, Pasceri V, et al. Ischemic-like ST-segment changes during Holter monitoring in patients with angina pectoris and normal coronary arteries but negative exercise testing. *Am J Cardiol* 1997;79:1.
 133. Maseri A. Ischemic Heart Disease, Churchill Livingstone, United Kingdom 1995. p. 507.
 134. Fragasso G, Rossetti E, Dosio F, et al. High prevalence of the thallium-201 reverse redistribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur Heart J* 1996;17:1482.
 135. Anselmi M, Golia G, Marino P, et al. Comparison of left ventricular function and volumes during transesophageal atrial pacing combined with two-dimensional echocardiography in patients with syndrome X, atherosclerotic coronary artery disease, and normal subjects. *Am J Cardiol* 1997; 80:1261.
 136. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948.
 137. Atmaca Y, Ozdemir AO, Ozdol C, et al. Angiographic evaluation of myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2005;96:803.
 138. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735-41.
 139. Lee DC, Simonetti OP, Harris KR, et al. Magnetic res-

- onance versus radionuclide pharmacological stress perfusion imaging for flow-limiting stenoses of varying severity. *Circulation* 2004;110:58-65.
140. Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am J Med* 2000;109:181-8.
 141. Sicari R, Palinkas A, Pasanisi EG, et al. Long-term survival of patients with chest pain syndrome and angiographically normal or near-normal coronary arteries: the additional prognostic value of dipyridamole echocardiography test (DET). *Eur Heart J* 2005;26:2136.
 142. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332:481.
 143. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, et al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart* 1997;77:32.
 144. Mehta PK, Goykhan P, Thomson LE, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:514.
 145. Roqué M, Heras M, Roig E, et al. Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:139-43.
 146. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Effect of spinal cord stimulation on spontaneous and stress-induced angina and 'ischemia-like' ST-segment depression in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2005;26:983.
 147. Mayer-Berger W, Simic D, Mahmoodzad J, et al. Efficacy of a long-term secondary prevention programme following inpatient cardiovascular rehabilitation on risk and health-related quality of life in a low-education cohort: a randomized controlled study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:145-52.
 148. Daly CA, De Stavola B, Sendon JLL, et al. Predicting prognosis in stable angina - results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-7.
 149. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532-40.
 150. Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ* 2005;331:869.
 151. Specchia G, Boccanelli A, Cella C, et al. Linee Guida sulla Cardiopatia Ischemica Cronica. Documento in collaborazione con associazione cardiologi extraospedalieri.
 152. Lettino M, Mazzuero A, Tavazzi L. Cardiopatia ischemica cronica: dalla evidenza scientifica alla pratica clinica. Verduci Editore. 2008
 153. Porapakham P, Zimmet H, Billah B, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:507-514.
 154. Harb SC, Cook T, Jaber WA, et al. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med* 2012;172:854-861.
 155. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1329-1340.
 156. AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [Electronic version]. Retrieved <Month, Day, Year>, from <http://www.agreetrust.org>
 157. NICE. Management of stable angina. www.guidance.nice.org.uk/cg126
 158. ClinicalTrials.gov. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522?term=ISCHEMIA&rank=1>
 159. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-2093.
 160. Gori T, Parker JD. Nitrate-induced toxicity and preconditioning: a rationale for reconsidering the use of these drugs. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:251-4.
 161. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95:1218-22.
 162. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, daCosta Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859.

Approccio clinico al paziente pancitopenico

Maria Cristina Pasquini,¹ Elena Barbagelata,² Piergiorgio Cavallo,³ Tiziana Ciarambino,⁴ Sara Ciarla,⁵ Silvia Deregibus,⁶ Ilenia Mascherona,⁷ Luciano Mucci,⁸ Luca Zanlari⁹

¹UO Oncologia Medica, Ospedale Maggiore ASST-Crema; ²UOC Medicina Interna, Ospedale Civile di Sestri Levante (GE); ³U.O. Medicina Interna, Ospedale Civile di Voghera ASST di Pavia; ⁴UOC Medicina Interna, Ospedale Clinicizzato, Marcianise; ⁵Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Giuseppe Mazzini, Teramo; ⁶Dipartimento Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona, Presidio Oglio Po; ⁷Geriatría, Università degli Studi Brescia; ⁸UOC Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Ospedale Santa Croce-Fano; ⁹DH Oncoematologico, UO Medicina, Ospedale Fiorenzuola d'Arda (PC), Italia

Introduzione

Si definisce pancitopenico un paziente che presenti una riduzione numerica delle cellule delle tre filiere ematopoietiche (leucocitaria, eritroide e piastrinica). L'inquadramento diagnostico di un primo riscontro di pancitopenia può essere difficoltoso a causa della variabilità eziologica sottostante. La pancitopenia infatti, può essere il risultato di numerosi processi che coinvolgono il midollo osseo, determinando un'insufficiente produzione midollare da blocco maturativo, da danno tossico o da infiltrazione, oppure essere la conseguenza di un'umentata distruzione cellulare periferica. In letteratura i dati di prevalenza eziologica sono sorprendentemente limitati e gravati da una sostanziale variabilità geografica.^{1,2}

La severità della pancitopenia e della patologia sottostante sono gli elementi determinanti nella gestione e per la prognosi del paziente.³ Può esordire in modo repentino o progressivo e può altrettanto progredire in molti modi. I sintomi della pancitopenia includono la comparsa di diatesi emorragica cutaneo-mucosa da piastrinopenia, l'astenia e la dispnea da anemia, la diatesi infettiva da neutropenia. In alcuni casi il quadro sintomatologico può essere sfumato e il riscontro del tutto occasionale, in

altri la sintomatologia è tale da indurre l'esecuzione degli esami diagnostici. In questo testo non affronteremo le cause attribuibili a patologie congenite, in considerazione del loro prevalente riscontro in giovane età, ma ci focalizzeremo sulle situazioni di più frequente riscontro nella pratica clinica del medico internista.⁴

Cause ematologiche

La *leucemia acuta mieloide o linfoblastica* è la più frequente patologia ematologica in grado di determinare pancitopenia. Sebbene tipicamente un paziente con leucemia acuta si presenti leucocitosico, non raramente l'infiltrato midollare di blasti induce pancitopenia.⁵ L'analisi dello striscio di sangue periferico con il riscontro di elementi immaturi completato dalla valutazione midollare porteranno alla definizione diagnostica.

Le *sindromi mielodisplastiche (MDS)* sono un gruppo di patologie clonali midollari in cui si verifica un'ematopoiesi inefficace che si manifesta nella displasia cellulare e nella citopenia periferica. Presentano maggiore prevalenza nei maschi anziani con un'incidenza annua di 50/100,000 tra i soggetti con età maggiore di 60 anni. La diagnosi viene effettuata, secondo criteri definiti, in presenza di displasia morfologica delle cellule ematopoietiche midollari e circolanti, associata alla citopenia periferica di almeno una linea cellulare.⁶ Le analisi citogenetiche, FISH, eventualmente istologiche ne permettono la sottoclassificazione diagnostica, mentre l'applicazione degli score di rischio definisce l'ulteriore classificazione prognostica in patologie a maggior o minor rischio di evoluzione leucemica e consente di guidare i diversi approcci terapeutici.^{7,8}

Tra le patologie oncoematologiche in grado di determinare pancitopenia ritroviamo inoltre la *leucemia a cellule capellute* e la *mielofibrosi*, entrambe frequen-

Corrispondente: Maria Cristina Pasquini, Oncologia Medica, Ospedale Maggiore ASST-Crema, L.go U. Dossena, 26013 Crema (CR), Italia.
Tel.: +39.0373.280400 - Fax: +39.0373.280496.
E-mail: c.pasquini@asst-crema.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M.C. Pasquini et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(1):23-28

temente associate a splenomegalia. Più raramente linfomi e mieloma presentano all'esordio pancitopenia da massivo infiltrato midollare.⁹

Un paziente pancitopenico può essere inoltre affetto da *aplasia midollare*, rara patologia ematologica determinata dalla distruzione immunomediata delle cellule staminali ematopoietiche. Sono riportate in letteratura anche rare forme di aplasia determinate da infezioni virali, da tossici chimici e da radiazioni. Tipicamente l'esame morfologico del sangue periferico non evidenzia cellule patologiche, l'esame diagnostico più sensibile e specifico per confermare la ridotta cellularità delle tre filiere è la biopsia osteomidollare.¹⁰ La gravità del quadro viene determinata dalla severità della neutropenia.^{11,12}

Un'altra malattia ematologica che può presentarsi con pancitopenia è l'*emoglobinuria parossistica notturna* (EPN), caratterizzata dalla maggiore sensibilità delle cellule alla lisi complemento mediata. I pazienti con EPN presentano una mutazione acquisita inattivante il gene PIG-A, a cui consegue un difetto di sintesi delle proteine legate al glicosilfosfatidilinositolo, tra queste le proteine di superficie di membrana CD55 e CD59, che fisiologicamente inibiscono l'attivazione della lisi complemento-mediata.¹³ Il paziente si presenta tipicamente con anemia emolitica ed emoglobinuria, ma può essere anche pancitopenico ed esordire con trombosi venose profonde in sedi atipiche.^{14,15} La diagnosi viene confermata mediante l'analisi in citofluorimetria di un campione di sangue periferico con riscontro di un clone cellulare che non esprime CD55 e CD59.¹⁶ Dal 2007 è disponibile per questa patologia un anticorpo monoclonale, l'eculizumab, in grado di bloccare la cascata litica complemento-mediata.¹⁷

La pancitopenia può essere inoltre legata all'infiltrazione midollare da metastasi di tumori solidi, più frequentemente mammella, polmone e prostata; meno del 10% dei pazienti affetti da malattia metastatica presentano però infiltrato midollare.

Cause infettive

La pancitopenia è comune riscontro nel paziente settico ospedalizzato. Dobbiamo ricordare che, come una condizione di citopenia può essere dovuta a uno stato infettivo severo, la citopenia di per sé può facilitare lo svilupparsi di infezioni o di sovrainfezioni. Sono diversi i meccanismi coinvolti, tra questi l'alterazione dei precursori emopoietici e delle cellule endoteliali, l'incrementata aderenza dei neutrofili all'endotelio, lo sviluppo di anticorpi antineutrofili ed un aumentato consumo dei neutrofili nei siti d'infezione associato ad ipersplenismo.

Nonostante la maggior parte delle infezioni batteriche sia caratterizzata da neutrofilia, in alcuni casi ri-

troviamo pazienti con pancitopenia come nel caso ad esempio delle infezioni sostenute da *Salmonella tify*, *Brucella* e *Rickettsia*.

Anche in corso di infezioni parassitarie è possibile riscontrare un quadro di pancitopenia periferica che può essere causata da meccanismi immunommediati, ad esempio nelle infezioni da *Leishmania*, o da ipersplenismo, come nelle forme più severe di malaria.

Sebbene le infezioni virali più comunemente determinino una transitoria neutropenia isolata, vi sono infezioni virali sistemiche responsabili di un quadro di pancitopenia come avviene per il Parvovirus B19 che si associa frequentemente all'insorgenza di aplasia midollare.¹⁸ La stessa infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita può indurre insufficienza midollare e conseguente pancitopenia dopo un periodo di latenza in cui il midollo risulta ipercellulare. Alcuni studi hanno evidenziato come la pancitopenia sia determinata da un quadro di displasia midollare.^{19,20} Un altro esempio è l'anemia aplastica associata ai virus dell'epatite, patologia ben riconosciuta e definita che colpisce prevalentemente i giovani maschi dopo 2-3 mesi dall'insorgenza dell'epatite acuta, a decorso frequentemente fulminante.²¹⁻²⁴

La maggior parte delle infezioni causa un'insufficiente produzione midollare reversibile; in alcuni casi però l'agente infettivo può scatenare l'insorgenza della linfocitopenia emofagocitica, patologia fatale se non adeguatamente riconosciuta e trattata. La sindrome emofagocitica secondaria a stato infettivo è un grave e raro disordine dell'immunoregolazione caratterizzata da un'eccessiva attivazione del sistema immunitario da infezione virali (più frequentemente CMV, HSV, parvovirus), batteriche e micotiche, di più facile insorgenza in pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive. Il quadro clinico è caratterizzato da febbre, linfadenomegalie diffuse, splenomegalia ed epatomegalia, elevati valori sierici di ferritina, citopenia (soprattutto piastrinopenia), ipertrigliceridemia, e ipofibrinogenemia. A livello midollare si riscontra un denso infiltrato di linfociti e istiociti con nuclei rotondi e citoplasma abbondante.

Farmaci

Tra gli effetti collaterali da farmaci la tossicità ematologica può svilupparsi con un quadro citopenie isolate, bi o trilineari. Sebbene la tossicità ematologica da farmaci sia meno frequente di altre reazioni avverse, risulta però gravata da maggiore morbilità e mortalità, presenta maggiore incidenza nella popolazione anziana.²⁵

È possibile classificarla in due categorie definite dal meccanismo d'azione, l'una legata alla ridotta produzione midollare, l'altra da aumentata distruzione periferica.²⁶

Le citopenie da ridotta produzione midollare possono manifestarsi in pancitopenia se il danno coinvolge la cellula staminale pluripotente, o in citopenie isolate quando riguarda una specifica cellula commissionata.

Le tossicità sono frequentemente transitorie e attese, come nel caso degli agenti chemioterapici, in altri casi possono essere tossicità inattese, non dose dipendente, da reazione idiosincrasica.

Quando è dose dipendente, si risolve frequentemente con la sospensione, mentre quando sostenuto da un meccanismo idiosincrasico dose indipendente, può essere irreversibile.

Alcuni farmaci possono indurre un danno displastico delle cellule ematopoietiche, con la possibile insorgenza di mielodisplasie o leucemie trattamento

correlate, come nel caso degli agenti alchilanti o inibitori delle topoisomerasi.

Farmaci quali la fenintoina, il metotrexate e il trimetoprim interferiscono con il meccanismo di sintesi del DNA bloccando l'assorbimento intestinale di folati o cobalamina o coinvolgendo gli enzimi del metabolismo dei folati.

Nel caso della tossicità immuno-mediata, in cui il farmaco può scatenare l'attivazione del sistema immune con il rilascio di anticorpi, più frequentemente si realizza un quadro di anemia emolitica e piastrinopenia autoimmune (Tabella 1).^{27,28}

Tabella 1. Farmaci e citopenie.

Quadri clinici	Evidenze da studi osservazionali
Anemia aplastica	Carbamazepina Furosemide FANS Fenobarbitale Fenotiazinici Fenintoina Sali d'oro Mebendazolo Metimazolo Penicilline Propiltiouracile Sulfamidici Tiazidici Tocainide
Agranulocitosi	β -lattamici Carbamazepina Carbimazolo Clomipramina Digossina Dipiridamolo Ganciclovir Glyburide Sali d'oro Imipenem-cilastatina Indometacina Macrolidi Metimazolo Fenobarbitale Fenotiazinici Prednisone Propranololo Spironolattone Sulfamidici Ticlopidina Acido valproico Zidovudina
Anemia emolitica	Fenobarbitale Fenintoina Ribavirina
Trombocitopenia	Carbamazepina Fenobarbitale Fenintoina Acido valproico

Cause meno comuni

In letteratura sono segnalati casi di pancitopenia in gravidanza il cui quadro si risolve dopo il parto o l'aborto.^{29,30}

Alcune patologie autoimmuni possono esordire con pancitopenia. Inoltre le stesse citopenie risultano essere un criterio diagnostico di malattie quali il lupus eritematoso sistemico (LES), in cui le alterazioni ematologiche sono riscontrabili nel 40-80% dei pazienti. Sono segnalati anche casi di pancitopenia in morbo di Graves.

La presenza di splenomegalia o di ipersplenismo possono essere responsabili di pancitopenia. Il meccanismo che determina le citopenie è spesso una combinazione di emolisi e sequestro cellulare.³¹⁻³³

Ad esempio nella malattia di Gaucher, patologia congenita da accumulo causata da deficit di glucocerebrosidasi, l'epato-splenomegalia si associa frequentemente a piastrinopenia (90% dei casi), mentre l'anemia è presente nel 56% dei pazienti, un quadro di pancitopenia è tuttavia di raro riscontro.³⁴

I deficit nutrizionali quali la carenza di vitamina B12 e folati sono una delle possibili cause di anemia megaloblastica che tipicamente si manifesta con anemia, in alcuni casi con piastrinopenia associata, occasionalmente con pancitopenia. Il dosaggio delle vitamine e lo striscio di sangue periferico con evidenza di neutrofili ipersegmentati permettono di guidare la diagnosi e il trattamento.

Approccio diagnostico

Il work up diagnostico deve essere estensivo ed accurato al fine di definire la patologia causale e definirne la gravità. Nell'iter diagnostico iniziale sono rilevanti:

- L'anamnesi personale mirata a valutare eventuali esposizioni a sostanze tossiche e/o infezioni, concomitanti patologie autoimmuni, neoplasie in atto o pregresse e trattamenti effettuati.
- L'esame clinico per evidenziare segni ed i sintomi della patologia legati alla gravità della pan-

Tabella 2. Valutazione clinica.

Esame	Segni	Sospetto diagnostico
Occhi	Subittero	Patologia determinante emolisi (EPN, anemia emolitica) Epatite, patologia epatica
	Emorragia retinica	Piastrinopenia
Cavo orale	Petecchie, bolle emorragiche	Piastrinopenia
	Stomatite, cheilite angolare	Neutropenia, deficit vitamine
	Iperplasia gengivale	Leucemia
	Candidosi cavo orale	Neutropenia, pz immunodepresso
Apparato cardiovascolare/ respiratorio	Tachicardia, tachipnea, dispnea	Anemia
Addome	Splenomegalia	Infezioni, patologie linfoproliferative, mieloproliferative, malattie da accumulo
	Adenopatie	Infezioni, patologie linfoproliferative
	Epatomegalia	Malattie primitive del fegato, patologie linfoproliferative
Cute	Ittero	Patologia determinante emolisi (EPN, anemia emolitica) Epatite, patologia epatica
	Porpora, petecchie, ematomi, ecchimosi	Piastrinopenia

citopenia (pallore, astenia, tachicardia, infezioni e/o febbre, petecchie, ecchimosi, emorragie, *etc.*) e l'eventuale presenza di epatomegalia, splenomegalia e adenopatie (Tabella 2).

- La terapia farmacologica per valutare la possibile eziopatogenesi farmaco indotta. È possibile applicare alcune scale di valutazione che permettono di definire se la reazione avversa da farmaco (adverse drug reaction ADR) sia dubbia, possibile, probabile o certa.³⁵
- La valutazione del timing di insorgenza del quadro, progressivo o rapido, che indirizzerà verso patologie a decorso più o meno aggressivo.³⁶

In Figura 1 è riportata una possibile traccia di approccio diagnostico al paziente pancitopenico.

Esami di laboratorio

Un esame diagnostico rapido e di basso costo è costituito dall'analisi morfologica dello striscio di sangue periferico che permette di individuare la presenza di anomalie morfologiche cellulari o di evidenziare elementi immaturi come avviene nelle forme leucemiche. Nell'era della medicina genomica rimane il più importante esame che guida l'approccio diagnostico alla pancitopenia. Tra gli esami ematici di completamento, non va dimenticata la conta dei reticolociti che permette di discriminare le anemie emolitiche da quelle ipoplasiche. Nel sospetto di una patologia ematologica primitiva la valutazione midollare permetterà di orientare la diagnosi. In particolare lo studio morfologico fornirà indicazioni relative all'incremento di forme immature e alla pre-

senza di segni displastici. Sull'aspirato midollare potranno essere effettuate indagini in citofluorimetria per definire gli elementi cellulari, indagini di citogenetica convenzionale e FISH o di biologia molecolare a completamento diagnostico.

L'esecuzione della biopsia osteomidollare permetterà invece di definire le cellularità midollare, l'eventuale presenza di infiltrato o di fibrosi.³⁷ Nella valutazione del paziente la diagnostica per immagini permetterà di rilevare eventuali megalie profonde o siti di infezione.

Trattamento

L'approccio terapeutico iniziale può richiedere terapia di supporto trasfusionale nel paziente sintomatico per anemia o in presenza di sanguinamento, che deve però essere attentamente valutata quando si sospetti una patogenesi autoimmune. Il paziente neutropenico severo deve essere attentamente protetto nell'ambiente ospedaliero. L'utilizzo dei fattori di crescita granulocitari, indicati in condizione di neutropenia post chemioterapia, non trovano evidenze di applicazione nelle forme a causa non nota.

Conclusioni

La pancitopenia può essere la risultante di un'ampia gamma di condizioni e determinata da molteplici meccanismi. L'individuazione del problema e il corretto approccio diagnostico in tempi rapidi rappresentano gli elementi cruciali per la gestione del paziente.

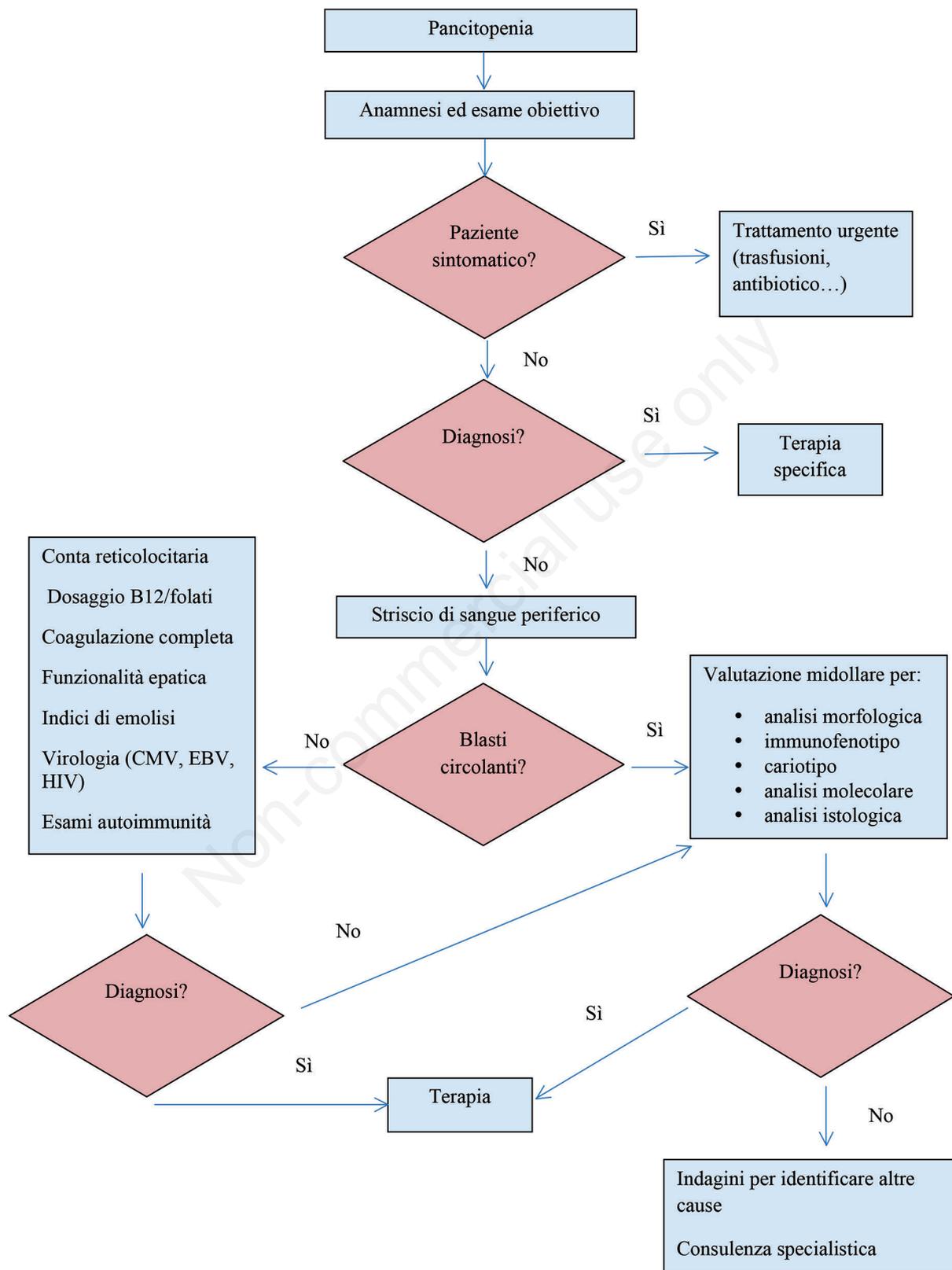


Figura 1. Approccio diagnostico al paziente pancitopenico.

Bibliografia

- Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR. New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leuk Lymphoma*. 2014 May;55(5):1099-105.
- Weinzierl E, Arber D. Bone marrow evaluation in new-onset pancytopenia. *Human Pathology* (2013) 44,1154-1164.
- Tilak V, Jain R. Pancytopenia-a clinico-hematologic analysis of 77 cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 1992;42:399-404.
- Ishtiaq O, Baqai HZ, Anwer F, et al. Patterns of pancytopenia patients in a general medical ward and a proposed diagnostic approach. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2004 Jan-Mar;16(1):8-13.
- Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care*. 2005;14:53-62.
- Daniel A, Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 127:2391-2405.
- Myelodysplastic Syndromes Version 2.2017 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) www.nccn.org/patients.
- Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res*. 2010 Dec;34(12):1576-88.
- Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*. 1958;13:609-630.
- Andrea Bacigalupo. How I treat acquired aplastic anemia *Blood* 2017 129:1428-1436.
- Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol*. 1988;70(2):177-182.
- Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol*. 2015 Jun;101(6):527-35.
- Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993;73:703-711.
- Mukhina GL, Buckley JT, Barber JP, et al. Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient haematopoiesis in untreated aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2001;115:476-482.
- Kawaguchi T, Nakakuma H. New insights into molecular pathogenesis of bone marrow failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol*. 2007;86:27-32.
- Devalet B, Mullier F, Chatelain B, et al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015 Sep;95(3):190-8.
- Luzzatto. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *LF1000Res*. 2016 Feb 23;5.
- Miron D, Luder A, Horovitz Y, et al. Acute human parvovirus B-19 infection in hospitalized children: a serologic and molecular survey. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:898-901.
- Bain BJ. The haematological features of HIV infection. *Br J Haematol*. 1997 Oct;99(1):1-8.
- Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Br J Haematol*. 1987 Jun;66(2):251-6.
- Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ, et al. Aplastic anemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 1975 Mar;54(2):139-64.
- Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of the EBMT aplastic anaemia working party. *Br J Haematol*. 2010 Jun;149(6):890-5.
- Hibbs JR, Frickhofen N, Rosenfeld SJ, et al. Aplastic anemia and viral hepatitis: non-A, non-B, non-C? *JAMA*. 1992 Apr 15;267(15):2051-4.
- Pol S, Driss F, Devergie A, et al. Is hepatitis C virus involved in hepatitis-associated aplastic anemia? *Ann Intern Med*. 1990 Sep 15;113(6):435-7.
- Hine LK, Gerstman BB, Wise RP, et al. Mortality resulting from blood dyscrasias in the United States, 1984. *Am J Med* 1990;88:151-153.
- Vandendries ER, Reed E. Drugs. Drug-Associated Disease: Hematologic Dysfunction. *Crit Care Clin* 2006; 22:347-355.
- Meyer O, Gaedicke G, Salama A. Demonstration of drug-dependent antibodies in two patients with neutropenia and successful treatment with granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 1999;39(5):527-30.
- Salama A, Schutz B, Kiefel V, et al. Immune-mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol* 1989;72(2):127-32.
- Stibbe KJ, Wildschut HI, Lugtenburg PJ. Management of aplastic anemia in a woman during pregnancy: a case report. *J Med Case Rep*. 2011 Feb 15;5:66.
- van Besien K, Tricot G, Golichowski A, et al. Pregnancy-associated aplastic anemia: report of 3 cases. *Eur J Haematol*. 1991 Oct;47(4):253-6.
- Cassard F, Finch CA, Giblett ER, et al. Studies on the pathogenesis of splenic anemia. *Blood*. 1956 Dec;11(12):1118-31.
- Jandl JH, Aster RH. Increased splenic pooling and the pathogenesis of hypersplenism. *Am J Med Sci*. 1967 Apr;253(4):383-98.
- Gayathri BN, Rao KS. Pancytopenia: a clinico hematological study. *Lab Physicians*. 2011 Jan;3(1):15-20.
- Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 17;18(2).
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-245.
- Onuoha C, Arshad J, Astle J, et al. Novel Developments in Leukopenia and Pancytopenia. *Prim Care*. 2016 Dec;43(4):559-573.
- Weinzierl EP, Arber DA. The Differential Diagnosis and Bone Marrow Evaluation of New-Onset Pancytopenia. *Am J Clin Pathol* 2013;139:9-29.

Management dell'ipertiroidismo: dall'evidenza alla pratica clinica

Maria Rita Poggiano,¹ Elena Barbagelata,² Carlo Usai³

¹Medicina Interna 1, AORN Cardarelli, Napoli; ²Medicina Interna, Ospedale di Sestri Levante (GE); ³Medicina Interna, PO SS Annunziata, Sassari, Italia

Introduzione

Per tireotossicosi si intende il quadro clinico che deriva da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti e dalla conseguente accelerazione dei processi metabolici dell'organismo.

Quando la tireotossicosi è dovuta a iperfunzione tiroidea si definisce ipertiroidismo. Si conoscono varie forme cliniche di ipertiroidismo che si differenziano tra loro per aspetti eziopatogenetici e caratteristiche cliniche.

Si definisce ipertiroidismo subclinico il riscontro di bassi livelli di TSH in presenza di forme libere di ormoni tiroidei all'interno del range di normalità ed in assenza di elementi clinici di franca alterazione tiroidea. Le principali cause cliniche responsabili di ipertiroidismo sono in ordine di frequenza, nelle aree iodio-sufficienti, il gozzo diffuso tossico (o malattia di Basedow), il gozzo multinodulare tossico e l'adenoma di Plummer.^{1,2}

Nelle zone a carenza iodica, dove esiste una elevata prevalenza di gozzi multinodulari, il gozzo multinodulare tossico è più frequente del gozzo diffuso tossico.³ Altre cause meno frequenti ma da tenere in considerazione in alcune categorie di pazienti, sono le forme associate a tiroiditi e quelle farmacologiche, come nei casi di un trattamento non corretto dell'ipotiroidismo o quelle associate alla terapia con amiodarone.

Rarissime sono le forme di ipertiroidismo secondarie ad iperfunzioni a partenza ipofisaria (Tabella 1).

Con il termine di malattia di Basedow si intende una condizione caratterizzata clinicamente da ipertiroidi-

simo, gozzo diffuso ed oftalmopatia correlata ad un processo autoimmune che riconosce un ruolo patogenetico principale nella presenza di autoanticorpi attivi contro il recettore del tsh. La prevalenza nella popolazione generale è di 1,5-2% o con una incidenza di circa 20 su 1.000.000 per anno ed un rapporto F/M di 5/1.

Clinica

Gli ormoni tiroidei influenzano quasi tutti gli organi e tessuti tuttavia gli effetti più significativi si osservano a carico del sistema cardiovascolare.⁴

La tireotossicosi non trattata si associa a perdita di peso, osteoporosi, miopatie, tremore generalizzato, manifestazioni neuropsichiatriche, fibrillazione atriale fino ad eventi embolici fatali. La tachicardia e l'ansia sono sintomi suggestivi della stimolazione adrenergica da parte degli ormoni tiroidei e sembrano correlare con le dimensioni della ghiandola e con l'età più giovane dei pazienti.

Anche nell'ipertiroidismo subclinico si evidenziano accelerazioni del metabolismo basale, manifestazioni neuropsichiatriche e alterazioni emodinamiche cardiovascolari. L'assetto metabolico è caratterizzato da un elevato livello di HDL con bassi valori di colesterolo totale ed intolleranza glucidica.

I sintomi cardiocircolatori correlano con il livello circolante di ormoni tiroidei, sia per un'azione diretta su vasi e miocardio che per azione indiretta, ovvero per le alterazioni metaboliche e neurovegetative associate. I segni più chiari della cardiopatia tireotossica sono l'aumento della frequenza cardiaca e della gittata sistolica, la riduzione delle resistenze periferiche da vasodilatazione arteriolo-capillare, l'ipervolemia, l'aumento della PA differenziale. Il disordine più frequente è la fibrillazione atriale, che può presentarsi in forma silente negli anziani o rappresentare l'esordio clinico dell'ipertiroidismo complicandosi talvolta con eventi embolici secondari.⁵

Frequenti sono le manifestazioni gastrointestinali nell'ipertiroidismo. L'appetito è spesso notevolmente incrementato; tra i segni più caratteristici prevale la diarrea da ipertono e da iperperistaltismo ed in molti pazienti viene spesso rilevata scialorrea. Le manife-

Corrispondente: Maria Rita Poggiano, Medicina Interna 1, AORN Cardarelli, Napoli, Italia.
E-mail: marypoggiano@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M.R. Poggiano et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(1):29-38

stazioni neuropsichiatriche sono caratterizzate da uno stato d'ansia, di irrequietezza psicomotoria, iperemotività, labilità neuropsichica e insonnia.⁶

Segno caratteristico è il tremore, caratterizzato da scosse fini soprattutto a carico degli arti superiori. I riflessi cutanei e tendinei sono esaltati. Alterazioni del trofismo e della forza muscolare sono di frequente riscontro. I pazienti lamentano frequentemente astenia e facile affaticabilità ed in genere i distretti preferenzialmente colpiti sono il cingolo scapolare e pelvico, degli arti inferiori e i piccoli muscoli della mano.

Un segno patognomonico della malattia di Basedow a carico della cute è il mixedema pretibiale. Si tratta di una dermatopatia infiltrativa che interessa la superficie infero-laterale degli arti inferiori ed è caratterizzata da papule rosate, giallastre o ceree, che formano un rilievo a buccia d'arancia non pruriginoso. Le lesioni si estendono in seguito per tutta la lunghezza delle gambe e si uniscono in nodi più sporgenti, isolati, che interessano caviglie e alluci.⁴

L'incremento degli ormoni tiroidei si riflette in un aumentato turnover osseo che insieme ad un ridotto assorbimento intestinale di calcio spiegano l'insorgenza di osteoporosi nell'ipertiroidismo persistente. Le alterazioni più frequenti a livello endocrino sono quelle della sfera genitale femminile, con turbe del ciclo mestruale, riduzione del potenziale di fertilità, aumento dell'incidenza di aborti spontanei.

Nelli ipertiroidismo da malattia di Basedow è possibile identificare segni oculari che indirizzano più facilmente la diagnosi verso l'eziologia autoimmune.

Oltre alle manifestazioni già descritte è tipica di questa categoria di pazienti la facies cosiddetta basedowiana. Quest'ultima si caratterizza per l'espressione *ansiosa* del volto, dovuta soprattutto alle alterazioni oculo-palpebrali: può essere presente esoftalmo accompagnato dai segni di Dalrymple (ampliamento delle rime palpebrali), di Stellwag (rarietà dell'ammiccamento), e di Graefe (mancato abbassamento della palpebra superiore nello sguardo verso il basso).

Diagnosi

La diagnosi di ipertiroidismo è prevalentemente

laboratoristica. Gli esami radiologici contribuiscono ad indirizzare l'eziologia della malattia.

Il dosaggio ultrasensibile del TSH (terza generazione) rappresenta il miglior singolo test di screening per l'ipertiroidismo.

Livelli di TSH <0,01 microU/mL sono associati a ipertiroidismo franco mentre valori compresi tra 0,4 e 0,01 microU/mL sono meritevoli di ulteriore approfondimento diagnostico.^{1,7}

Alcune condizioni cliniche o farmaci interferenti possono influenzare i valori di TSH e vanno quindi considerati nella valutazione clinica globale (Tabella 1). Il dosaggio delle forme libere di ormoni tiroidei che risultano aumentati nell'ipertiroidismo franco, è necessario per la conferma della diagnosi di ipertiroidismo e per escludere alterazioni della funzione ipofisaria.

Una volta stabilito lo stato ipertiroidico deve essere determinata la eziologia.

Il dosaggio degli anticorpi indirizza la diagnosi verso l'eziologia autoimmune. Gli Ab anti tireoglobulina e anti tireoperossidasi suggeriscono la presenza di una condizione autoimmune mentre il riscontro di elevati valori di anticorpi antirecettore del TSH confermano la diagnosi di malattia di Basedow nella quale svolgono il ruolo patogenetico principale.^{8,9}

Nei pazienti con tiroide diffusamente ingrandita, recente sviluppo di orbitopatia ed ipertiroidismo clinico laboratoristico di grado moderato severo, la diagnosi di malattia di Basedow è estremamente probabile e le linee guida americane non raccomandano l'esecuzione di ulteriori esami diagnostici.

La scintigrafia tiroidea andrebbe eseguita nei casi in cui lo scenario clinico laboratoristico del paziente non risulta dirimente per la diagnosi come nei casi di diagnosi differenziale tra gozzo nodulare tossico diffuso con l'adenoma tossico.

Il dosaggio della tireoglobulina andrebbe eseguito solo nel sospetto di una tireotossicosi di origine factitia nel qual caso i livelli della proteina risultano indosabili.¹⁰

L'ecografia rappresenta ad oggi lo strumento di diagnosi per immagini più immediata e di semplice esecuzione nonchè quello che meglio completa l'esame clinico.

Nella diagnostica dell'ipertiroidismo la integra-

Tabella 1. Cause di tireotossicosi.

Con ipertiroidismo	Senza ipertiroidismo
Gozzo diffuso tossico con oftalmopatia Basedow	Tireotossicosi iatrogena
Gozzo multinodulare tossico	Tireotossicosi factitia
Nodulo autonomo	
Eccesso di iodio esogeno	Metastasi da tumore tiroideo
Adeoma ipofisario TSH secernente	Struma ovarii
Hashitossicosi	Coriocarcinoma
Tiroidite subacuta in fase iperfunzionante	Mola idatiforme

zione con l'esame color-Doppler per lo studio della vascolarizzazione contribuisce alla caratterizzazione di eventuali nodularità o di alterazioni flogistiche autoimmuni.^{11,12}

Terapia

Lo scopo della terapia dell'ipertiroidismo è di rendere il paziente eutiroideo inducendo una remissione a lungo termine e permanente riducendo il rischio di indurre recidive.

La terapia è medica, chirurgica e/o radiante e va scelta tenendo presente numerose considerazioni sia legate allo stato clinico del singolo paziente sia alla malattia tiroidea responsabile dell'ipertiroidismo.^{1,13,14}

Nella malattia di Basedow la terapia di prima scelta è medica e si basa sulla somministrazione orale di farmaci antitiroidei e sull'utilizzo di farmaci adiuvanti.

Gli antitiroidei, appartenenti alla classe delle tionamidi e rappresentate dal metimazolo e dal propiltiouracile, agiscono inibendo l'ormonosintesi tiroidea e in minor misura la risposta immune.

La dose iniziale generalmente è di circa 30 mg/die di metimazolo per os nelle forme non gravi, fino a 60 mg/die nelle forme di tireotossicosi severa, in 3 somministrazioni a stomaco pieno. Questa dose d'attacco viene progressivamente ridotta con l'obiettivo di raggiungere in 3-4 mesi il dosaggio di mantenimento ovvero il dosaggio minimo farmacologico in grado di conservare lo stato di eutiroismo.

Il propiltiouracile è somministrato in 3-4 dosi giornaliere ad un dosaggio complessivo di 300-600 mg nelle forme moderate e gravi rispettivamente; dopo 1-2 mesi in base alla risposta clinica rappresentata principalmente dal peso corporeo, frequenza cardiaca e dal controllo dello stato ormonale la terapia viene progressivamente ridotta.

La terapia adiuvante si fonda principalmente sull'utilizzo di β -bloccanti di cui il più utilizzato in Italia è il propranololo che, oltre a controllare gli effetti simpaticomimetici dell'ipertiroidismo inibisce la conversione periferica della tiroxina verso la forma attiva T3.¹⁵

Inizialmente viene utilizzato ad un dosaggio di 20-40 mg/die che consente di ottenere un rapido miglioramento della frequenza cardiaca, del nervosismo e una riduzione dell'eccessiva sudorazione. Studi clinici

ampiamente dimostrati evidenziano che il β blocco riduce complessivamente il consumo di ossigeno miocardico migliorando globalmente l'efficienza cardiaca (Tabella 2).

Come farmaco di seconda scelta si può usare il carbonato di litio che agisce mediante una riduzione del 30-35% circa della immissione in circolo di ormoni tiroidei.

La terapia con litio è indicata in caso di allergie alle tionamidi o per la preparazione alla chirurgia radiante o chirurgica nonché talvolta nella crisi tireotossica.

Il trattamento con radioiodio rappresenta in Europa un trattamento di seconda scelta nella malattia di Basedow mentre è considerato l'approccio di primo livello nel gozzo multinodulare tossico, nell'adenoma di Plummer, nei pazienti con recidiva dopo chirurgia, o nei pazienti anziani e/o con criteri di inoperabilità.¹⁶ Le indicazioni alla chirurgia sono rappresentate dal gozzo di notevoli dimensioni, intolleranza o controindicazioni alla terapia farmacologica e al II trimestre di gravidanza nei casi di insuccesso della terapia medica.

Le complicanze postoperatorie sono rappresentate principalmente dall'ipoparatiroidismo, transitorio o permanente e dalle lesioni più o meno gravi al nervo laringeo ricorrente.

Ipertiroidismo nell'anziano

Epidemiologia e presentazione clinica

La prevalenza della tireotossicosi aumenta con l'età ed è più alta nella popolazione bianca e nelle aree di carenza iodica,¹⁷ rappresentando un serio problema clinico sia per il singolo individuo sia per la salute pubblica a causa dei costi ad esso associati.

Diversi studi descrittivi hanno valutato la prevalenza dell'ipertiroidismo nell'anziano, riportando percentuali comprese tra 0,5% e 6%; l'ipertiroidismo subclinico si stima abbia una prevalenza ancora maggiore (3-8%) ed è più frequente nel sesso femminile. Uno studio prospettico che ha valutato la storia naturale dell'ipertiroidismo subclinico nelle donne di età >60 anni dimostra che la progressione a franco ipertiroidismo è infrequente, circa 1% per anno.¹⁸

In Europa e in particolare nelle aree iodocarenti la causa più frequente di tireotossicosi nell'anziano è

Tabella 2. β -bloccanti utilizzati nel trattamento della tireotossicosi.

β -bloccanti	Frequenza	Considerazioni
Propranololo	2-3 die	Blocco β non selettivo; <inibizione T4 a T3
Atenololo 25-100 mg	1-2 die	Selettività β relativa; evitare in gravidanza
Metoprololo 25-50 mg	2-3 die	Selettività β relativa

rappresentata dal gozzo multinodulare iperfunzionante o dall'adenoma tossico di Plummer, mentre meno frequente è la forma autoimmune.¹⁹ Uno stato di ipertiroidismo transitorio si registra anche in corso di tiroidite subacuta, ma questo raramente è significativo dal punto di vista clinico, risolvendosi in genere in poche settimane. Possono essere invece più frequentemente riscontrate la tireotossicosi iatrogena (sovradosaggio di L-T4), quella iodio-indotta (amiodarone, mezzi di contrasto iodati) e quella dovuta a citochine (IFN- α). Cambiamenti nel dosaggio della terapia sostitutiva possono indurre livelli tossici di ormone tiroideo, soprattutto considerando che lo stesso metabolismo dell'ormone nell'anziano è più lento e la sua emivita aumenta con l'aumentare dell'età.

L'ipertiroidismo in corso di terapia con amiodarone è responsabile da solo di circa il 15-20% dei casi (10-15% nelle aree a carenza iodica, e 2-5% nelle aree iodio-sufficienti).

La presentazione clinica dell'anziano è simile al soggetto giovane nei due terzi dei casi (tremori, ansia, palpitazioni e tachicardia, perdita di peso, intolleranza al caldo); un terzo degli anziani tuttavia si presenta all'osservazione con astenia, anoressia, apatia, agitazione, declino cognitivo (ipertiroidismo apatico);²⁰ una minoranza di casi può infine presentare sintomi *non specifici* come vomito persistente, mialgie, ipercalcemia e osteoporosi in peggioramento.²¹

Sebbene l'ipertiroidismo sia più comune nei soggetti anziani, molto spesso la diagnosi risulta difficile per la scarsità di segni e sintomi rilevabili. In aggiunta, diversi segni aspecifici presenti in soggetti anziani ipertiroidici sono spesso attribuibili anche ad altre condizioni patologiche tipiche dell'età avanzata. Un recente lavoro dimostra come l'ipertiroidismo si presenti frequentemente paucisintomatico nei soggetti più anziani, e come l'età sia inversamente correlata con la presenza della maggioranza dei sintomi, eccetto che con la perdita di peso e l'affanno respiratorio.²²

Rischi, complicanze e sequele

Fibrillazione atriale

È chiaramente dimostrato che l'età rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di fibrillazione atriale, così come è ben noto il fatto che la fibrillazione atriale complichia il 15% circa dei casi di tireotossicosi. Si stima che questa aritmia sia presente in un 20-35% di soggetti anziani con ipertiroidismo,²³ soprattutto in presenza di gozzo uni-multinodulare tossico, e con le complicanze ad essa correlate contribuisce in modo significativo ad aumentare la mortalità cardio-cerebrovascolare. Un importante studio di Framingham riportato da Sawin ha dimostrato che una prolungata concentrazione sierica di TSH <0,1 mU/L in soggetti di età > a 60 anni è associata ad un aumento

del 3% del rischio di insorgenza di fibrillazione atriale rispetto a soggetti con TSH in range di normalità.²⁴ Inoltre il ripristino spontaneo del ritmo sinusale nei casi di FA da tireotossicosi diminuisce con l'età, riflettendo probabilmente la presenza di una sottostante cardiopatia ischemica, ipertensiva o valvolare. Alla luce di tali manifestazioni cardiovascolari e delle potenziali complicanze, la diagnosi di tireotossicosi deve essere sempre sospettata in tutti i casi di nuova comparsa di fibrillazione atriale, in caso di insorgenza di ipertensione sistolica, o in caso di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o della cardiopatia ischemica.

Mortalità cardiovascolare

Le complicanze cardiovascolari della tireotossicosi sono particolarmente comuni nell'anziano e sono causa di significativa morbilità e mortalità.²⁵

Infatti l'ipertiroidismo conclamato, e in misura minore anche quello subclinico, inducono cambiamenti cardiovascolari come riduzione della tolleranza agli sforzi, ipertensione sistolica, aumento del rischio di FA, sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra, che è di per sé indicatore prognostico di mortalità cardiovascolare.²⁶ Parecchi studi hanno dimostrato che bassi valori di TSH correlano con aumentata mortalità cardiovascolare nei soggetti anziani.²⁷ Nel 2012 un'ampia metanalisi condotta su 52.674 soggetti provenienti da 10 studi di coorte ha concluso che l'ipertiroidismo subclinico conferisce un aumento del 24% del rischio di mortalità globale e del 29% del rischio di mortalità cardiovascolare.²⁸

Osteoporosi

L'ipertiroidismo franco è noto fattore di rischio per osteoporosi e fratture, specie nella donna in post-menopausa, in quanto si associa ad aumentato turnover osseo e a riduzione della densità minerale ossea. Bauer *et al.* in un grosso studio prospettico di fratture (N 686) riportarono che donne ultrasessantacinquenni con livelli di TSH < o uguali a 0,1 mIU/L avevano un rischio aumentato del 3% per fratture dell'anca e del 4% per fratture vertebrali rispetto ai controlli normotiroidei.²⁹ Di recente una metanalisi pubblicata su *Jama* e che ha coinvolto oltre 70.000 partecipanti provenienti da 13 studi diversi conferma di fatto che la presenza di ipertiroidismo anche subclinico, specie negli ultrasessantacinquenni, si associa a un aumento del rischio di fratture all'anca e alla colonna vertebrale.³⁰ Tuttavia ulteriori studi sono ad oggi ancora necessari per determinare se il trattamento dell'ipertiroidismo subclinico possa prevenire lo sviluppo di fratture.

Oftalmopatia

I dati degli studi attualmente pubblicati sono discordanti: infatti se la maggioranza di essi ha dimo-

strato una correlazione positiva tra la prevalenza e la severità dell'oftalmopatia e l'aumentare dell'età;³¹ più recentemente un ampio studio prospettico di coorte ha dimostrato che l'oftalmopatia è più comune nei giovani che nei vecchi affetti da M. Graves (46% vs 6%; $P < 0,001$).

Diagnosi

Nel sospetto clinico di ipertiroidismo nell'anziano, come nel giovane, il test diagnostico iniziale è il dosaggio del TSH, che risulterà soppresso e associato ad aumento delle frazioni libere di T3 e di T4. In alcuni casi di gozzo tossico multinodulare e di recidiva di Basedow si può osservare un quadro di *T3-tossicosi* ovvero TSH basso-soppresso ed elevati valori sierici di fT3 con normalità di fT4.

Tuttavia vari fattori legati all'età avanzata (infezioni, terapie con amiodarone, litio, steroidi, interferone, alterazioni metaboliche, carenze nutrizionali ecc.) possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e determinare valori bassi di TSH, senza che questi siano di per sé espressione di ipertiroidismo (Tabella 3).

Trattamento

Farmaci antitiroidei

Rappresentano il trattamento principale e possono essere usate *short term* per ottenere l'eutiroidismo prima del trattamento definitivo (chirurgico o con RAI), oppure a medio termine nel M. di Basedow per almeno 12-18 mesi con l'intento di indurre remissione (circa il 50% dei casi), ovvero per il controllo a lungo termine della disfunzione tiroidea.

Farmaco di scelta è il metimazolo usato alla dose iniziale di 20-30 mg in monosomministrazione giornaliera (equivalente a 200-300 mg di propiltiouracile tid), alla dose di mantenimento di 5-10 mg die. Gli effetti collaterali non sono comuni, ma è comunque essenziale che tutti i pazienti siano informati del rischio potenziale di agranulocitosi (che solitamente, ma non

sempre, si verifica nelle prime settimane di terapia ed è più comune in caso di alti dosaggi). Altri effetti avversi severi, benché rari, sono la vasculite ANCA positiva e l'epatite. Di minore importanza e di maggiore riscontro invece il prurito. Per il controllo dei sintomi da attivazione adrenergica è indicato l'uso di farmaci β -bloccanti purché vengano usati con cautela specie se il paziente anziano è affetto da insufficienza cardiaca o da broncopenumopatia cronica ostruttiva; è consigliabile preferire quelli a lunga durata d'azione come nadololo (40-80 mg/die) o atenololo (50-100 mg/die).

La terapia anticoagulante con warfarin o NAO deve essere presa in considerazione nei casi di tireotossicosi dell'anziano complicata da FA.

Poiché il trattamento con tionamidi non è risolutivo, la terapia radiometabolica nell'anziano rappresenta sovente il trattamento di scelta³² soprattutto in presenza di patologie concomitanti che aumentano il rischio chirurgico o anestesiológico. Lo iodio 131 può essere assunto per via orale ed è associato a scarsi effetti collaterali peraltro transitori (cefalea, nausea, dolenzia, disgeusia i più comuni); la sua efficacia nel lungo termine è ben stabilita così come la sicurezza in termini di rischio cancerogeno. Studi condotti su decine di migliaia di pazienti trattati con radioiodio e seguiti con follow-up molto prolungati non hanno evidenziato un incremento significativo della incidenza e della mortalità complessiva da cancro in seguito a terapia con 131I per ipertiroidismo. Nei casi di tireotossicosi severa, negli anziani e in presenza di comorbilità (fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, insufficienza renale, malattia polmonare cronica, cerebrovascolare, infezioni, diabete mellito scompensato) le linee guida raccomandano di ottenere l'eutiroidismo con metimazolo prima di somministrare radioiodio, per il rischio teorico di indurre la crisi tireotossica.²

La maggior parte dei pazienti risponde alla terapia con iodio radioattivo con la normalizzazione entro 4-8 settimane dei test di funzionalità tiroidea e della sintomatologia clinica. Già a partire dalla 4^a settimana post-trattamento può insorgere l'ipotiroidismo, che

Tabella 3. Interferenze farmacologiche sui test di funzione tiroidea.

Farmaci	T4	T3	TSH
Dopamina	↓,→	↓,→	↓
Glucocorticoidi	↓,→	↓,→	↓
Estrogeni	↑ total T4	↑ total T3	→
Anticonvulsanti	↓,→	↓,→	↓
Acido acetilsalicilico	↑,→	↑,→	↓,→
Amiodarone	↑	↓	Variabile
Eparina	↑,→	↑,→	↓,→

compare più comunemente tra il 2° ed il 6° mese. Raramente può verificarsi un ipotiroidismo transitorio post-trattamento, con successivo recupero completo della funzione tiroidea.

Terapia chirurgica

La maggioranza degli esperti concorda nel ritenere che la chirurgia abbia ruolo minore nel trattamento del M. di Basedow nell'anziano, per l'aumentato rischio di complicanze. In preparazione all'intervento chirurgico è sempre necessario ripristinare l'eutiroidismo con le tionamidi per 2-3 mesi; possono essere di aiuto i β -bloccanti, mentre la soluzione di Lugol non è efficace.

I soggetti con gozzo di Basedow vengono sottoposti a tiroidectomia totale e successiva terapia sostitutiva con l-tiroxina. Nel gozzo nodulare tossico si riserva l'intervento chirurgico ai casi che presentano severa sintomatologia compressiva o noduli citologicamente maligni.

In sintesi

Le tireopatie nell'anziano presentano una specificità sintomatologica che può comportare un ritardo nella diagnosi e nel trattamento peggiorando l'outcome. Tuttavia la diagnosi viene agevolata proprio dalla nozione che la frequenza dei disordini funzionali tiroidei è molto elevata negli anziani, sia come patologia primitiva della ghiandola (dovuta ad alterazioni morfologiche-strutturali e funzionali) sia secondaria all'impiego di farmaci (amiodarone per esempio) e che tali alterazioni possono essere clinicamente *occulte*.

Nella gestione del trattamento vanno considerati la vulnerabilità ai possibili effetti collaterali della terapia farmacologica e la condizione di *anziano fragile*.

C'è un'urgente necessità di studi clinici adeguatamente condotti che ci indichino gli interventi necessari nei pazienti con lieve disfunzione tiroidea e gli effetti delle terapie a lungo termine.

Per quanto riguarda l'ipertiroidismo subclinico nell'anziano le linee guida raccomandano il monitoraggio clinico e biochimico periodico e suggeriscono di trattare i pazienti con TSH persistentemente basso ($<0,1$ mIU/L) e in presenza di fibrillazione atriale o altri fattori rischio cardiovascolare e in presenza di osteoporosi.

Ipertiroidismo in gravidanza

L'ipertiroidismo in gravidanza è un evento raro (0,05-3% delle gravidanze) e spesso di non facile identificazione in quanto alcuni sintomi possono essere erroneamente attribuiti al fisiologico stato gravidico. Quando una donna in età riproduttiva sviluppa ipertiroidismo, si preferisce normalizzare la funzionalità tiroidea prima di intraprendere una gravidanza. Nelle pazienti con malattia di Basedow che richiedono ele-

vate dosi di tionamidi, si consiglia trattamento definitivo prima di iniziare la gravidanza.³³

I dati anamnestici e le manifestazioni cliniche che devono indurre il sospetto di tireotossicosi in gravidanza sono: i) storia familiare o personale positiva per tireopatie autoimmuni; ii) rilievo anamnestico di un precedente ipertiroidismo; iii) presenza di sintomi specifici di ipertiroidismo quali perdita di peso, tachicardia, debolezza muscolare prossimale; iv) manifestazioni tipiche di malattia di Basedow (oftalmopatia, mixedema pretibiale, onicolisi).

In presenza di segni più specifici quali perdita di peso, gozzo ed oftalmopatia o di un dato anamnestico di una precedente disfunzione tiroidea la diagnosi di ipertiroidismo risulta più semplice.

Le cause più comuni di ipertiroidismo in gravidanza sono: i) gozzo diffuso tossico (Morbo di Basedow); ii) gozzo multinodulare tossico; iii) adenoma tossico; iv) disfunzioni tiroidee provocate da un'eccesso di hCG, come nel caso della mola idatiforme e del coriocarcinoma.

È noto che in gravidanza avvengono fisiologiche variazioni delle concentrazioni degli ormoni tiroidei.

La concentrazione di TBG (*thyroxin binding globulin*), proteina di trasporto degli ormoni tiroidei, aumenta infatti durante la gravidanza per effetto degli estrogeni, determinando un aumento di concentrazione di T4 e T3. Al contrario, l'aumento progressivo della hCG prodotta dalla placenta, determina la riduzione del TSH. Pertanto il riscontro nel primo trimestre di TSH basso può essere assolutamente normale. Per quanto precedentemente detto, nell'interpretazione degli esami di funzionalità tiroidea in gravidanza bisogna tener conto di queste fisiologiche variazioni ed i risultati dovrebbero essere rapportati a range di riferimento specifici per ciascun trimestre.³⁴⁻³⁶

Dunque, nell'interpretazione degli esami di funzionalità tiroidea in gravidanza bisogna tener conto di queste fisiologiche variazioni ed i risultati dovrebbero essere rapportati a range di riferimento specifici per ciascun trimestre.

L'esecuzione della scintigrafia tiroidea con isotopi radioattivi e la misurazione della captazione tiroidea del radioiodio sono controindicate in gravidanza. La diagnosi differenziale tra le tireopatie più frequentemente responsabili dell'ipertiroidismo in gravidanza (morbo di Basedow, gozzo multinodulare tossico e adenoma tossico) è quindi limitata all'esame ecografico della tiroide al dosaggio degli anticorpi per lo screening dell'autoimmunità.

Le principali complicanze della tireotossicosi non trattata in gravidanza sono rappresentate da: ipertensione gravidica preeclampsia, distacco placentare, aborto spontaneo, parto prematuro, scompenso cardiaco quali principali complicanze materne e complicanze fetali-neonatali rappresentate principalmente da

basso peso alla nascita per l'età gestazionale, malformazioni fetali, e ipertiroidismo fetale e/o neonatale.³⁷

Terapia dell'ipertiroidismo gestazionale

Le tionamidi rappresentano il cardine della terapia dell'ipertiroidismo gestazionale.

Il farmaco di uso più comune per l'ipertiroidismo in gravidanza è il metimazolo in Europa e Giappone e il propiltiouracile negli Stati Uniti. Sebbene sia stato suggerito che il propiltiouracile sia preferibile in gravidanza, dati clinici confermano che l'efficacia dei due farmaci sia assolutamente sovrapponibile. Numerosi dati clinici suggeriscono di utilizzare il propiltiouracile nel 1° trimestre di gravidanza.³⁸

Nelle pazienti con ipertiroidismo franco le dosi giornaliere di attacco sono 20-30 mg di metimazolo e 200-400 mg di propiltiouracile suddivise rispettivamente in 2 o 3 somministrazioni. Il metimazolo è stato associato a effetti teratogeni nel 2-3% dei bambini (aplasia *cutis*, atresia delle coane, dell'esofago, ecc).³⁹ Recentemente è stato osservato che anche il propiltiouracile nel I trimestre si può associare a malformazioni (2,3%), che però sembrerebbero meno gravi rispetto a quelle indotte da metimazolo. In considerazione del rischio raro, ma potenzialmente fatale, dell'epatotossicità da propiltiouracile, la FDA raccomanda che il suo sia ristretto al I trimestre di gravidanza o alla presenza di allergia/intolleranza a metimazolo.

Indipendentemente dal farmaco utilizzato per la terapia dell'ipertiroidismo in gravidanza, la sua dose deve essere aggiustata con l'obiettivo di mantenere i livelli di FT4 nel siero della madre ai limiti alti della norma. Questa raccomandazione rende necessario il frequente controllo dello stato tiroideo durante la terapia con tionamidi in gravidanza.

L'uso dei β -bloccanti, invece, se necessario, deve essere limitato a poche settimane, in quanto può causare ritardo di crescita intrauterina e, se somministrato verso la fine della gravidanza, può associarsi anche a ipoglicemia neonatale, apnea e bradicardia del neonato.

Il 5% delle donne sottoposte a terapia con tionamidi presenta effetti collaterali quali eruzioni cutanee e prurito (che non necessariamente ne richiedono la sospensione) o raramente una grave agranulocitosi.

In sintesi

In sintesi l'ipertiroidismo in gravidanza può essere controllato con successo impiegando le tionamidi che rappresentano la terapia di prima scelta. Il trattamento chirurgico è riservato a casi eccezionali. Le complicanze materne e fetali sono abolite se viene prontamente ristabilito lo stato di eutiroidismo con la terapia farmacologica. La prognosi materna e fetale di queste gravidanze è ottima se l'ipertiroidismo viene adeguatamente controllato.

Indipendentemente dal farmaco utilizzato per controllare la funzione tiroidea, la sua dose deve essere aggiustata con l'obiettivo di mantenere i livelli di FT4 della madre ai limiti alti della norma. Questa necessità impone la necessità di un frequente controllo della funzione tiroidea in gravidanza.⁴⁰

Ipertiroidismo e amiodarone

L'amiodarone è una molecola introdotta in Italia nel 1985, particolarmente efficace per una serie di patologie di elevata frequenza: tachicardie sopra-ventricolari (parossistiche e non parossistiche), extrasistoli atriali, flutter e fibrillazione atriale, extrasistoli e tachicardie ventricolari, trattamento profilattico delle crisi di angina pectoris.

Una compressa contiene 200 mg e una fiala 100 mg del farmaco. Il dosaggio medio iniziale consigliato è di 600 mg/die, mentre la dose di mantenimento è compresa tra 100-400 mg/die. L'interferenza con la normale funzione tiroidea costituisce uno dei principali effetti collaterali del farmaco.

Farmacologia dell'amiodarone

Il 37% della molecola di amiodarone è costituita da iodio. Pertanto, con una posologia di 200-600 mg/die vengono introdotti dai 72 ai 210 mg di iodio al giorno, a fronte di una dose raccomandata di 150 μ g/die. L'emivita dell'amiodarone è molto lunga (fino a 4 mesi) e il farmaco e i suoi metaboliti vengono accumulati nel tessuto grasso e rilasciati molto lentamente. Pertanto, anche dopo la sospensione del farmaco i livelli plasmatici dell'amiodarone e dei suoi metaboliti rimangono elevati per un lungo periodo di tempo e la ioduria può rimanere elevata anche per 90 giorni.

L'amiodarone riduce l'attività della 5'-desiodasi (5'-D) di tipo 1, diminuendo la trasformazione di T4 in T3.

L'amiodarone e i suoi metaboliti hanno anche un effetto citotossico sulla tiroide, sia con un'azione diretta sulle cellule tiroidee, sia per l'eccesso di iodio farmaco-indotto. Sembra confermato che l'amiodarone possa esacerbare e precipitare una pre-esistente condizione di autoimmunità organo-specifica.

Nonostante tali dati, la maggioranza dei pazienti in terapia con amiodarone resta eutiroidica e solo una parte sviluppa una disfunzione tiroidea, in forma di tireotossicosi o di ipotiroidismo.

La tireotossicosi (AIT, *amiodarone-induced thyrotoxicosis*), con incidenza dall'1% al 23%, è più frequente nelle aree con bassa disponibilità di iodio, mentre l'ipotiroidismo (AIH, *amiodarone-induced hypothyroidism*) nelle aree con disponibilità di iodio sufficiente.

Recentemente è stata introdotta la molecola del dronedarone, priva del contenuto iodico, ma che non

sembra avere ottenuto gli stessi effetti anti-aritmici dell'amiodarone e con la quale sono stati inoltre segnalati severi eventi avversi di natura epatica.

Tireotossicosi da amiodarone

Può insorgere sia in una tiroide normale che in una tiroide con una pre-esistente patologia.

Patogenesi

L'autoimmunità umorale non ha alcun ruolo nello sviluppo della tireotossicosi indotta da amiodarone. È possibile riscontrare anticorpi anti-tiroide (Ab anti-TPO, Ab anti-Tg) solo nei pazienti con AIT che avevano una precedente disfunzione tiroidea (soprattutto il gozzo diffuso). Due sono i meccanismi coinvolti:⁴¹ i) AIT tipo 1 (più frequente nei maschi): tireotossicosi legata all'eccessiva sintesi di ormoni tiroidei indotta dal carico di iodio, in pazienti con pregresse tireopatie spesso presenti in forma latente (gozzo o Graves in fase pre-tossica, tiroidite di Hashimoto); ii) AIT tipo 2 (di gran lunga più frequente rispetto alla prima: processo tiroiditico distruttivo indotto dall'amiodarone in una ghiandola tiroidea apparentemente normale, che determina il rilascio in circolo degli ormoni tiroidei precedentemente sintetizzati, come avviene nelle tiroiditi subacute).

La suddivisione in tipo 1 e tipo 2 è utile per chiarire i meccanismi patogenetici della tireotossicosi da amiodarone ma nella pratica clinica le due forme possono coesistere.⁴²

La tireopatia da amiodarone può comparire all'inizio del trattamento con tale farmaco, ma anche dopo molto tempo (mesi o anni).

La dose di amiodarone non sembra essere importante nel determinare lo sviluppo della tireotossicosi.

Clinica

Le classiche manifestazioni cliniche dell'ipertiroidismo possono anche mancare nella AIT, a causa dell'azione anti-adrenergica dell'amiodarone e della ridotta conversione di T4 in T3, ormone tiroideo attivo. La patologia spesso esordisce con un peggioramento delle condizioni cardiache, che rappresenta spesso una condizione critica per il paziente, essendo legata ad aumento della mortalità, particolarmente nei soggetti anziani.⁴³

Diagnosi

Sebbene la diagnosi di tireopatia da amiodarone non sia complessa, è spesso difficile individuare il meccanismo patogenetico alla base dell'alterazione tiroidea. Non ci sono esami biochimici in grado di evidenziare con certezza l'una o l'altra forma e la ricerca di anticorpi anti-tiroidei è utile solo nei soggetti con pre-esistente morbo di Graves.

All'esame ecografico le due forme si presentano diversamente: nel tipo 1 si possono mettere in evidenza formazioni nodulari o gozzo diffuso, mentre la vascolarizzazione ghiandolare si presenterà lievemente o marcatamente accentuata (pattern vascolare di tipo I-III all'ecocolor-Doppler); nel tipo 2 la vascolarizzazione ghiandolare è assente (pattern vascolare di tipo 0 all'ecocolor-Doppler). L'esame scintigrafico è spesso impraticabile per l'elevata interferenza iodica, ma può essere utile nella diagnosi differenziale delle due forme, poiché la captazione ghiandolare è: normale (o elevata) nella forma ipertiroidica; classicamente assente o molto bassa nella forma distruttiva.⁴⁴

Trattamento

Dovrebbe essere impostato sulla base del meccanismo patogenetico e dovrebbe mirare ad ottenere rapidamente lo stato di eutiroidismo.

La terapia dell'AIT di tipo 1 prevede, la sostituzione dell'amiodarone.

I casi di AIT trattati con successo con tionamidi senza sospendere l'anti-aritmico sono molto rari, perché l'elevato contenuto di iodio intra-tiroideo rende difficile l'azione dei soli tireostatici. Per lo stesso motivo, la terapia con radioiodio è resa inutile dall'assenza o marcata riduzione della captazione tiroidea.

Obiettivi terapeutici nell'AIT di tipo 1 sono: i) il blocco dell'organificazione dello iodio e quindi dell'ulteriore sintesi degli ormoni tiroidei; ii) la riduzione dell'ingresso di altro iodio all'interno della tiroide.

Il primo obiettivo viene perseguito dalla terapia con tionamidi: per l'elevata concentrazione intra-tiroidea di iodio è necessario un dosaggio più elevato del normale (metimazolo 40-60 mg/die; propiltiouracile 600-800 mg/die).

Per il secondo obiettivo, si utilizza perclorato di potassio (fino a 1 g/die) per non oltre 30-40 giorni.⁴⁵

Un periodo inferiore sembra gravato da maggiore frequenza di recidive, mentre un periodo maggiore aumenta il rischio di gravi effetti collaterali, quali l'agranulocitosi, l'anemia aplastica e la sindrome nefrosica. Nelle prime settimane è utile controllare più volte l'esame emocromocitometrico.

Nel caso di AIT di tipo 2, l'approccio terapeutico più adeguato è rappresentato dai glucocorticoidi, sia per la loro azione membrano-stabilizzante che per l'effetto anti-infiammatorio. Il dosaggio e lo schema terapeutico variano a seconda del tipo di steroide utilizzato (0,5-0,7 mg/kg/die di prednisone o 3-6 mg/die di desametasone).⁴⁶

Il trattamento viene somministrato a scalare, ogni due settimane, per circa tre mesi. La prematura sospensione della terapia può determinare la comparsa di recidive. L'acido iopanoico, proposto in passato, ha una minore efficacia rispetto ai glucocorticoidi.

Nei pazienti con le forme miste di AIT e nella frequente difficoltà pratica di distinguere le 2 forme, il trattamento più appropriato prevede il contemporaneo utilizzo di metimazolo, perclorato di potassio e prednisone.^{47,48}

Conclusioni

L'ipertiroidismo nella sua forma subclinica o conclamata è una condizione clinica abbastanza frequente nella nostra popolazione e sebbene sia solitamente di gestione ambulatoriale specialistica, considerando il grande impatto che ha nei pazienti geriatrici e con altre comorbidità deve essere anche di competenza dell'internista ospedaliero. Il punto cruciale nella gestione del paziente ipertiroidico è l'impostazione di una tempestiva terapia antitiroidea che consenta di limitare le complicanze prevalentemente cardiovascolari correlate alla malattia.

Bibliografia

- Douglas S Ross, RB Burch, David S Cooper, M Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N Stan and Martin A Walter. American Thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016 Volume 26 Number 16.
- Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. American Thyroid Association, AACE. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21:593-646.
- Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991;229:415-420.
- Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989;87:558-561.
- European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation 2006 ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 48:854-906.
- Trzepacz PT, McCue M, Klein I, Levey GS, Greenhouse J. A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry* 1988;10:49-55.
- de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1989;149:526-532.
- Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:381-390.
- Barbesino G, Tomer Y Clinical review: clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2247-2255.
- Mariotti S, Martino E, Cupini C, Lari R, Giani C, Baschieri L, Pinchera A Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. *N Engl J Med* 1982;307:410-412.
- Bogazzi F, Vitti P Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:70-71.
- Erdogan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdogan G Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 2008;17:223-228.
- Klein I, Becker DV, Levey GS Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994;121:281-288.
- Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, Wallin G Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients. 2005.
- Mazzaferri EL, Reynolds JC, Young RL, Thomas CN, Parisi AF. Propranolol as primary therapy for thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 136:50-56.
- Alexander EK, Larsen PR High dose of (131) I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1073-1077.
- Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:194-204.
- Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0,1 and 0,4 mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol* 2010;72(5):685-8.
- Baltes BK. Hyperthyroidism in elderly patients. *AORN J* 1999;69:254-8.
- Diez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* 2003;49:316-23.
- Samuels M, Franklin JA. Hyperthyroidism in Aging. 2015.
- Boelaert K, Torlinska B. Older subjects with hyperthy-

- roidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2715-26.
23. Klein I, Ojamaa K. hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344(7):501-9.
 24. Sawin CT, Geller A, Wolf PA. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
 25. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43:517-28.
 26. Dorr M, Wolff B, Robinson DM. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:673-7.
 27. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1152-9.
 28. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, Cappola AR, Balmer P, et al. Thyroid Studies Collaboration Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:799-809.
 29. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC. Study of osteoporotic fractures research group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561-8.
 30. Manuel R, Blum, MD; Douglas C. Bauer. Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk A meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(20):2055-2065.
 31. Lin MC, Hsu FM, Bee YS. Age influences the severity of Graves' ophthalmopathy. *Kaohsiung J Med Sci* 2008; 24:283-8.
 32. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012; 379:1155-66.
 33. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J 2009 Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 160:1-8.
 34. Weeke J, Hershman JM The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3305-3306.
 35. Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982;101:531-537.
 36. Hershman JM The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3305-3306.
 37. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;54:159-163.
 38. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2396-2403.
 39. Milham S, Elledge W Maternal methimazole and congenital defects in children. *Teratology* 1972;5:125-126.
 40. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 315:24-28.
 41. Bogazzi F1, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95 (6):2529-35. *Eur J Endocrinol*. 2014;Sep;171(3):363-8.
 42. Piga M, Serra A, Boi F, Tanda ML, Martino E, Mariotti S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol*. 2008 Sep;33 (3):213-28.
 43. Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, Martino E. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Oct;61(4):494-502.
 44. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Liparulo L, Sassi L, Bogazzi F, Wiersinga WM, Braverman LE, Martino E, Bartalena L. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Nov; 69 (5):812-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03268.x. Epub 2008 Apr 10.
 45. Diehl LA, Romaldini JH, Graf H, Bartalena L, Martino E, Albino CC, Wiersinga WM. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Latin America: an electronic survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Oct;65 (4):433-8.
 46. Theodoraki A, Vanderpump MP. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Dec 7.
 47. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, Martino E, Bogazzi F. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol*. 2014 Sep;171(3):363-8.
 48. Raghavan RP, Taylor PN, Bhake R, Vaidya B, Martino E, Bartalena L, Dayan CM, Bradley K. Amiodarone-induced thyrotoxicosis, an overview of UK management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Dec;77(6):936-7.

Management del paziente con insufficienza cortico-surrenalica: dall'evidenza alla pratica clinica

Immacolata Ambrosino,¹ Erika Cristaldi,² Maria Rita Poggiano,³ Paola Gnerre,⁴ Riccardo Muscariello,⁵ Marco Vacante⁶

¹Geriatra, Specialistica ambulatoriale, ASL Lecce, DSS Maglie, Lecce; ²UOC Medicina Interna, PO Muscatello, Augusta (SR); ³UOC Medicina Interna, Ospedale Fatebenefratelli, Napoli; ⁴UOC Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona; ⁵UOC Medicina Interna, Ospedale A. Maresca, Torre del Greco (NA); ⁶Geriatra, Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico Chirurgiche, Università di Catania, Italia

Introduzione

L'insufficienza cortico-surrenalica (AI) è la manifestazione clinica di una ridotta produzione o azione di glucocorticoidi associata o meno ad una carenza di mineralcorticoidi e androgeni surrenalici; può essere dovuta ad un danno a carico della corteccia surrenalica (insufficienza cortico-surrenalica primaria - PAI), oppure ad un'alterazione a carico della ghiandola ipofisaria con ridotta secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) (secondaria - SAI) o della ghiandola ipotalamica con ridotta secrezione dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) (terziaria - TAI).^{1,2} Dal momento che nella pratica clinica non ci sono sostanziali differenze sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico tra SAI e TAI per semplificare possiamo raggruppare queste due forme nell'insufficienza cortico-surrenalica secondaria (SAI).¹ Negli ultimi anni la prevalenza di insufficienza cortico-surrenalica sia primaria che secondaria risulta essere in aumento.¹ Le manifestazioni e i segni clinici dipendono dall'entità del danno a carico della corteccia surrenalica e dall'interessamento o meno dell'asse mineralcorticoide; in particolare i pazienti con PAI hanno i sintomi clinici associati alla carenza di glucocorticoidi e mineralcorticoidi, mentre quelli con SAI manifestano i sintomi legati soltanto alla carenza di glucocorticoidi.¹

Corrispondente: Immacolata Ambrosino, Geriatra, Specialistica ambulatoriale, ASL Lecce, DSS Maglie, Lecce, Italia.
Fax: +39.0805520413.
E-mail: imma-ambrosino@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright I. Ambrosino et al., 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(1):39-52

Spesso la diagnosi viene fatta tardivamente data la bassa prevalenza di tale patologia che però se non riconosciuta e trattata in maniera adeguata può incidere in maniera significativa sulla qualità di vita dei pazienti con aumento della morbilità e della mortalità, pertanto obiettivo di questa monografia è quello di fornire, sulla base delle evidenze scientifiche ottenute dall'analisi delle linee guida selezionate, un approccio metodologico e un iter diagnostico-terapeutico efficace al fine di consentire un corretto e tempestivo inquadramento dei pazienti e ridurre le complicanze che spesso si verificano e che sono causa di morbilità e mortalità.

Epidemiologia: dati di incidenza e prevalenza

In Europa la prevalenza dell'AI primaria è aumentata da 40-70 casi per milione di popolazione negli anni '60³ a 93-110 casi per milione di popolazione negli ultimi anni;^{2,4-8} inoltre nel mondo occidentale si stima che la prevalenza potrebbe arrivare a 144 casi per milione di popolazione.⁸ Attualmente l'incidenza stimata è di 4,4-6 nuovi casi per milione per anno.⁷ L'insufficienza cortico-surrenalica primaria interessa maggiormente le donne; le manifestazioni cliniche possono comparire a qualsiasi età, ma soprattutto tra i 30 ed i 50 anni.^{2,4}

L'AI secondaria ha una prevalenza compresa tra i 150 e i 280 milioni;² risulta, quindi, più frequente dell'AI primaria⁹ ed anch'essa è più comune nelle donne che negli uomini,¹⁰⁻¹² inoltre la diagnosi viene più frequentemente fatta nella sesta decade di vita.^{2,10,11}

Infine la somministrazione cronica di glucocorticoidi esogeni risulta essere la causa più frequente dell'AI terziaria.¹³

Eziopatogenesi

L'insufficienza corticosurrenalica può essere classificata, dal punto di vista eziopatogenetico, in una

forma primitiva, in cui si presenta un deficit della funzione del parenchima ghiandolare, una forma secondaria a processi fisiopatologici originati in altri distretti ed una forma terziaria.

La causa più comune di insufficienza primaria è l'adrenalite autoimmune. Essa può presentarsi come adrenalite semplice (malattia di Addison), in cui è coinvolta la sola funzione endocrina del corticosurrene, o nel contesto delle sindromi polighiandolari di tipo I (nel 10-15% dei casi) e tipo II (nel 40-60% dei casi).¹⁴ La malattia di Addison è dovuta alla distruzione autoimmunitaria di circa il 90% o più della ghiandola surrenalica, responsabile della ridotta produzione di ormoni steroidei, come aldosterone, cortisolo ed androgeni.

La seconda causa in termini di frequenza di insufficienza corticosurrenalica primitiva è l'iperplasia surrenalica congenita, patologia legata per il 95% dei casi al deficit del gene *CYP21A2*, codificante per la 21-idrossilasi;¹⁵ in questa condizione (e nelle altre cause meno frequenti di iperplasia surrenalica congenita), la via metabolica della sintesi del cortisolo è interrotta dalla carenza dell'enzima interessato, con conseguente accumulo di precursori. Per questo motivo esistono diversi spettri clinici della patologia, che può associare all'insufficienza cortico-surrenalica la mascolinizzazione fenotipica e, in alcuni casi, la forma con alterazioni elettrolitiche, in cui è compromessa anche la produzione dell'aldosterone.¹⁶

Terza per frequenza la leuoadrenodistrofia, patologia genetica X-linked in cui l'accumulo di acidi grassi a catena molto lunga nel tessuto nervoso causa un ampio spettro di manifestazioni neurologiche, spesso precedute da insufficienza corticosurrenalica.¹⁷

Cause di insufficienza primitiva, più rare, sono le malattie infettive (tubercolosi, CMV, HIV, infezioni fungine, S. di Waterhouse-Friedrichsen da meningococcemia), metastasi tumorali, infiltrazione in corso di malattie quali sarcoidosi, linfomi, emocromatosi, amiloidosi, oppure interessamento in corso di malattie del sistema emocoagulativo (trombocitemia, LES, pannerite nodosa, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi), traumi o interventi chirurgici di surrenalectomia.¹⁴

Il meccanismo fisiopatologico delle forme secondaria e terziaria consiste in una ridotta secrezione, rispettivamente, di ACTH dalla pars distalis della ghiandola ipofisaria e di CRH dal nucleo periventricolare dell'ipotalamo.¹⁸

Tra le cause secondarie, le principali interessano il tessuto ipofisario, in particolare tumori sellari o dei tessuti circostanti (craniofaringioma, meningioma), cui consegue un deficit di produzione dell'ACTH.¹⁴ Un'importante causa di insufficienza secondaria è quella iatrogena, in particolar modo dopo l'interruzione della somministrazione cronica di cortisonici, in cui la ghiandola, atrofica, ha bisogno di tempo per rei-

niziare la produzione del cortisolo endogeno; questa evenienza si verifica, in media, dopo la somministrazione di 5 mg di prednisone (o dose equivalente di altro cortisonico) per almeno 4 settimane, ma è condizionata dal genotipo dell'enzima acetilatore *CYP3A4*, principale metabolizzatore dei cortisonici.¹⁴ Cause secondarie per frequenza comprendono apoplessia ipofisaria (come nel caso della sindrome di Sheehan, con apoplessia ipofisaria post-gravidica), patologie infiltrative in corso di malattie da accumulo, infettive (tubercolosi, actinomicosi, istoplasmosi), chirurgia o irradiazione sull'ipofisi. Ancora meno frequenti sono le cause genetiche di insufficienza corticosurrenalica secondaria (varianti della *combined pituitary hormone deficiency, CPHD*).¹⁴

Infine, come già accennato, la somministrazione cronica di glucocorticoidi esogeni risulta essere la causa più frequente dell'ICS terziaria attraverso la prolungata soppressione dell'ormone ipotalamico di rilascio della corticotropina (CRH).¹³

Un'ulteriore classificazione può avvenire in base alla modalità di esordio: acuta o cronica.

La crisi addisoniana è un'emergenza endocrina relativamente non frequente che comporta un elevato rischio di morte, se non diagnosticata e trattata in tempo. Si riscontra, usualmente, in quei pazienti cronici esposti ad episodi stressanti acuti, come trauma, interventi chirurgici, infezioni, disidratazione ed altre cause (IMA, mancata somministrazione di cortisolo in trattamento cronico con steroidi ed altri). Pertanto è fondamentale riconoscere segni e sintomi che suggeriscono un iposurrenalismo acuto, poiché in un quarto dei casi la malattia di Addison è diagnosticata durante l'ospedalizzazione per un episodio acuto, scatenato da eventi stressanti.¹⁹

Segni e sintomi

L'insufficienza surrenalica è caratterizzata da manifestazioni che spaziano dalla semplice astenia fino a quadri clinici pericolosi per la vita. L'esordio clinico, allo stesso modo, può variare da un inizio subdolo, nel quale la sintomatologia può essere di difficile interpretazione, fino all'esordio drammatico della crisi surrenalica acuta.²⁰

Il paziente affetto da crisi corticosurrenalica acuta si presenta con anoressia, nausea, vomito, dolore addominale prevalentemente epigastrico, ipotensione arteriosa, astenia.²⁰ Può subentrare, se non trattato, una condizione di incoscienza e coma, shock ipovolemico fino all'exitus.

Nel quadro dell'insufficienza corticosurrenalica cronica, indipendentemente dalla causa primitiva o secondaria del disturbo, il paziente avverte astenia, dimagrimento ed anoressia (presenti pressoché nella totalità dei casi), con la presenza talvolta di particolare

desiderio per i cibi salati, facile affaticabilità, crampi muscolari, perdita di peso, nausea, ipotensione; meno frequentemente si possono rilevare sindrome depressiva e, nella donna, amenorrea con diradamento o perdita dei peli ascellari e inguinali.²⁰ A livello laboratoristico si può repertare un'anemia normocromico-normocitica e una leucopenia, talvolta accompagnate da ipereosinofilia.²¹ Raramente si verifica ipoglicemia.²¹

La sintomatologia fin qui descritta è comune a entrambe le tipologie di insufficienza cortico-surrenalica (primitiva e secondaria).

Nell'insufficienza surrenalica primitiva si può evidenziare, in particolare, una iperpigmentazione cutanea nelle zone foto-esposte²⁰ secondaria all'aumento dell'ormone melanostimolante, prodotto dal clivaggio del pro-ormone dell'ACTH dalle medesime cellule che lo producono, le pro-opio-melano-cortiniche; a causa del coesistente coinvolgimento del sistema mineralcorticoide, si possono verificare iperkaliemia ed iponatriemia (con perdita di sali). Raro il riscontro di ipercalcemia.²⁰

Nell'insufficienza secondaria, invece, la melano-dermia è sostituita da pallore cutaneo; sono poco frequenti le alterazioni elettrolitiche e la sintomatologia è, in generale, più sfumata.²⁰ Possono coesistere i sintomi del deficit di altri ormoni ipofisari (FSH, LH, GH, TSH), eventualmente associati a cefalea ed emianopsia bi-temporale (per adenoma ipofisario).²⁰

Nei bambini al corredo sintomatologico dell'adulto si aggiunge una maggior frequenza di ipoglicemia.^{20,21}

Diagnosi

Le alterazioni dei livelli ematici basali degli ormoni surrenalici costituiscono il punto cardine per la diagnosi di insufficienza cortico-surrenalica. In assenza di condizioni pericolose per la vita e nel sospetto di iposurrenalismo, tali valori dovrebbero essere prontamente dosati, per escludere o confermare il sospetto di insufficienza surrenalica. Infatti, alcuni studi hanno evidenziato che, in una significativa quota di questi soggetti, i risultati sono talmente eclatanti, da non necessitare di ulteriori esami di approfondimento.¹

Diagnosi in basale e con stimolazione

In un soggetto normale, la secrezione di cortisolo segue un ritmo circadiano, aumentando nelle prime ore del mattino, tra le 2 e le 4, e raggiungendo il picco tra le 6 e le 9, per poi abbassarsi durante la sera, rilevando le concentrazioni più basse intorno alla mezzanotte.²²

Alcuni autori ritengono che le misurazioni random delle concentrazioni di cortisolo sierico, effettuate durante le ore diurne, siano predittive di iposurrenalismo se i valori sono inferiori a 3 µg/dL (80 nmol/L).²³

Secondo altri autori, i livelli sierici di cortisolo, in-

feriori a 5 µg/dL (138 nmol/L) hanno una specificità del 100% per la diagnosi di iposurrenalismo²⁴ (Figura 1).

In generale, si sospetta l'iposurrenalismo primitivo quando i livelli di cortisolo mattutini sono bassi ed il valore di ACTH è elevato. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi è molto probabile se il livello di cortisolo sierico è inferiore a 5 µg/dL (140 nmol/L) e se le concentrazioni plasmatiche di ACTH sono più di 2 volte il limite superiore.²⁵ Tale limite, pari a 66 pmol/L, consente di avere la massima stimolazione sulla corteccia surrenalica, pertanto la presenza di bassi livelli di cortisolo plasmatico, in presenza di ACTH elevato, rivelano la mancata risposta del surrene allo stimolo, risultando altamente predittivo per iposurrenalismo primitivo.²⁶ Se l'ACTH è elevato ed il cortisolo ematico è nella norma, potrebbe trattarsi di una forma precoce di iposurrenalismo primitivo.²⁷

Secondo altri autori, la misurazione dell'ACTH e del cortisolo sierico, che deve avvenire prima delle ore 9 del mattino, sarà fortemente suggestiva per iposurrenalismo, se il valore di cortisolo sarà inferiore a 4 µg/dL. Si potrà escludere l'insufficienza surrenalica primitiva, se il valore di cortisolo sierico basale è superiore a 18 µg/dL. Non può essere esclusa la possibilità di iposurrenalismo, se il valore di cortisolo sierico è compreso tra 4 e 18 µg/dL.²⁸ Ciò nonostante, una diagnosi certa di iposurrenalismo, richiede l'esecuzione del test di conferma con stimolazione da corticotropina.

È fondamentale sottolineare la necessità di non posticipare l'inizio del trattamento, ai fini diagnostici, se il paziente presenta uno stato di imminente crisi adrenergica. In tal caso, è prioritario il trattamento con idrocortisone e soluzione salina 0,9%. È, però, opportuno, laddove possibile, raccogliere un campione di sangue periferico per successive indagini diagnostiche, prima di praticare tale terapia.

Oltre le modifiche dei valori ematici del cortisolo e dell'ACTH, l'insufficienza cortico-surrenalica è caratterizzata da altre alterazioni ematochimiche ed ormonali. Nel 90% dei casi di nuova insorgenza, l'alterazione ematochimica più frequente è l'iponatriemia, spesso in associazione con l'iperpotassiemia. La prima è legata ad un aumento della natriuresi e dei livelli di vasopressina ed angiotensina II, che modifica la clearance di acqua libera. La seconda è conseguenza dell'ipoadsteronismo, dell'acidosi e dell'alterata filtrazione glomerulare. Ciò nonostante, la combinazione di queste due alterazioni non è da considerare un sicuro marker, poiché spesso la riduzione della sodiemia è minima, mentre i livelli di potassiemia sono aumentati solo in una metà dei casi.²⁹ Tra le altre alterazioni sieriche, meno frequenti, vi sono: ipoglicemia, ipercalcemia, anemia, lieve eosinofilia, linfocitosi ed aumento delle transaminasi epatiche.²⁹

Alcuni autori, raccomandano il dosaggio della re-

nina e dell'aldosterone, poiché un deficit dell'attività dei mineralcorticoidi è spesso il principale o unico segno nelle fasi precoci di iposurrenalismo primitivo.²¹ Elevati livelli di renina e, normali o ridotti, livelli di aldosterone, depongono per una ridotta funzionalità della corteccia surrenalica, principalmente nella forma primaria.^{30,31} Un'eccezione è costituita da alcune forme di malattie genetiche in cui la secrezione di mineralcorticoidi è intatta.

Nell'iposurrenalismo, si osservano altre alterazioni dei valori ematici ormonali, riguardanti il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) ed il TSH.¹

Il dosaggio ematico del DHEA-S è basso e tale riduzione varia a seconda dell'età e del sesso, come accade nelle popolazioni di soggetti anziani, in cui l'iposurrenalismo primitivo non può essere diagnosticato in base a questo unico elemento. Nel secondo caso, il valore del TSH è aumentato nella forma pri-

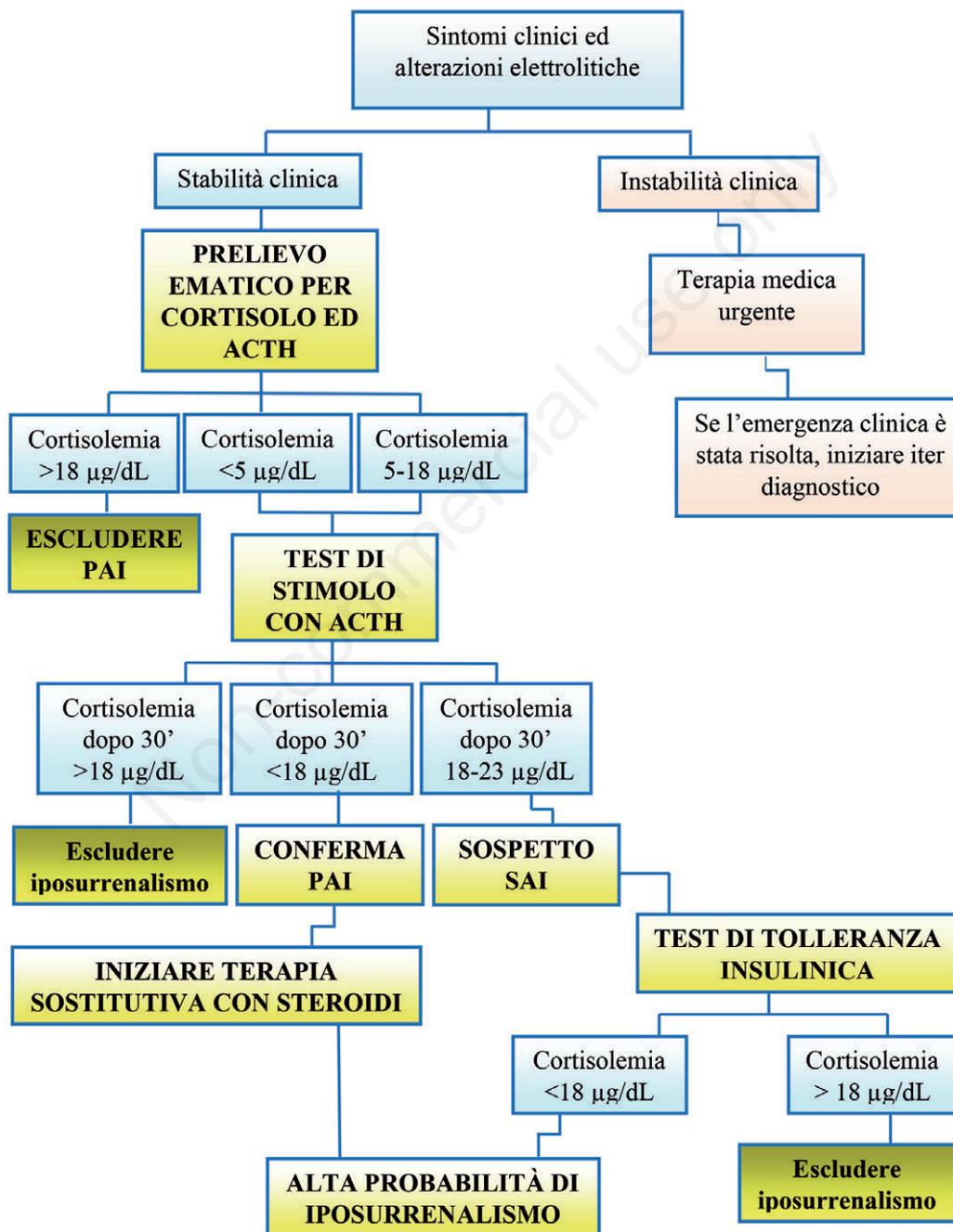


Figura 1. Algoritmo diagnostico dell'iposurrenalismo primitivo e secondario. ACTH, ormone adrenocorticotropo; PAI, insufficienza surrenalica primaria; SAI, insufficienza surrenalica secondaria.

mitiva, poiché viene a mancare l'effetto inibitorio del cortisolo sulla produzione del TSH ed è ridotto, come l'ACTH, nell'ipossurrenalismo secondario.¹

Nei casi dubbi, in cui si sospetti la presenza di ipossurrenalismo o la si voglia escludere, si impiega il *test di stimolo con l'ACTH*, che consiste nella somministrazione di corticotropina o di un derivato sintetico dell'ACTH, come il tetracosactide o cosintropina (Synacthen Test ©), per valutare la risposta delle ghiandole surrenaliche, dopo stimolazione.

Tale test consiste nella somministrazione i.m. o i.v. di 0,250 mg di tetracosactide e nella successiva misurazione dei valori di cortisolo sierico dopo 30 e/o 60 minuti.³² Nei soggetti normali, tale valore deve essere superiore a 18-20 µg/dL (500-550 nmol/L). Il cut-off di 18 µg/dL ha mostrato una specificità del 95% ed una sensibilità del 97,5 %²³ (Figura 1).

Nell'insufficienza surrenalica primitiva (PAI), i valori di cortisolo saranno bassi o ai limiti inferiori della norma e non aumenteranno al di sopra dei 20 µg/dL dopo 30 minuti. Nelle forme secondarie (SAI), il cut-off di 18 µg/dL ha mostrato una bassa sensibilità, rispetto ai pazienti con PAI, poiché alcuni pazienti con SAI, confermata dal test di tolleranza insulinica, presentavano dei livelli di picco del cortisolo maggiori di questo valore. Valori inferiori o uguali a 23 µg/dL hanno mostrato una sensibilità del 100%, pertanto si considera 23 µg/dL il cut-off per escludere SAI. Se il valore è compreso tra 18-23 µg/dL, è necessario eseguire test di conferma, come il test di tolleranza insulinica o il test con glucagone.¹

Alcuni esperti ritengono che nel sospetto di un'insufficienza surrenalica secondaria, deve essere effettuato un test di stimolo a basso dosaggio di ACTH, usando 1 µg EV, invece dei 250 µg standard, dal momento che tali pazienti possono reagire normalmente alle dosi maggiori²³ determinando un falso negativo. Infatti, se il deficit di ACTH è parziale o di breve durata, non causerà l'atrofia della corteccia surrenalica che potrà, quindi, rilasciare cortisolo in basale o in risposta allo stress.¹ L'impiego del test a basso dosaggio di ACTH (1 µg di corticotropina), nelle forme di SAI di breve durata o parziale, ha una alta sensibilità, però le evidenze scientifiche riguardo il suo utilizzo sono discordanti.^{23,33}

Quando un paziente presenta una normale risposta alla somministrazione di corticotropina 250 µg e presenta autoanticorpi anti-surrene o altre patologie autoimmunitarie, allora si ricorre alla stimolazione della corteccia surrenalica mediante bassi dosaggi di corticotropina per stabilire se si tratti di una forma primitiva subclinica.

Il test con corticotropina non risente della variabilità diurna delle concentrazioni di cortisolo,³⁴ tuttavia può risentire di alcune rare condizioni come il deficit di CBG (cortisol binding globulin) ed ipersensibilità

e resistenza ai glucocorticoidi.³⁵ I pazienti che assumono spironolattone o supplementi di glucocorticoidi devono sospendere l'assunzione il giorno dell'esame. L'impiego di steroidi per via inalatoria, come il fluticasone, o per via orale e sistemica, come prednisolone o desametasone, possono interferire con la corretta interpretazione dei valori sierici di cortisolo. Inoltre, il test con le dosi standard di ACTH deve essere evitato 4-6 settimane dopo interventi della ghiandola ipofisaria e 9-12 mesi dopo radioterapia nella regione ipotalamo-ipofisaria.

Diagnosi differenziale tra insufficienza cortico-surrenalica primitiva, secondaria e terziaria

Non sempre un quadro clinico compatibile con l'insufficienza surrenalica conduce alla sua origine. Tuttavia, spesso, è possibile sospettare un quadro di insufficienza surrenalica e la sua causa sulla scorta dei dati anamnestici, come nel caso di un intervento in sede ipotalamo-ipofisaria.

Inoltre, alcuni parametri clinici e di laboratorio aiutano a dirimere l'origine primitiva o secondaria dell'insufficienza surrenalica.

Clinicamente, la presenza di iperpigmentazione della cute e delle mucose induce il sospetto di una forma primitiva poiché l'aumento dei valori di ACTH è uno degli eventi precoci nel corso della malattia, tale da essere presente nei casi lievi o subclinici di Morbo di Addison.¹

I parametri di laboratorio caratteristici della forma primitiva sono l'iperpotassiemia e l'iponatriemia. La prima è conseguenza del deficit di mineralcorticoidi presente solo nelle forme primitive e non in quelle secondarie. Tuttavia, l'iponatriemia è presente anche nelle forme secondarie poiché il deficit di glucocorticoidi causa un'aumentata secrezione di ADH, determinando manifestazioni simili alla SIADH. Nelle forme primitive si associa anche il deficit di mineralcorticoidi e quindi un aumento dell'escrezione urinaria di sodio.¹

Una chiara distinzione tra le forme primitive e secondarie si attua tramite i valori ematici basali dell'ACTH. Nel primo caso, i valori di ACTH sono elevati poiché è assente l'effetto feedback del cortisolo sulle cellule corticotrope; nel secondo caso, i valori saranno normali o bassi.

Il gold standard per la valutazione di un deficit della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, in pazienti con probabile patologia ipotalamica o ipofisaria, è il *test di tolleranza insulinica*. Il test si esegue somministrando insulina e rilevando i valori sierici di cortisolo in risposta all'ipoglicemia indotta. In condizioni normali, l'ipoglicemia esercita un potente stimolo sull'ipofisi e sull'ipotalamo, affinché rilascino ACTH e CRH che, a loro volta, stimoleranno il surrene a rilasciare cortisolo. In circa il 60% dei casi, in

cui è stata posta la diagnosi di iposurrenalismo, il valore rilevato di cortisolo ematico è stato superiore a 5 µg/dL ed il 40% ha presentato valori superiori a 10 µg/dL; invece, si esclude l'iposurrenalismo se il valore misurato è superiore a 15 µg/dL, poiché è indice di normale funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisario.³⁶ Più recentemente, altri autori hanno indicato il cut-off di riferimento superiore a 18 µg/dL³⁷ o a 20 µg/dL³⁸ per escludere l'iposurrenalismo.

Tuttavia questo test non può essere eseguito in pazienti cardiopatici, cerebrovascolopatici o con storia di crisi convulsive, inoltre è considerato sgradevole dal paziente ed è costoso per quanto concerne la supervisione medica. Una valida alternativa è il *test con il CRH*.²⁴ Secondo alcuni autori se i valori di cortisolo dopo stimolo con CRH sono inferiori a 18 µg/dL, si tratta di forme primitive o secondarie, invece se saranno superiori a 18 µg/dL si tratterà di un deficit ipotalamico.²⁸ È importante misurare anche i valori di ACTH in basale e dopo stimolazione con CRH, ponendo attenzione nella valutazione della risposta se il valore di ACTH in basale è inferiore a 10 pg/dL (Tabella 1).

Il *test di stimolo con glucagone* può essere impiegato quando non è eseguibile il test di tolleranza insulinica, ma non può essere eseguito nei pazienti con diabete mellito. La somministrazione i.m. di 1 mg di glucagone consente la secrezione di cortisolo nel sangue e, se questo valore è superiore a 21,5 µg/dL, allora la riserva corticotropa è garantita. Tuttavia, valori più bassi di questo non possono escludere la malattia poiché il 10-20% di soggetti sani presentano un valore soglia inferiore a quello indicato.³⁹

Diagnosi eziologica

Una volta confermata la presenza di PAI, è determinante la ricerca della causa alla base di PAI, in quanto può influire sulle scelte terapeutiche e sul follow-up.

Circa l'85% dei casi di PAI riconoscono un'origine autoimmune. In questi casi, la diagnosi si può fare tramite la ricerca nel sangue periferico degli *autoanticorpi* contro l'enzima 21-idrossilasi (Ab anti 21-OH) o contro la corteccia surrenalica (ACA). Entrambi gli anticorpi riconoscono il loro auto-antigene nell'enzima 21-idrossilasi. Gli ACA e gli anti-21-idrossilasi sono dimostrabili, rispettivamente, mediante tecniche di immunofluorescenza indiretta e di immunoprecipitazione.

Se tale ricerca dà esito positivo, non sono necessarie ulteriori indagini diagnostiche.⁴⁰ Sebbene la sensibilità dei due anticorpi sia pressoché identica all'esordio della malattia, la sensibilità degli anti-21-idrossilasi è però superiore in pazienti con lunga durata di malattia. Infatti, nei casi in cui l'esordio di malattia è inferiore a 15 anni prima, la presenza degli anticorpi anti 21-OH è del 100% e quella degli ACA è del 70%.¹

La prevalenza degli ACA raggiunge elevati livelli all'inizio della malattia per poi diminuire nel tempo,¹ pertanto in un paziente con durata della malattia superiore a 15 anni la percentuale di anticorpi presente sarà del 10% per gli ACA e del 60% per gli anti-21-OH.⁴¹ Verosimilmente, pazienti precedentemente identificati come anticorpi anti-21-idrossilasi positivi col tempo potrebbero negativizzarsi, pertanto l'assenza di tali anticorpi non può escludere la presenza di patologia autoimmune.

La ricerca di *mutazioni genetiche* a carico del gene *AIRE* è consigliata nei casi di APS-1 o APECED, malattia monogenica, ad ereditarietà autosomica recessiva, le cui caratteristiche cliniche principali sono ipoparatiroidismo, candidiasi mucocutanea cronica e morbo di Addison.

Nei *bambini*, le cause di iposurrenalismo sono più frequentemente genetiche come per l'iperplasia congenita del surrene, l'ipogonadismo ipogonadotropo o l'adrenoleucodistrofia, per cui sarà necessario eseguire indagini genetiche specifiche⁴² come l'analisi diretta del gene *CYP21 B*, il dosaggio dei livelli di 17-OH progesterone, nel primo caso, o la ricerca di mutazioni nel gene *NR0B1 (DAX1)* nel secondo caso.⁴³

Nei soggetti *anziani*, il PAI può essere conseguenza di infezioni batteriche (*Haemophilus influenzae*, meningococco), virali, micotiche o da micobatteri, pertanto sarà necessario eseguire indagini colturali, sieriche o il test Quantiferon. Altre cause come emorragie o malattie infiltrative potranno essere rilevate tramite tomografia computerizzata.²⁹

La diagnosi eziologica di SAI spesso viene effettuata prima della comparsa della sindrome clinica per la presenza di lesioni note a livello della ghiandola ipofisaria. Nei soggetti con deficit di ACTH, in cui non è nota alcuna patologia della ghiandola ipofisaria, si ricorre alla valutazione del deficit di GH, gonadotropine e TSH ed alla risonanza magnetica nucleare

Tabella 1. Test con ormone di rilascio delle corticotropine (CRH).

ACTH basale	ACTH dopo stimolazione con CRH	Diagnosi
Normale o aumentato	>2-volte	Forma primaria sospetta
Normale o ridotto	Ridotto o normale	Forma secondaria sospetta
Normale o ridotto	Normale	Forma terziaria sospetta o ipofisi/surrene funzionanti

per la ricerca di tumori, ascessi, malattie infiltrative nella regione ipotalamo-ipofisaria.¹

Terapia

L'insufficienza corticosurrenalica è una condizione clinica inevitabilmente fatale in assenza di trattamento ed i pazienti che ne sono affetti necessitano di terapia sostitutiva cronica che ne garantisca la sopravvivenza. La sintesi di 11-desossi cortisone nel 1937 e, successivamente del cortisone e del fludrocortisone, ha trasformato, infatti, la malattia di Addison da una condizione letale in una malattia cronica curabile.

Le finalità di tale terapia sono principalmente quelle di ridurre i segni e sintomi associati all'insufficienza corticosurrenalica e di prevenire l'insorgenza di una crisi addisoniana, condizione di emergenza clinica che può portare a morte il paziente in 12-48 ore per shock ipovolemico, se non trattata prontamente ed adeguatamente.

La terapia sostitutiva steroidea dell'insufficienza corticosurrenalica prevede dunque tre cardini fondamentali: la terapia sostitutiva cronica, la terapia di supporto in corso di eventi stressanti, finalizzata a ridurre il rischio di comparsa della crisi surrenalica e la terapia della crisi surrenalica stessa, una volta che questa si sia instaurata.

Il comune regime sostitutivo cronico con glucocorticoidi è fondato sull'utilizzo di idrocortisone (15-25 mg/die) o cortisone acetato (20-35 mg/die) assunto in dosi frazionate, due o tre volte al giorno. Stante il ritmo pulsatile e circadiano nella secrezione dei glucocorticoidi, la più alta dose del glucocorticoide utilizzato va somministrata al mattino al risveglio, mentre una successiva dose va somministrata circa 2 ore dopo il pasto principale nello schema a due dosi e, nel caso di schema a tre somministrazioni, l'ultima va assunta non più tardi di 3-4 ore prima di coricarsi.⁴⁴⁻⁴⁷ L'utilizzo di glucocorticoidi sintetici come il prednisolone e il desametasone, proposti per consentire un effetto glucocorticoide più stabile per tutta la giornata, viene attualmente sconsigliato a causa dei notevoli svantaggi metabolici.

Il monitoraggio della terapia sostitutiva è fondato sulla valutazione di parametri clinici quali il peso corporeo, la pressione arteriosa, il benessere soggettivo e sulla presenza o meno di segni e/o sintomi suggestivi di franco eccesso di glucocorticoide. Le linee guida, infatti, sconsigliano il dosaggio periodico degli ormoni surrenalici per il monitoraggio della terapia sostitutiva.²¹

L'efficacia del trattamento con entrambi i glucocorticoidi, utilizzati per la terapia sostitutiva, è limitata dalla difficoltà di mantenere livelli fisiologici di cortisolemia nell'arco delle 24 ore e di riprodurre il fisiologico profilo nictemerale del cortisolo con un picco al risveglio, un secondo picco di minore intensità nelle prime ore del pomeriggio e una secrezione quasi assente

durante le ore notturne.⁴⁸ Inoltre, a causa della farmacocinetica di entrambi gli steroidi, il paziente necessita inevitabilmente di dosi totali giornaliere che sono quasi sempre sovra-fisiologiche. Di conseguenza, nella gran parte dei casi, i pazienti con insufficienza corticosurrenalica presentano inevitabilmente ampie oscillazioni della concentrazione sierica di cortisolo, con valori ampiamente sovra fisiologici fino a 2 ore dopo l'assunzione del farmaco e concentrazioni inferiori alla norma prima della somministrazione successiva.⁴⁹

Da alcuni anni si è resa disponibile in commercio una nuova formulazione di corticosteroidi per il trattamento dell'insufficienza surrenalica: l'idrocortisone a duplice rilascio (Plenadren). Questa formulazione disponibile nei dosaggi di 5 e 20 mg è caratterizzata da un rivestimento esterno che garantisce il rapido rilascio del principio attivo e da un core interno che consente una graduale liberazione del farmaco durante le ore successive della giornata.⁵⁰ Evidenze recenti suggeriscono un sensibile miglioramento dei parametri metabolici ed antropometrici nonché della qualità di vita dei pazienti in trattamento con idrocortisone a duplice rilascio rispetto a quelli trattati con la terapia convenzionale.^{51,52}

Il mineralcorticoide sintetico necessario, invece, nei casi di concomitante deficit mineralcorticoide è il 9 α -fludrocortisone (Florinef) che si assume in monosomministrazione giornaliera (0,05-0,1 mg/die), adeguando il dosaggio sui livelli della pressione arteriosa, degli elettroliti e della renina plasmatica.⁵³

Terapia di supporto

In caso di stress intercorrenti la dose di glucocorticoidi deve essere potenziata con incrementi della dose giornaliera differenti in funzione del tipo di evento stressante come riportato nella Tabella 2.

Terapia della crisi addisoniana

Il paziente affetto da insufficienza surrenalica deve essere addestrato alla gestione di una eventuale crisi addisoniana e dotato di una dose di idrocortisone 100 mg per l'autosomministrazione in caso di una subentrante insufficienza surrenalica acuta.⁵⁴ In alcune realtà possono essere disponibili supposte rettali di prednisolone 100 mg.

Una volta instauratasi una crisi surrenalica acuta, vanno immediatamente iniettati in bolo ev 100 mg di idrocortisone e successivamente 100-200 mg dello steroide nelle 24 ore successive. Questa dose può essere somministrata in infusione continua oppure in boli di 25-50 mg ogni 6-8 ore. Unitamente alla terapia steroidea, deve essere corretta l'ipovolemia con un adeguato apporto idro-salino (soluzione fisiologica per un totale di 500-1000 mL nella prima ora e di 500 mL/h nelle 2-3 ore successive).

La crisi viene generalmente superata nelle prime 24 ore e pertanto nei giorni successivi le dosi di idrocortisone potranno essere progressivamente ridotte fino ad instaurare la terapia orale di mantenimento. Si dovranno comunque mantenere dosi elevate di steroide fino alla rimozione della causa scatenante la crisi stessa.^{54,55}

La gestione del paziente con insufficienza cortico-surrenalica: razionale ed obiettivi

L'IA spesso viene diagnosticata soltanto quando compare una crisi surrenalica acuta che se non riconosciuta e trattata tempestivamente può comportare un notevole aumento della morbilità e della mortalità per cui risulta essere fondamentale per l'internista riconoscere precocemente i sintomi ed i segni di tale patologia. Pertanto l'obiettivo di questa monografia è di fornire un corretto approccio metodologico ed un iter diagnostico-terapeutico efficace e tempestivo al fine di ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti affetti da IA.

La gestione del paziente con insufficienza cortico-surrenalica: metodologia

Al fine di fornire raccomandazioni *evidence-based* per la gestione del paziente con *insufficienza cortico-surrenalica*, abbiamo innanzitutto verificato l'esistenza di linee guida in merito.

Abbiamo, pertanto, condotto una ricerca utilizzando i seguenti database di linee guida:

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- ICSI;
- NICE (NHS Evidence);
- National Guideline Clearinghouse;
- Canadian Medical Association, CMA Infobase;
- New Zealand Guidelines Group;
- National System Guidelines;
- Clinical Practice Guidelines Portal;
- EGuidelines.

La ricerca è stata eseguita da tutto il gruppo, ognuno

indipendentemente dall'altro, utilizzando come keyword il termine *adrenocortical insufficiency*.

I risultati ottenuti separatamente sono stati, successivamente, confrontati e discussi insieme.

Le linee guida così ottenute sono state valutate utilizzando lo strumento AGREE (*Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II*)⁵⁶ da tutti i componenti del gruppo in maniera indipendente, al fine di identificare la/e linee guida qualitativamente migliore/i sull'argomento e il cui utilizzo è raccomandabile.

L'AGREE II è costituito da 23 items raggruppati in 6 dimensioni, oltre a 2 items di valutazione complessiva.

Esso è stato, infatti, sviluppato per gestire adeguatamente la variabile qualità delle LG grazie alla valutazione di sei differenti dimensioni o domini; il primo dominio include gli obiettivi e gli ambiti di applicazione, analizza l'obiettivo generale della LG, i quesiti clinico-assistenziali a cui risponde la LG e la popolazione target e comprende gli *items 1-3*; il secondo dominio comprende il coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse verifica l'entità del coinvolgimento di tutti gli stakeholders, oltre che il punto di vista dei potenziali utenti della LG e include gli *items 4-6*; la terza dimensione include il rigore metodologico, analizza metodi e strumenti utilizzati per la ricerca bibliografica, la valutazione critica e la selezione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni cliniche e l'aggiornamento delle LG e comprende gli *items 7-14*; la quarta dimensione riguarda la chiarezza espositiva, esamina il linguaggio, la struttura ed il formato delle LG e comprende gli *items 15-17*; il sesto dominio comprende l'applicabilità delle stesse, analizza le possibili barriere e i fattori facilitanti l'implementazione delle LG, le possibili strategie per favorirne l'adozione e l'implicazione sulle risorse economiche conseguenti alla loro applicazione e include gli *items 18-21*; infine la sesta dimensione riguarda l'indipendenza editoriale per escludere eventuali conflitti di interesse e comprende gli *items 22-23*. I due items di valutazione complessiva permettono, inoltre, di assegnare un punteggio

Tabella 2. Terapia di supporto dell'insufficienza surrenalica.

Febbre, sport fisico intenso	Raddoppiare il dosaggio di gc orali
Stress medico-chirurgico minore (EGSD-colonscopia-estrazione dentaria-chirurgia addominale in day surgery)	Idrocortisone in bolo 25-50 mg il gg dell'evento
Stress medico-chirurgico moderato	Idrocortisone 50 mg in bolo in pre-anestesia poi 50-100 mg in infusione continua nelle successive 24 h
Stress severo (pancreatite-politrauma-chirurgia maggiore)	Idrocortisone 50-100 mg in bolo in pre-anestesia poi 100-150 mg/die per le successive 48-72 h
Critico (shock settico)	Idrocortisone 50-100 mg in bolo ogni 6 h fino a risoluzione dell'evento scatenante

alla qualità delle linee guida e di raccomandarne o meno l'utilizzo (sì, sì con modifiche, no).

Ciascun autore ha valutato il rispetto dei singoli requisiti con un punteggio da 1 (disaccordo completo) a 7 (accordo completo). I punteggi assegnati da ciascun autore sono stati sommati all'interno dei singoli domini e rapportati con il massimo e il minimo punteggio possibile all'interno del dominio in base al numero di requisiti inclusi e al numero dei valutatori.

Per l'assegnazione dello score di qualità abbiamo fatto riferimento al manuale AGREE II nella sua versione italiana.

Inoltre, uno degli autori ha condotto una ricerca post-hoc delle evidenze disponibili in letteratura pubblicate nel 2015 e 2016 al fine di ottenere un elaborato aggiornato.

La gestione del paziente con insufficienza cortico-surrenalica: risultati

Attraverso i database sopraelencati abbiamo identificato quattro linee guida che sono state successivamente valutate con il metodo AGREE II.⁵⁶

I risultati della valutazione sono riportati schematicamente nella Tabella 3 da cui risulta che:

- La linea guida *Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016*²¹ è stata valutata adottabile dal 100% dei valutatori; essa ha totalizzato punteggi superiori al 50% in tutte le dimensioni, in particolare il 68% nella prima, il 58% nella seconda, il 69% nella terza, l'83% nella quarta, il 51% nella quinta e infine il 75% nella sesta.
- La linea guida *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2016*⁵⁷ è stata considerata adottabile da tutti i valutatori, anche se per due con modifiche. Essa ha ottenuto, nelle sei dimensioni, punteggi compresi tra il 50%, che rappresenta il punteggio più basso ottenuto nel dominio relativo al rigore nell'elaborazione, e il 74%, che è il punteggio più elevato relativo alla chiarezza dell'esposizione.
- La linea guida *Guidelines for diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. Endocrinol Nutr. 2014*¹ è stata valutata, anch'essa, adottabile dal 100% dei valutatori, anche se per uno con modifiche. Essa ha raggiunto elevate percentuali nelle diverse dimensioni anche se mai superiori allo 85%, in particolare nel quarto dominio l'84%, nel terzo il 70% e negli altri percentuali comprese tra il 60 e il 67%.
- Infine la linea guida *ACR Appropriateness Criteria incidentally discovered adrenal mass. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2012*⁵⁸ è

stata valutata non adottabile da tutti i valutatori; essa ha ottenuto score percentuali molto bassi in tutte le dimensioni, compresi tra il 15% (score più basso) nel primo dominio e il 47% (score più alto) nel sesto dominio.

Valutazione post-hoc

È stata effettuata una ricerca sul principale database online (Medline) per quanto riguarda gli articoli pubblicati nel biennio 2016-2017 allo scopo di aggiornare le evidenze riportate dalle linee guida. Sono stati considerati unicamente articoli scritti in lingua inglese (studi clinici randomizzati e controllati, metanalisi e reviews). Il termine di ricerca è stato *adrenal insufficiency*.

Sono stati inclusi esclusivamente gli studi riguardanti pazienti adulti tralasciando quelli relativi all'età pediatrica. Sono stati inoltre esclusi case reports e case series.

Allo scopo di ottenere una valutazione post-hoc sistematica, gli studi clinici randomizzati e controllati, le metanalisi e le reviews analizzate sono stati suddivisi in quattro differenti tematiche che sono di seguito riportate in modo schematico: i) epidemiologia; ii) etiopatogenesi; iii) diagnosi; iv) terapia.

Epidemiologia

Nella review di Bensing *et al.*⁵⁹ sono stati analizzati studi relativi all'epidemiologia, al corso naturale e alla mortalità nell'insufficienza surrenalica primaria (PAI) o malattia di Addison. La PAI autoimmune è una malattia rara con una prevalenza di 100-220 casi per milione di abitanti. Si verifica come parte di una sindrome poliendocrina autoimmune in più della metà dei casi. Le pazienti affette hanno una qualità di vita compromessa, un numero di parti ridotto e un aumento del rischio di gravidanze pretermine. La consueta terapia di sostituzione con glucocorticoidi conduce ad una riduzione della densità minerale ossea e ad un aumento della prevalenza delle fratture. Gli studi condotti sui dati dei registri indicano una maggiore mortalità, particolarmente evidente nei pazienti con diagnosi di PAI in giovane età e nei pazienti con sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1. Inoltre, si possono verificare decessi a causa delle crisi surrenaliche. Tutti questi dati implicano la necessità di migliorare la terapia e la cura dei pazienti con PAI.

Lo studio multicentrico randomizzato di Ferreira *et al.*⁶⁰ ha preso in considerazione pazienti con PAI in 12 ospedali portoghesi. Sono stati studiati 278 pazienti con PAI (55,8% erano femmine), con un'età media di 33,6±19,3 anni alla diagnosi. Le caratteristiche cliniche più frequenti sono state l'astenia (60,1%), l'iperpigmentazione mucocutanea (55,0%) e la perdita di peso (43,2%); il 29,1% dei pazienti aveva presentato

una crisi surrenalica. La diagnosi è stata effettuata tramite alti livelli di ACTH sierico e basso livello di cortisolo nella maggior parte dei pazienti (43,9%). L'eziologia più comune di PAI è risultata essere quella autoimmune (61,0%). Sono stati osservati 38 casi idiopatici. Le comorbidity autoimmuni sono state riscontrate nel 70% dei pazienti, le più frequenti sono state la tiroidite autoimmune (60,7%) e il diabete mellito di tipo 1 (17,3%). Il settantacinque per cento è stato trattato con idrocortisone (dose media di $26,3 \pm 8,3$ mg/die) somministrato in tre (57,5%) o due (37,4%) dosi giornaliere. I pazienti rimanenti sono stati trattati con prednisolone (10,1%), desametasone (6,2%) e metilprednisolone (0,7%). Il 66,2% riceveva fludrocortisone (dose mediana di 100 g/die). Dal momento della diagnosi, il 33,5% dei pazienti è stato ricoverato in ospedale a causa dello scompenso delle patologie. All'ultima visita, il 17,2% dei pazienti presentava sintomi, quali astenia (7,6%) e depressione (6,5%); il 9,7% ha avuto squilibri elettrolitici. I risultati dello studio sottolineano la necessità di standardizzare i test

diagnostici e le indagini eziologiche e fornire un quadro più preciso per migliorare il trattamento.

Etiopatogenesi

Lo studio di Stewart *et al.*⁶¹ ha indagato diversi aspetti connessi con l'ospedalizzazione e le comorbidity nei pazienti con insufficienza surrenalica. Sono stati considerati pazienti con insufficienza surrenalica (AI) (primaria [PAI], insufficienza surrenalica secondaria a causa di un disturbo pituitario [SAI] e con iperplasia surrenale congenita [CAI]). In tutti i casi è stata osservata una ridotta aspettativa di vita; tuttavia, la spiegazione sottostante rimane sconosciuta. È stato utilizzato un database nazionale negli Stati Uniti, composto da più di 108 milioni di individui e sono stati rispettati criteri di inclusione rigorosi, inclusi i codici diagnostici e le registrazioni di prescrizione di steroidi, così da identificare 10,383 adulti con AI, 1014 con PAI, 8818 con SAI e 551 con CAI. Sono state considerate variabili de-

Tabella 3. Riepilogo degli score attribuiti dai valutatori alle LG selezionate sull'insufficienza cortico-surrenalica per le diverse dimensioni secondo lo strumento AGREE II.

Linee guida	Dominio 1 Obiettivo e motivazione (percentuale)	Dominio 2 Coinvolgimento delle parti interessate (percentuale)	Dominio 3 Rigore nella elaborazione (percentuale)	Dominio 4 Chiarezza nell'esposizione (percentuale)	Dominio 5 Applicabilità (percentuale)	Dominio 6 Indipendenza editoriale (percentuale)	Giudizio complessivo (adottabile sì, sì con modifiche, no)
Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016.	68	58	69	83	51	75	Adottabile nel 100% dei casi
The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2016.	53	60	50	74	45	67	Adottabile nel 100% dei casi (per due valutatori con modifiche)
Guidelines for diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. Endocrinol Nutr. 2014.	60	63	70	84	64	67	Adottabile nel 100% dei casi (di cui un valutatore con modifiche)
ACR Appropriateness Criteria incidentally discovered adrenal mass. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2012.	15	31	20	22	19	47	Non adottabile per tutti i valutatori

mografiche, comorbidità (diabete mellito [DM] tipo 1 e 2, depressione, ansia, iperlipidemia, ipertensione) e incidenza di ospedalizzazione. Rispetto ai controlli, i pazienti con AI hanno maggiori probabilità di DM, ipertensione, iperlipidemia, depressione e ansia, che vanno da un odds ratio (OR) di 1,51 per iperlipidemia nei PAI a 3,85 per DM in CAI. Le probabilità di avere DM (OR, 3,85; intervallo di confidenza del 95%, 2,52-5,90) o ansia (OR, 2,99; intervallo di confidenza del 95%, 2,02-4,42) rispetto ai controlli erano alti nel CAI, mentre la depressione era la più alta in PAI e SAI (OR, 2,40 e 2,55). Gli OR di iperlipidemia e ipertensione (OR, 1,98 e 2,24) sono stati più alti nella coorte SAI. I ricoveri ospedalieri erano più frequenti nei PAI (4,64; 1; $P < 0,0001$) e SAI (4,00; 1; $P < 0,0001$) rispetto ai controlli; le infezioni sono state la causa più comune di ricovero. I pazienti con AI mostrano un carico di tipo metabolico e psichiatrico significativo, con maggiore rischio di comorbidità e di ammissione ospedaliera rispetto ai controlli corrispondenti.

Per quanto riguarda la crisi surrenalica (CS), si può affermare che può essere osservata in varie condizioni cliniche, ma gli studi epidemiologici sono limitati all'insufficienza surrenale cronica e alla sepsi. Lo studio di Iwasaku *et al.*⁶² ha avuto lo scopo di indagare le caratteristiche dei pazienti con CS, comprese le malattie predisponenti e descrivere i fattori di rischio come le comorbidità e la terapia con glucocorticoidi. Gli autori hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando un database composto da 7,4 milioni di pazienti provenienti da 145 ospedali tra il 1° gennaio 2003 e il 30 aprile 2014. Sono stati identificati i pazienti con CS con i seguenti criteri: i) termine ICD-10 corrispondente a CS; ii) somministrazione terapeutica di glucocorticoidi (dose equivalente di idrocortisone ≥ 100 mg/die); iii) ricovero; iv) età ≥ 18 anni. Sono stati identificati 504 pazienti con CS (età media, 71 anni, 50,6% maschi). Come condizioni predisponenti, l'AI primaria e l'AI centrale rappresentavano rispettivamente 23 (4,6%) e 136 pazienti (27,0%). Nei restanti pazienti con CS (68,5%), le comorbidità come il cancro, le malattie autoimmuni e l'insufficienza renale erano frequenti. L'indicazione più frequente per l'ospedalizzazione è stata la CS (16,3%) seguita da malattie ipofisarie (14,7%), cancro (14,7%), sintomi clinici correlati all'AI (11,5%) e alle infezioni (11,1%). Il ricovero durante trattamento orale con glucocorticoidi è stato riportato in 104 pazienti (20,6%). Ventisei pazienti sono stati ricoverati entro 14 giorni dalla cessazione dei glucocorticoidi (5,2%).

Diagnosi

Lo studio di Charoensri *et al.*⁶³ ha analizzato la relazione tra i livelli di deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) e la stimolazione con basse dosi di ACTH

allo scopo di valutare l'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (IIS) in pazienti che erano a rischio di insufficienza di tale asse, compresi quelli attualmente trattati con glucocorticoidi. Sono stati arruolati 46 partecipanti con sospetto di insufficienza surrenalica secondaria. In tutti i partecipanti è stata eseguita una stimolazione con ACTH a basse dosi (1 μ g); la misurazione del DHEA-S sierico è avvenuta prima della somministrazione di ACTH. Gli individui con livelli normali di DHEA-S per età e sesso avevano livelli basali di cortisolo sierico e del picco di cortisolo più alti rispetto a quelli con DHEA-S ridotto. I livelli normali di DHEA-S per età e sesso hanno mostrato una funzione dell'asse IIS intatta con una sensibilità dell'87,1%, una specificità dell'86,7%, un valore predittivo positivo del 93,1% e un valore predittivo negativo del 76,5%. Allo scopo di tener conto del contributo dell'età e del sesso sui livelli di DHEA-S, il rapporto DHEA-S è stato calcolato misurando DHEA-S diviso per il limite inferiore del rispettivo intervallo di riferimento per tutti i partecipanti. Un rapporto DHEA-S superiore a 1,78 ha mostrato una sensibilità del 100% nei soggetti con funzione dell'asse IIS intatta. L'area sotto la curva [ROC] era 0,920. (IC 95%, 0,844-0,997). Lo studio ha concluso che un livello di DHEA-S normale per età e genere o un rapporto DHEA-S superiore a 1,78 sono preziosi indicatori dell'integrità dell'asse IIS. Il DHEA-S sierico può essere un candidato per un approccio meno costoso nei casi in cui la stimolazione con ACTH non sia disponibile.

Borresen *et al.*⁶⁴ hanno studiato la prevalenza dell'insufficienza surrenalica indotta da prednisone nella particolare situazione clinica in cui i pazienti ricevono un trattamento a basse dosi (5 mg/die), ossia una dose di per sé troppo bassa per coprire i bisogni di glucocorticoidi durante lo stress. Lo studio è stato condotto su 42 pazienti con artrite reumatoide (29 donne, di età compresa tra 36 e 86 anni) trattate con 5 mg di prednisone/die, che avevano ricevuto prednisone per ≥ 6 mesi. La funzione surrenalica è stata valutata mediante un test con Synacthen da 250 μ g eseguito dopo una sospensione media dal prednisone di 48,7 ore. 20 dei 42 pazienti (48%, IC 95%: 33-62%) hanno mostrato una risposta surrenalica insufficiente al test con Synacthen. Le concentrazioni di ACTH erano generalmente basse e gli anticorpi anti-surrenalici erano negativi indicando un'insufficienza surrenalica secondaria come diagnosi più probabile. I risultati hanno dimostrato un'alta prevalenza di insufficienza surrenalica durante il trattamento con prednisolone a basse dosi.

Terapia

Munro *et al.*⁶⁵ hanno condotto uno studio per valutare il tasso di guarigione a lungo termine dell'insufficienza surrenalica secondaria (SAI) nei pazienti con

disturbi ipofisari. Nello studio sono stati inclusi pazienti con SAI che avevano ricevuto una terapia con glucocorticoidi per ≥ 3 mesi e con follow-up minimo di 6 mesi. Sono stati esclusi i pazienti con adenomi che secernevano ACTH, quelli che avevano ricevuto glucocorticoidi di routine solo nel periodo peri-operatorio per la chirurgia ipofisaria e quelli che assumevano glucocorticoidi per patologie non ipofisarie. I risultati dello studio hanno dimostrato che circa uno su sei pazienti con SAI recupera la funzione surrenalica, anche fino a 5 anni dopo la diagnosi. Gli autori raccomandano che i pazienti con SAI si sottopongano a test regolari per valutare il recupero della funzione surrenalica al fine di prevenire una terapia non necessaria.

Un'interessante review di Paragliola *et al.*⁶⁶ sottolinea come il trattamento cronico con glucocorticoidi (GC) rappresenti una terapia ampiamente prescritta per diverse patologie in considerazione sia dell'attività antinfiammatoria che immunosoppressiva; tuttavia, se utilizzata a dosi elevate per periodi prolungati, può determinare gli effetti sistemici caratteristici della sindrome di Cushing. Oltre ai segni e sintomi di ipercortisolismo, i pazienti in terapia cronica con GC sono a rischio di sviluppare insufficienza surrenalica terziaria dopo la riduzione o la sospensione di corticosteroidi o durante lo stress acuto. Questo effetto è mediato dal circuito di feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), che coinvolge principalmente l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), che rappresenta il driver più importante del rilascio di ormone adrenocorticotropo (ACTH). Infatti, dopo la sospensione del trattamento cronico con GC, la riattivazione della secrezione di CRH è un prerequisito necessario per il recupero dell'asse HPA. Oltre ai ben noti fattori che regolano il grado di inibizione dell'HPA durante la terapia con GC sintetici (tipo di composto, metodo di somministrazione, dose cumulativa, durata del trattamento, farmaci concomitanti che possono aumentare la biodisponibilità dei GC), esiste una considerevole variabilità nella fisiologia individuale, probabilmente correlata a diversi profili genetici che regolano l'attività del recettore per i GC. Questo aspetto può rappresentare una base interessante per possibili campi di ricerca futuri.

Approccio clinico al paziente con insufficienza cortico-surrenalica

Il management del paziente con insufficienza cortico-surrenalica consiste: nell'identificare i soggetti a rischio mediante un'attenta anamnesi ed un esame obiettivo scrupoloso allo scopo di individuare precocemente segni e sintomi; nell'effettuare prima i dosaggi dei livelli ematici basali degli ormoni surrenalici e successivamente i diversi test di stimolo (ACTH, insulina, CRH, glucagone) al fine di poter effettuare una corretta diagnosi differenziale tra le forme primitive e

quelle secondarie; nell'iniziare prontamente la terapia nel caso della crisi surrenalica acuta; nell'instaurare un'adeguata terapia farmacologica sostitutiva nelle forme croniche e nel rimuovere la causa scatenante nelle forme secondarie e terziarie; infine nel monitorare la risposta alla terapia. Nella Figura 1 viene sinteticamente schematizzato l'algoritmo diagnostico.

Conclusioni

L'insufficienza cortico-surrenalica (AI) è una patologia in incremento negli ultimi anni, ma che, purtroppo, spesso, viene diagnosticata soltanto quando compare una crisi surrenalica acuta che se non riconosciuta e trattata tempestivamente può comportare un notevole aumento della morbilità e della mortalità. Pertanto risulta necessaria un'adeguata competenza dell'internista nella gestione di questa patologia attraverso un corretto approccio metodologico, un adeguato protocollo diagnostico ed un tempestivo ed efficace trattamento farmacologico al fine di consentire una diagnosi precoce, evitare le complicanze e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

1. de Miguel Novoa P, Vela ET, García NP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in adults. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(1):1-34.
2. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014;383(9935):2152-67.
3. Mason AS, Meade TW, Lee JA, Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 1968; 2(7571): 744-77; Nerup J. Addison's disease – clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1974;76(1):127-41.
4. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *ClinEndocrinol (Oxf)* 1994; 41(6): 757-61.
5. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *PostgradMed J* 1997;73(859): 286-88.
6. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J ClinEndocrinolMetab* 1999;84(5):1762.
7. Løvås K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(6):787-91.
8. Erichsen MM, Lovas K, Skiningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenalinsufficiency: observation from a Norwegian registry. *J ClinEndocrinolMetab* 2009;94(12):4882-90.
9. Arlt W, Allolio B. Adrenalinsufficiency. *Lancet* 2003; 361:1881-1893.
10. Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J ClinEndocrinolMetab* 2000;85:1420-5.
11. Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV.

- Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol* 2001;55:735-40.
12. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001;357(9254):425-31.
 13. Gomez MT, Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. The pituitary corticotroph is not the rate-limiting step in the postoperative recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(1):173-7.
 14. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:216-26.
 15. Flück CE. Mechanisms in Endocrinology: Update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):R99-R111.
 16. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017. pii: S0140-6736(17)31431-9.
 17. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, et al. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Oct;12(10):606-15.
 18. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):R115-24.
 19. Smans LC, Van der Valk ES, Hermus AR, et al. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(1):17-22.
 20. Stewart PM. The adrenal cortex. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10^o ed. 2003.
 21. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-389.
 22. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1548-54.
 23. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003;139:194-204.
 24. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and Basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4193-8.
 25. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4245-4253.
 26. Lee MK, Vasikaran S, Doery JC, Wijeratne N, Prentice D. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study. *Postgrad Med J*. 2013;89:617-620.
 27. Baker PR, Baschal EE, Fain PR, et al. Haplotype analysis discriminates genetic risk for DR3-associated endocrine autoimmunity and helps define extreme risk for Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E263-E270.
 28. Yanase T, Tajima T, Katabami T, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline. *Endocr J*. 2016 Sep 30;63(9):765-784.
 29. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med*. 2014 Feb;275(2):104-15.
 30. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, et al. Estimated risk for developing Autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1637-1645.
 31. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy Surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:259-264.
 32. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:923-931.
 33. Suliman AM, Smith T, Labib M, et al. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:533-9.
 34. Bhansali A, Subrahmanyam KA, Talwar V, et al. Plasma cortisol response to 1 microgram adrenocorticotropin at 0800 h & 1600 h in healthy subjects. *Indian J Med Res*. 2001;114:173-176.
 35. Gagliardi L, Ho JT, Torpy DJ. Corticosteroid-binding globulin: the clinical significance of altered levels and heritable mutations. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316:24-34.
 36. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2350-4.
 37. Berg C, Meinel T, Lahner H, et al. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 2010;162:477-482.
 38. Nieman LK. Insulin-induced hypoglycemia test. *Up To-Date*, 2013.
 39. Karaca Z, Lale A, Tanriverdi F, et al. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary*. 2011;14:134-40.
 40. Winqvist O, Karlsson FA, Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1992;339:1559-62.
 41. Falorni A, Laureti S, Nikoskhov A, et al. 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease. *Belgian Diabetes Registry. Clin Exp Immunol*. 1997;107:341-6.
 42. Mitchell AL, Pearce SH. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 306-16.
 43. Skinningsrud B, Husebye ES, Gilfillan GD et al. X-linked congenital adrenal hypoplasia with hypogonadotropic hypogonadism caused by an inversion disrupting a conserved noncoding element upstream of the NR0B1 (DAX1) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4086-9.
 44. Simon N, Castinetti F, Ouliac F, et al. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenalin sufficiency with currently available hydrocortisone tablets. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:455-463.

45. Allolio B, Winkelmann W, Fricke U, et al. Cortisol plasma concentration in patients with primary adrenal cortex insufficiency during substitution therapy with cortisone acetate [in German]. *VerhDtschGesInnMed*. 1978;84:1456.
46. Czock D, Keller F, Rasche FM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:61-98.
47. Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:263-268.
48. Knutsson U, Dahlgren J, Marcus C, et al. Circadian cortisol rhythms in healthy boys and girls: relationship with age, growth, body composition and pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:39-45.
49. Fadeev VV, Gitel EP, Mel'nichenko GA. The diurnal rhythm of adrenocorticotrophic hormone secretion in the assessment of the adequacy of replacement therapy in primary chronic adrenal failure. *Neurosci Behav Physiol*. 2001;31:237-242.
50. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):473-81.
51. Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Gillberg P, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Adrenal Insufficiency Receiving Plenadren Compared with Immediate-Release Hydrocortisone. *Value Health*. 2015;18(7):A 616.
52. Giordano R, Guaraldi F, Marinazzo E, et al. Improvement of anthropometric and metabolic parameters, and quality of life following treatment with dual-release hydrocortisone in patients with Addison's disease. *Endocrine*. 2016;51(2):360-8.
53. Williams GH, Cain JP, Dluhy RG, et al. Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man. I. Response to posture, acute and chronic volume depletion, and sodiumloading. *J Clin Invest*. 1972;51:1731-1742.
54. Braatvedt GD, Newrick PG, Corral RJ. Patients' self administration of hydrocortisone. *BMJ*. 1990 Dec 8; 301(6764):1312.
55. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jan;162 (1):115-20.
56. The AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II AGREE II. Maggio 2009. Versione Italiana della Fondazione GIMBE.
57. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5):1889-1916.
58. Remer EM, Casalino DD, Bishoff JT, et al. Expert Panel on Urologic Imaging. ACR Appropriateness Criteria incidentally discovered adrenal mass. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2012. 10 p.
59. Bensing S, Hulting AL, Husebye ES, et al. Management of endocrine disease: Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *Eur J Endocrinol*. 2016 Sep;175(3):R107-16.
60. Ferreira L, Silva J, Garrido S, et al. Primary adrenal insufficiency in adult population: a Portuguese multicentre study by the Adrenal Tumours Study Group. *Endocr Connect*. 2017. pii: EC-17-0295.
61. Stewart PM, Biller BM, Marelli C, et al. Exploring Inpatient Hospitalizations and Morbidity in Patients With Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4843-4850.
62. Iwasaku M, Shinzawa M, Tanaka S, et al. Clinical characteristics of adrenal crisis in adult population with and without predisposing chronic adrenal insufficiency: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2017; 17(1):58.
63. Charoensri S, Chailurkit L, Muntham D, Bunnag P. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in assessing the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;7:42-46.
64. Borresen SW, Klose M, Baslund B, et al. Adrenal insufficiency is seen in more than one-third of patients during ongoing low-dose prednisolone treatment for rheumatoid arthritis. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):287-295.
65. Munro V, Tugwell B, Doucette S, et al. Recovery of adrenal function after chronic secondary adrenal insufficiency in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(2):216-22.
66. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(10).

La gestione del paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva: dalle evidenze alla pratica clinica

I Parte - Evidenze

Cristina Cenci,¹ Carmelina Rinollo,² Tiziana Ciarambino,³ Ombretta Para,⁴ Gelorma Belmonte,⁵ Sara Moretti,⁶ Sara Ciarla,⁷ Miriam Gino,⁸ Federico Pasin,⁹ Nicola Battino¹⁰

¹UOC Medicina Generale USL Umbria 2, P.O. San Giovanni Battista, Foligno (PG); ²UOS Pronto Soccorso con OBI, AOUP Paolo Giaccone, Palermo; ³UOC Medicina Interna, Ospedale Santa Maria della Pietà, Nola (NA); ⁴Medicina ad Alta Complessità Assistenziale, AOUP Careggi, Firenze; ⁵Medicina Interna C, Ospedale Maggiore, Bologna; ⁶Ospedale di Circolo Fondazione Macchi, Polo Universitario Uninsubria, Varese; ⁷UOC Medicina Interna, Ospedale G. Mazzini, Teramo; ⁸Medicina Interna, ASL TO3, Ospedale degli Infermi di Rivoli (TO); ⁹UO Medicina Generale, ASST Cremona-POOP, Cremona; ¹⁰Medicina e Chirurgia di Accettazione e d'Urgenza, Ospedale N.S. di Bonaria, San Gavino Monreale (SU), Italia

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è un'importante problema di salute pubblica, la cui prevalenza oscilla tra il 4 ed il 10% (European COPD coalition 2015). Costituisce inoltre un'importante causa di morbilità e mortalità a livello mondiale con ripercussioni sociali ed economiche considerevoli ed in continuo aumento. Infatti la prevalenza e l'impatto della BPCO continueranno a crescere nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e al progressivo invecchiamento della popolazione mondiale (1,2). Questo già comporta un considerevole impatto economico, destinato ad aumentare negli anni a venire. In Europa la BPCO rappresenta infatti il 3% della spesa sanitaria complessiva (38,6 miliardi di euro) (3), mentre negli Stati Uniti i costi della malattia sono stimati intorno ai 50 miliardi di dollari, la maggior parte dei quali dovuti alle riacutizzazioni (4). Anche in Italia i costi relativi alla patologia sono elevati, tanto che la BPCO riacutizzata è stata inserita tra gli indicatori del piano nazionale esiti (5) e il gruppo di lavoro Federsanità-ANCI (6) ha promosso a partire dal 2013 la stesura di un documento sulla gestione della BPCO, proponendo modelli organizzativi e gestionali al fine dell'uso appropriato delle risorse, partendo dall'esperienza fino ad allora elaborata in materia.

Dal momento che la BPCO, secondo i dati ricavabili

dall'analisi SDO del 2013 e presentati all'8° Forum Risk Management in Sanità (7), rappresenta la sesta causa di ricovero nei nostri reparti di medicina interna e ritenendo che l'uso appropriato delle risorse non possa prescindere da una corretta conoscenza e quindi applicazione alla pratica clinica, delle migliori evidenze scientifiche disponibili in letteratura, abbiamo deciso di realizzare questa monografia sulla BPCO.

Il lavoro è stato suddiviso in una prima parte di inquadramento generale della patologia e in una seconda parte di ricerca delle linee guida disponibili sull'argomento e analisi delle stesse con il metodo AGREE II, al fine di individuare il miglior approccio clinico evidence based alla BPCO.

Definizione e fisiopatologia

La BPCO è una comune patologia respiratoria caratterizzata dalla progressiva ostruzione al flusso aereo non completamente reversibile e solitamente progressiva, che comporta alterazione degli scambi gassosi a livello alveolare e alterazioni della struttura polmonare che in ultima analisi sono responsabili dei sintomi e della storia naturale della malattia.

Il processo fisiopatologico fondamentale nella BPCO è l'ostruzione cronica al flusso nelle vie aeree, condizionante la mancata pervietà delle stesse durante l'atto espiratorio. Tale condizione è irreversibile ed ascrivibile al rimodellamento delle vie aeree secondario ad uno stato di infiammazione cronica (8) indotto da agenti irritanti come il fumo di sigaretta, che può interessare (9): i) le vie aeree centrali (bronchite cronica); ii) le piccole vie aeree (bronchiolite cronica); iii) il parenchima polmonare (enfisema).

Ruolo dell'infiammazione cronica

Nelle vie aeree centrali dei soggetti affetti da BPCO è nota la presenza di infiltrazione da parte di macrofagi e linfociti T CD8 nelle pareti delle vie aeree centrali (10).

Corrispondente: Cristina Cenci, UOC Medicina Generale, Ospedale San Giovanni Battista, via Massimo Arcamone, USL Umbria 2, Foligno (PG), Italia.
E-mail: cryscenci73@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright C. Cenci et al., 2018
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(1):53-78

Un ruolo cardine sembrano giocare le metalloproteasi, incrementate a causa di uno squilibrio fra proteasi/antimetalloproteasi, indotto dal fumo di sigaretta (11). Prodotte dalla matrice extracellulare, le metalloproteasi sono in grado di generare chemochine e peptidi chemiotattici, responsabili dell'accumulo locale di macrofagi (12). A livello delle ghiandole mucose bronchiali dei fumatori invece appare aumentata la popolazione di neutrofili, che potrebbe indurre un'iperproduzione di muco per mezzo dell'elastasi da essi prodotta, con conseguente restringimento delle vie aeree (13). Anche un meccanismo neurogeno è stato chiamato in causa: il neuropeptide intestinale vasoattivo (VIP), contenuto in alcune fibre nervose dell'epitelio ghiandolare sottomucoso, è un potente secretagogo a tal livello, ed è statisticamente più rappresentato nei pazienti fumatori affetti da BPCO (14). L'esposizione cronica al fumo di sigaretta infine, come alterazione precoce, contribuisce alla metaplasia squamosa dell'epitelio ciliato bronchiale delle vie aeree centrali, verosimilmente per mezzo dell'abnorme espressione di fattori di crescita e differenziazione cellulare. Ciò comporta riduzione dell'efficacia dei meccanismi di clearance mucociliare e favorisce lo sviluppo della bronchite cronica (9).

A carico delle vie aeree periferiche il processo infiammatorio cronico, primariamente supportato dai linfociti T CD8, causa ipertrofia del muscolo liscio, fibrosi, iperplasia delle cellule caliciformi mucipare e distruzione degli attacchi alveolari. La fibrosi bronchiolare e l'ipertrofia muscolare potrebbero essere indotte da certi fattori di crescita, come il *transforming growth factor* (TGF)- β 1, il *platelet-derived growth factor* (PDGF) e l'*epidermal growth factor* (EGF-R), che ancora una volta sono incrementati nei pazienti fumatori con BPCO perché prodotti da macrofagi, dalle cellule mesenchimali ed endoteliali ma anche da ossidanti endogeni od esogeni (15,16). Questo insieme di alterazioni istopatologiche, correlate al fumo di sigaretta, sono responsabili dell'ispessimento della parete bronchiale e della rottura dei setti alveolari; inducono pertanto il *rimodellamento* strutturale delle piccole vie aeree, che è ipotizzato essere alla base dell'irreversibilità della bronco-ostruzione (17).

L'elemento caratterizzante della BPCO a livello del parenchima polmonare è l'enfisema, ovvero la distruzione dei setti alveolari con conseguente allargamento degli spazi aerei distali al bronchiolo terminale. Esistono due tipi di enfisema polmonare nei fumatori: panlobulare e centrolobulare, a seconda che sia distrutto tutto il lobulo polmonare oppure solamente la sua sezione centrale. Entrambi i tipi di enfisema determinano una riduzione del flusso aereo distale, seppur con meccanismi fisiopatologici diversi: il centroacinare, di più frequente riscontro, è associato a un maggior grado di infiammazione delle vie aeree, e

pertanto prevale l'incremento delle resistenze al passaggio aereo; il panacinare, invece, è correlato alla perdita di retrazione elastica, secondaria alla distruzione parenchimale, e quindi interferisce con l'efficienza degli scambi respiratori (18). È stato ipotizzato che nella patogenesi dell'enfisema polmonare giochino un ruolo fondamentale le cellule dell'infiammazione (in particolare i linfociti T CD8 nei setti alveolari) e lo squilibrio del sistema proteasi/antiproteasi, che producono una netta distruzione dell'elastina (19). L'aumentato stress ossidativo indotto dal fumo di sigaretta e dalle cellule infiammatorie stesse può direttamente danneggiare le componenti extra ma anche intracellulari del polmone (19,20).

Da recenti studi si evidenzia inoltre come anche i mediatori dell'infiammazione sistemica siano statisticamente più rappresentati nel sangue dei soggetti affetti da BPCO, rendendo ragione di effetti sistemici come ipotrofia delle masse muscolari, cachessia e peggioramento di eventuali comorbidità, tra cui cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, osteoporosi, anemia normocitica, diabete, sindrome metabolica e depressione (19,21).

Rimodellamento delle vie aeree e ostruzione al flusso aereo

La riduzione del flusso aereo durante l'espiazione è dovuta all'alterato rapporto tra gradiente pressorio tra alveoli e bocca ed alla resistenza delle vie aeree. La pressione alveolare si riduce nel caso di polmone enfisematoso, per la ridotta forza di retrazione elastica polmonare. Le resistenze delle vie aeree invece aumentano per diminuzione del raggio bronchiale, come accade a causa dell'ipertono muscolare bronchiale, ipersecrezione di muco ed ispessimento della parete bronchiale nella bronchite cronica. Nella BPCO è presente spesso una combinazione di questi fattori (22), di cui alcuni - come l'accumulo di secrezioni lumenali, l'infiltrato infiammatorio e l'ipertono muscolare liscio - sono in parte reversibili.

Infine, la perdita degli attacchi alveolari nelle piccole vie aeree, unita alla rigidità del sistema bronchiale a monte, genera compressione e collabimento precoce dei bronchioli durante l'atto espiratorio, provocando intrappolamento di aria e quindi iperinsufflazione polmonare (23).

Conseguenze clinico-patologiche

Anomalie degli scambi gassosi

L'efficienza degli scambi gassosi nella BPCO è inficiata da tre componenti: l'ostruzione delle vie aeree periferiche, la distruzione del parenchima polmonare e le alterazioni strutturali dei vasi arteriosi polmonari; queste modifiche determinano inizialmente ipossiemia e nel tempo anche ipercapnia all'emogasanalisi

arteriosa. L'ipossiemia, che dapprima si presenta solo sotto sforzo, per poi evolvere in ipossia a riposo, riflette le alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione, che risulta settorialmente aumentato, in quei distretti dove l'enfisema ha condizionato perdita di vasi capillari, mentre ridotto in quelle aree dove prevale l'ostruzione al flusso aereo. La diffusione della CO sarà inoltre ridotta a causa dell'enfisema polmonare. L'ipercapnia è correlata invece all'ipoventilazione alveolare e alla disfunzione dei muscoli inspiratori (19).

Ipertensione polmonare e cuore polmonare cronico

Rappresentano le principali complicanze cardiovascolari nei pazienti affetti da BPCO. La pressione arteriosa polmonare può non essere elevata in condizioni di riposo, al contrario di ciò che accade durante lo sforzo o le riacutizzazioni. I fattori che inducono ipertensione polmonare sono la vasocostrizione ipossica, l'ispessimento parietale della parete vascolare delle arterie polmonari e il conseguente restringimento luminale, la distruzione del letto capillare arterioso secondario all'enfisema (24,25). La conseguenza fisiopatologica dell'incrementata pressione nell'arteria polmonare è l'ipertrofia del ventricolo destro, definita come cuore polmonare cronico (19). Secondo alcuni studi gli effetti tossici del fumo di tabacco sul sistema vascolare polmonare sarebbero diretti, provocando produzione di mediatori vasoattivi endotelio-derivati e rimodellamento vascolare; le modificazioni osservate sarebbero simili a quelle tipiche dell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (8). La presenza di ipertensione polmonare nella BPCO correla con una prognosi sfavorevole (26).

Fattori di rischio e fattori prognostici

La BPCO è il risultato di complesse interazioni tra fattori di rischio ambientali e fattori di rischio individuali. La complessità di queste interazioni spiega perché tra due individui esposti agli stessi fattori di rischio solo uno dei due svilupperà la malattia. L'identificazione di questi fattori e la comprensione delle loro interazioni potrebbe portare all'adozione di strategie atte a ridurre la prevalenza della BPCO.

Il principale fattore di rischio per la BPCO è rappresentato dal fumo di sigaretta che costituisce la più importante causa di morte per BPCO nei paesi industrializzati (l'80% e il 60% circa delle morti per BPCO rispettivamente nel sesso maschile e nel sesso femminile sono da attribuire al fumo di sigaretta) (27,28). Nei paesi in via di sviluppo invece un importante fattore di rischio per BPCO è rappresentato dai fumi di cottura, in ambienti scarsamente ventilati e prodotti da cucine alimentate a carbone o con biomasse derivanti da sterco animale e legno. La genetica gioca un ruolo importante nell'insorgenza della malattia. La BPCO infatti risulta essere più

frequente fra fumatori parenti di pazienti affetti da una forma severa ad esordio precoce, rispetto ai fumatori che non hanno familiarità per BPCO (29). Uno studio osservazionale ha dimostrato che il rischio di sviluppare BPCO era tre volte più alto tra i parenti di primo grado di pazienti con BPCO severa legata al deficit di alfa 1 antitripsina (30). In Tabella 1 (31-97) sono elencati i principali fattori di rischio della BPCO.

Numerosi fattori clinici sono in grado di influenzare la storia naturale e la prognosi della BPCO (98-100). In aggiunta al FEV1, (considerato il principale parametro di valutazione del decorso della malattia, in grado di fornire dati sui futuri cambiamenti della funzione polmonare e sulla sopravvivenza) (101-104), sono stati identificati altri *indicatori prognostici*. Tra questi l'iperreattività delle vie aeree, il fumo di sigaretta, un basso indice di massa corporea (BMI<21), l'infezione da HIV, una ridotta tolleranza all'esercizio fisico, la presenza di un'elevata carica batterica nelle vie aeree, elevati valori di PCR (>3 mg/L), il sesso maschile e l'evidenza TC di enfisema polmonare (105-115). In particolare il BODE index (BMI, *air way obstruction, dyspnea, exercise capacity*) è un indice multidimensionale che consente di stimare il rischio di morte per BPCO attraverso la valutazione di quattro parametri: il peso corporeo (misurato mediante il BMI), l'ostruzione delle vie aeree (valutata mediante il FEV1), la dispnea (*medical research council dyspnea score*) e la capacità all'esercizio fisico (*six minute walk test*). Questo indice prognostico risulta essere superiore rispetto alla valutazione unidimensionale fornita dal FEV1 (105,113) ed è in grado di stimare non solo il rischio di morte ma anche quello di ospedalizzazione (116).

Comorbidità

La BPCO spesso coesiste con altre malattie (comorbidità) che possono avere un impatto importante sulla prognosi (117-121). Le comorbidità sono presenti in qualsiasi stadio della BPCO e spesso la diagnosi differenziale può essere difficile (122). Per esempio una riacutizzazione di BPCO può essere accompagnata da un peggioramento di un concomitante scompenso cardiaco. Le principali comorbidità nella BPCO sono elencate in Tabella 2 (118-138).

Epidemiologia, mortalità e morbilità

La prevalenza, la morbilità e la mortalità della BPCO variano da paese a paese con differenze, all'interno di uno stesso paese, tra i diversi gruppi etnici.

Spesso la prevalenza della BPCO è direttamente collegata alla prevalenza del fumo di tabacco anche se in molti paesi, l'inquinamento atmosferico, quello professionale e quello domestico ne rappresentano i principali fattori di rischio (139). In particolare i dati esistenti sulla prevalenza mostrano un'ampia variabilità

determinata per lo più da differenze nei metodi di indagine, nei criteri di diagnostici e nell'approccio analitico (140). Le più basse stime di prevalenza sono quelle basate sulla diagnosi di BPCO formulata da un medico sulla scorta di test di autovalutazione. Una revisione sistematica e una metanalisi di studi effettuati in circa 28 paesi tra il 1990 e il 2004 (140) e uno studio aggiuntivo giapponese (141) hanno evidenziato che la prevalenza della BPCO è sensibilmente più alta nei fumatori e negli ex fumatori rispetto ai non fumatori, nei soggetti di età superiore a 40 anni rispetto a quelli

di età inferiore a 40 anni e negli uomini rispetto alle donne. Il *burden of obstructive lung disease program* ha effettuato un'indagine in diverse parti del mondo che ha documentato che la BPCO si presenta in maniera più severa rispetto al passato e con una importante prevalenza anche tra i non fumatori (dal 3 all'11%) (142).

Secondo le stime della WHO la BPCO, che nel 1990 si classificava come sesta causa di morte nel mondo, sarebbe divenuta terza nel 2020 ed è destinata a divenire quarta nel 2030 (143). Questo incremento

Tabella 1. Principali fattori di rischio della BPCO.

Fattori di rischio ambientali	Fattori di rischio individuale (fattori genetici)	Altri fattori di rischio
<p><i>Fumo</i> Il principale fattore di rischio per BPCO è rappresentato dal fumo di sigaretta (31-35), (ma anche quello di pipa, sigaro e da altre forme di tabacco) che provoca un'accentuazione ed una accelerazione del naturale declino della funzione respiratoria (36-38). I fumatori di sigarette presentano un'elevata prevalenza di sintomi respiratori, di anomalie della funzione polmonare, un più alto tasso annuo di declino del FEV1 e un più alto tasso di mortalità per BPCO rispetto ai non fumatori (39). Anche il fumo passivo contribuisce a scatenare sintomi respiratori e a favorire l'insorgenza della BPCO incrementando il carico totale di particelle e gas inalati (40,41). Il fumo di sigaretta durante la gravidanza può influire negativamente sull'accrescimento e sullo sviluppo polmonare del nascituro aumentando il rischio di sviluppare la BPCO (42,43). La predisposizione genetica può incrementare la suscettibilità individuale nei confronti degli effetti nocivi del fumo (44).</p>	<p><i>Deficit di alfa-1-antitripsina</i> Il fattore di rischio genetico meglio documentato è rappresentato del deficit di alfa 1 antitripsina (AAT) che bene illustra come l'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali possa determinare l'insorgenza di BPCO. Il deficit di alfa 1 antitripsina è un disordine ereditario raro, con trasmissione autosomica Co-dominante, che coinvolge il polmone, il fegato e più raramente la cute. Il gene che codifica per AAT è chiamato <i>serpina 1</i> ed è localizzato sul cromosoma 14 (57). Il deficit di AAT a livello polmonare è responsabile della comparsa di BPCO. L'ALFA 1 antitripsina è un inibitore delle proteasi e fa parte della super famiglia degli inibitori delle serin proteasi, denominate <i>serpine</i>, implicate anche nella patogenesi di malattie neurodegenerative, nell'angioedema, nelle anomalie della coagulazione, patologie complessivamente definite <i>serpinopatie</i> (58,59). Nel deficit di alfa1 antitripsina si pensa che l'enfisema sia il risultato di uno squilibrio tra elastasi dei neutrofilii a livello polmonare, che distruggono l'elastina, e l'inibitore della stessa elastasi (alfa 1 antitripsina). Questo meccanismo è definito <i>perdita tossica della funzione</i>. Inoltre le infezioni e il fumo di sigaretta determinano un incremento di produzione di elastasi e di conseguenza un'aumentata distruzione del parenchima polmonare (58).</p>	<p><i>Stato socio economico</i> Vi sono forti evidenze scientifiche che il rischio di sviluppare BPCO è inversamente correlato allo stato socio economico (89). Ma non è ben chiaro se ciò sia dovuto alla stessa povertà o alla conseguente carenza prevenzione o a fattori ad essa associati come l'inquinamento domestico, ambientale, la malnutrizione, le infezioni.</p>
<p><i>Inquinamento atmosferico</i> Continuano a crescere le evidenze che l'inquinamento dell'aria provocato dalla combustione di biomasse in ambienti domestici scarsamente ventilati, e con cucine mal funzionanti, rappresenta un fattore di rischio per BPCO (45-51). Circa 3 miliardi di persone nel mondo utilizzano questi combustibili per cucinare e riscaldare i cibi o per altri necessità domestiche (48,52). Non è ancora ben chiaro il ruolo dell'inquinamento atmosferico come fattore di rischio per BPCO, il dato certo è che sicuramente ha un ruolo secondario se paragonato al fumo di sigaretta. Sicuramente, però, l'inquinamento atmosferico derivante dalla combustione di carburante fossile emesso dai veicoli nelle grandi città è in grado di determinare un declino della funzione respiratoria (51).</p>	<p><i>Polimorfismo genetico</i> Sono stati identificati diversi polimorfismi genetici potenzialmente in grado di incrementare il rischio di BPCO (60-72). È stato identificato un polimorfismo genetico del TGF β -1 (appartenente alla superfamiglia delle polipeptidasi) coinvolto nello sviluppo di BPCO nei fumatori (63,66,67). Anche la <i>Serpina2</i> sembra essere un gene di suscettibilità nello sviluppare la BPCO, essendo influenzata dall'interazione gene-fumo di sigaretta (73).</p>	<p><i>Fattori correlati alla nascita</i> Una meta-analisi ha mostrato una associazione positiva tra peso corporeo alla nascita e FEV 1 in età adulta (90).</p>

Continua nella pagina seguente

Tabella 1. Segue dalla pagina precedente.

Fattori di rischio ambientali	Fattori di rischio individuale (fattori genetici)	Altri fattori di rischio
<p><i>Esposizione professionale</i> L'esposizione professionale a particolari sostanze, polveri organiche e inorganiche, fumi, gas, rappresenta un fattore di rischio per BPCO (53-55). Secondo stime fornite dall'<i>American Thoracic Society</i> l'esposizione professionale è responsabile per circa il 10-20% dei casi di BPCO (56). Tale rischio è verosimilmente più alto nei paesi in via di sviluppo, dove i controlli sono minori.</p>	<p><i>Metallo proteinasi</i> Le metallo proteinasi (MMP) sono una famiglia di enzimi zinco dipendenti che degradano le proteine della matrice extracellulare. La loro attività è regolata da inibitori tissutali delle metallo-proteinasi (TIMP). Numerosi studi osservazionali hanno dimostrato un'associazione tra BPCO e anomalie di attività di alcune MMP o dei TIMP (74-78). In particolare il gene che codifica per la MMP 12 è stato associato con la ridotta funzionalità polmonare nell'asma e con il declino precoce della funzione polmonare nella BPCO. Le relazioni tra BPCO, MMP e TIMP sono oggetto di intensa ricerca scientifica poiché l'identificazione di inibitori delle MMP potrebbe rappresentare un'arma terapeutica per la BPCO (74,79,80).</p>	<p><i>Infezioni</i> Un'anamnesi di severe infezioni respiratorie durante l'infanzia è stata associata ad una ridotta funzione polmonare e ad un aumento dei sintomi respiratori durante l'età adulta (91,92). Mentre la suscettibilità alle infezioni sembra giocare un ruolo nelle riacutizzazioni di BPCO. L'infezione da HIV sembra accelerare l'esordio dell'enfisema legato al fumo di sigaretta (93). La TBC è stata identificata come fattore di rischio per BPCO (94,95).</p>
	<p><i>Iperreattività bronchiale e asma</i> L'iperreattività bronchiale rappresenta un fattore di rischio per BPCO come dimostrato da numerosi studi osservazionali (81-88), mentre per quanto riguarda l'asma le evidenze scientifiche sono contrastanti.</p>	<p><i>Sesso</i> Le donne sembrano essere più suscettibili a sviluppare la BPCO rispetto agli uomini (96,97).</p>

Tabella 2. Comorbidità nella BPCO.

Comorbidità cardiovascolari (118,123)	<p>Cardiopatía ischemica Ipertensione arteriosa</p> <p>Scompenso cardiaco: è la comorbidità più frequente nei pazienti affetti da BPCO. Circa il 30% dei pazienti con BPCO sono affetti da scompenso cardiaco (124). Le evidenze scientifiche dimostrano che il trattamento della cardiopatía ischemica e dello scompenso cardiaco con β bloccanti cardioselettivi è sicuro (125-127) e che i benefici superano i potenziali rischi, anche nei pazienti con BPCO severa.</p> <p>Fibrillazione Atriale (FA): è la più frequente aritmia cardiaca nei pazienti con BPCO e viceversa i pazienti con BPCO hanno un'elevata incidenza di FA. FA e BPCO rappresentano una sfida per il medico a causa della dispnea e della disabilità che esse comportano. La FA deve essere trattata secondo le linee guida e se si devono utilizzare i βbloccanti si devono preferire i β-1-cardioselettivi. Viceversa la BPCO in presenza di FA deve essere trattata come di consueto usando con precauzione i β 2 agonisti, in quanto ad elevati dosaggi potrebbero rendere difficoltoso il controllo della frequenza cardiaca.</p>
Comorbidità metaboliche	<p>Osteoporosi: Tra le principali comorbidità della BPCO va ricordata l'osteoporosi, spesso sotto diagnosticata (128) e correlata ad un basso stato socio-economico e a una prognosi sfavorevole. Essa è più spesso associata all'enfisema polmonare (129), ad un basso BMI (130) e ad una bassa massa grassa libera (131). L'osteoporosi va trattata secondo le linee guida e la BPCO va trattata come di consueto, ricordando però che l'utilizzo degli steroidi per via sistemica aumenta il rischio di osteoporosi.</p> <p>Sindrome metabolica e diabete: Di frequente riscontro nei pazienti affetti da BPCO. Il diabete sembra avere un impatto significativo sulla prognosi (119).</p>
Disturbi psichiatrici (ansia e depressione)	<p>L'ansia e la depressione vanno considerate come importanti comorbidità della BPCO (132-135), ed entrambe sono associate ad una prognosi sfavorevole (134,136). Esse si presentano più spesso in età giovanile, nel sesso femminile, nei fumatori, in pazienti con basso FEV1, con tosse, con un alto score SGRQ, e in concomitanza a malattie cardiovascolari (132,135).</p>
Comorbidità respiratorie	<p>Diverse condizioni respiratorie coesistono e complicano il decorso dei pazienti con BPCO. Tra queste vanno ricordate l'asma, le polmoniti, l'embolia polmonare, l'ipertensione polmonare, l'apnea ostruttiva del sonno e le neoplasie polmonari. I tumori polmonari rappresentano la più frequente causa di morte nei pazienti con BPCO moderata (137). Le infezioni, soprattutto quelle respiratorie, sono frequenti nei pazienti con BPCO (138).</p>

della mortalità è prevalentemente legato alla diffusione epidemica del fumo di sigaretta, alla riduzione della mortalità per altre cause (per esempio cardiopatia ischemica, malattie infettive) e all'invecchiamento della popolazione mondiale. Nel 2005 Sessantacinque milioni di persone erano affette da BPCO da moderata a severa, circa tre milioni di persone sono morte per BPCO (il 5% del totale dei decessi) (144).

I parametri solitamente utilizzati per valutare la morbilità della BPCO includono le visite mediche, gli accessi in area di emergenza e le ospedalizzazioni. Nonostante i databases per questi outcome non siano facilmente disponibili e siano meno attendibili rispetto a quelli inerenti la mortalità, i dati a disposizione indicano che la morbilità per BPCO aumenta con l'età (141,145,146). Occorre inoltre ricordare che la morbilità è influenzata dalle comorbidità che possono interferire sia sullo stato di salute del paziente che con il management della malattia.

Diagnosi e stadiazione

La diagnosi di BPCO richiede la presenza di limitazione al flusso aereo non completamente reversibile e la storia di esposizione a fattori di rischio; quindi in aggiunta all'accurata raccolta anamnestica, di fondamentale importanza diagnostica risulta essere l'esame spirometrico che permette la valutazione della funzionalità polmonare e la classificazione di severità della BPCO (Tabella 3).

La limitazione al flusso aereo non completamente reversibile è definita come un basso rapporto post-broncodilatazione FEV1/capacità forzata vitale (FVC) (147). Un rapporto FEV1/FVC inferiore a 0,7 è definito

la soglia come indice di limitazione al flusso aereo (148). Questa soglia può essere indicativa nell'anziano (149) e meno nel giovane adulto (150). Non ci sono evidenze per lo screening con la spirometria dei soggetti asintomatici (151). Inoltre soggetti asintomatici con lieve limitazione delle vie aeree possono non avere una minore qualità di vita rispetto ai soggetti con normale funzione polmonare (152).

Dal punto di vista clinico, la diagnosi di BPCO può essere sospettata nei seguenti casi: i) tosse produttiva, dispnea o ricorrenti infezioni delle vie aeree inferiori; ii) presenza di fattori di rischio: come fumo di sigaretta o esposizioni ambientali ed occupazionali; iii) presenza di una esacerbazione acuta.

La storia medica, la presenza di sintomi e di comorbidità potranno quindi orientare per la diagnosi (147), mentre l'esame obiettivo permette di identificare gli effetti respiratori e sistemici della BPCO.

Un esame obiettivo normale può essere comune nella BPCO lieve, con segni che diventano evidenti con il progredire della malattia. In tal caso si può osservare qualche rumore respiratorio, una prolungata espirazione, segni di iperafflusso polmonare, cianosi e perdita di peso. La presenza di suoni respiratori ridotti e di un aumento della risonanza polmonare sono indice della presenza di BPCO.

Una volta posta diagnosi, è necessario che la frequenza respiratoria, la saturazione di ossigeno a riposo, il peso, l'altezza, il BMI, la difficoltà nel respiro (definita mediante lo score Medical Research Council dyspnoea score; mMRC) e la capacità funzionale, possano essere valutati quotidianamente. In particolare tra questi, la severità della dispnea,

Tabella 3. Classificazione spirometrica della severità.

Severità della ostruzione	Lieve	Moderata	Severa	Molto severa
Rapporto post-broncodilatatore FEV1/FVC	<0,7	<0,7	<0,7	<0,7
FEV1% pred	>80	50-80	30-50	<30

Pazienti a rischio

- 1) pazienti che fumano o esposti ambientali
- 2) pazienti con tosse e dispnea
- 3) pazienti con familiarità per BPCO

FEV1, volume espiratorio forzato in 1 secondo; FVC, capacità vitale forzata.

Tabella 4. Medical Research Council dyspnoea scale (mMRC): descrizione dei gradi.

0 = dispnea con l'esercizio estenuante

1 = dispnea con la corsa

2 = dispnea che compare camminando e che richiede di fermarsi

3 = fermarsi dopo aver camminato per 100 metri o dopo pochi minuti

4 = dispnea che compare nel vestirsi o svestirsi

descritta mediante mMRC (153), nella Tabella 4, è associato ad una maggiore mortalità (154).

Il BMI, la dispnea e la qualità di vita sono i predittori più indicativi di mortalità (155). Infatti un BMI <21 kg·mq nei pazienti con BPCO è associato ad aumentata mortalità (156).

La frequenza delle esacerbazioni, lo stato di salute ed il livello di attività fisica sono anch'essi predittori di mortalità (157).

Il GOLD *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD* (148) propone una valutazione multidimensionale per la BPCO che include: i) la presenza o meno di sintomi usando lo score per la dispnea, il test per l'assessment della BPCO o il questionario per la valutazione clinica; ii) la severità per la limitazione delle vie aeree; iii) il numero di esacerbazioni nell'anno.

Pazienti con alto score (mMRC score >2, assessment per la BPCO score >10, o questionario clinico >1) e con grado GOLD 3 o 4 alla spirometria o frequenti esacerbazioni (2 o più nel precedente anno e o una ospedalizzazione) sono considerati ad alto rischio di esacerbazioni e con scarsa prognosi (158).

La presenza di patologie concomitanti può contribuire alla severità della malattia nei pazienti con BPCO (159).

Dopo la diagnosi di BPCO la severità della malattia predetta mediante la spirometria, descrive lo stato di salute, la frequenza delle esacerbazioni e la mortalità (160).

La capacità funzionale è meglio definita mediante il test di esercizio come il walking test. Tale test è predittivo di mortalità nei pazienti con BPCO (161).

Prove di funzionalità respiratoria

I principali tipi di test di funzionalità respiratoria sono la spirometria, la spirometria prima e dopo un broncodilatatore, la misurazione dei volumi polmonari e la quantificazione della capacità di diffusione del monossido di carbonio.

La *European Respiratory Society* e l'*American Thoracic Society* hanno pubblicato le linee guida per la misurazione e l'interpretazione dei test di funzionalità polmonare (162).

Spirometria

La spirometria è il test di funzionalità polmonare più facilmente disponibile e utile. Le variabili principali misurate con la spirometria sono: il volume espirato durante un'espiazione massimale e forzata a partire da un'inspirazione massimale e conosciuto come la capacità vitale forzata (FVC), il volume espirato nel primo secondo noto come volume espiratorio massimo nel primo secondo dell'espiazione forzata (FEV1) e il rapporto fra questi due parametri noto come indice di Tiffenau (FEV1/FVC). La curva flusso/volume

documenta nel paziente portatore di BPCO una riduzione del FEV1 proporzionalmente superiore alla deflessione della FVC e ne consegue quindi una riduzione del rapporto FEV1/FVC. La spirometria eseguita prima e dopo somministrazione di un broncodilatatore (es. salbutamolo 400 mcg) è utile per determinare il grado di reversibilità della limitazione al flusso ed è quindi indicata qualora la spirometria basale dimostri un'ostruzione delle vie aeree o nel caso in cui sia necessario fare una diagnosi differenziale fra asma e BPCO.

Un rapporto FEV1/FVC inferiore a 0,7 post-broncodilatatore è diagnostico di limitazione al flusso aereo; il valore di FEV1 post broncodilatatore determina invece la gravità della limitazione al flusso (19). Essendo la BPCO caratterizzata da una limitazione al flusso aereo irreversibile o solo parzialmente reversibile con broncodilatatore, il test post-broncodilatazione potrà documentare solo un miglioramento dei valori spirometrici, ma non un ritorno alla normalità come può invece essere documentato nei pazienti portatori di asma e più precisamente un incremento del FEV1 pari al 12% e superiore a 0,2 L è indice di reversibilità (163). La spirometria prima e dopo la somministrazione di un broncodilatatore può pertanto documentare non solo la presenza della limitazione al flusso, ma anche se essa è parzialmente o completamente reversibile.

Studio dei volumi polmonari

I volumi polmonari vengono normalmente misurati con la pletismografia, che rappresenta il gold standard, ma esistono tecniche alternative come la tecnica di diluizione di elio (164). La misurazione dei volumi polmonari è utile e importante quando la spirometria documenta una riduzione della capacità vitale forzata per stabilire se la deflessione della FVC post-broncodilatatore è secondaria a airtrapping, iperinflazione, o una concomitante sindrome restrittiva. Nei pazienti con BPCO a causa della perdita di ritorno elastico e dell'aumento delle resistenze delle vie aeree si verifica un incremento dei volumi polmonari ed in particolare del volume residuo (VR), della capacità polmonare totale (TLC) e della capacità funzionale residua (FRC) a cui si associa una riduzione della capacità inspiratoria (IC) e della capacità vitale (CV): tutto ciò è espressione di iperinsufflazione. L'incremento della capacità funzionale residua (FRC) superiore al 120% con un normale capacità polmonare totale (TLC) è indicativo di intrappolamento aereo senza iperinsufflazione, mentre un aumento della capacità polmonare totale (TLC) superiore al 120% è indicativo di iperinsufflazione (162). La combinazione di un FEV1/FVC e TLC inferiore al quinto percentile limite inferiore del range di normalità, è considerata un difetto misto (162).

Capacità di diffusione del CO

La misurazione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) non viene eseguita di routine, essendo una metodica sensibile ma non specifica, ma viene utilizzata per la stadiazione in quanto è un ottimo indice del grado di severità dell'enfisema. Esiste infatti una significativa correlazione fra la deflessione del DLCO e il grado di enfisema alla TC polmonare (165).

Pulsossimetria e emogasanalisi arteriosa

La pulsossimetria valuta la saturazione in ossigeno dell'emoglobina nel sangue arterioso e può essere utilizzata per identificare un difetto dello scambio gassoso e per titolare la quantità di ossigeno necessaria per mantenere un'adeguata ossigenazione, ma non valuta la ventilazione alveolare e quindi non da informazioni sulla PaCO₂. Informazioni sulla ventilazione alveolare oltre che sugli scambi gassosi si ottengono con l'emogasanalisi arteriosa.

Le indicazioni a quest'ultima sono (166): i) marcata deflessione del FEV₁; ii) basso valore della saturazione in ossigeno dell'emoglobina (SaO₂<92%); iii) alterato livello di coscienza; esacerbazione acuta di BPCO; iv) valutazione per ipercapnia nei pazienti a rischio dopo 30-60 minuti; v) dopo l'inizio della ossigeno supplementare.

Nei pazienti con BPCO lieve o moderata si può avere ipossiemia senza ipercapnia, che invece può comparire nelle forme gravi.

Il test del cammino di sei minuti (6MWT)

Il test del cammino in 6 minuti viene eseguito secondo protocolli standardizzati (167). I soggetti sani in genere durante una 6MWT possono camminare da 400 a 700 metri, mentre in pazienti con BPCO la distanza percorsa è ridotta (168).

Diagnostica per immagine: radiografia tradizionale e tomografia toracica

La radiografia del torace è in genere effettuata durante le fasi iniziali per i pazienti con sospetta BPCO o per escludere altre patologie che presentano sintomi simili. È di solito normale nelle fasi precoci della BPCO e non è indicata nel follow-up di pazienti stabili. Fornisce informazioni aspecifiche, che non sono tanto utili a fini diagnostici, quanto ad escludere diagnosi alternative e ad evidenziare comorbidità e/o complicanze (169). I rilievi radiografici di più frequente riscontro sono l'appiattimento del diaframma nella proiezione latero-laterale e l'aumento di volume nello spazio retrosternale, indici di iperdistensione polmonare, l'incrementata trasparenza polmonare e l'assottigliamento della trama vascolare (19).

Allo stesso modo l'utilizzo della TC ha finalità non puramente diagnostiche ma può aiutare a differenziare

tra anomalie strutturali che causano limitazioni aeree (ad es: enfisema, bronchiolite e bronchiectasie), ad identificare specifici fenotipi ed ad evidenziare comorbidità polmonari (ad es tumori, interstiziopatie ed ipertensione polmonare) da comorbidità non polmonari (come scompenso cardiaco e malattie del mediastino) (170). Può inoltre definire il grado di enfisema e la sua distribuzione (171). La TC ad alta risoluzione del torace (HRTC) è indicata per un preciso inquadramento di patologie concomitanti del parenchima, per le diagnosi alternative oppure in fase pre-operatoria, quando è contemplata la resezione polmonare o la bullectomia per trattare l'enfisema polmonare. I pazienti affetti da BPCO sono considerati candidati eleggibili per lo screening del cancro polmonare, soprattutto se presentano enfisema alla radiografia o hanno una bassa capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO) (172).

Dal momento che il rischio di tumore al polmone è aumentato nei pazienti con BPCO ma è inversamente proporzionale al grado di ostruzione delle vie aeree (172), i pazienti affetti da BPCO sono considerati candidati eleggibili per lo screening del cancro polmonare, soprattutto se presentano enfisema alla radiografia o hanno una bassa capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO) (172).

La TC del torace con mezzo di contrasto invece sarebbe suggerita per la ricerca di una patologia neoplastica polmonare (173).

Terapia

La terapia della BPCO include un approccio a 360° che comprende l'utilizzo di strategie non farmacologiche e farmacologiche, oltre che chirurgiche, riabilitative e palliative.

Trattamento non farmacologico della BPCO

La cessazione del fumo dovrebbe essere considerato il più importante intervento farmacologico per tutti i pazienti con BPCO, indipendentemente dall'età e dal livello di gravità della malattia (19).

Un'attenta anamnesi riguardo l'esposizione al fumo di sigaretta dovrebbe essere raccolta per tutti i pazienti con BPCO (19).

In generale, i programmi più efficaci di disassuefazione dal fumo includono sia modifiche comportamentali che un sostegno psicologico, atti a prendere consapevolezza dell'attuale condizione di fumatore, seguita da consigli e terapie farmacologiche (terapia sostitutiva con nicotina, antidepressivi), con tassi di cessazione che vanno da 8,8% al 34,5% (174).

La vareniclina è raccomandata come opzione per i fumatori che hanno espresso il desiderio di smettere di fumare, ma solo come parte di un programma di sostegno comportamentale (175).

L'attività fisica è raccomandato per tutti i pazienti con BPCO, anche se non ci sono specifiche evidenze

a sostegno di queste raccomandazioni. Tuttavia, visti i benefici complessivi dell'esercizio fisico sulla popolazione generale, sembra giusto raccomandare anche in questi pazienti una regolare attività fisica quotidiana (19).

Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico ha l'obiettivo di ridurre sintomi, frequenza e gravità delle riacutizzazioni e migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo. La scelta all'interno di ogni classe di farmaci comunemente usati nel trattamento della BPCO dipende dalla disponibilità di farmaci e dalla risposta dei pazienti (19).

I farmaci che aumentano il FEV1 o modificano altri parametri spirometrici, di solito alterando il tono della muscolatura liscia delle vie aeree, sono chiamati broncodilatatori. Questi farmaci migliorano lo svuotamento dei polmoni, tendono a ridurre l'iperinflazione dinamica a riposo e durante l'esercizio ed a migliorare la prestazione atletica. I farmaci broncodilatatori sono prescritti in base alle necessità o con regolarità per prevenire o ridurre i sintomi. Esistono broncodilatatori a breve e a lunga durata d'azione.

I broncodilatatori a breve durata d'azione, se necessario, dovrebbero costituire il trattamento empirico iniziale per il sollievo dall'affanno e dalla limitazione all'esercizio. L'efficacia della terapia con broncodilatatori non dovrebbe essere valutata solo in base alla funzione polmonare, ma dovrebbe includere altre misure come il miglioramento dei sintomi, le attività della vita quotidiana, la capacità di esercizio e la rapidità di sollievo dai sintomi (175).

I broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione risultano più efficaci nel produrre sollievo dai sintomi rispetto ai broncodilatatori a breve durata d'azione. La combinazione di broncodilatatori di diverse classi farmacologiche può migliorare l'efficacia e ridurre il rischio di effetti indesiderati (19).

Nella maggior parte dei casi la terapia con broncodilatatori è somministrata più correttamente mediante l'utilizzo di un dispositivo inalatore portatile (incluso un distanziatore). Se il paziente non è in grado di utilizzare un particolare dispositivo in maniera soddisfacente, dovrebbe essere trovata un'alternativa. La terapia con inalatori deve essere prescritta solo dopo che i pazienti hanno ricevuto una formazione corretta per l'utilizzo del dispositivo ed hanno dimostrato di acquisire una tecnica soddisfacente. I pazienti con dispnea severa, nonostante la terapia massimale con inalatori dovrebbero essere considerati per la terapia con nebulizzatore (175).

Appartengono al gruppo dei broncodilatatori:

β 2-agonisti: la loro azione principale è quella di rilassare la muscolatura liscia bronchiale stimolando i recettori β 2-adrenergici. Gli effetti dei β 2-agonisti a breve durata d'azione di solito si esauriscono in 4-6 ore. L'uso regolare ed al bisogno dei β 2-agonisti a

breve durata d'azione è in grado di migliorare FEV1 e sintomi. I β 2-agonisti inalatori a lunga durata d'azione mostrano un'efficacia di 12 o più ore. La stimolazione dei recettori β 2-adrenergici può produrre tachicardia sinusale a riposo ed ha la potenzialità di indurre alterazioni del ritmo cardiaco in pazienti sensibili. Altri effetti avversi principali sono il tremore somatico e l'ipokaliemia (19).

Anticolinergici: il loro effetto più importante è il blocco degli effetti dell'acetilcolina sui recettori muscarinici. L'effetto broncodilatatore degli anticolinergici a breve durata d'azione per via inalatoria dura più a lungo di quello dei β 2 agonisti a breve durata d'azione, con un effetto broncodilatatore che generalmente perdura fino a 8 ore dopo la somministrazione. Il tiotropio ha una selettività di farmacocinetica per i recettori M3 e M1. Tra gli anticolinergici a lunga durata d'azione, l'acclidinium ha una durata di almeno 12 ore, mentre tiotropio e glicopirronio hanno una durata d'azione di più di 24 ore. Sono scarsamente assorbiti a livello sistemico e ciò limita gli effetti sistemici fastidiosi osservati con l'atropina. Il principale effetto collaterale è la secchezza delle fauci. L'uso di soluzioni con una maschera facciale è stata associata a peggioramento di glaucoma acuto, probabilmente per effetto diretto della soluzione sull'occhio (19).

Metilxantine: il loro ruolo nella BPCO rimane controverso. Esse agiscono come inibitori non selettivi della fosfodiesterasi, ma hanno riportato anche una serie di effetti non broncodilatatori, il cui reale significato è ancora oggetto di discussione. La teofillina è meno efficace e meno ben tollerata dei broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione e non è consigliata se sono disponibili ed efficaci tali farmaci. In letteratura ci sono alcune evidenze di beneficio sintomatico rispetto al placebo. L'aggiunta di teofillina al salmeterolo sembrerebbe produrre un maggiore miglioramento del FEV1 e della dispnea rispetto al salmeterolo da solo (19). La teofillina deve essere usata solo dopo un trattamento con broncodilatatori a breve durata d'azione e broncodilatatori a lunga durata d'azione, o in pazienti che non sono in grado di usare la terapia inalatoria. In questi pazienti vi è la necessità di monitorare i livelli plasmatici e interazioni (175). La tossicità è dose-dipendente. Gli effetti avversi includono aritmie atriali e ventricolari, convulsioni da grande male, mal di testa, insonnia, nausea e piroisi. Questi farmaci hanno anche significative interazioni con molti farmaci comunemente usati (19). Particolare cautela deve essere presa con l'uso della teofillina nelle persone anziane a causa delle differenze nella farmacocinetica, la maggiore probabilità di comorbidità e l'uso di altri farmaci (175). La dose di teofillina prescritta deve essere ridotta al momento di una esacerbazione in caso di concomitante somministrazione di macrolidi o flurochinoloni.

Riguardo i corticosteroidi, a differenza dell'asma, i loro effetti sull'infiammazione polmonare e sistemica nei pazienti con BPCO rimane ancora controverso ed il loro ruolo nella gestione della BPCO stabile è limitato a specifiche indicazioni. Il trattamento regolare con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) migliora i sintomi, la funzionalità polmonare e la qualità della vita e riduce la frequenza delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO con un FEV1 <60% del predetto (19). Il trattamento regolare con ICS non modifica però il declino a lungo termine del FEV1, né la mortalità nei pazienti con BPCO (19). Il test di reversibilità orale con corticosteroidi non predice la risposta alla terapia corticosteroidica per via inalatoria e non dovrebbe essere utilizzato per identificare a quali pazienti devono essere prescritti corticosteroidi inalatori (175).

L'uso degli ICS è associato ad una maggiore prevalenza di candidosi orale, disfonia ed ematomi cutanei (19). Inoltre il loro utilizzo è correlato al potenziale rischio di sviluppare effetti collaterali anche gravi come la polmonite di cui è necessario discutere con i pazienti (175).

Un corticosteroide inalatorio in combinazione con un β_2 -agonisti a lunga durata d'azione è più efficace rispetto ai singoli componenti nel migliorare la funzione polmonare e lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni nei pazienti con BPCO da moderata a molto grave (19).

Normalmente non è raccomandato l'uso abituale di corticosteroidi per via orale nella BPCO. Alcuni pazienti con BPCO avanzata possono necessitare di una terapia con corticosteroidi per via orale a seguito di una riacutizzazione. In questi casi, la dose di corticosteroidi deve essere mantenuta la più bassa possibile (175). I pazienti trattati con corticosteroidi a lungo termine dovrebbero essere monitorati per lo sviluppo di osteoporosi, somministrando un'appropriata profilassi fin da subito nei pazienti di età superiore a 65 anni (175).

Un altro importante effetto collaterale del trattamento a lungo termine con corticosteroidi sistemici è la miopatia steroidea che contribuisce alla debolezza muscolare, alla diminuzione della funzionalità ed all'insufficienza respiratoria nei soggetti con BPCO molto grave (19).

La scelta del farmaco dovrebbe tener conto della risposta individuale del paziente e della sua preferenza, dell'efficacia del farmaco nel ridurre le riacutizzazioni, dei suoi effetti collaterali e del costo (175).

Altri trattamenti farmacologici includono:

Gli inibitori della fosfodiesterasi-4 la cui attività principale è quella di ridurre l'infiammazione inibendo la ripartizione intracellulare dell'AMP ciclico. Tali farmaci si somministrano per via orale una volta al giorno; non possiedono attività broncodilatatrice diretta, anche se è stato dimostrato che sono in grado di migliorare il FEV1 nei pazienti trattati con salmeterolo o tiotropio. Il foflumilast

riduce del 15-20% le riacutizzazioni moderate e gravi trattate con corticosteroidi nei pazienti con bronchite cronica, grave a molto grave BPCO e con una storia di frequenti riacutizzazioni. Gli effetti sulla funzione polmonare si sono osservati anche quando foflumilast viene aggiunto ai broncodilatatori a lunga durata d'azione (19). Gli effetti avversi più frequenti di questa classe di farmaci sono nausea, riduzione dell'appetito, dolore addominale, diarrea, disturbi del sonno e mal di testa (19).

La vaccinazione antinfluenzale può ridurre gravi complicanze e la mortalità nei pazienti con BPCO (19).

Il vaccino pneumococcico polisaccaridico è raccomandato nei pazienti con BPCO di età uguale o maggiore a 65 anni e nei pazienti più giovani con patologie concomitanti significative (come patologie cardiache) (19).

I pazienti giovani con grave deficit di alfa-1 antitripsina ed enfisema ereditario possono essere candidati alla terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina (19).

Gli immunoregolatori nella BPCO hanno dimostrato una diminuzione della gravità e della frequenza delle riacutizzazioni, ma il loro uso regolare non viene raccomandato (19).

La terapia farmacologica mucolitica dovrebbe essere considerata nei pazienti con tosse cronica produttiva. La terapia mucolitica deve essere proseguita se si osserva il miglioramento dei sintomi (ad esempio, riduzione della frequenza della tosse e dell'espettorazione). I mucolitici non vanno però utilizzati abitualmente per prevenire le riacutizzazioni nei pazienti con BPCO stabile (175). Il trattamento con alfa-tocoferolo e β -carotene, da soli o in combinazione tra loro, non è raccomandato (175).

La terapia con antitussigeni non deve essere usata nel trattamento della BPCO stabile (175).

Opioidi orali e parenterali sono efficaci nel trattamento della dispnea nei pazienti con BPCO con malattia molto avanzata, ma il loro beneficio resta limitato ad alcuni soggetti selezionati (19).

Nedocromile e antileucotrieni non sono stati adeguatamente testati nei pazienti con BPCO, pertanto il loro utilizzo non può essere raccomandato (19).

Riabilitazione respiratoria

Gli obiettivi principali della riabilitazione respiratoria includono la riduzione dei sintomi, il miglioramento della qualità della vita e l'aumento dell'attività fisica e psichica quotidiana (19). La durata minima di un programma riabilitativo efficace è di 6 settimane; più lungo è il proseguimento del programma e più sono efficaci i risultati (19).

Le componenti di un percorso di riabilitazione polmonare variano ampiamente, ma un programma completo include esercizio fisico, la cessazione del tabagismo, una consulenza nutrizionale e l'educazione del paziente (19).

La stratificazione basata sull'intensità della dispnea mediante il questionario MMRC può essere utile nel selezionare i pazienti in grado di trarre il maggior beneficio dalla riabilitazione. I pazienti affetti da BPCO con dispnea di grado 4 MMRC non possono beneficiare della riabilitazione (19).

Ossigenoterapia a lungo termine (LTOT)

L'ossigenoterapia a lungo termine (>15 ore al giorno) offre un vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti con BPCO stabile con grave ipossiemia a riposo (19).

LTOT è indicata nei pazienti con BPCO stabile che hanno una PaO₂ inferiore a 7,3 kPa (55 mmHg), con o senza ipercapnia, conferma due volte nel corso di un periodo di tre settimane o un PaO₂ superiore a 7,3 e inferiore a 8 kPa (60 mmHg) e una condizione tra: policitemia secondaria (ematocrito >55%), ipossiemia notturna (saturazione di ossigeno del sangue arterioso inferiore al 90% per oltre il 30% del tempo), edemi periferici suggestivi di insufficienza cardiaca congestizia o ipertensione polmonare (19,175).

Per ottenere i benefici dell'OTLT i pazienti dovrebbero assumere ossigeno supplementare per almeno 15 ore al giorno. Benefici maggiori si osservano in pazienti che ricevono ossigeno per 20 ore al giorno (175).

La necessità di intraprendere l'ossigenoterapia deve essere considerata in tutti i pazienti con: ostruzione molto grave delle vie aeree (FEV1 <30% del predetto), cianosi, policitemia, edemi periferici, pressione venosa giugulare incrementata, saturazione di ossigeno ≤92% in aria (175).

La valutazione dovrebbe essere effettuata anche nei pazienti con grave ostruzione delle vie aeree (FEV1 30-49% del predetto) (175). I pazienti trattati con LTOT dovrebbero essere rivalutati almeno una volta all'anno da professionisti che hanno familiarità con LTOT e questa valutazione dovrebbero includere la pulsossimetria (175).

I pazienti devono essere avvertiti circa i rischi di incendio e di esplosione legati al fumo in caso di LTOT (175).

La ventilazione non invasiva

Studi randomizzati controllati hanno mostrato risultati contraddittori riguardo i benefici clinici della NIV a lungo termine nei pazienti con BPCO ed ipercapnia cronica, soprattutto in termini di miglioramento dello stato di salute e di sopravvivenza (19).

La combinazione di NIV ed ossigenoterapia a lungo termine può essere utilizzata in pazienti selezionati, in particolare in quelli con grave ipercapnia diurna. Nei pazienti con BPCO e apnea ostruttiva del sonno non ci sono evidenti benefici dell'utilizzo di una pressione positiva continua (CPAP), sia in termini di

sopravvivenza che rischio di ricovero ospedaliero (19). La storia naturale della BPCO è caratterizzata da episodi ricorrenti di insufficienza respiratoria acuta a volte richiedente ventilazione meccanica. L'uso della NIV ha drasticamente ridotto la necessità di intubazione endotracheale (176) anche se l'intubazione endotracheale rimane necessaria in caso di fallimento della NIV o di insufficienza respiratoria acuta grave con pericolo di vita.

La prognosi dell'insufficienza respiratoria acuta nella BPCO trattata con intubazione endotracheale è pessima, con una mortalità che va dal 30 al 50% per anno (177).

Trattamenti chirurgici

L'intervento chirurgico di riduzione del volume polmonare (LVRS) è una procedura chirurgica in cui alcune parti del polmone sono asportate per ridurre l'iperinflazione e rendere l'azione dei muscoli respiratori più efficace. Questa procedura aumenta la pressione di ritorno elastico del polmone e quindi migliora la velocità di flusso espiratorio e riduce le riacutizzazioni (19). Questo trattamento chirurgico è più efficace nei pazienti affetti da BPCO con enfisema dei lobi superiori e bassa capacità di esercizio precedente trattamento (19).

Per quanto riguarda la riduzione del volume polmonare broncoscopica (BLVR), sono necessari ulteriori dati per definire la tecnica ottimale e la popolazione di pazienti da sottoporre a tale procedura (19).

In pazienti adeguatamente selezionati con BPCO molto grave, il trapianto polmonare ha dimostrato di migliorare la qualità della vita e la capacità funzionale, anche se tale tecnica resta limitata per la mancanza di organi e per i costi (19).

La bullectomia è una procedura chirurgica indicata nel paziente con enfisema bollosa; l'ipertensione polmonare, l'ipercapnia ed il grave enfisema non sono controindicazioni assolute alla bullectomia (19).

Cure palliative

La BPCO è sicuramente una patologia invalidante e progressiva che può comportare un graduale declino dello stato di salute e dei sintomi fino a condurre alla morte. L'insufficienza respiratoria progressiva, le malattie cardiovascolari, i tumori sono la prima causa di morte nei pazienti con BPCO ricoverati per una riacutizzazione (19). Le cure palliative, il trattamento di fine vita e l'hospice sono componenti importanti della cura dei pazienti con BPCO avanzata. I pazienti ricoverati per riacutizzazione con ostruzione molto grave del flusso d'aria, con un cattivo stato funzionale, con scarso stato nutrizionale, con ipertensione polmonare e ricorrenti gravi esacerbazioni acute che richiedono il ricovero, hanno necessità di discutere tempestivamente le questioni del fine vita (174).

La gestione del paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva: dalle evidenze alla pratica clinica

II Parte

Razionale e obiettivi

Obiettivo principale di questa seconda parte della monografia, è quello di fornire indicazioni circa il corretto approccio clinico al paziente affetto da BPCO e ricoverato nei nostri reparti.

Infatti come ricordato nell'introduzione, la BPCO rappresenta la sesta causa di ricovero ospedaliero in Medicina Interna e consuma in Italia il 6% dell'intera spesa sanitaria nazionale (178).

Secondo un recente studio multicentrico condotto nell'arco di un anno e pubblicato nel 2008 (179), il costo medio totale per paziente con BPCO/anno sarebbe di 2100 euro, per la maggior parte giustificati dall'ospedalizzazione e dai trattamenti farmacologici connessi.

Le riacutizzazioni di malattia infatti, rendono spesso necessario il ricovero ospedaliero e l'impiego di terapie complesse e costose come l'ossigenoterapia cronica domiciliare (180).

Quindi in aggiunta ai dati epidemiologici, di mortalità e di morbilità connessi con questa patologia cronica respiratoria, anche l'impatto economico giustifica l'interesse prioritario dei programmi sanitari nazionale e regionali, messi a punto negli ultimi anni. In particolare tra gli indicatori di performance considerati per la BPCO nel Piano Nazionale Esiti, troviamo la mortalità a trenta giorni dal ricovero per BPCO riacutizzata e le riammissioni ospedaliere a trenta giorni per BPCO riacutizzata, in aggiunta ai volumi di ricoveri per patologia.

Pertanto un corretto inquadramento diagnostico del paziente broncopneumopatico cronico ricoverato nei nostri reparti, unitamente alla gestione ottimale della terapia nella fase di stabilità come in quella di riacutizzazione, diventano di fondamentale importanza per contribuire come professionisti, alla gestione appropriata della BPCO, specie in un momento economico come quello attuale, dove le risorse sempre più scarse, necessitano di essere gestite al meglio per garantire ancora la sostenibilità di un Sistema Sanitario Nazionale equo ed universale che consideriamo fiore all'occhiello del nostro paese.

Metodologia

Per poter fornire raccomandazioni evidence-based sulla gestione del paziente con BPCO ricoverato nei

reparti di Medicina Interna, abbiamo come prima cosa, verificato l'esistenza di linee guida sull'argomento. Per realizzare ciò, abbiamo effettuato una ricerca bibliografica utilizzando le seguenti banche dati di linee guida:

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- ICSI;
- NICE (NHS Evidence);
- National Guideline Clearinghouse;
- Canadian Medical Association, CMA Infobase;
- New Zealand Guidelines Group;
- National System Guidelines;
- Clinical Practice Guidelines Portal;
- EGuidelines

e la banca dati generale PubMed utilizzando come parole chiave: Guidelines, COPD e il limite temporale di 7 anni per le pubblicazioni.

La ricerca è stata eseguita da 4 autori indipendentemente l'uno dall'altro e i risultati così ottenuti sono stati analizzati singolarmente e discussi in gruppo.

Questa prima condivisione ci ha permesso di restringere la scelta delle LG da analizzare con lo strumento AGREE II, alle prime 8 LG delle 10 inizialmente selezionate e di seguito elencate: i) GOLD guidelines for COPD (19); ii) Canadian guidelines for COPD (174); iii) NICE guidelines for COPD (175); iv) ACCP-CTSG Guidelines for Prevention of Acute Exacerbations COPD (181); v) ICS/NCCP recommendations (182); vi) ACCP-CTSG Guidelines for Diagnosis and Management of Stable COPD (183); vii) COPD-X plan Australian and New Zealand guidelines for COPD (184); viii) Swiss Respiratory Society Respiration guidelines for COPD (185); ix) The Saudi Guidelines for COPD (186) (escluse perchè non sono risultate essere delle vere e proprie LG quanto piuttosto un approccio *real world* alla COPD); x) National Guideline Clearinghouse for COPD (escluse perchè sono risultate essere un riassunto delle linee guida NICE) (187).

Lo strumento AGREE II valuta il rispetto di 23 requisiti, riuniti in 6 domini che vanno dall'esplicitazione dello scopo alla chiarezza espositiva, dal coinvolgimento di tutte le parti interessate al rigore metodologico nello sviluppo, dall'applicabilità all'indipendenza editoriale più due considerazioni finali di valutazione complessiva. Ciascun autore valuta il rispetto di ognuno dei requisiti con un punteggio da 1 (disaccordo completo) a 7

(accordo completo); i punteggi assegnati da ciascun autore vengono sommati all'interno dei singoli domini e rapportati con il massimo e il minimo punteggio possibile all'interno del dominio in base al numero di requisiti inclusi e al numero dei valutatori.

Risultati

Le caratteristiche principali delle otto LG selezionate e valutate dai 4 autori indipendentemente sono riportate in Tabella 5.

Un quinto autore ha analizzato in maniera indipendente, i risultati delle valutazioni AGREE relative alle 8 linee guida, prodotti dai 4 autori. Complessivamente, per quanto sopra sintetizzato e alla luce dei 23 requisiti analizzati con lo strumento AGREE II, le linee guida GOLD E NICE sono risultate essere le migliori secondo tutti gli aspetti considerati nei 6 domini, seguite subito sotto dalle linee guida dell'ACCP-CTSG per la prevenzione delle esacerbazioni acute e dalle linee guida Australiane.

Pertanto utilizzando le raccomandazioni contenute

Tabella 5. Principali caratteristiche delle LG sulla BPCO analizzate con lo strumento AGREE II.

GOLD Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - GOLD guidelines, Updated 2015	Affrontano la patologia BPCO nella sua interezza ed in maniera dettagliata ed esaustiva. La suddivisione in capitoli consente, inoltre, una rapida individuazione dell'ambito di interesse (definizione, diagnosi, assessment, trattamento, classificazione, ecc...). Le tabelle riassuntive ne facilitano l'apprendimento e la visualizzazione. Sono state elaborate da un gruppo internazionale e multidisciplinare. Mancano invece informazioni relative agli item della dimensione 6 (<i>indipendenza editoriale</i>) della valutazione AGREE anche se sono chiaramente segnalate le case farmaceutiche che hanno collaborato alla loro realizzazione.
NICE Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care	Chiare, accurate e precise, affrontano la tematica BPCO nella sua interezza. Forniscono raccomandazioni su diagnosi, trattamento, gestione della patologia in fase stabile e nelle riacutizzazioni, prevenzione della progressione della malattia, ecc. In particolare si soffermano in modo preciso sulle possibilità di trattamento e sull'importanza della gestione del paziente affetto da BPCO da un team multi-disciplinare. Sono state elaborate da un gruppo multidisciplinare.
ACCP-CTSG Prevention of Acute Exacerbations of COPD. American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline	Le raccomandazioni sono chiare, accurate, sintetiche, non ambigue. Il punto di forza maggiore della LG è senza dubbio l'elevato rigore metodologico. Tuttavia, la LG non affronta la tematica BPCO nella sua interezza, ma è incentrata esclusivamente sulla prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO (in tale ambito ne raccomanderei la consultazione). Vi sono tabelle riassuntive che aiutano il lettore a focalizzare i punti salienti. Sono state elaborate da un team multidisciplinare.
COPD-X Plan The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015	Le raccomandazioni della LG sono specifiche, non ambigue, riassunte dapprima in una tabella chiara e sintetica ed analizzate poi nello specifico e con relativo riferimento bibliografico. La suddivisione delle raccomandazioni principali e della LG in 5 sezioni (<i>Confirm diagnosis, Optimise function, Prevent deterioration, Develop a self-management plan and manage exacerbations</i>) facilita di gran lunga l'individuazione delle informazioni di proprio interesse. Il loro punto di forza è sicuramente la chiarezza espositiva mentre un limite può essere rappresentato dal rigore metodologico nell'elaborazione, un po' al di sotto rispetto alla media delle altre LG analizzate.
ACCP-CTSG Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update	Gli obiettivi e le raccomandazioni della LG sono descritti in modo chiaro, sintetico, e sono facilmente reperibili. Tuttavia, la LG non ha come obiettivo la gestione completa della patologia BPCO, ma si limita a specifiche raccomandazioni da applicare in determinate condizioni (diagnosi e trattamento). Sono linee guida meno chiare dal punto di vista espositivo se confrontate con le LG precedenti e molto più riassuntive. Vi sono infatti poche tabelle che permettano di sottolineare e riassumere le raccomandazioni più importanti.
Canadian guidelines Canadian thoracic society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update-highlights for primary care	La LG risulta talvolta estremamente sintetica. Inoltre, un limite metodologico rilevante è costituito dal mancato legame tra raccomandazioni e relative evidenze scientifiche. Sono comunque dotate di tabelle e schemi che permettono di visualizzarne i punti salienti.
Swiss guidelines Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Swiss Guidelines Official Guidelines of the Swiss Respiratory Society Respiration	La LG affronta la tematica della BPCO nella sua interezza (definizione, assessment, prevenzione, trattamento, ecc) e descrive i vari argomenti con chiarezza. Tuttavia, mancano informazioni relative a diversi item delle sezioni <i>rigore metodologico, applicabilità ed indipendenza editoriale</i> . Nel complesso risultano meno chiare e più lacunose delle precedenti.
ICS/NCCP recommendations Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint ICS/NCCP recommendations.	Linee guida riassuntive, in alcuni punti poco approfondite e parziali. Lacunose nel rigore dell'elaborazione, nell'indipendenza editoriale e negli obiettivi e motivazioni. Complessivamente positiva la struttura della LG che fornisce dapprima la sinossi delle raccomandazioni (utile per individuare le indicazioni principali nella BPCO nei diversi ambiti: definizione, epidemiologia, diagnosi, trattamento) e successivamente una trattazione più dettagliata della tematica BPCO.

nelle prime 4 LG della Tabella 5, abbiamo cercato di adattare al nostro contesto clinico, proponendo quello che dovrebbe essere l'approccio basato sulle evidenze, del paziente broncopneuropatico cronico ricoverato nei reparti di Medicina Interna degli ospedali italiani.

Approccio clinico al paziente con broncopneuropatia cronica ostruttiva

La gestione clinica della BPCO si avvale di 4 momenti fondamentali che devono rappresentare l'ABC da avere ben chiaro in mente nel momento in cui abbiamo ricoverato un paziente con questa problematica clinica (Tabella 6).

Diagnosi e valutazione iniziale

La BPCO è una comune patologia respiratoria, prevenibile e curabile, caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo (che è solitamente progressiva, solo in parte reversibile) ed associata ad un'aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas (19). Questa risposta infiammatoria si riversa anche nella circolazione, determinando una infiammazione sistemica, che può generare o aggravare diverse comorbidità. La BPCO quindi non è una patologia esclusiva dei polmoni, ma più propriamente viene definita come una malattia multisistemica complessa, associata a numerose comorbidità e conseguenze sistemiche che contribuiscono ai sintomi, alle riacutizzazioni, ai ricoveri e alla mortalità (188).

Stabilire una corretta diagnosi è pertanto, uno step di fondamentale importanza, in quanto una gestione appropriata della patologia può ridurre i sintomi, la frequenza e la severità delle riacutizzazioni, migliorare lo stato di salute e la capacità di esercizio, e prolungare la sopravvivenza (189). Sintomi respiratori non dovrebbero essere attribuiti alla BPCO, senza un'appropriata valutazione e diagnosi.

Un'accurata anamnesi (fattori di rischio, pregresse patologie polmonari, comorbidità) e l'esame obiettivo (l'entità dei segni obiettivi è direttamente proporzionale alla severità della BPCO) consentono il più delle volte di porre il sospetto clinico di BPCO. La diagnosi clinica di BPCO dovrebbe essere considerata nei pazienti con dispnea,

tosse cronica o produttiva, soprattutto in presenza di un'anamnesi positiva per fattori di rischio di malattia (fumo di sigaretta, esposizioni ambientali ed occupazionali, familiarità) (19,190). In tali pazienti, la diagnosi di BPCO deve essere confermata mediante spirometria con test di broncodilatazione: un rapporto FEV1/FVC inferiore a 0,7 post-broncodilatazione è diagnostico di limitazione al flusso aereo e quindi di BPCO (19).

Gli esami di laboratorio e le indagini strumentali (Rx del torace, TAC torace, ECG, ecocardiogramma) possono essere considerati nei pazienti con BPCO per escludere altre patologie e/o eventuali comorbidità. Tuttavia, nessun test di laboratorio è diagnostico per la BPCO, anche se alcuni esami possono essere utili nella diagnostica differenziale per escludere altre cause di dispnea: i valori di emoglobina; la misurazione del peptide natriuretico cerebrale (BNP) o concentrazioni N-terminale pro-BNP (NT-proBNP) come componente della valutazione di sospetta insufficienza cardiaca; la determinazione di glicemia, azoto ureico, creatinina, elettroliti, calcio, fosforo, e ormoni tiroidei può essere appropriata a seconda del grado di sospetto clinico per una diagnosi alternativa; la valutazione dei bicarbonati sierici mediante emogasanalisi per identificare una ipercapnia cronica; il test per deficit di alfa-1 antitripsina dovrebbe essere ottenuto in tutti gli adulti sintomatici con persistente ostruzione delle vie aeree alla spirometria, soprattutto in caso di giovane età, enfisema in un non fumatore, alterazioni a tipo enfisema prevalentemente basilari alla radiografia del torace, o una storia familiare di enfisema. Anche l'imaging non è necessario per la diagnosi di BPCO. La radiografia e la TC del torace sono tipicamente eseguiti in pazienti con BPCO quando la causa della dispnea o dell'espettorazione non è chiara e durante le esacerbazioni acute per escludere le complicanze.

Dopo aver confermato la diagnosi di BPCO, bisogna individuare la causa che nella maggior parte dei pazienti si identifica nel fumo di sigaretta. Tuttavia, è importante considerare la coesistenza di asma, esposizioni ambientali, predisposizione familiare, in quanto la mitigazione delle esposizioni in corso, può ridurre la progressione della malattia.

Posta la diagnosi di BPCO e chiarita l'eziologia, sarà necessario effettuare un approccio multidimensionale alla patologia per stabilirne la gravità, l'impatto sullo stato di salute del paziente ed il rischio di eventi futuri (riacutizzazioni, ricoveri ospedalieri, morte). L'importanza di tale approccio sta nel fatto che esso stesso guiderà le scelte terapeutiche. La strategia GOLD suggerisce di utilizzare la combinazione dei seguenti elementi nella valutazione multidimensionale della BPCO: i) i sintomi del paziente (mediante mMRC questionario o COPD

Tabella 6. ABC del paziente affetto da BPCO.

- | | |
|-----|--|
| 1. | Diagnosi e valutazione iniziale |
| 2a. | Gestione della riacutizzazione in ospedale |
| 2b. | Gestione della riacutizzazioni a domicilio |
| 3. | Integrazione ospedale-territorio |

Assessment test); ii) la severità della limitazione delle vie aeree (predetta mediante spirometria con il FEV1 post broncodilatazione); iii) il numero di esacerbazioni nell'anno; iv) la presenza di comorbidità (una gestione efficace delle comorbidità, spesso presenti nei BPCO, è fondamentale per migliorare gli esiti complessivi).

I pazienti con alto grado di ostruzione bronchiale alla spirometria (grado 3 o 4) o con frequenti riacutizzazioni sono considerati ad alto rischio di ospedalizzazione e di morte (19). (Figura 1).

Vi sono tuttavia numerosi altri fattori clinici che sono in grado di influenzare la storia naturale e la prognosi della BPCO (1-3): l'iperreattività delle vie aeree, il fumo di sigaretta, un basso indice di massa corporea (BMI<21), l'infezione da HIV, una ridotta tolleranza all'esercizio fisico, la presenza di un'elevata carica batterica nelle vie aeree, elevati valori di PCR (>3 mg/L), il sesso maschile e l'evidenza TC di enfisema polmonare (8-18).

Sono stati pertanto proposti altri sistemi di valutazione del paziente con BPCO.

In particolare, il BODE index (BMI, *air way obstruction, dyspnea, exercise capacity*) è un indice multidimensionale che consente di stimare il rischio di morte e di ospedalizzazione per BPCO attraverso la valutazione di peso corporeo (misurato mediante il BMI), ostruzione delle vie aeree (valutata mediante il FEV1), dispnea (*medical research council dyspnea score*) e capacità di esercizio fisico (six minute walk test). Questo indice prognostico risulta essere superiore alla valutazione unidimensionale fornita dal FEV1 e può essere utilizzato per valutare la risposta ai trattamenti instaurati (8,16,19).

Gestione della BPCO riacutizzata

Per completezza e proprio perché la maggior parte dei pazienti con BPCO sono gestiti dai medici di medicina generale (solo il 3,1% della popolazione con BPCO è in carico alle aziende sanitarie, secondo i dati preliminari dello studio dell'*Academy of Health Care Management and Economics di Novartis* e SDA Bocconi sulla presa in carico del paziente con BPCO, realizzato a partite dai database amministrativi delle

Grado di ostruzione bronchiale (GOLD)	4	C	D	≥ 2 riacutizzazioni o ≥ 1 con ospedalizzazione
	3			
2	A	B	1 riacutizzazione senza ospedalizzazione	0
CAT <10		CAT >10		
Sintomi				
mMRC 0-1		mMRC ≥2		

Figura 1.

stesse), di seguito analizzeremo la corretta gestione delle riacutizzazioni di BPCO, non solo in ospedale ma anche nel territorio e cercheremo di individuare quali momenti azioni comuni possono favorire una corretta integrazione tra ospedale e territorio per favorire la reale presa in carico del paziente affetto da BPCO.

In ospedale

Molto schematicamente, ogniqualvolta si ricovera in ospedale un paziente affetto da BPCO, dobbiamo avere ben chiari i seguenti concetti:

Definizione: una riacutizzazione di BPCO è definita come un evento acuto caratterizzato da peggioramento dei sintomi respiratori del paziente che va oltre le normali variazioni giornaliere e porta ad un cambiamento nel trattamento (191).

Cause: le più comuni sembrano essere le infezioni del tratto respiratorie (virali o batteriche). Studi broncoscopici hanno mostrato che almeno il 50 % dei pazienti presentano batteri nelle vie aeree distali durante la riacutizzazione della BPCO (192), ma una significativa proporzione di questi pazienti sono colonizzati dai batteri anche nelle fasi di stabilità della malattia. D'altra parte, ci sono dei dati che indicano un aumento della carica batterica durante la riacutizzazione della BPCO (193).

Diagnosi: attualmente la diagnosi di riacutizzazione si basa esclusivamente sulla presentazione clinica del paziente che lamenta una variazione acuta dei sintomi (dispnea a riposo, tosse, secrezioni purulente).

Come valutare la gravità di una riacutizzazione

Per valutare la gravità di una riacutizzazione (194) è necessario considerare:

- **Sintomi:** dispnea intensa o per minimi sforzi, catarro purulento.
- **EGA arteriosa:** PaCO₂ <60 mmHg con o senza PaCO₂ >50 mmHg in aria ambiente indica insufficienza respiratoria.
- **RX torace:** per escludere diagnosi alternative (es. polmoniti, pneumotorace, versamento pleurico).
- **Emocromo:** ci permette di evidenziare una leucocitosi, una anemia o una policitemia.
- **ECG:** può essere di aiuto nella diagnosi di coesistenti problemi cardiaci.
- **Ematochimici:** possono aiutare a identificare alterazioni elettrolitiche, diabete e scarsa nutrizione.
- **Gli esami spirometrici NON** sono raccomandati durante una riacutizzazione.
- **Culturale su escreato:** *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* sono i patogeni più frequentemente coinvolti nelle riacutizzazioni (195), *Pseudomonas aeruginosa* si ritrova nei pazienti classificati GOLD 3 e 4.

Indicazioni per la valutazione ospedaliera o il ricovero

L'80% dei pazienti con riacutizzazione di una BPCO possono essere gestiti a domicilio (196), utilizzando steroidi, broncodilatatori e antibiotici in caso di elevato sospetto di una genesi infettiva batterica sottostante. Un certo spazio può essere poi rivolto alla terapia diuretica nel caso di una concomitante componente cardiogena di scompenso cardiaco.

Potenziatori indicatori per l'ammissione in ospedale sono i seguenti (194): i) aumento marcato della intensità dei sintomi; ii) grave BPCO sottostante; iii) comparsa di nuovi segni obiettivi; iv) insuccesso di risposta della riacutizzazione all'iniziale trattamento medico; v) presenza di gravi comorbidità; vi) frequenti riacutizzazioni; vii) età avanzata; viii) supporto domiciliare insufficiente.

Terapia

Ossigeno: obiettivo di saturazione 88-92% (197). Dopo aver iniziato la terapia di supporto con ossigeno bisognerebbe dopo 30-60 minuti effettuare un EGA arterioso per valutare che l'ossigenazione sia soddisfacente e che non vi sia un incremento di CO₂ e un quadro di acidosi respiratoria. La maschera di Venturi offre un meccanismo più sicuro ed accurato per la somministrazione di ossigeno, ma è meno tollerata rispetto alla cannula nasale (198).

Broncodilatatori: i B2 agonisti inalatori a breve durata d'azione con o senza anticolinergici a breve durata d'azione, da preferire in associazione anche in triplice terapia con steroidi in caso proprio di riacutizzazione.

Corticosteroidi sistemici: riducono la durata della riacutizzazione, migliorano la funzione polmonare (VEMS) e l'ipossiemia arteriosa (PaO₂) e riducono il rischio di recidiva precoce, fallimento del trattamento e durata della degenza ospedaliera. È raccomandato un dosaggio di 40 mg di prednisolone al giorno per 5 giorni (199).

Antibiotici devono essere somministrati ai pazienti: i) con i seguenti 3 sintomi cardinali: aumento della dispnea, aumento della quantità di escreato, aumento della purulenza dell'escreato; ii) con aumento della purulenza del catarro ed un altro sintomo cardinale; iii) che richiedono ventilazione meccanica.

La scelta degli antibiotici dovrebbe basarsi sulle resistenze batteriche locali. Solitamente s'inizia in modo empirico con le penicilline (con o senza acido-clavulanico), macrolidi o tetracicline. Nei pazienti con frequenti riacutizzazioni, bronco-ostruzione importante e/o riacutizzazioni che necessitano di supporto ventilatorio (200) dovrebbe essere effettuato l'esame microbiologico culturale su escreato o su materiale proveniente dai polmoni perché possono essere presenti dei batteri (es. *P. aeruginosa*) che non sono sensibili agli antibiotici consigliati in prima linea.

Supporto ventilatorio: ventilazione meccanica non invasiva, ventilazione meccanica.

Ricovero in rianimazione

Alcuni pazienti necessitano immediatamente, al momento dell'accesso in Pronto Soccorso, del ricovero in tale ambito, qualora siano presenti i seguenti fattori (194): i) dispnea severa non responsiva alla terapia effettuata in urgenza; ii) variazione dello stato neurologico (coma, sonnolenza, confusione); iii) persistente peggioramento dell'ipossiemia (PaO₂<40 mmHg) e/o dell'acidosi respiratoria (pH<7,25) nonostante il supporto di ossigeno e la ventilazione non invasiva; iv) necessità di ventilazione meccanica; v) instabilità emodinamica con necessità di farmaci vasopressori.

Ventilazione non invasiva

L'utilizzo della ventilazione non invasiva è aumentato nel corso degli anni nei pazienti ospedalizzati con BPCO riacutizzata. La NIV ha un tasso di successo di 80-85% (201) e ha dimostrato di migliorare l'acidosi respiratoria (aumenta il pH e scende la PaCO₂), diminuire la frequenza respiratoria, il lavoro respiratorio, la gravità della dispnea, le complicanze (come la polmonite associata alla ventilazione invasiva) e i giorni di degenza. Inoltre il tasso di mortalità e quello di intubazione sono ridotti (202).

Le indicazioni per la Ventilazione Non Invasiva (198) (203) sono rappresentate dai seguenti requisiti (almeno uno): i) acidosi respiratoria (all'EGA arterioso: pH <7,35 e/o PaCO₂ >45 mmHg); ii) severa dispnea con segni clinici suggestivi per fatica muscolare respiratoria, aumento del lavoro respiratorio o entrambi (es. utilizzo dei muscoli accessori, movimento paradossale dell'addome o retrazione degli spazi intercostali).

La NIV deve essere considerata il trattamento di scelta in caso di persistente ipercapnia durante una riacutizzazione, nonostante una terapia medica ottimale. È importante che la NIV sia effettuata da uno staff addestrato a tale metodica con esperienza nel suo utilizzo e consapevole dei suoi limiti. Nei pazienti che iniziano la NIV deve esserci un chiaro piano di gestione, ossia cosa fare se vi fosse un veloce peggioramento delle condizioni cliniche.

Ventilazione meccanica invasiva

L'uso della ventilazione meccanica in pazienti con severa BPCO è influenzato dalla reversibilità degli eventi scatenanti. I maggiori rischi collegati alla ventilazione meccanica sono i seguenti: polmoniti (specialmente quando vi sono organismi multiresistenti), barotrauma e impossibilità di svezzare il paziente dalla ventilazione.

Contrariamente all'opinione comune, la mortalità acuta tra i pazienti BPCO con insufficienza respiratoria è più bassa della mortalità dei pazienti ventilati per cause non correlate alla BPCO (204). Le indicazioni per la ventilazione meccanica invasiva (194,205) sono rappresentate dai seguenti requisiti: i) impossibilità di tollerare la NIV o fallimento della NIV; ii) arresto cardiaco o respiratorio; iii) apnea respiratoria con perdita di coscienza o gasping; iv) diminuzione dello stato di coscienza, agitazione psicomotoria, inadeguato controllo della sedazione; v) aspirazione massiva; vi) FC <50 bpm; vii) instabilità emodinamica severa, senza risposta ai fluidi o ai vasocostrittori; viii) aritmia ventricolare grave; ix) ipossiemia severa in paziente intollerante alla NIV.

Terapie aggiuntive

in base alla condizioni cliniche del paziente, dovrebbero essere considerati un appropriato bilancio di liquidi con particolare attenzione alla somministrazione di diuretici, anticoagulanti, trattamento delle co-morbidità e aspetti nutrizionali. I pazienti ospedalizzati per riacutizzazioni di BPCO sono ad alto rischio di trombosi venosa profonda e embolia polmonare: dovrebbero quindi essere aumentate le misure trombo-profilattiche.

La fisioterapia respiratoria in ospedale può essere considerata in casi selezionati per aiutare il paziente nell'espettorazione.

Nei pazienti ospedalizzati vanno attentamente monitorizzati i seguenti parametri con frequenza almeno giornaliera: i) sintomi; ii) saturimetria; iii) EGA arterioso (nei pazienti con insufficienza respiratoria tipo II).

A domicilio

La riacutizzazione di BPCO si manifesta con il peggioramento dei sintomi del paziente rispetto alle abituali condizioni, di cui il paziente stesso e i caregiver si accorgono prontamente in quanto i sintomi riferiti sono per lo più una soggettiva variazione del respiro, della tosse o incremento e variazione dell'escreato rispetto alla situazione di base.

In presenza di sintomi compatibili con episodio di riacutizzazione bronchitica, va considerata in diagnosi differenziale la polmonite, lo pneumotorace, lo scompenso cardiaco, l'edema polmonare, l'embolia polmonare, il versamento pleurico; tali condizioni costituiscono sovente complicazioni della BPCO oltre a mimarne le caratteristiche clinico-obiettive.

Il riconoscimento della riacutizzazione è essenziale per la gestione terapeutica. La maggior parte delle riacutizzazioni di una BPCO sono lievi e autolimitanti tanto che possono essere gestite al domicilio anche senza intervento sanitario. Nei casi

più impegnativi è comunque possibile una gestione terapeutica domiciliare, dopo attenta valutazione dei parametri vitali (pressione arteriosa temperatura corporea, saturazione d'ossigeno, frequenza respiratoria) e dei reperti auscultatori toracici con stretto controllo dei sintomi e inviando il paziente in Pronto soccorso qualora si verifichi un peggioramento cospicuo o repentino dell'iniziale quadro clinico.

In caso di severa riacutizzazione, in genere favorita da comorbidità e in presenza o peggioramento di un'acidosi respiratoria, si impone il ricovero in ambito ospedaliero, anche per valutare la necessità di supporto ventilatorio.

I seguenti segni di gravità: dispnea marcata; tachipnea; respiro a bocca aperta; uso dei muscoli accessori della respirazione; confusione mentale; cianosi; edema periferico; rappresentano indicazione al ricovero ospedaliero e pertanto vanno valutati attentamente e con cadenza giornaliera nei pazienti che vengono inizialmente gestiti a domicilio.

Le linee guida del National Institute of Clinical Excellence (NICE) forniscono utili indicazioni sulla decisione di trattare o meno il paziente a domicilio a seconda della presenza o meno dei seguenti fattori sintetizzati nella Tabella 7.

Continuità ospedale territorio

L'ultimo punto dell'ABC per la gestione del paziente con BPCO è di fondamentale importanza, perché rappresenta il collegamento tra la gestione della riacutizzazione in regime ospedaliero e l'affidamento della gestione della patologia stabile sul territorio. Come medici specialisti in Medicina Interna abbiamo infatti anche il compito di inviare il paziente al proprio domicilio per la presa in carico da parte dei medici del territorio, con il regime terapeutico più adeguato, assicurandoci che il paziente esegua periodici controlli.

Ricordiamo innanzitutto alcuni criteri che possono aiutarci a stabilire il momento adeguato per la dimissione (19): i) capacità ad utilizzare i broncodilatatori a lunga durata d'azione, β_2 -agonisti e/o anticolinergici con o senza corticosteroidi inalatori; ii) la terapia con β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione viene richiesta con una frequenza di non più di ogni 4 ore; iii) il paziente è in grado di camminare per la stanza, se deambulava in precedenza; iv) il paziente è in grado di mangiare e dormire senza risvegli frequenti dovuti alla dispnea; v) il paziente è clinicamente stabile da 12-24 ore; vi) l'emogasanalisi arteriosa è stabile da 12-24 ore; vii) il paziente (oppure l'assistente domiciliare) comprende pienamente l'uso corretto dei farmaci; viii) l'organizzazione del follow-up e delle cure domiciliari è stata completata (per esempio, le visite infermieristiche, la somministrazione di ossigeno, le

provviste dei pasti); ix) il paziente, la famiglia e il medico sono sicuri che il paziente può essere gestito con successo a domicilio.

Al momento della dimissione è necessario valutare alcuni aspetti, elencati nei paragrafi successivi.

Assicurarsi che venga mantenuto un corretto regime terapeutico a domicilio

Prima della dimissione avremmo reintrodotta la terapia inalatoria che il paziente proseguirà a domicilio, assicurandoci che sia abile nell'utilizzare il device soprattutto se non è quello che conosceva prima del ricovero ospedaliero. Per far questo è utile istruire anche i familiari che potranno garantire una maggiore compliance per il paziente.

Istruire riguardo terapia steroidea e antibiotica, se prescritta

Laddove ritenuto necessario proseguire a domicilio la terapia steroidea e antibiotica per os, iniziata durante il ricovero in corso di riacutizzazione, sarà necessario spiegare al paziente e ai familiari l'importanza di questa terapia, che anche a domicilio continuerà a migliorare le condizioni respiratorie e prevenire ulteriori riacutizzazioni.

Valutare la necessità di ossigeno terapia domiciliare

Ricordiamo che l'ossigeno terapia nel paziente con insufficienza respiratoria cronica è supportata da

evidenze in termini di aumento della sopravvivenza (206) e riduzione delle riacutizzazioni.

L'ossigeno terapia è indicata nei pazienti che hanno (19): i) PaO₂ uguale o inferiore a 55 mmHg o SpO₂ uguale o inferiore a 88%, con o senza ipercapnia confermata due volte in un periodo di tre settimane; ii) PaO₂ tra 55 e 60 mmHg, o SpO₂ 88%, se c'è evidenza di ipertensione polmonare, scompenso cardiaco congestizio, o policitemia (Hct >55%).

Ricordiamo inoltre la possibilità di prescrivere la ventilazione non invasiva (NIV) a domicilio che è indicata nei pazienti con BPCO stabile molto severa. La combinazione di ossigeno terapia e NIV domiciliare deve essere utilizzata in pazienti selezionati, principalmente in quelli che sviluppano ogni giorno ipercapnia (207).

Programmare un controllo a 4-6 settimane dalla dimissione

Se il paziente ha uno specialista pneumologo di riferimento possiamo rinviarlo a lui, in caso contrario dobbiamo assicurarci che il paziente venga comunque preso in carico, fissando già al momento della dimissione una visita di controllo nei tempi previsti. Qualora nella struttura ospedaliera in cui lavoriamo non sia presente lo specialista, il paziente potrà anche essere rivisto dal medico internista che lo ha dimesso, in appositi momenti dedicati alla rivalutazione dello stesso strutturando magari un PDTA che permetta anche l'acquisizione di dati clinici utili al fine del monitoraggio degli esiti di salute.

Tabella 7. Fattori condizionanti la gestione delle riacutizzazioni di BPCO.

Fattore	Gestione a domicilio	Necessità di ricovero
capacità di gestione al domicilio	sì	no
mancanza di fiato	lieve	grave
condizioni generali	buone	cattive/in peggioramento
livello di attività	buono	cattivo/obbligato a letto
cianosi	no	sì
edema periferico in peggioramento	no	sì
livello di coscienza	normale	alterato
terapia con ossigeno a lungo termine	no	sì
ambiente sociale	buono	paziente solo
confusione mentale acuta	no	sì
rapida comparsa dei sintomi	no	sì
comorbidità significative (specie cardiopatie e diabete)	no	sì
cambiamenti alla radiografia del torace	no	sì
pH arterioso	>7,35	<7,35
PaO ₂ arteriosa	>=7 kPa	<7 kPa

Alla visita di controllo a 4-6 settimane dalla dimissione dobbiamo valutare ulteriori aspetti.

Capacità di eseguire le normali attività quotidiane

È necessario rivalutare complessivamente la disabilità del paziente per poter stadiare la patologia. Per far questo possiamo utilizzare alcuni questionari come mMRC o il CAT (19).

Grado di ostruzione bronchiale

Durante la fase di stabilità di malattia è necessario eseguire un esame spirometrico per valutare il deficit ostruttivo del paziente. Nel caso in cui il paziente che abbiamo dimesso non avesse mai eseguito la spirometria, questo esame servirà per confermare la diagnosi di BPCO che ha necessità della valutazione fisiopatologica lontano dalle riacutizzazioni.

Se invece il paziente eseguiva periodicamente il test spirometrico, il nostro controllo servirà a documentare solo un eventuale peggioramento dell'ostruzione (208).

Regime terapeutico con broncodilatatori con o senza corticosteroide inalatorio, associato alla ossigeno terapia

Con la valutazione clinica e fisiopatologica avremo gli elementi per stadiare correttamente la malattia e adeguare la terapia inalatoria secondo le attuali linee guida.

Questa valutazione è fondamentale perché il paziente che abbiamo davanti potrebbe avere un peggioramento della sua BPCO e non avere più un adeguato beneficio dalla sua terapia domiciliare. Questa situazione ci capita spesso perché è in reparto che vediamo le riacutizzazioni che sono spesso la spia del peggioramento della malattia.

Non dimentichiamo di verificare sempre la compliance del paziente alla terapia, e istruire lui e i familiari al corretto utilizzo dei devices inalatori.

Comorbidità

Verificare eventuali peggioramenti delle altre patologie del paziente.

Recente ricovero ospedaliero, utilizzo di corticosteroide per os, ossigeno terapia a lungo termine, scarsa qualità di vita e mancanza di attività fisica quotidiana, sono tutti fattori predittivi di un nuovo ricovero (209).

Stabilire un piano di gestione della BPCO e delle sue comorbidità

Il paziente e i suoi familiari devono essere pronti a riconoscere ed affrontare successive riacutizzazioni, perché, se trattate in tempo a domicilio, si potrebbero

evitare ulteriori ricoveri che non sono privi di rischi infettivi, e ridurre anche la spesa sanitaria.

Alcuni trials clinici randomizzati hanno mostrato che, in pazienti selezionati, l'assistenza domiciliare integrata rappresenta una valida alternativa all'ospedalizzazione per la gestione di una riacutizzazione in assenza di acidosi respiratoria (210-213).

È quindi di fondamentale importanza parlare con il paziente e i familiari in merito alla possibile evoluzione della patologia e alla possibilità di prevenire le riacutizzazioni, anche se ogni singolo caso, andrà comunque valutato nella sua specificità.

Andrà spiegato come la terapia inalatoria con broncodilatatore con o senza il corticosteroide, associata all'ossigeno terapia quando indicata, riducono significativamente il numero delle riacutizzazioni e conseguentemente delle ospedalizzazioni. Inoltre sono fondamentali nella prevenzione l'astensione dal fumo di sigaretta e le vaccinazioni anti influenza e anti pneumococco.

Anche un piano di riabilitazione polmonare precoce post dimissione incrementa significativamente la capacità di esercizio e lo stato di salute a 3 mesi (214).

Tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a mantenere un'adeguata attività fisica.

Infine dovremo tener conto di tutte le patologie che più frequentemente si associano alla BPCO e fare in modo che le stesse abbiano un trattamento ottimale nel paziente, per migliorare gli esiti a lungo termine della gestione ospedaliera della BPCO.

In generale la presenza delle comorbidità non dovrà però alterare il trattamento della BPCO e ogni patologia dovrà essere trattata secondo linee guida (19).

Conclusioni

Il ruolo chiave svolto dall'internista nella gestione del paziente affetto da BPCO, non può prescindere dalla conoscenza delle linee-guida e dalla consapevolezza che oltre a curare la riacutizzazione di patologia, è necessario dedicare tempo alla corretta informazione del paziente e dei familiari, programmando il controllo post-dimissione dello stesso. Solo un approccio realmente integrato, multidisciplinare e multi professionale, potrà garantire una riduzione dei reingressi ospedalieri per riacutizzazione e migliorare la qualità delle cure erogate in regime di ricovero, contribuendo così non solo all'efficacia, ma anche alla efficienza dell'intervento sanitario. Sicuramente l'adattamento locale delle linee guida mediante la realizzazione di PDTA che coinvolgano tutti gli attori interessati, pazienti compresi, rappresentano ad avviso del gruppo di lavoro, il modo migliore per contribuire come professionisti alla gestione di questa patologia cronica che assorbe un elevato quantitativo di risorse.

Bibliografia

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
3. European Respiratory Society. *European Lung White Book*: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
4. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases*. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009
5. Ministero della Salute-Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali <http://95.110.213.190/PNEed15/>
6. Aziende Sanitarie e Comuni per l'integrità socio-sanitaria. http://www.federsanita.it/html/documenti/stud_i_e_ricerche.asp
7. 7° Congresso Regionale FADOI Umbria 11-12 dicembre 2015.
8. O'Donnell D.E. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Canadian Respir J* 2008.
9. Saetta M. et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1304-9.
10. Di Stefano A. et al. Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:629-32.
11. Fischer B.M. et al. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011; 6: 413-421.
12. Maestrelli P. Fisiopatologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva. *An Ist Sup Sanità* 2003; 39(4): 495-506.
13. Nadel J.A. et al. Role of neutrophil elastase in hypersecretion during COPD exacerbations and proposed therapies. *Chest* 2000; 117: 386s-9s.
14. Lucchini R.E., et al. Increased VIP-positive nerve fibres in the mucous glands of subjects with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1963-8.
15. Kallio E.A. et al. Role of platelet-derived growth factor in obliterative bronchiolitis (chronic rejection) in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1324-32.
16. Takeyama K. et al. Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: role of neutrophils. *J Immunol* 2000; 164:1546-52.
17. Corsico A. Small airway morphology and lung function in the transition from normality to chronic airway obstruction. *J Appl Physiol* 2003;95:441-7.
18. Kim W.D. et al. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1385-90.
19. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – GOLD guidelines, Updated 2015.
20. Fischer B.M. et al. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 261-276.
21. Gan W.Q. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-580.
22. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: s28-38.
23. Mitzner W. Mechanics of the lung in the 20th century. *Compr Physiol*. 2011; 1(4): 2009-2027.
24. O'Donnell D.E. et al. Physiological impairment in mild COPD. *Respirology* 2016; 21(2): 211-223.
25. Voelkel N.F. COPD/emphysema: The vascular story. *Pulm Circ*. 2011; 1(3): 320-326.
26. McGhan R. et al. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132(6):1748-55.
27. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balme JR: An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182: 693-718.
28. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, Studnicka M, Bateman E, Anto JM, Burney P, Mannino DM, Buist SA, BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-763.
29. Celedon JC, Speizer FE, Drazen JM, et al. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J* 1999; 14:1009.
30. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1770.
31. Tager IB, Speizer FE. Risk estimates for chronic bronchitis in smokers: a study of male-female differences. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:619.
32. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056.
33. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2:1525.
34. Løkke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006; 61:935.
35. Van Durme YM, Verhamme KM, Stijnen T, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest* 2009; 135:368.
36. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.
37. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation.

- Water Pipe smoking: health effects, research needs, and recommended actions by regulators. World Health Organization Publication. ISBN 92 4 159385. 2005.
38. Tetraault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221.
 39. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
 40. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65: 161-71.
 41. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
 42. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42:241-9.
 43. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
 44. Celedon JC, Speizer FE, Drazen JM, et al. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J* 1999; 14:1009.
 45. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27:446-7.
 46. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
 47. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14:740-7.
 48. Orozco-Levi M, Garcia -Aymerich J, Villar J, RamirezSarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
 49. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
 50. Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor airpollution from household solid fuel use. In: Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, M., Murray, C. J., eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004
 51. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row, London WC1B HLD, UK 2004;URL: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.
 52. Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5: 577-90.
 53. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
 54. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-51.
 55. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-35.
 56. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
 57. <http://www.omim.org/entry/107400> (Accessed on September 04, 2014).
 58. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:246.
 59. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency-a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002; 346:45.
 60. Silverman EK, Mosley JD, Palmer LJ, et al. Genome-wide linkage analysis of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: airflow obstruction and chronic bronchitis phenotypes. *Hum Mol Genet* 2002; 11:623.
 61. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1229.
 62. Palmer LJ, Celedón JC, Chapman HA, et al. Genome-wide linkage analysis of bronchodilator responsiveness and post-bronchodilator spirometric phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12:1199.
 63. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:618.
 64. Wilk JB, Shrine NR, Loehr LR, et al. Genome-wide association studies identify *CHRNA5/3* and *HTR4* in the development of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:622.
 65. Soler Artigas M, Loth DW, Wain LV, et al. Genome-wide association and large-scale follow up identifies 16 new loci influencing lung function. *Nat Genet* 2011; 43:1082.
 66. Celedón JC, Lange C, Raby BA, et al. The transforming growth factor- $\beta 1$ (*TGFB1*) gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Hum Mol Genet* 2004; 13:1649.
 67. Wu L, Chau J, Young RP, et al. Transforming growth factor- $\beta 1$ genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59:126.
 68. DeMeo DL, Mariani T, Bhattacharya S, et al. Integration of genomic and genetic approaches implicates *IREB2* as a COPD susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2009; 85:493.
 69. Pillai SG, Kong X, Edwards LD, et al. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1498.

70. Zhou X, Baron RM, Hardin M, et al. Identification of a chronic obstructive pulmonary disease genetic determinant that regulates HHIP. *Hum Mol Genet* 2012; 21:1325.
71. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010; 42:200.
72. Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES, et al. A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. *Hum Mol Genet* 2012; 21:947.
73. Demeo DL, Mariani TJ, Lange C, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2006; 78:253.
74. Churg A, Wright JL. Proteases and emphysema. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:153.
75. Imai K, Dalal SS, Chen ES, et al. Human collagenase (matrix metalloproteinase-1) expression in the lungs of patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:786.
76. Cataldo D, Munaut C, Noël A, et al. MMP-2- and MMP-9-linked gelatinolytic activity in the sputum from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123:259.
77. Leco KJ, Waterhouse P, Sanchez OH, et al. Spontaneous air space enlargement in the lungs of mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3). *J Clin Invest* 2001; 108:817.
78. Vernooij JH, Lindeman JH, Jacobs JA, et al. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest* 2004; 126:1802.
79. Mao JT, Tashkin DP, Belloni PN, et al. All-trans retinoic acid modulates the balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with emphysema. *Chest* 2003; 124:1724.
80. Cawston T, Carrere S, Catterall J, et al. Matrix metalloproteinases and TIMPs: properties and implications for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Found Symp* 2001; 234:205.
81. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126:59.
82. Frew AJ, Kennedy SM, Chan-Yeung M. Methacholine responsiveness, smoking, and atopy as risk factors for accelerated FEV1 decline in male working populations. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:878.
83. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. A prospective longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary-function decline: the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:87.
84. Rijcken B, Schouten JP, Xu X, et al. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1377.
85. Tracey M, Villar A, Dow L, et al. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV1. A longitudinal study in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:656.
86. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006; 61:671.
87. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:225.
88. Agnati LF, Zoli M, Biagini G, Fuxe K. Neuronal plasticity and ageing processes in the frame of the 'Red Queen Theory'. *Acta Physiol Scand* 1992; 145:301.
89. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13:1109-14.
90. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60:851-8.
91. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303:671-5.
92. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:891-7.
93. Crothers K HL, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:388-95.
94. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*; 137:593-600.
95. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30:1180-5.
96. Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early-onset COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19:140.
97. Hardin M, Foreman M, Dransfield MT, et al. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. *Eur Respir J* 2016; 47:104.
98. Dolan S, Varkey B. Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:149.
99. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths from chronic obstructive pulmonary disease--United States, 2000-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:1229.
100. Ford ES. Trends in mortality from COPD among adults in the United States. *Chest* 2015; 148:962.
101. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:895.
102. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365:1184.
103. Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, et al. Spirometric predictors of lung function decline and

- mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:1301.
104. Miniati M, Monti S, Pavlickova I, Bottai M. Survival in COPD: impact of lung dysfunction and comorbidities. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e76.
 105. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005.
 106. Heffner JE, Mularski RA, Calverley PM. COPD performance measures: missing opportunities for improving care. *Chest* 2010; 137:1181.
 107. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356:1313.
 108. Diaz PT, King MA, Pacht ER, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000; 132:369.
 109. Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, et al. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1090.
 110. Berry MJ, Adair NE, Rejeski WJ. Use of peak oxygen consumption in predicting physical function and quality of life in COPD patients. *Chest* 2006; 129:1516.
 111. Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:250.
 112. Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chest* 2008; 134:497.
 113. De Torres JP, Cote CG, López MV, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:528.
 114. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:3.
 115. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; 138:635.
 116. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005; 128:3810.
 117. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
 118. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
 119. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
 120. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
 121. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, Soriano JB; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest* 2012 Nov;142(5):1126-33.
 122. Agustí A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
 123. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31:204-12.
 124. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005; 26:1887-94.
 125. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective β -blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005: CD003566.
 126. Mainguy V, Girard D, Maltais F, Saey D, Milot J, Sénéchal M, Poirier P, Provencher S. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2012 Jul 15;110(2):258-63.
 127. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax* 2012 Nov;67(11):977-84.
 128. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22-9.
 129. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1208-14.
 130. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008; 102:651-7.
 131. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-93.
 132. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.
 133. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205-11.
 134. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167:60-7.
 135. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S.
 136. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of

- anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010;65:229-34.
137. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
 138. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest* 2008;134:46-53.
 139. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
 140. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
 141. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65.
 142. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
 143. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
 144. (WHO burden of COPD).
 145. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
 146. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
 147. Celli BR, MacNee W, Agusti A et al. ATS/ERS Task Force. Standard for The diagnosis and Treatment of patients with COPD. A summary of ATS/ERS positions Paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.
 148. Vestbo J, Hurd Ss, Agusti AG et al. Global strategy for diagnosis management And prevention of COPD. Gold executive summary. *AM J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-365.
 149. Hardle JA, Buist AS, Vollmer WM et al. Risk of over diagnosis of COPD in asymptomatic Elderly never smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-1122.
 150. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S. et al. Underestimation of airflow obstruction among young adult using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical And functional outcomes. *Thorax* 2008;63:1040-1045.
 151. Carlsson AC, Wandell P, Osby P et al. High prevalence of diagnosis of diabetes, depression, anxiety, hypertension, Asthma And COPD in the total population of Stocholm-Sweden- challenge for public health. *BMC Public Health* 2013;13:670-678.
 152. Brivedaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM et al. Long term decline in lung function, utilization of care And Quality of Life in modified Gold stage 1 COPD. *Thorax* 2008;63:768-774.
 153. Mahler DA, Ward J, Waterman LA, et al. Patients reported dyspnoea in COPD reliability And association with stage of disease. *Chest* 2009;136:1473-1479.
 154. Nishimura K, Izumi T, Tsukumo N et al. Dyspnea is a better predictor of 5-years survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121; 1434-1440.
 155. Parshall MB, Schwartz RM, Adams L. American Thoracic Committee on dyspnoea. an official American Thoracic Society Statement. Uptodate on The mechanisms, Assessment And management of COPD. *AM J Respir Crit Care Med* 2012;185:435-452.
 156. Schols Am, Slangen J, Volovics L et al. Weight loss is a reversible factor in The prognosis of Chronic obstructive pulmonary disease. *AM J Respirator Crit Care Med* 1998;157;1791-1797.
 157. Garcia Aymerich J, lange P, Benet M et al. Regular physical activity reduces hospital admission And mortality in COPD: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61;772-778.
 158. Soriano JB, Alfageme B, Almagro P et al. Distribution and pronostic validity of the new Global Initiative for COPD grading classification. *Chest* 2013;143;694-702.
 159. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ et al. Working group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Short and medium term prognosis in patients hospitalized for COPD esacerbation: The CODEX index. *Chest* 2014;145;972-980.
 160. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respirator J* 2003;28;268-273.
 161. Cote CG, PintoPlata VM, Marin JM et al. The modified BODE index : validation in mortality of COPD. *Eur Resp J* 2008;32;1269-1274.
 162. Pellegrino R, Viegi G, Brusco v et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur respir J*; 2005 ; 26: 948.
 163. Taskin DP, Celli B, Decramer M et al. Broncodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* ; 2008 ; 31: 742.
 164. Ranger J et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005 Sep; 26 (3): 511-22.
 165. Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, Miller RR, Gibson NN, Evans KG, Nelems B, Müller NL. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(5):1179.
 166. Kelly AM, McAlpine R, Kyle Respir Med. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? 2001 May;95(5):336-40).
 167. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, McCormack MC, Carlin BW, Sciruba FC, Pitta F, Wanger J, MacIntyre N, Kaminsky DA, Culver BH, Revill SM, Hernandez NA, Andrianopoulos V, Camillo CA, Mitchell KE, Lee AL, Hill CJ, Singh S. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *JEur Respir J.* 2014 Dec;44(6):1428-46. Epub 2014 Oct 30).
 168. Enright P. The six-minute walk test. *Respir Care.* 2003;48(8):783.
 169. Russia E.W. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Swiss Guidelines. *Respiration* 2013;85:160-174.
 170. Coxson HO, Leipsic J, Parraga G et al. Using pulmonary imaging to move COPD beyond FEV1. *Am Respir CRit Care Med* 2014;190;135-144.
 171. Coxson HO, Mayo J, Lam S et al. New And current

- clinical imaging techniques to study COPD. *Proc Am Thoracic Society* 2009;6:439-443.
172. De Torres JP, Marin JM, Casanova C et al. Lung cancer in patients with COPD-incidence And predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:913-919.
 173. COPD-X, Concise Guide for Primary Care. Lung Foundation Australia, August 2015.
 174. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, Canadian thoracic society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update-highlights for primary care *Can Respir J*. 2008 Jan-Feb;15 Suppl A:1A-8A.
 175. Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 101 guidance.nice.org.uk/cg101
 176. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA: Non invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD 004104.1.
 177. Nava S, Rubini F, Zanotti E, Ambrosino N, Bruschi C, Vitacca M, Fracchia C, Rampulla C: Survival and prediction of successful ventilator weaning in COPD patients requiring mechanical ventilation for more than 21 days. *Eur Respir J* 1994, 7(9):1645-1652.2.
 178. Progetto Mondiale Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Disponibile online da: <http://www.goldcopd.it/>. [Ultimo accesso giugno 2010].
 179. Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med* 2008;102(1):92-101.
 180. *Epidemiologia della BPCO, IJPH* 2010; Volume 7, Number 2, Suppl. 3.
 181. Gerard J. Criner, MD, FCCP et al. Prevention of Acute Exacerbations of COPD American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline *Chest*. 2015 Apr;147(4):894-942.
 182. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN et al. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India*. 2013 Jul;30(3):228-67.
 183. Amir Qaseem, MD, PhD, MHA et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155:179-191.
 184. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015.
 185. E.W. Russi, W. Karrer et al. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Swiss Guidelines Official Guidelines of the Swiss Respiratory Society *Respiration* 2013; 85:160-174.
 186. Nicola A. Hanania The Saudi guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: A fresh “Real-World” approach to COPD. *Annals of Thoracic Medicine - Vol 9, Issue 2, April-June 2014*.
 187. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care-National Guideline Clearinghouse for COPD.
 188. Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 186:982-988.
 189. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 5. 2006; 367:1216.
 190. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155:179.
 191. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46s-53s.
 192. Monso E, Rosell A, Bonet G, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 13: 338-42.
 193. Fagon J, Chastre J, Trouille JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1004-8.
 194. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2103. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
 195. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2008; 359: 2355-65.
 196. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
 197. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c5462.
 198. Celi BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position Paper. *Eur Respir J* 2004;23:9.
 199. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Birel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013 Jun 5; 309 (21): 2223-31.
 200. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-505.
 201. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999; 116: 521-34.

202. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Non invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 33: 817-22.
203. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations chronic obstructive pulmonary disease Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185.
204. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345-55.
205. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1701-7.
206. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138:179-87.
207. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non invasive nasal ventilation in stable Hypercapnic COPD: a randomized controlled trial. *Thorax* 2009; 64:561-6.
208. Grivil JH, et Al. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853-5.
209. Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation-systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:241-51.
210. Grivil JH, Al-Rawas OA et Al. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998; 351:1853-5.
211. Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation-systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:241-51.
212. Cotton MM et Al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000; 55:902-6.
213. Hermiz O, et Al. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002; 325:938.
214. Man WD, et Al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomized controlled study. *BMJ* 2004; 329:1209.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F. +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5,
27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Pubblicato: marzo 2017.