Case report

Lo switch farmacologico come strategia terapeutica della BPCO

Nicola Scichilone
U.O. Malattie Apparato Respiratorio 2, DIBIMIS - Università di Palermo
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

Introduzione

Giuseppe, anni 72, si rivolge al suo medico curante perché da circa tre mesi ha notato una riduzione della tolleranza agli sforzi fisici, con limitazione delle attività quotidiane ricreative. Giuseppe vive solo da circa 10 anni, ovvero da quando la moglie è deceduta per un carcinoma del colon. È un ex-fumatore (circa 20 sig/die per 50 anni fino a due anni addietro), e attua un regime di vita particolarmente attivo (effettua lunghe passeggiate mattutine e gioca a tennis tutte le domeniche). Appare preoccupato per l'insorgenza di una sintomatologia dispnoica, che conferma presentarsi solo dopo sforzi fisici, come salire le scale o camminare in leggera salita.

In anamnesi da segnalare una familiarità per malattie cardiovascolari (una sorella deceduta per infarto del miocardio e due fratelli affetti da ipertensione arteriosa in trattamento). Giuseppe è in trattamento regolare con sartano e diuretico da 6 anni per ipertensione arteriosa e presenta una condizione nota di ipertrofia prostatica non trattata farmacologicamente.

In epoca imprecisata (diversi anni addietro) è stata posta diagnosi di bronchite cronica dal medico curante dopo un episodio influenzale seguito da tosse cronica produttiva di espettorato mucoso per diverse settimane. Da allora riferisce saltuariamente, soprattutto nei mesi invernali, comparsa di tosse produttiva che si protrae per settimane, sensazione di costrizione toracica e facile faticabilità, con ricorso a terapia aerosolica e antibiotica senza consultare il medico, e apparente risoluzione dei sintomi respiratori. Non ha mai effettuato una valutazione funzionale respiratoria completa. In seguito alla diagnosi di bronchite cronica, il medico curante aveva indicato una terapia inalatoria di associazione broncodilatatore e corticosteroide (salmeterolo/fluticasone), che il paziente aveva eseguito in maniera discontinua e per un breve periodo, senza peraltro motivare le ragioni che lo avevano indotto a tale atteggiamento nei confronti della terapia prescritta. Nell'ultimo anno, Giuseppe ha arbitrariamente assunto salmeterolo/fluticasone in polvere per inalazione nei periodi di "malessere respiratorio".

Va segnalato inoltre il frequente utilizzo di antidolorifici per dolori al cingolo scapolare che si presentano con una certa regolarità senza apparente causa scatenante. Non riferisce alterazioni dell'alvo o dell'appetito, ma segnala tuttavia un dimagrimento di circa 5 kg negli ultimi tre mesi. Lamenta inoltre sonno non ristoratore, frequentemente interrotto per apparente insonnia, e difficoltà di concentrazione durante lo svolgimento delle normali attività quotidiane. Nega allergie o reazioni a farmaci.

Presentazione clinica

Giuseppe ha un aspetto longilineo. Mostra un atteggiamento ansioso, che si accentua quando descrive i sintomi che lo affliggono. Appare eupnoico a riposo, e presenta un leggero tremore delle mani.

Assenza di edemi declivi. Addome trattabile, non dolente alla palpazione superficiale e profonda. Frequenza respiratoria: 22 atti/min. Frequenza cardiaca: 80 batt/min. Pressione arteriosa: 160/95 mmHg. SpO_2 in aria ambiente: 96%. Esame obiettivo toracico: iperfonesi plessica con limitata escursione dei due emidiaframmi. Reperto rantolare a piccole e medie bolle, prevalente alla base di sinistra, variabile sotto tosse. Sibili inespiratori con prolungamento della fase espiratoria. Suoni cardiaci ovattati, ma con ritmo regolare.

Alla luce del quadro clinico e dell'esame obiettivo, il medico curante prescrive una serie di esami ematochimici di primo livello e la ricerca di sangue occulto nelle feci nel sospetto di anemia che possa spiegare la ridotta tolleranza agli sforzi fisici e alla luce del dimagrimento inspiegabile.

Il paziente torna dal curante dopo sette giorni esibendo gli esami richiesti, che risultano nella norma (Figura 1). Per il persistere della sintomatologia dispnoica da sforzo viene richiesto un consulto cardiologico con ECG, che mostra una tachicardia sinusale, una deviazione assiale destra, un blocco di branca destro e bassi voltaggi (Figura 2).

Il cardiologo esclude tuttavia che tale sintomatologia possa riferirsi in prima ipotesi a cause cardiache e propone una valutazione funzionale respiratoria.
A distanza di alcuni giorni, Giuseppe torna dal suo medico curante esibendo un esame spirometrico che evidenzia

Riferimento	Risposta (Referto del Laboratorio)
Glicemia	78 mg/dL
RBC	5.120.000
WBC	11.500
Piastrine	395.000
Hb	15.4
Hct	46%
Azotemia	29 mg/dL
Creatininemia	0.9 mg/dL
Bilirubina tot	0.9 mg/dL
AST/ALT	22/32 U/L
Na+	146 mEq/L
K+	3.9 mEq/L
Negativa la ricerca di sangue occulto nelle feci.	

FIG.1. Esami ematochimici

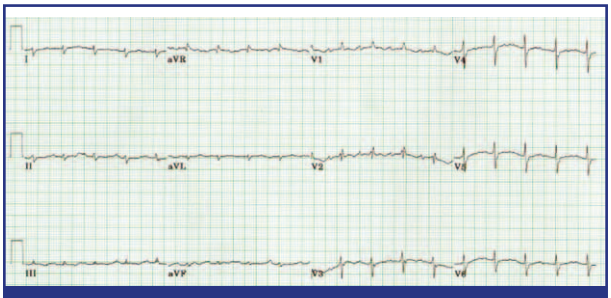


FIG.2. ECG

un deficit ostruttivo di entità moderata (FEV_1/VC: 80% del predetto, equivalente a <88% del predetto, LLN; FEV_1: 68% del predetto) [1], senza miglioramento funzionale documentabile dopo assunzione estemporanea di broncodilatatore short-acting (assenza di significativa reversibilità).
Il medico curante sospetta una condizione di BPCO e raccomanda a Giuseppe l'utilizzo regolare (mattina e sera) del diskus (salmeterolo/fluticasone 50/500).

Approfondimento

Il curante si trova di fronte un individuo con storia di esposizione al fumo di sigaretta, sintomatologia dispnoica ingravescente, episodi bronchitici in anamnesi, e riscontro di ostruzione bronchiale non reversibile. Appare pertanto lecito ipotizzare una diagnosi di BPCO. Ragionevolmente possono essere escluse condizioni di scompenso cardiaco congestizio, sindrome paraneoplastica, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. Il medico curante è consapevole che la terapia inalatoria di associazione non è raccomandata dalle linee guida GOLD nei casi di ostruzione moderata [2], ma ritiene comunque che lo steroide possa migliorare la dispnea.

Storia clinica

Rasserenato dal fatto che adesso ha una cura per la sua condizione, Giuseppe torna a controllo ambulatoriale dopo un mese. Riferisce tuttavia che i sintomi respiratori sono pressocchè immodificati. A specifica domanda del medico curante, ammette di aver assunto il farmaco in maniera discontinua per "mancanza di tempo" o per "dimenticanza", e promette che da adesso eseguirà la terapia inalatoria regolarmente.
Trascorsi tre mesi, Giuseppe torna nuovamente a controllo ambulatoriale. Riferisce modesto miglioramento soggettivo, ma persiste la dispnea da sforzi moderati. Conferma di avere assunto il farmaco inalatorio regolarmente. Il medico curante, sconfortato dal mancato miglioramento sintomatologico, decide di richiedere un parere specialistico pneumologico.
Su indicazione dello pneumologo, il paziente esegue prove funzionali respiratorie complete:
La **spirometria globale** conferma la presenza di sindrome disventilatoria ostruttiva di grado moderato: FEV_1/VC: 79% del predetto (<88% del predetto, LLN); FEV_1: 66% del predetto, con quota di iperinsufflazione polmonare (RV: 135% del predetto, FRC: 128% del predetto).
Si conferma l'assenza di reversibilità dopo broncodilatatore estemporaneo (+5% del FEV_1) [3]. Il **test di diffusione al CO** evidenzia un modesto deficit del transfer gassoso per il CO (DL_{CO}: 75% del predetto) [4].
Il paziente esegue anche il **test del cammino dei 6 minuti** [5] con una distanza totale percorsa pari a 230 metri, che equivale ad una riduzione della performance fisica di grado

medio. Infine, le risposte alla somministrazione della scala di dispnea della Medical Research Council (MRC) e del COPD Assessment Questionnaire (CAT) sono presentate in Figura 3a e 3b. In accordo alle nuove linee guida GOLD, a Giuseppe viene attribuita la classe di rischio B (Stadio GOLD II, non riacutizzazioni, sintomatologia presente) (Figura 4) [2].

Sulla scorta dei nuovi elementi funzionali (iperinsufflazione polmonare), il medico curante d'accordo con il collega pneumologo sospende la terapia inalatoria di associazione e prescrive indacaterolo a basso dosaggio in monosomministrazione giornaliera, spiegando al paziente il corretto utilizzo del dispositivo di erogazione.

0	*Dispnea solo per lavori molto faticosi.*
1	*Dispnea quando corro sul terreno pianeggiante o quando cammino in leggera salita.*
2	*Sul terreno pianeggiante cammino più piano delle persone della mia età o mi devo fermare per respirare quando cammino al mio proprio passo.*
(3)	*Mi devo fermare per respirare dopo una passeggiata, sul terreno pianeggiante, di circa 100 metri o dopo pochi minuti.*
4	*Ho troppo affanno per uscire di casa*

FIG.3a. Scala di MRC di dispnea

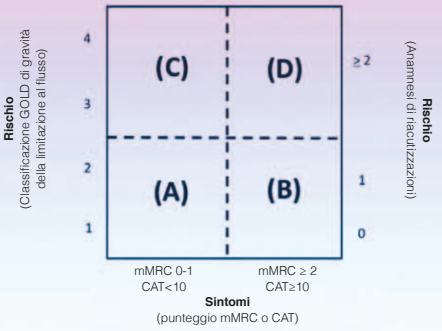
Approfondimento

I motivi che inducono il medico curante a modificare il proprio approccio terapeutico/gestionale del paziente si riferiscono ad un più completo inquadramento diagnostico, grazie all'ausilio delle prove di funzionalità respiratoria. Appare pertanto lecita una modificazione dell'attuale regime di trattamento ai fini di una migliore appropriatezza terapeutica. La scelta del broncodilatatore beta-adrenergico ultra long-acting va ricondotta all'indicazione posta dalle linee - guida GOLD per questo livello di gravità di

								PUNTEGGIO
Non tossisco mai	0	X	2	3	4	5	*Tossisco sempre*	1
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0	X	2	3	4	5	*Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)*	1
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	0	1	2	X	4	5	*Avverto una forte sensazione di costrizione al petto*	3
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	0	1	2	3	X	5	*Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato*	4
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	0	1	2	X	4	5	*Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa*	3
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0	1	X	3	4	5	*Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare*	2
Dormo profondamente	0	1	2	X	4	5	*Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare*	3
Ho molta energia	0	1	2	3	X	5	*Non ho nessuna energia*	4
							PUNTEGGIO TOTALE	21

Il logo COPD Assessment Test e CAT è un marchio registrato del gruppo di società GlaxoSmithKline.
© 2009 GlaxoSmithKline. Tutti i diritti riservati.

FIG.3b. CAT (COPD Assessment Test)



Paziente	Caratteristiche	Classificazione Spirometrica	Riacutizzazioni/ anno	mMRC	CAT
A	Basso rischio Sintomi lievi	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	**Basso rischio Sintomi gravi**	**GOLD 1-2**	**≤ 1**	**≥ 2**	**≥ 10**
C	Alto rischio Sintomi lievi	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Alto rischio Sintomi gravi	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

FIG.4. Classificazione di gravità della BPCO
(mod. da Global Iniative for Chonic Obstructive Lung Disease. http://www.goldcopd.org 2013[2])

malattia, al riscontro di uno stato di iperinsufflazione polmonare, nonché alla possibilità di migliorare l'aderenza alla terapia.

Follow Up 1

Il paziente torna a controllo specialistico dopo 3 mesi.
Riferisce miglioramento della tolleranza agli sforzi fisici, e di aver assunto il farmaco inalatorio regolarmente.
La somministrazione della MRC mostra un miglioramento della dispnea percepita (dispnea solo per lavori molto faticosi), e il test del cammino un miglioramento del grado di performance fisica (Distanza percorsa: 310 metri).
Su sollecitazione del medico curante Giuseppe esegue una valutazione dello stato depressivo mediante GDS (Geriatric depression Scale) [6] che mostra una condizione di depressione con punteggio pari a 9 (v.n. <5), ed una valutazione dello stato cognitivo mediante MMSE (Mini Mental State Examination) [7], che indica un alto tasso di dimenticanza.
Alla luce di questi riscontri, il paziente viene avviato ad un programma di riabilitazione respiratoria.

Approfondimento

Quali informazioni dalla storia clinica potevano far sospettare deficit cognitivi e/o affettivi? Certamente le informazioni cliniche recenti e la storia familiare.
Dal decesso della moglie Giuseppe viveva da solo. Aveva riferito un sonno non ristoratore e un dimagrimento inspiegabili, nonché difficoltà di concentrazione che potevano far sospettare uno stato depressivo latente.
Inoltre, Giuseppe aveva eseguito la terapia indicata in maniera discontinua e per un breve periodo, senza peraltro motivare tale comportamento.
Aveva ammesso di aver assunto il farmaco in maniera discontinua per "mancanza di tempo" o per "dimenticanza". Questi atteggiamenti potevano far sospettare deficit cognitivi e alterazioni del tono dell'umore.
Appare opportuno segnalare come la compromissione della performance fisica nonostante un quadro funzionale respiratorio stazionario imponga un approfondimento del grado di disabilità.
Poiché la disabilità influenza negativamente la qualità di vita, la valutazione multidimensionale della malattia dovrebbe includere la misura dello stato di salute generale.

Follow Up 2

A distanza di sei mesi dall'ultima visita, Giuseppe non ha sviluppato riacutizzazioni bronchiali.
Pratica regolarmente la terapia inalatoria con indacaterolo e si sottopone a cicli di riabilitazione respiratoria presso centro specialistico. I controlli spirometrici mostrano una stabilità del quadro funzionale, con scomparsa della quota di iperinsufflazione polmonare.
Riferisce una migliore tolleranza allo sforzo fisico che gli consente di frequentare luoghi pubblici e portare a termine la partita di tennis!

Approfondimento

Quali informazioni dalla storia clinica potevano far sospettare un quadro di iperinsufflazione polmonare? La dispnea ingravescente (ridotta tolleranza agli sforzi fisici per insorgenza di dispnea), l'iperfonesi plessica all'esame obiettivo del torace (iperfonesi plessica con limitata escursione dei due emidiaframmi), la mancata risposta alla terapia inalatoria di associazione (persistenza della dispnea da sforzi moderati nonostante l'assunzione regolare del farmaco inalatorio).

Messaggi conclusivi

1. L'iperinsufflazione polmonare è il principale meccanismo patogenetico della dispnea da sforzo e della limitazione funzionale.
2. Il corretto inquadramento clinico-funzionale può consentire un appropriato approccio terapeutico.
3. Lo switch farmacologico va incluso nelle strategie terapeutiche della BPCO.
4. La scarsa aderenza alla terapia inalatoria è una delle cause principali di mancato controllo della sintomatologia.
5. I disturbi cognitivi e affettivi sono strettamente correlati, e influenzano negativamente l'aderenza alla terapia.

Bibliografia

1. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. ATS/ERS Task Force. *General considerations for lung function testing.* Eur Respir J 2005; 26:153-61.
2. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD*. 2013. www.goldcopd.org
3. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *Standardisation of spirometry.* Eur Respir J 2005;26:319-338.
4. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. *Standardisation of the measurement of lung volumes*. Eur Respir J 2005; 26: 511-522.
5. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. *The six minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*. Can Med Assoc J 1985; 132:910–1023.
6. Brink T, Yesavage J, Lum O. *Screening tests for geriatric depression.* Clin Gerontol 1982; 1:37–49.
7. Folstein M, Folstein S, McHugh P. *"Mini mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* J Psychiatr Res 1975; 12:189–198.